

T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

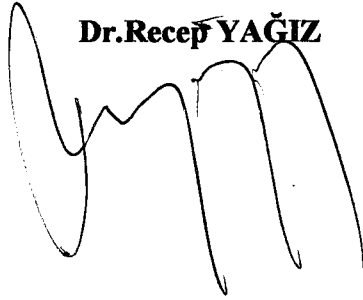
Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Ahmet R. KARASALİHOĞLU

86606

**STREPTOMİSİN OTOTOKSİSİTESİNİN
TRANSİENT EVOKED OTOAKUSTİK EMİSYON
(TEOAE) İLE MONİTORİZASYONU**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Recep YAĞIZ



86606

Edirne-1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmem için büyük emek harcayan ve tezimin her aşamasında en büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm çok değerli hocam Prof.Dr. Ahmet R. KARASALİHOĞLU'na;

Asistanlığım süresince her aşamada destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Doç.Dr. Muhsin KOTEN, Yrd.Doç.Dr. Mustafa Kemal ADALI ve Yrd.Doç.Dr. Cem UZUN'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım; Uz.Dr. Ayhan YILDIRIM, Uz.Dr. Oğuz B. ŞAHİN, Uz.Dr. Nezh KÜRKCÜ, Uz.Dr. Serhan ÖZEL, Dr. Abdullah TAŞ, Dr. Murat KÜÇÜKUĞURLUOĞLU, Dr. Fikri ÇİÇEK, Dr.Nurkan İNAN, Dr. Çetin YILDIRIM, Dr. Selis GÜVEN'e;

Tez çalışmam süresince odyolojik testlerin yapılmasında uzun bir emek harcayan Uz.Ody.Dr. İnci ADALI, Uz.Ody. Memduha DEVREN, Odyometrist Aygün DIĞIN, Odyometrist Erdoğan BULUT'a;

K.B.B Anabilim Dalı tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Kulak Anatomisi.....	3
İşitme Fizyolojisi.....	9
Otoakustik Emisyonlar.....	13
Ototoksisite.....	16
Ototoksisitenin Odyolojik Monitorizasyonu.....	23
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	24
BULGULAR.....	26
ŞEKİL VE TABLO.....	29
TARTIŞMA.....	34
SONUÇLAR.....	37
ÖZET(Türkçe ve İngilizce).....	38
KAYNAKLAR.....	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Aminoglikozid antibiyotikler bir çok bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır(1). Aminoglikozidler ile tedaviye ototoksisite ve nefrotoksisite gibi majör yan etkiler sıklıkla eşlik eder(2). Nefrotoksisite ve ototoksisite gibi toksik yan etki insidansının yüksekliği hekim için sürekli bir endişedir(1). Bu etkilerin erken tespit edilmesi ile tedavi planı değiştirilebilir. Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisite, tedavi süresi ve serum seviyeleri ile paralellik gösterse de, ototoksisite için bilinen böyle bir belirleyici yoktur(2). Klinik olarak ototoksisite, serum ilaç seviyeleri ile paralellik göstermez. Dizziness, tinnitus ve işitme kaybı gibi subjektif semptomlarla karakterizedir. Morfolojik olarak aminoglikozidler öncelikle kokleanın bazal parçasındaki duysal epiteli tahrip eder. Özellikle hassas olan dış saçlı hücrelerdir. Hayvan çalışmalarında bu etki için belirli bir reversibilite tarif edilmişse de, insanlarda aminoglikozidlere bağlı ototoksisite kalıcı iç kulak fonksiyon kaybı ile sonuçlanır(2). Bu nedenle ototoksik etkilerin erken saptanması önemlidir. İdeal olarak, koklear hasarı saptamada kullanılan metodlar sensitif olduğu kadar spesifik de olmalıdır. Otoakustik emisyonlar bu kriterleri sağlamakta olup, koklear fonksiyonu non-invasiv ve objektif bir şekilde test etmede bir araç olarak önerilir(3).

Transient evoked otoakustik emisyon(TEOAE)'ların oluşum mekanizması ve yeri hala bir çok araştırmanın konusu olmasına rağmen, dış saçlı hücrelerin durumunu yansıttığı kabul edilir(2).

TEOE'ların, dış saçlı hücre fonksiyon değişikliklerinin monitorizasyonunda elektrokokleografi(ECoG), beyin sapı odyometri(ABR) veya konvansiyonel

odyometri gibi diğer metodlarla karşılaştırıldığında en sensitif araçlardan olduğu gösterilmiştir(2). TEOAE'lar ile monitorizasyon, aminoglikozidlere bağlı ototoksisitenin erken saptanması ve önlenmesi için bir metod olarak önerilir(2).

Bu çalışmanın amacı, aminoglikozid grubu antibiyotiklerden olan streptomisin'in majör yan etkilerinden biri olan ototoksisitenin transient evoked otoakustik emisyon ile monitorizasyonunu ve konvansiyonel odyometri ile karşılaştırmasını araştırmaktır. Bu amaçla bu prospektif çalışma planlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

KULAK ANATOMİSİ:

Kulak, her biri farklı yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahip, üç kısımdan oluşur:(4).

a-Dış kulak, b-Orta kulak, c-İç kulak

Dış kulak (Auris externa):

Kulak kepçesi (*Auricula*) ve dış kulak yolu (*Meatus acusticus externus*) olmak üzere iki kısımdan oluşur(5).

Kulak kepçesi (*Auricula*); başın yan tarafında yaprak şeklinde bir çıkıntıdan ibarettir(6). Deri ve perikondrium ile örtülü ince elastik bir kıkırdaktan meydana gelmiştir. Kulak kepçesi başa, deri, dış kulak yolu kıkırdağı, kas ve bağlarla yapışır(4,6,7). Kulak kepçesinin ön yüzünün duyarlılığını V. kraniyal sinirin aurikulotemporal dalı sağlar. Ayrıca VII. kraniyal sinirin dalları Ramsay Hunt bölgesi “konka, heliksin bir bölümü, kulak arkasının alt kısmı ve kavum konka ” adı verilen kısma hissi lifler vermektedir. Servikal ikinci ve üçüncü sinirler ise kulak kepçesinin büyük bir bölgesinin hissiyetini verirler(6). Kulak kepçesinin arterleri; A.temporalis süperficialis ile A.occipitalis posterior’dan gelir. Venler arterleri izler. Lenfatikler preauricular, retroauricular ve infraauricular lenf düğümlerine dökülür(4-6).

Dış kulak yolu (*meatus acusticus externus*); konkadan kulak zarına kadar olan uzunluğu içine alır(6,7). Hafif “S” şeklinde oblik yerleşim gösteren dış kulak yolunun arka-üst duvar uzunluğu 25 mm iken, ön-alt duvar 31 mm’dir(4,6). Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmını fibroelastik bir kıkırdak yapı oluşturur, 2/3 iç kısmı

ise kemiksel yapıdadır (4,5,7,8). Kıkırdak parça dış yanda ve arkada, kemik kısım iç yanda ve önde bulunur(5,6). Dış kulak yolu kıkırdak kısmını örten deride ter, yağ ve serümen bezleri vardır. Kemik kısmını örten deri ise oldukça ince olup hemen periostun üzerini örter ve kıl, yağ ve serümen bezleri içermez(5,6,8-10). Dış kulak yolu kıkırdağı arka-üst duvarı açık bir boru şeklindedir(5,7). Yine kıkırdak bölümün ön duvarında iki adet santorini fissürleri bulunur(4,5,7). Kemik kısmın antero-inferior bölümünde Huschke deliği yer alır(5).

Dış kulak yolu arterleri a.auricularis posterior, a.temporalis süperficialis ve a.auricularis profunda'dır. Venöz drenaj maxiller ve external juguler venler ile plexus pterygoideus'a olur. Lenfatikler, anterior, posterior ve inferior auriculer nodlardır. Duysal inervasyon inferior ve posterior bölümlerinde n.vagusun auriculer dalı(Arnold's), anterior ve süperior bölümlerinde ise n.mandibularisin auriculo-temporal dalı ile olur(4).

Orta kulak (Auris media):

Kulak zarı ile kemik labirent arasında bulunan ve müköz membranla örtülü bir alandır. Vertikal ve anterosüperior çapları 15 mm, mediolateral derinliği üstte 6 mm iken umbo seviyesinde 2 mm'ye iner(4).

Orta kulak boşluğu (cavum tympani) önde tuba auditiva (eustachii) ile nazofarenkse açılmakta, arkada aditus ad antrum yolu ile mastoid antrum ve hücreleriyle devam etmektedir. Orta kulak boşluğu topografik olarak kulak zarına göre üç kısma ayrılır. Mezotympanum kulak zarı düzeyine rastlayan, epitympanum kulak zarının üstünde kalan ve hypotympanum ise kulak zarının altında kalan orta kulak boşluğu bölümüdür(5,6).

Orta kulak boşluğunun 6 duvarı vardır(4-6,10,11).

1-Üst duvar (tegmen tympani): Bu duvar epitympanumun tavanını oluşturur. Timpanik kaviteyi orta kraniyal fossadan ayırır.

2-Alt duvar: Hypotympanumun döşemesini oluşturan alt duvar, bulbus vena juguli ile komşudur.

3-İç duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayırır. İç duvarda epitympanum kısmında horizontal ve vertikal semisirküler kanal ile fasyal sinirin geçtiği Fallop kanalı vardır. Mezotympanumdaki iç duvarda ise fasyal sinirin hemen altından başlayan ve kokleanın birinci turuna rastlayan promontorium ve labirent pencereleri bulunur.

Promontoriumun arka-üst tarafında oval pencere (*fossula fenestra vestibuli*), arka-alt tarafında yuvarlak pencere (*fossula fenestra cochlea*) bulunur. Oval pencere stapes kemiği tabanı (*footplate*) ile, yuvarlak pencere ise ikinci kulak zarı (*membrana tympani secundaria*) adını alan bir zarla örtülüdür. Promontoriumun orta kısmının yüzeyinde damar ve sinirlerden oluşmuş bir ağ (*plexus tympanicus*) bulunur.

4-Ön duvar: Postero-inferiorunda *canalis caroticus*'un dikine parçası, üstte *tensor tympani* kasını içerisinde barındıran yarım kemik kanal ve hemen altında ise Eustachi tübünün timpanik orifisi bulunur.

5-Arka duvar: Orta kulak ile mastoid boşluk arasındaki duvardır. Arka duvarın üst parçası *aditus ad antrum* yapar. *Aditus*un altında oval pencere karşısında piramidal çıkıntı (*eminantia pyramidalis*) yer alır. *Eminentia pyramidalis* içinde *m.stapedius* bulunur. *Eminentia pyramidalis*, fasyal sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösterir. Piramidal eminensin lateralinden korda timpani orta kulak boşluğuna girer. Piramidal eminens ile korda timpani arasında oldukça önemli bir çukurluk olan "facial recess" vardır. Piramidal eminensin medialinde sinüs timpani adlı bir boşluk bulunur. Fasyal resesin arka üstünü sınırlayan *fossa incudis* içerisinde *incus*un kısa kolu yer alır.

6-Dış duvar: *Cavum tympani* dış duvarını, kulak zarı (*membrana tympani*) ile *scutum* yapar. *Scutum*, *epitimpanum*da *insisura tympanikus* üstten kapatan skuamöz kemiğin uzantısıdır. Kulak zarı timpanal kemiğin *sulkus tympanikus* içine Gerlach halkası adı verilen *annulus fibrosis* ile tespit edilmiştir(4,6,10,11). *Annulus* üstte tam değildir. Anterior ve posterior malleolar ligamanlarla devam eder. Kulak zarının bu ligamanların üstünde kalan gevşek kısmına *pars flaccida* (*schrapnell* zar), alttaki gergin kısmına da *pars tensa* adı verilir(5-7). Kulak zarı eliptik yapıda, yarı geçirgen ve sedef renklidir. Vertikal uzunluğu, 9-10 mm, horizontal uzunluğu ise 8-9 mm'dir(4-7,9). Kulak zarının *pars tensa* parçasında, ortada yukarıdan aşağıya doğru uzanan *malleus*un kulak zarı içerisinde yer alan parçası olan *manubrium mallei* bulunur. *Manubrium mallei*nin bitimindeki nokta şeklindeki görüntüye *umbo* denir. Kulak zarının *pars tensa* bölümü üç tabakadan yapılmıştır. Dışta dış kulak yolu derisi, iç yüzde orta kulak mukozası ve bunların arasında da fibröz tabaka vardır(4-6,10). Kulak zarının *pars flaccida* bölümünde fibröz tabaka yoktur(5,6).

Orta kulak boşluğunda kulak zarı ile iç kulak arasında yer alan üç tane hareketli küçük kemikçik vardır: *Malleus*, *incus* ve *stapes*(4-7,10). Kemikçikler

manubrium mallei aracılığıyla kulak zarına ve ligamentum annulare ile oval pencereye bağlanmışlardır. Kemikçikler arasında incudo-malleolar ve incudo-stapedial olmak üzere iki eklem vardır. Ayrıca, kemikçikleri orta kulak duvarlarına bağlayan iki kas ve dört ligament bulunur. Dört bağdan üçü malleusa aittir. İncusun ise tek bağı vardır. Kemikçiklere yapışan kaslar m.tensor tympani ve m.stapedius'tur(6,10).

Orta kulağın kanlanması hem internal hem de external carotis'ten sağlanır. Kulak zarı, malleus, incus ve kavitenin ön bölümüne internal maxiller arter'in dalı olan anterior tympanic arter, arka bölgeye ve mastoid hava hücrelerine posterior auricular arterden gelen styломastoid arter gelir. İnternal carotis arterin bir dalı olan caroticotympanic dal ön duvarın, middle meningeal arterden ayrılan superficial petrosal arterde fasiyal sinirin kanlanmasını sağlar. Superficial temporal arter styломastoid arter ile bir pleksus oluşturarak incudo-stapedial eklem gider(4). Venöz drenaj süperior petrosal sinüs ve pterygoid plexus iledir. Sempatik ve duyu sinirleri n.glossofaringeus'un dalı n.tympanicus ve n.caroticotympanicus'dur(4,5).

İç Kulak (Auris interna):

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiştir(4-6). Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, aquaductus cochlea ve vestibüli yoluyla kafa içine bağlantılıdır(5,6). İç kulak, kemik (periotik) ve zar (otik) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur(5,6,11).

Kemik labirent; Vestibül, semisirküler kanallar ve koklea'dan oluşur (5,6,10,11). Vestibül 4 mm çapında irregüler oval bir boşluktur. Timpanik kavitenin medialinde yer alır. Fossula fenestra cochlea ve fossula fenestra vestibüli aracılığı ile timpanik kaviteyle iletişim kurar(4).

Vestibülün arka ve yukarısında üç semisirküler kanal (süperior, posterior, lateral) yerleşmiştir. Her biri yaklaşık 2/3'lik bir daire oluşturur. Her bir kanalın bir ucunda ampulla olarak adlandırılan ve vestibüler duyu epiteli içeren genişlemeler mevcuttur(11).

Kemik koklea, vestibülün antero-inferior tarafında bulunur. Koklea, taban çapı 9 mm, yüksekliği 5 mm olan koniye benzer bir yapıdır. Koklea modiulus olarak bilinen santral bir aks etrafında yaklaşık 2.5 dönüş yapar. Modiulus içerisinde koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin koklear dalı yer alır. Koklear

kanal modiulus etrafında dönen kemik spiral lamina ile bölünerek scala tympani ve scala vestibüli oluşur(4). Scala vestibüli oval pencere membranında başlar ve koklear apekse uzanır. Scala tympani bazalde uzanır ve yuvarlak pencere membranında sonlanır. Bu iki bölüm perilenf içerir ve kokleanın apeksinde helicotrema aracılığı ile birleşir(5,11-13).

Membranöz labirent; Pars superior (vestibüler labirent), endolenfatik saccus ve ductus, pars inferior (koklea)'dan oluşur(5,12). Zar labirent şekil bakımından kendisini her taraftan saran kemik labirenti aynen taklit eder. Yalnız kemik labirente oranla daha küçüktür (5,6). Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder(6). Zar ve kemik labirent arasında kalan aralıklar perilenf ile dolmuştur(5,6).

Pars superior (vestibüler labirent); Sacculus, utriculus ve semisirküler kanalları kapsar(5,12). Utrikül ve sakkül kemik labirentin vestibül kısmı içinde bulunan ve her biri macula adıyla anılan nöro-epitelyal plağa sahip organlardır(4,5,10,12).

Utrikül ve sakkül'den çıkan kanallar (ductus utricularis ve ductus saccularis) Y harfi şeklinde birbirleriyle birleşip ductus endolymphaticus'u oluştururlar. Bu kanalda saccus endolymphaticus'ta sonlanır(5,10,12).

Pars inferior (koklea); Kemik kokleanın transvers kesitinde üç kompartman vardır. Bu bölmeler yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla scala vestibüli, sacala media ve scala tympani'dir(5,12).

Ductus cochlearis (scala media); Membranöz labirentin bu parçası kemik kokleanın spiral kanalını tüm uzunluğunca takip eder. Vestibülün koklear recess'inden koklea apeksine kadar uzanır(4). Ductus cochlearis üçgen biçimindedir. Duktusun tabanını kemik spiral lamina ve baziler membran, lateral duvarını spiral ligament üzerinde bulunan stria vascularis, üst duvarını Reissner's membranı oluşturur(4-6,10,11,13). Reissner's membranı, içte spiral limbusun modiolar tarafına, dışta ise stria vascularis'in üst köşesindeki spiral ligamana bağlıdır. Scala media ve scala vestibüliyi birbirinden ayırır(6,13). Baziler membran, kemik spiral laminanın lateral kenarından spiral ligaman içine kadar uzanır. İnsanda spiral uzunluğu yaklaşık 31.5 mm'dir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Kalınlığı pars arcuata ve pars pectinata diye iki tabakadan oluşur. Baziler membranın uzunluğu boyunca, kalınlığı ve genişliğindeki değişiklikler membranın frekans spesifik maksimum vibrasyonlar ve travelling wave

oluşumundan sorumludur(6,13). Baziler membranın dış tarafında Claudius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bundan sonra ise Corti organı başlar(6).

Corti organı:

Baziler membran üzerinde yerleşmiş ses enerjisine hassas duyuşal reseptörler ve destek hücreleri corti organını oluşturur(4). Corti organı birçok yapıdan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru; Hensen hücreleri, dış corti tüneli, dış saçlı hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış sütun (pillar) hücreleri, iç saçlı hücreler, iç parmaksı hücreler ve iç sınır hücreleri şeklinde sıralanır. Retiküler lamina denilen sert tabaka corti organı destek hücrelerinin apikal uzantıları ve duyu hücrelerinden oluşur(6,10,13). Corti organı'nın destek hücreleri içinde Hensen hücreleri, Deiters hücreleri ve pillar hücreleri bulunur(6,11,13). Corti organı'nın duyu hücreleri, tek sıra iç saçlı hücreler ve 3 ila 5 sıra halindeki dış saçlı hücrelerden meydana gelir. Hem iç hem de dış saçlı hücrelerin apikal kısmında sterosilyalar bulunur(4,11-13). Sterosilya aktinden yapılmış bir borudur ve cuticular plate içine girmiştir. Sterosilyaların uzunlukları bazal turdan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru uzunlukları artar. Dış saçlı hücre sterosilyaları V yada W şeklinde dizili olup, her bir hücrede 6 veya 7 dizi sterosilya vardır. Dış saçlı hücrelerin en uzun sterosilyaları tectorial membranın alt yüzüne bağlanır. İç saçlı hücre sterosilyaları, 3 yada 4 sterosilya dizisiyle hafifçe eğilmiş bir demet oluştururlar. Tectorial membranla doğrudan ilişki kurmazlar(6,11,13).

Dış saçlı hücreler, silindirik yapıdadır. İnsanda yaklaşık 13400 dış saçlı hücre vardır(6,11,13). İç saçlı hücrelerin sayıları 3500'dür(4,10,11). Dış ve iç saçlı hücreler mekanik(akustik) enerjinin, elektriksel(nöral) enerjiye transdüksiyonunda majör rol oynar. Her iki hücre morfolojik olarak ve nöral inervasyon yönünden belirgin farklılık gösterir(6,8). İç ve dış saçlı hücreler hem afferent hem de efferent sinir lifleri alırlar. Afferent sinir liflerinin %90-95'i iç saçlı hücrelerle sinaps yapar. Bunlar TipI nöron olarak adlandırılır. Her bir iç saçlı hücre yaklaşık 15-20 TipI nöron tarafından inerve edilir. Dış saçlı hücreler geri kalan %5-10 tarafından inerve edilir. Bunlara da TipII nöron denir. Her bir TipII nöron yaklaşık 10 dış saçlı hücreyi inerve eder. TipI'ler myelinli liflerdir. TipII nöronlar ise myelinsizdirler. TipI myelinli lifler bipolardır. Spiral ganliondaki hücrelerden çıkan dendritleri, iç saçlı hücrelere giderken aksonlar superior olivary complex'e ulaşırlar. TipII nöronlar ise monopolar liflerdir(4,6,8,13). Kokleanın afferent inervasyon paternine

ek olarak, ipsi ve kontralateral süperior olivary complex'den kaynaklanan yaklaşık 1800 efferent lif kokleaya ulaşır(6,8). İç ve dış saçlı hücreleri inerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmiştir. Myelinli afferent ve efferent sinir lifleri lamina spiralis ossea'yı radyal biçimde geçerler ve spiral laminayı terkederken myelin kılıflarını kaybederler. Kemikteki habenula perforata denilen deliklerden çıkarak corti organına girerler(4,6,13).

İç kulağın kan akımını a.auditiva interna (labirentin arter) sağlar. Labirentin arter genellikle anterior inferior cerebellar arter'den kaynaklanır. Ancak, direkt olarak basiler arterden hatta vertebral arterlerden kaynaklanabilir (5,9,11,12). İç kulak yoluna girdikten sonra anterior vestibüler arter ve common cochlear arterlere ayrılır. Common cochlear arter, cochlear arter ve vestibulocochlear arterlere ayrılır. Anterior vestibüler arter, vestibüler sinir, utrikül ve semisirküler kanalların bir kısmını besler. Vestibulocochlear arter; saccul, semisirküler kanalların büyük kısmı ve kokleanın bazal kıvrımını besler. Cochlear arterde kokleanın kalan kısmını besler(11).

İŞİTME FİZYOLOJİSİ:

Auriculanın topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliklere uğradıktan sonra, aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip burada ses halinde algılanması olayına işitme denilir(5). İşitme sistemi (**auditory system**) geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır(6).

İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden corti organına iletilmesi gerekir (=“**iletim-conduction**”). Corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylar ile sinir enerjisi haline dönüştürülür (=“**dönüşüm-transdüksiyon**”). İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektrikli akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre corti organında kodlanmış olur (=“**neural coding-relay**”). Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür (=“**cognition-association**”).

Ses dalgasının corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır(6).

Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve yönlendirmeye yarar. Boynuza benzeyen konka ise bir megafon görevi yapar ve ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır. Dış kulak yolu ses dalgalarını sadece yönlendirmez aynı zamanda şiddetlendirir(6). Dış kulak yolunun girişi ve kanalın kendisi akustik rezonatör gibi rol oynar ve sonuçta kulak zarındaki ses basıncını etkiler(14). Ses dalgalarının atmosferdeki yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda 1000-8000 frekanslarında ses şiddetinin arttığı saptanmıştır(6,14). Bu şiddet artışı 3500-4000 frekansı çevresinde en yüksek değerine erişmektedir(6,8,14). 3500 frekansındaki ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık olarak 15-20 dB kuvvetlenmektedir(6,8).

Orta kulak ses enerjisini dış kulak yolundaki hava ortamından kokleadaki sıvıya iletim rolünü üstlenir(8,14). Ses dalgaları ortam değiştirirken hava ve perilemf arasındaki rezistans farkından dolayı yaklaşık 30 dB'lik bir kayba uğrar. Orta kulağın görevi ortam değiştirmekten meydana gelen bu kaybı karşılamak yani sesin şiddetini 30 dB arttırmaktır(6). Orta kulak burada transduser gibi rol oynayarak impedans adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen akustik enerji amplifiye olur(14,15).

Orta kulak sesin şiddetini üç mekanizma ile artırır(6).

- Kulak zarının tahtarevalli yükseltici etkisi (catenary lever).
- Kemikçik sisteminin yükseltici etkisi (ossiküler lever).
- Kulak zarı ve stapes yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (hidrolik lever).

Kulak zarı ses alıcısı ve transformatörüdür. Kulak zarının titreşim bakımından iki sabit noktası vardır: Kemik anulus ve manubrium mallei. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez. Ancak ince olan orta kısımda titreşir. Bu şekilde ses enerjisi kısmen hareketli manubriumu büyüterek geçer. Buna "catenary lever" denilmektedir. Sonuçta dış kulak yolundan kulak zarına gelen ses enerjisi kemikçik sistemine amplifiye edilerek ulaştırılır(6).

Kemikçik zincirinin manivelası malleus başı ile lentiküler çıkıntı arasındadır. Bu sistemin yükseltici etkisi umbo ve proc. brevis arasındaki doğru ile incusun uzun kolunun birbirine oranından ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde kemikçik sisteminin yükseltici etkisi 1.3/1 olarak hesaplanmıştır(5,6,8).

Orta kulağın amplifikatör etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından kaynaklanmaktadır (6,14). Kulak zarının titreşen bölümünün yüzölçümü ve oval pencere yüzölçümü arasındaki oran $17/1$ 'dir. Bu da yaklaşık 25dB'lik artışa neden olur(5).

Orta kulak kaslarının ses iletimini etkilediği aşıkardır, ancak hala bu etkinin derecesi ve ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir(8). M.stapedius ve m.tensor tympani kaslarının kontraksiyonu şiddetli sesleri söndürme (attenuation) etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir(8,14).

Orta kulak genel olarak bakıldığında sesleri iç kulağa geçiren pasif bir mekanik sistemdir. Orta kulak mekanik bakımdan lineer özelliklere sahiptir. Yani sesin şiddeti yükselince iç kulağa iletilen enerji miktarı da yükselir. Orta kulağın bu görevine orta kulağın transfer fonksiyonu adı verilir. Alçak frekanslar için lineer özellikler değişmese bile yüksek frekanslarda kulak zarı titreşimleri düzensiz bir hal alır ve şiddet yükselmesi ile paralel olmayan bir enerji iç kulağa iletilir(6,8,14).

Kemikçik zinciri ile iletilen ses kokleadaki iç kulak sıvısına oval pencere yoluyla girer. Normal koşullarda, kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi, hem hızlı hem de yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden fazladır. Pencereye ulaşan iki ayrı ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu faz farkı sonucu, ses dalgalarının perilenf geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir(5,6). Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete gezinen dalga (traveling wave) adını vermiştir. Bazal turda baziler membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeniyle ses dalgası bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir noktada, baziler membran amplitüdlерinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziler membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde baziler membran amplitüdleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye erişir(5,6,8,14). Bu yüzden yüksek frekanslı seslerde gezinen dalga bazal turda kalır, fakat alçak frekanslı seslerde ise bazal turdan başlayarak apikal tura kadar

devam eder(6,8). Orta kulaktaki lineer özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri non-lineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir. Baziler membran hareketleri titreşim hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim hareketlerinin amplitüdüleri arttıkça baziler membran amplitüdüleri de artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Her titreşim hareketinin en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o titreşim hareketinin karakteristik frekansı yada “best frequency” adı verilir. Bu baziler membran amplitüdüleri içinde geçerlidir(6,8,14).

Corti organının iç ve dış titreşim tüylü hücreleri mekanik(akustik) enerjinin elektriksel(nöral) enerjiye transdüksiyonunda majör bir rol oynar. Transdüksiyon olayının meydana gelişinde titreşim tüyü ve stereosilia kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları vardır. Bu kanallar stereosilyaların hareketleri ile açılır veya kapanırlar. Baziler membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır yada kapanırlar. Endolenfte +80 mv'luk bir endolenfatik potansiyel(EP) vardır. Buna karşılık titreşim tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titreşim tüylü hücrelerde -45mv, dış titreşim tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K^+ iyonları akımı ortaya çıkar ve bir takım kimyasal transmitterler aracılığı ile K^+ akımı bir elektriki polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta, baziler membran hareketleri, elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan afferent sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sinir lifleri ilgili oldukları titreşim tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Karakteristik frekans ve nonlineer özellikler, aynen sinir liflerinde de görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında kodlanmış olur(6,8,15). Bu enerji de sinir impulsları doğurarak sesin VIII. sinir lifleriyle merkeze iletilmesine sebep olur. Ses uyarınları taşıdıkları frekanslara göre beyinde değişik yerlerde sonlanır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde ve düşük tonlar ise yüzeylelerinde sonlanır. Sesler kortekse eriştiği zaman orada önceki ses deneyimlerine göre tanınır, diğer deyişle bellek merkezi bunu anımsar(5).

OTOAKUSTİK EMİSYONLAR (OAE):

Otoakustik emisyonlar iç kulak tarafından üretilen çok düşük amplitüdü ses dalgalarıdır. Koklea tarafından üretilmiş seslerin varlığını ve bu seslerin dış kulak yolundan ölçülebildiğini David Kemp 1978 yılında göstermiştir(16). Aslında kokleanın sadece ses algılamadığı, aynı zamanda aktif bir feedback mekanizmasına da sahip olduğu 1948 yılında Gold tarafından ileri sürülmüştür(17).

Son dönemde memeli içkulağının biyofiziğini anlamakta dramatik değişiklikler olmuştur. Mekanik ses vibrasyonlarını nöral enerjiye çeviren kokleanın pasif organ kavramı yerini dış saçlı hücrelerin mükemmel elektromotilite kapasitesine sahip bulunduğu bulguların keşfedilmesi ile yeni hipotezlerle terk etmiştir(18,19). Elektromotilite kokleanın ses üretme kabiliyetinden sorumlu olarak görülmektedir(16,18,19). OAE'lar prenöral bir olay olup, stapes tabanı ile afferent koklear sinir liflerinin sinapları arasında meydana gelir(20). OAE üretiminin gerçek biyolojik temeli bilinmemesine rağmen, genel olarak dış saç hücrelerinin yaptığı hareketlerin mekanik bir enerji oluşturduğu ve bu enerjinin orta kulağın vibratuar cevapları ile akustik enerjiye dönüştürüldüğü kabul edilir(21). OAE ölçümü hastanın aktif katılımını gerektirmeyen, ağrısız, noninvaziv ve objektif bir testtir(20,22).

OAE testinin avantajları şunlardır :

1. İnvaziv olmayan ağrısız bir yöntemdir. Anestezi gerektirmez.
2. Hastanın genel durumundan bağımsız olup çevresel faktörlerden etkilenmez. Çocuk ve mental retarde hastalara rahatlıkla uygulanabilir.
3. Objektif bir test yöntemi olduğundan güvenilirliği yüksektir.
4. Hassas bir ölçüm sağlar, sonuç kesindir.
5. Spesifik bir test yöntemidir. (Dış ve iç saçlı hücreleri ayrı olarak değerlendirme imkanı sunar).
6. Test süresi kısa olduğundan geniş hasta grupları taranabilir(6).

Tinnitusu olan kişilerde tinitusla OAE'lar arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış, ancak OAE'lar ile tinitusun ayrı şeyler olduğu ve aralarında bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır(6).

OAE'lar genel olarak iki sınıfta tanımlanmaktadır(19,21,23)

- 1- Spontan OAE (SOAE)
- 2- Uyarılmış OAE (EOAE)

Spontan OAE'lar (SOAE): Stimulus olmadan doğal olarak oluşan tonal düşük seviyede emisyon cevaplarıdır.(19,21). SOAE'nun kaydı için uyarıcı bir stimulus gerekmediğinden sadece hassas bir mikrofon içeren akustik bir prob yeterlidir. SOAE'ların en yüksek insidansı 1-2 kHz arasındadır, bu orta kulağın ters iletim fonksiyonunun en etkili olarak 1-2 kHz arasında olmasına bağlanabilir(20,24). Spontan yada uyarılmamış emisyonlar sağlıklı kişilerin %40-60' ında dış kulak yolunda saptanan 20 dB SPL civarında saf tonlardır(25).

Uyarılmış OAE'lar (EOAE), uygulanan akustik stimulus tipine göre üç kategoride sınıflanmıştır :

- 1-Stimulus-frekans OAE (SFOAE)
- 2-Transient Evoked OAE (TEOAE)
- 3-Distortion Product OAE (DPOAE) (19,21)

Stimulus-frekans OAE (SFOAE): Bu emisyonlar uzun süreli tonal stimuluslarla elde edilir. Frekans spesifiktir, ancak devamlılık gösterdiği için teknik olarak ölçümü zordur. Akustik stimulusu cevaplardan ayırmada da güçlük vardır(19,21). SFOAE'lar ilk kez 1980 yılında Kemp ve Chum tarafından tarif edilmiştir(20,24).

Transient Evoked OAE'lar (TEOAE): Klik yada tone pip gibi geçici akustik stimuluslarla elde edilir(19-21,23). TEOAE' larda 0.5-6 kHz frekans arasında orta yoğunlukta geniş band klik ses kullanılmaktadır(19,21). TEOAE ölçümü için, 80 dB şiddetinde bir ses kaynağı ve hassas bir mikrofon bir kulak probu içinde bir araya getirilip dış kulak yoluna yerleştirilir. Emisyonlar stimulusa göre geçikerek ortaya çıktığından 20 ms'lik kayıt aralığının ilk 2 ms'si sıfırlanarak çizdirilir(20). TEOAE testi yapılırken nonlineer stimulus yöntemi kullanılmakta, dış kulak yoluna verilen kliklerden sonra elde edilen yanıtlar averajlanmakta ve 260 toplam averajlamadan sonra test bitmektedir. TEOAE ölçümleri ile genellikle 0.5-6 kHz arasındaki frekanslarda emisyonlar elde edilmektedir. TEOAE ölçümlerinde elde edilen dalga formları yaşa göre değişiklikler göstermektedir. Yenidoğandaki yüksek amplitüd ilk günden itibaren azalır ve bu amplitüd azalması, ilerleyen yaşla birlikte

azalmasına devam eder(17). TEOAE, 60 yaş altında işitmesi normal olan bütün kulaklarda tespit edilirken, 60 yaş üzerinde bu oran %35'e düşmektedir. Bu azalma, sadece yaşa bağlı değil, kişilerin işitme düzeyleri ile de ilgilidir(20,24,26). İşitme kaybının 30-40 dB'den fazla olduğu durumlarda TEOAE kaydedilemez (20,26).

Bazen de, dış kulak yolu veya orta kulağın değişik anatomik özellikleri, ekipman ile ilişkili zorluklar yada kişiden kaynaklanan gürültü nedeniyle işitmesi normal olan kulaklarda TEOAE'lerin tespiti mümkün olmaz(26). TEOAE ölçümleri ile ilgili olarak, değerlendirme kapsamında tutulan başlıca parametreler şunlardır: Waveform Correlation (Dalga form uyumu), Weighted response level (Ağırlıklı yanıt düzeyi), Corrected response level (Düzeltilmiş yanıt düzeyi), Rhode Island Criteria (Pass=sinyal to noise ratio), Bandwidht signal to noise ratio (Bant genişlik sinyal/gürültü oranı)(17).

Distortion Pruduct OAE (DPOAE): Farklı seviyede ve frekansta iki akustik stimulusun simultane olarak verilmesi ile ortaya çıkan emisyon cevaplarıdır. İnsanlarda en kuvvetli DPOAE cevapları $2f_1-f_2$ frekansında elde edilmiştir. Klinikte iki türlü ölçüm yöntemi vardır:

1- Ses seviyeleri sabit iken farklı f_1 ve f_2 frekanslarda stimulusların verilmesi ve bu frekansların $2f_1-f_2$ formülüne göre geometrik ortalamalarının farklı frekanslarda lokalizasyonları ile 0.5-8 kHz gibi geniş aralıkta tipik DPOAE'ları elde edilmektedir.

2- Frekans sabit tutulurken stimulus şiddeti arttırılmaktadır. Bu yönteme Input/Output (I/O) fonksiyonu denir(19-21,23)

DPOAE'lar, işitme eşliğinin 15 dB HL'den daha düşük olduğu durumlarda daima ölçülebilirken, işitme eşliğinin 50 dB HL'in üzerinde olduğu durumlarda da kaydedilemez(20).

Günümüzde en çok TEOAE ve DPOAE'ların kullanım alanı bulunmaktadır ve başlıca kullanım alanları şunlardır : (17,27).

I -Tanısal Amaçla:

1-İşitme kaybının koklear lokalizasyonunu objektif olarak doğrulamak amacıyla;

- a) Gürültüye bağlı işitme kaybı
- b) Presbiyakuzi
- c) Ailesel işitme kaybı
- d) İdyopatik işitme kaybı

2- İşitme kaybının koklear komponentinin belirlenmesi amacıyla;

- a) Meniere hastalığı
- b) Ani idyopatik sensorinöral işitme kaybı
- c) Akustik nörinoma

II - Tarama Amacıyla :

- 1- Yenidoğan taraması
- 2- Oyun çocuğu taraması
- 3- Mesleki işitme kaybı riski olanlarda tarama

III - Monitorizasyon Amacıyla :

- 1-Ototoksik ilaç kullanımı
- 2-Gürültüye bağlı işitme kaybı
- 3-Progressif işitme kayıpları (ailesel, meniere hastalığı, akustik nörinoma)
- 4-İntraoperatif monitorizasyon (akustik nörinoma cerrahisi).

OTOTOKSİSİTE:

İç kulak çeşitli eksternal faktörlere bağlı olarak zarar görebilir. Bunlar gürültü, ilaçlar ve enfeksiyonlardır(28).

Ototoksisite, herhangi bir terapötik ajan yada kimyasal maddenin, iç kulak dokularında özellikle sekizinci kranial sinirin nöronları ve end organlarda hücresel hasar ve fonksiyonel bozukluğa neden olması şeklinde tarif edilmiştir(28-30).

Ototoksisitenin kardinal semptomları; tinnitus, işitme kaybı ve vertigodur. Tinnitus genellikle, herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen sensorinöral işitme kaybına eşlik eder. Ototoksisite ile ilişkili tinnitus tipik olarak şiddetli ve tiz frekanslıdır. Kalıcı hasar durumunda, tinnitusun şiddeti zamanla azabilir, ancak hiçbir zaman kaybolmaz. Geri dönüşümlü tinnitus ve işitme kaybı salisilatlar ve

kinin ile oluşur. Loop diuretikler akut işitme kaybına yol açarlar ancak tedavinin zamanında kesilmesiyle düzelme olur. Geçici işitme kaybı ayrıca, aminoglikozid antibiyotiklere bağlıda rapor edilmiştir. Ancak kayıp genellikle kalıcı olur. Antibiyotik kullanımına bağlı işitme kaybı genellikle 3-4 gün sonra oluşur, ancak ilk doz sonrası da ortaya çıkabilir. Hatta kalıcı ototoksik işitme kaybı tedavinin bitiminden günler, haftalar yada aylar sonra bile oluşabilir. İşitme kaybı çoğunlukla iki taraflı iken nadiren tek taraflı gelişir. Ototoksik işitme kaybı nörosensoryeldir. Antibiyotikler yüksek frekanslarda dik eğimli bir kayıp oluştururken, diüretikler genellikle düz veya hafif eğimli odyometrik kayba neden olur(31).

Aminoglikozid Antibiyotikler:

Klinik olarak ilk kullanılan aminoglikozid olan streptomisin, 1944'de geliştirilmiştir. Takiben 1949'da neomycin, 1956'da paramycin, 1957'de kanamycin, 1963'de gentamicin, 1967'de tobramycin ve 1972'de amikacin klinik kullanıma girmiştir. Sisomicin ve netilmicin kullanıma giren en son aminoglikozid antibiyotiklerdir(31). Bu antibiyotikler, aerob gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır(32,33). Aminoglikozidler hassas mikroorganizmaların protein sentezlerine etki ederler. Tüm aminoglikozid antibiyotikler oldukça fazla polar kanyonlardır. Bu nedenle gastrointestinal sistemden emilimleri zayıftır(32,34) ve oral dozun sadece %3'ü emilmektedir(29,31). Doku konsantrasyonları tipik olarak serum düzeylerinin 1/3 oranındadır ve ısı, pH, elektrolit konsantrasyonu, oksijen basıncı, hematokrit gibi bir çok faktörden etkilenir. Kan-beyin bariyerini geçişleri, yeni doğan dönemi hariç önemsizdir(31). Aminoglikozid antibiyotiklerin metabolize edilmedikleri düşünülse de(31), son deneyler ototoksik bir metabolitin oluştuğunu göstermektedir(29). Aminoglikozidler tamamıyla glomerüler filtrasyonla atılırlar(29,31). Aminoglikozid antibiyotiklerin tek doz enjeksiyonu ile birinci saatte serum piki elde edilirken, altıncı saatte serum seviyesi önemsiz miktarlara düşer. Perilenfteki pik düzeyine ise 3-6 saatte yavaşça ulaşır ve 24-36 saatte minimal seviyelere iner(31).

Aminoglikozid antibiyotikler bir çok bakımdan benzerliklere sahip olsalar da, her birinin etki spektrumu ve ototoksik etkisi farklıdır(31). Klinikte ilk kullanılan aminoglikozid olan streptomisinin, gram negatif enfeksiyonların tedavisindeki yerini, bu sınıftaki daha yeni drogular almıştır. Ancak, tüberküloz tedavisinde hala faydalı bir ilaç olarak yer almaktadır(35). Streptomisin esas olarak

vestibülotoksiktir(31,35). Vestibüler apparatusun genellikle kokleadan önce etkilendiği, elektronistagmografik ve odyometrik değerlendirmeler ile gösterilmiştir. Nadir olarak, koklear etkiler vestibüler bozukluklardan daha önce yada eş zamanlı ortaya çıkabilir. Streptomisin ototoksitesinin, tedavinin bitiminden 2-6 ay sonra bile oluşabildiği bildirilmiştir(31). Streptomisinin redüksiyon ürünü olan Dihidrostreptomisin ise ciddi koklear hasara neden olur(31,35). Neomisin parenteral olarak kullanıldığında ciddi ototoksisite ve nefrotoksisiteye neden olduğundan, günümüzde sadece oral ve topikal olarak kullanılır(28,31,35). Kanamisin, neomisine benzer ve primer etkisi koklea üzerinedir. Nadiren vestibüler hasara neden olur(31). Gentamisin, streptomisine benzer şekilde vestibüler ve koklear duyu hücrelerini etkilemeye eğilimlidir. Vestibüler bozukluk ilk önce oluşur ve klinik olarak daha sıktır. Tobramisin, vestibüler ve koklear hasara neden olur. Vestibüler semptomlar daha seyrek ve yüksek frekanslarda dik eğimli işitme kaybı gentamisinden daha fazladır. Amikasin, kanamisinin semisentetik bir derivativesidir. Ototoksisite insidansının gentamisinden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Netilmisin ve sisomisin en son olarak kliniğe giren aminoglikozid antibiyotiklerdir(28,31). Netimisinin antimikrobiyal etkisi gentamisine benzerlik gösterse de, ototoksitesinin daha az olduğu görülür(28,31,35). Sisomisinin de diğer aminoglikozidlerden daha az ototoksik olduğu iddia edilmektedir(31).

Ototoksisite insidansı:

Global olarak, semptomatik ototoksisite insidansı %2 ve asemptomatik ototoksisite insidansı %10 tahmin edilmektedir(34).

Risk faktörleri:

Literatürde hayvan ve insan çalışmalarına dayanılarak, ototoksisite için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak, bu risk faktörlerinin bir çoğunun istatistiksel kanıtı bulunmamaktadır. Moore ve ark. aşağıdaki risk faktörlerini tanımlamışlardır. Tedavinin uzunluğu, bakteriyemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu (BUN/creatinin oranı)(34) . İleri yaş(60yaş üzeri) genellikle aminoglikozid ototoksitesisi için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Daha az saptanan diğer potansiyel faktörler; cinsiyet, beslenme durumu ve hereditedir(36).

Histopatoloji:

Aminoglikozid ototoksitesinin histopatolojisi streptomisin kliniğe girmesinden kısa bir süre sonra araştırılmış ve ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Streptomisin tedavisi alan hastalar ve hayvanlar üzerinde yapılan ilk çalışmalarda ototoksik hedef bölgeler olarak beyin sapı veya serebellar alanlar iddia edilmiştir. Takip eden deneysel insan ve hayvan temporal kemik çalışmaları santral nervöz sistemin tersine, hasarın periferik alanını net olarak tespit ederek, koklear ve vestibüler nöroepitelyumun yıkımını açıkça ortaya koymuştur. Benzer periferik toksisite tüm aminoglikozitler için saptanmıştır(31).

Aminoglikozid ototoksitesi ile ilişkili vestibüler apparatusdaki yapısal değişiklikler, esas olarak utrikül ve sakkülün makulası ile crista ampullarisin saçlı hücrelerinde görülür. Tip I saçlı hücreler daha büyük hassasiyet göstermelerine rağmen, hem tip I hem de tip II duyu hücreleri hasardan etkilenir(31).

Kokleada ise aminoglikozidlerin ototoksik etkileri genellikle ilk önce bazal kıvrımın dış saçlı hücrelerinde görülür(31). Dış saçlı hücrelerin de öncelikle en içteki sırası hasar görür. Hasarın şiddeti arttıkça, dejeneratif değişiklikler üst koklear kıvrımlara ve dış saçlı hücrelerin dış sırasına doğru ilerler. Bu durum başlangıçtaki yüksek frekans işitme kaybının, daha düşük frekansları da etkilemesiyle paralellik gösterir. Ayrıca iç saçlı hücrelerde etkilenir. Ancak, iç saçlı hücreler genellikle çevresindeki tüm dış saçlı hücreler kaybolana kadar canlı görünürler(28). Ek olarak, saçlı hücrelerdeki değişiklikler ile birlikte stria vaskularisinde de farklı derecelerde atrofiler gözlemlenir. Nispi olarak hafif hasarlarda iç saçlı hücreler normal kalabilir yada sadece minör sitoplazmik değişiklikler gösterirler. Ancak toksisite şiddetli olduğunda, iç saçlı hücreler ve destek yapılar yıkılır. Sonuçta korti organı kollabe olur ve kaybolur. Nöroepitelyum yıkımını, spiral ganglionun atrofisi ve kemik spiral laminadaki sinir liflerinin dejenerasyonu takip eder. Koklear hasarın daha az şiddetli olduğu olgularda, çok sayıda saçlı hücre kaybı olur, ancak korti organının destek hücreleri yaşamlarını sürdürürler. Böyle durumlarda sensoriyel hücre dejenerasyonu sonucu oluşan retiküler laminadaki defektler, deiters hücrelerinin falangeal plate'lerinin yayılımıyla tamir edilir. Stria'da onun normal hacminin yarısına inmesiyle sonuçlanan atrofik değişiklikler, özellikle güçlü nefrotoksik potansiyele sahip gentamisin ve neomisin gibi aminoglikozidlerde tarif edilmiştir(31). Ek olarak, streptomisin yada

gentamisin tedavisi sonrası deney hayvanlarında crista ampullarisin dark hücrelerinde dejeneratif değişiklikler bildirilmiştir(31).

Etki mekanizması:

Aminoglikozid ototoksisitesinin mekanizması ile ilgili bir çok öneri vardır(31). Aminoglikozidlerin keşfinden kısa bir zaman sonra, ototoksik etkinin periferde yerleştiği netlik kazanmıştır(34). İlk farmakokinetik çalışmalarda, perilenfin koklear dokulara bir giriş yolunu temsil ettiği fikri ile bu sıvının elde edilme ve analiz etme kolaylığı nedeniyle, perilenfdeki aminoglikozid seviyeleri üzerinde durulmuştur(37).

Bu çalışmalarda iç kulak sıvılarına ilacın penetrasyonun yavaş olduğu ve eliminasyonun plazmadan daha düşük hızda oluştuğu gözlemlenmiştir. İlaçların perilenfteki yarı-ömürlerinin serumdakinden daha büyük olduğu görülmüştür(34,37). Bu gözlemlere dayanarak, birçok aminoglikozidin perilenfatik yarı-ömür uzunluğunun intrinsek ototoksik özelliklerini yansıttığı düşünülmüştür. Aminoglikozidlerin perilenfe yavaş penetrasyonu ve eliminasyonu diğer araştırmacılar tarafından yapılan daha detaylı araştırmalarla da kanıtlanmıştır. Neticede aminoglikozidlerin koklear sıvılarda akümülyasyonuna dayalı ototoksisite teorileri daha makul ve savunulabilir görülmüştür(37). Gerçekte, iç kulaktaki aminoglikozid konsantrasyonu kesinlikle serum düzeylerinin üzerine çıkmamaktadır (36). Bununla birlikte, deneysel hayvan çalışmalarında aminoglikozidlerin perilenfde birikmediği ve perilenf konsantrasyonlarının toksisite gelişimiyle paralel seyretmediği gösterilmiştir(37). Yine, farklı aminoglikozidlerin koklea ve vestibüldeki doku düzeylerinin, kokleotoksisite ve vestibülotoksisite potansiyelleri ile paralellik göstermediği bulunmuştur(34,36,37).

Bugüne kadar aminoglikozidlerin ototoksisitesini açıklamaya yönelik en kapsamlı hipotez, özel bir hücre membran fosfolipidi olan fosfatidil inositol 4⁵ bifosfat (PhIP₂) ile ilacın irreversible etkileşim varsayımıdır. Bu fosfalipid, hücre içi kalsiyum seviyeleri dahil, hücre fizyolojisinin çeşitli yönlerini kontrol eden, hücre içi biyokimyasal yolları aktive eden ikinci haberci moleküldür. Bu fosfolipid bir çok hücre membranında bulunmasına rağmen, nöral doku, kulak ve böbrek diğer dokulara göre daha aktif fosfoinositid metabolizması gösterir. PhIP₂'in dış saçlı hücrelerin aktif motil cevaplarını etkilediği ileri sürülmüş olup, dış saçlı hücrelerde iç saçlı hücrelerden daha yüksek düzeylerde olduğu kabul edilir(28).

Loop Diüretikler (Distal Diüretikler):

Etakrinik asit, furosemid ve bumetanid güçlü natriüretik ajanlar olup, henle kulpunun çıkan kolunda su ve elektrolitlerin geri emilimini inhibe ettiklerinden dolayı loop diüretikleri olarak adlandırılır(28,31). Bu ajanların bir çok yan etkileri olsada, özellikle renal yetmezlikli hastalarda intravenöz olarak verildiğinde ototoksik etkileri görülür(31). Etakrinik asit ve furosemid daha çok geçici işitme kaybına neden olur(28,31). Ancak her iki ajanın kalıcı işitme kaybı oluşturabildiği rapor edilmiştir(31). Daha yeni loop diüretik olan bumetanid'in etakrinik asit ve furosemidten daha az ototoksik olduğu bildirilmiştir.

Etki mekanizması :

Loop diüretiklerin ototoksitesisini açıklamaya yönelik bir çok mekanizmaları sürülmüştür. Renal diüretik etkiler için önerilen mekanizmalar; Na-K ATPaz'ın inhibisyonu, proteine bağlı sülfidril grupları ile reaksiyon ve mitokondrideki enerji metabolizması üzerine direkt etkiyi kapsar. Diüretik etkiye neden olan biyokimyasal mekanizmaların, strial patoloji ve sonuçta ototoksitesite oluşturan mekanizmalar ile aynı olduğu sanılmaktadır.

Histopatolojik çalışmalar saçlı hücre değişikliklerini takiben hasarın esas olarak stria vaskularise sınırlı olduğunu gösterir. Strial hasarın çoğunluğu düz sensörinöral işitme kaybı ile korelasyon gösterir(31).

Cisplatin :

Cisplatin ototoksitesisi ile ilişkili en sık olarak görülen semptomlar subjektif işitme kaybı, tinnitus ve otaljidir. Ancak, vestibüler bozukluklar nadir vakalarda görülür(28,31). Tinnitus, cisplatin ototoksitesisinin erken klinik özelliklerinden birisidir. Tinnitus geçici ve kalıcı olabilir(31). İşitme kaybı tipik olarak bilateraldir. Öncelikle 6 ve 8 kHz frekanslarda ortaya çıkar ve daha sonra düşük frekansları içerecek şekilde ilerleme gösterir(31). Cisplatine bağlı işitme kaybı insidansı %11'den %91'e kadar değişen geniş bir dağılıma sahiptir(28,31).

Etki mekanizması :

Cisplatin oldukça nefrotoksik ve ototoksik bir ajandır. Progresif saçlı hücre kaybına neden olur. Hasarın boyutu uygulanan ilaç dozu ile paralellik gösterir(28). Kokleadaki saçlı hücre hasarı, aminoglikozidlere bağlı gelişen hasara benzer ve öncelikle bazal kıvrımdaki dış saçlı hücreler etkilenir(28,31). Ancak henüz cisplatin ototoksitesisinin temelinde ortak görüş yoktur(28). Cisplatin ayrıca stria

fonksiyonunun bir göstergesi olan endokoklear potansiyelde azalmaya(düşmeye) neden olur. Halihazırda, ne ilacın etki yeri nede hücre ölümüne neden olan mekanizmaları bilinmemekle birlikte, cisplatine bağlı ototoksiste mekanizmalarının farklı bölgelerdeki etkilerine bağlı olduğu görülmektedir(28).

Salisilatlar :

Salisilat ototoksitesi ilk defa 1877'de müller tarafından rapor edilmiştir(28). Genellikle salisilat ototoksitesinin geri dönüşümlü olduğu düşünülür. Salisilatlarla bağlı temel ototoksik etkiler işitme kaybı ve tinnitustur. Ancak, vestibüler etkiler de nadiren bildirilmiştir (28,31). İşitme kaybı genellikle hafif ve orta düzeydedir. İşitme kaybı değişkenlik gösterebilir sıklıkla düz kayıp şeklindedir. İşitme kaybı aspirin tedavisinden 24-72 saat sonra iyileşme gösterir. Salisilatlarla bağlı tinnitus tonal ve yüksek frekans niteliklidir. Tinnitus başlangıcı genellikle ototoksitenin inisyel bulgusu olarak kabul edilir. İlk deneysel çalışmalar, salisilatların koklear kan akımı üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Sistemik ilaç uygulamasından sonra kokleanın histolojik incelemesinde spesifik olarak dış saçlı hücrelerde anormallikler olduğu görülmüştür. Ayrıca dış saçlı hücrelerin aktif cevaplarından meydana gelen otoakustik emisyonların aspirin alımı sonrası insanlarda geçici olarak süprese olduğu bildirilmiştir. Ayrıca in vitro izole dış saçlı hücrelerden normal olarak elektriksel stimülasyonla elde edilen hızlı motil cevapların salisilatlarla reversible inhibe edildiği gözlemlenmiştir. Bu gözlem salisilatların dış saçlı hücreleri direkt olarak etkilediğini ifade eder(28).

Eritromisin:

Eritromisin makrolid grubu antibiyotiklerden olup, ototoksik yan etkileri ilk defa 1973 yılında bildirilmiştir(28,30). Ototoksik etkileri nadir ve çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Ancak kalıcı işitme kaybı da bildirilmiştir(28).

Kinin:

Kinin deriveleri malarya tedavisinde antiprotozoal ajanlar olarak ve romatoid artrit gibi hastalıklarda uzun süredir kullanılmaktadır. Toksikite salisilatlarla benzer. Temel semptomlar reversible tinnitus ve sensorinöral işitme kaybıdır. Bazı hastalarda yüksek dozlarda kalıcı işitme kaybı ve vertigo görülmüştür. Son zamanlarda kininin dış saçlı hücreler üzerine direkt olarak etki ettiği ve koklear mekanikleri etkilediği ancak etki mekanizmasının salisilatlardan farklı olduğu iddia edilmektedir(28).

Ototoksisitenin Odyolojik Monitorizasyonu:

Ototoksisitenin odyolojik monitorizasyonu oldukça kompleks bir konu haline almıştır. Bilinen ototoksik ajanların sayısı ve sinerjistik faktörler giderek artmaktadır. Ototoksik tedavi alan hastada risk derecesini tespit için çeşitli faktörlerinde dikkate alınması gerekir. Bu faktörler sadece ototoksik ajanın dozu ve uygulama süresi değildir. Ayrıca, hastanın yaşı, birlikte kullanılan ilaçlar, daha önce ototoksik ilaç kullanılıp kullanılmadığı dikkate alınmalıdır. Ototoksisite monitorizasyonu için mevcut odyolojik metodların sayısı artmıştır. Ancak sensitivite ve spesifiteleri iyi tespit edilememiştir. Ototoksik ilaç alan populasyon sıklıkla ciddi hastadır ve uzamış test süresi çok stresli olabilir. Bu nedenle ototoksisite monitorizasyonunda kesin kılavuzlar yoktur.

Konvansiyonel odyometri ile ototoksisitenin monitorizasyonunda belkide en önemli tartışma konusu belirgin değişiklik kriterinin seçimi noktasındadır. Ototoksisite üzerine yapılan ilk yayınlarda, bir veya daha fazla frekansda 15 dB'i aşan yada tek frekansda 20 dB'i aşan eşik değişiklikleri belirgin değişiklik göstergesi kabul edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda bu kriterlerin ototoksik ilaç almayan kişilerde bile aşılabileceği ileri sürülmüştür(38).

Otoakustik emisyonlar spontan yada akustik stimulusa cevap olarak kulak tarafından üretilen sinyallerdir. Son bilgilere göre OAE'ların koklea, muhtemelde dış saçlı hücreler tarafından üretildiğine inanılmaktadır. Çoğu ototoksinin iç kulakta dış saçlı hücreleri etkilemesi nedeniyle, teorik olarak OAE'ların ototoksisite tespitinde faydası olması gerekir. Ototoksisite monitorizasyonunda OAE'nun avantajları; hızı, non-invaziv olması ve hastanın aktif katılımını gerektirmemesidir. Ancak hastada daha önceden var olan işitme kaybı OAE'ların monitorizasyon amaçlı kullanımında sınırlayıcı bir faktördür. Yine, OAE ölçümlerinde, ayrıca orta kulak fonksiyonu dikkatlice moniterize edilmelidir. Ayrıca, OAE'daki bir değişiklik ototoksisiteye atfedilmeden önce normal orta kulak fonksiyonu tespit edilmelidir(38).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Aralık1996-Nisan1999 yılları arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Polikliniğine diğer kliniklerden streptomisin tedavisi planlanarak gönderilen 38 olgu bu prospektif çalışma kapsamına alınmıştır. Üç olgunun sol kulakları kronik otitis media nedeniyle çalışma kapsamından çıkarılmış ve çalışma toplam 73 kulakta gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan olguların 19'u kadın ve 19'u erkek olgudan oluşmuştur.

Streptomisin tedavisi planlanarak polikliniğimize gönderilen hastaların, streptomisin tedavisi öncesi ayrıntılı odyo-vestibüler anamnezleri alınıp, rutin KBB muayeneleri yapıldıktan sonra, tüm olgulara saf ton odyometri, impedans odyometrisi ve TEOAE testleri yapılmıştır. Çalışma kapsamına alınma kriteri olarak OAE'lerin varlığı esas alınmıştır.

Olguların saf ton odyogramları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Odyoloji Laboratuvarındaki standart sessiz odalarda TDH-33 P 10 ohm kulaklıklar kullanılarak " Model AC-3 İnteracoustics " digital klinik odyometre ile (250-8000Hz) yapılmıştır.

Olguların impedans odyometrisi aynı laboratuvardaki " İnteracoustics AZ-7" impedans odyometresi ile onun " XYT recorder model AG 3 " tipi yazdırıcısı kullanılarak yapılmıştır.

Olgulara yine aynı laboratuvardaki Otodynamics ILO 88 Otoakustik Emisyon cihazı (4.20 B versiyonu) ve 486 DX2 66 mikro işlemcili bilgisayar sistemi ile TEOAE ölçümleri ve analizleri yapılmıştır. TEOAE'ler nonlinear stimulus yöntemi ile elde edilmekte ve proba 80 msn'lik rektanguler uyarı verilerek elde edilmektedir. TEOAE testi yapılırken nonlinear stimulus yöntemi kullanılmış, dış kulak yoluna verilen kliklerden sonra elde edilen yanıtlar averajlandıktan ve 260 toplam averajlamadan sonra test tamamlanmıştır.

Çalışma kapsamına alınan olguların, tedavi sürecinde hastanede yatış döneminde haftada iki kez, taburcu olduktan sonra ise haftada bir kez tedavi bitimine kadar periyodik kontrolleri yapılmıştır. Ayrıca, tedavi sonrası geç ototoksisite açısından da bir ay sonra kontrolleri yapılmıştır. Hastalara tedavi öncesi ve periyodik kontrolleri sırasında işitme kaybı, tinnitus ve dizziness

şikayetlerinin olup olmadığı sorulmuş, ayrıca bu şikayetlerden herhangi birisinin oluşması halinde de en geç 12 saat içinde kontrolleri yapılmıştır.

TEOAE test sonuçları aşağıdaki iki parametreye göre değerlendirilmiştir :

1- Amplitüd (dB SPL)

2- Reprodüktilite yüzdesi (Wave Repro %)

Saf ton odyometride 1, 2, 4, 8 kHz frekanslar değerlendirilmiştir.

İmpedans odyometride A tipi timpanogram bulgusu kriter alınmıştır.

Bulguların değerlendirilmesinde; Eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 8.0 for windows paket programında yapılmıştır. (Fakültemiz Biyoistatistik A.B.D.'nin olanaklarından yararlanılmıştır).



BULGULAR

Bu çalışmada, 38 olgunun, 38 sağ kulağı ve 35 sol kulağı olmak üzere toplam 73 kulak değerlendirme kapsamına alınmıştır. Olguların 19'u (%50) erkek ve 19'u (%50) kadın olup, yaşları 7-51 arasında değişmektedir. Olgularımızın yaş ortalaması 24.63 ± 12.20 olarak saptanmıştır.

Olgularımızın streptomisin ile tedavi süreleri 15-75 gün arasında değişmekte olup, ortalama tedavi süresi 48 ± 18.25 gündür. Olgularda kullanılan toplam streptomisin dozu 11-75gr arasında değişmekte olup, ortalama toplam doz 47.28 ± 18.27 gram olmuştur.

Olgularımızın tedavi sürecinde, beş hastada dizziness, bir hastada tinnitus şikayeti olmuştur. Olgularımızın hiçbirinde işitme kaybı gelişmemiştir.

Olgularımızın TEOAE amplitüdlerinde, tedavi öncesine göre tedavi sonunda toplam 73 kulağın 48'inin amplitüd değerlerinde düşüş, 24'ünün amplitüd değerlerinde artış olmuştur. Bir kulakta ise değişiklik olmamıştır. Son kontrolde ise tedavi sonuna göre toplam 73 kulağın 41'inin amplitüd değerlerinin arttığı, 29'unun amplitüd değerlerinin düştüğü ve 3'ünde değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Toplam 73 kulağın ortalama TEOAE amplitüdü değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ortalaması 11.5 ± 3.8 dB SPL, tedavi sonu ortalaması 11.1 ± 3.9 dB SPL ve son kontrol ortalaması 11.3 ± 3.9 dB SPL bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonu TEOAE amplitüdü karşılaştırıldığında, tedavi sonundaki ortalama 0.4 ± 1.1 dB'lik düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.001$). Tedavi sonu ve son kontrol amplitüdü karşılaştırıldığında, son kontroldeki ortalama 0.2 ± 1.2 dB'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.088$). Tedavi öncesi ve son kontrol amplitüdü karşılaştırıldığında, son kontroldeki ortalama 0.2 ± 1.1 dB'lik düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.090$). (Şekil 1.)

Olgularımızın TEOAE reprodüktibilite oranlarında, tedavi öncesine göre tedavi sonunda toplam 73 kulağın 35'inde düşüş, 32'sinde artış olmuş, 6 kulakta ise değişiklik olmamıştır. Son kontrolde ise tedavi sonuna göre 37 kulakta reprodüktibilite oranında artış ve 31 kulakta düşüş olmuştur. Beş kulakta ise

BULGULAR

Bu çalışmada, 38 olgunun, 38 sağ kulağı ve 35 sol kulağı olmak üzere toplam 73 kulak değerlendirme kapsamına alınmıştır. Olguların 19'u (%50) erkek ve 19'u (%50) kadın olup, yaşları 7-51 arasında değişmektedir. Olgularımızın yaş ortalaması 24.63 ± 12.20 olarak saptanmıştır.

Olgularımızın streptomisin ile tedavi süreleri 15-75 gün arasında değişmekte olup, ortalama tedavi süresi 48 ± 18.25 gündür. Olgularda kullanılan toplam streptomisin dozu 11-75gr arasında değişmekte olup, ortalama toplam doz 47.28 ± 18.27 gram olmuştur.

Olgularımızın tedavi sürecinde, beş hastada dizziness, bir hastada tinnitus şikayeti olmuştur. Olgularımızın hiçbirinde işitme kaybı gelişmemiştir.

Olgularımızın TEOAE amplitüdlerinde, tedavi öncesine göre tedavi sonunda toplam 73 kulağın 48'inin amplitüd değerlerinde düşüş, 24'ünün amplitüd değerlerinde artış olmuştur. Bir kulakta ise değişiklik olmamıştır. Son kontrolde ise tedavi sonuna göre toplam 73 kulağın 41'inin amplitüd değerlerinin arttığı, 29'unun amplitüd değerlerinin düştüğü ve 3'ünde değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Toplam 73 kulağın ortalama TEOAE amplitüdü değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ortalaması 11.5 ± 3.8 dB SPL, tedavi sonu ortalaması 11.1 ± 3.9 dB SPL ve son kontrol ortalaması 11.3 ± 3.9 dB SPL bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonu TEOAE amplitüdü karşılaştırıldığında, tedavi sonundaki ortalama 0.4 ± 1.1 dB'lik düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.001$). Tedavi sonu ve son kontrol amplitüdü karşılaştırıldığında, son kontroldeki ortalama 0.2 ± 1.2 dB'lik artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.088$). Tedavi öncesi ve son kontrol amplitüdü karşılaştırıldığında, son kontroldeki ortalama 0.2 ± 1.1 dB'lik düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.090$). (Şekil 1.)

Olgularımızın TEOAE reprodüktibilite oranlarında, tedavi öncesine göre tedavi sonunda toplam 73 kulağın 35'inde düşüş, 32'sinde artış olmuş, 6 kulakta ise değişiklik olmamıştır. Son kontrolde ise tedavi sonuna göre 37 kulakta reprodüktibilite oranında artış ve 31 kulakta düşüş olmuştur. Beş kulakta ise

değişiklik olmamıştır.

Toplam 73 kulağın ortalama TEOAE reprodüktibilite yüzdesi değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ortalaması $\%80.81 \pm 11.96$, tedavi sonu ortalaması $\%79.95 \pm 12.80$ ve son kontrol ortalaması $\%81.77 \pm 10.54$ bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonu reprodüktibilite yüzdeleri karşılaştırıldığında, tedavi sonundaki ortalama $\%0.86$ düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.412$). Tedavi sonu ve son kontrol reprodüktibilite yüzdeleri karşılaştırıldığında, son kontroldeki ortalama $\%1.82$ artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.115$). Tedavi öncesi ve son kontrol reprodüktibilite yüzdeleri karşılaştırıldığında, son kontroldeki ortalama $\%0.96$ artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.327$). (Şekil 2.)

Olguların, saf ton odyometride 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz ve 8 kHz'deki eşik değerleri değerlendirildiğinde;

Toplam 73 kulağın 1 kHz'deki tedavi öncesi ortalama değeri 10.41 ± 5.32 dB, tedavi sonu ortalaması 9.59 ± 4.70 dB, son kontrol ortalaması ise 10.07 ± 4.68 dB olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($P=0.090$). Tedavi sonu ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı ($P=0.340$). Tedavi öncesi ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($P=0.504$).

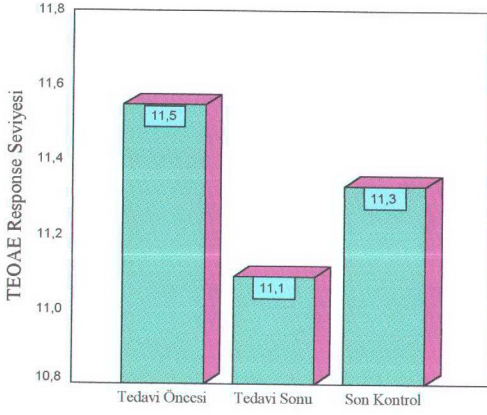
Toplam 73 kulağın 2 kHz'deki tedavi öncesi ortalama değeri 8.97 ± 4.64 dB, tedavi sonu ortalaması 8.36 ± 3.91 dB, son kontrol ortalaması 8.90 ± 4.10 dB olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonu ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($P=0.118$). Tedavi sonu ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($P=0.172$). Tedavi öncesi ve son kontrol değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($P=0.877$).

Toplam 73 kulağın 4 kHz'deki tedavi öncesi ortalama değeri 15.34 ± 12.29 dB tedavi sonu ortalaması 14.45 ± 12.26 dB, son kontrol ortalaması ise 15 ± 12.10 dB olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($P=0.080$).

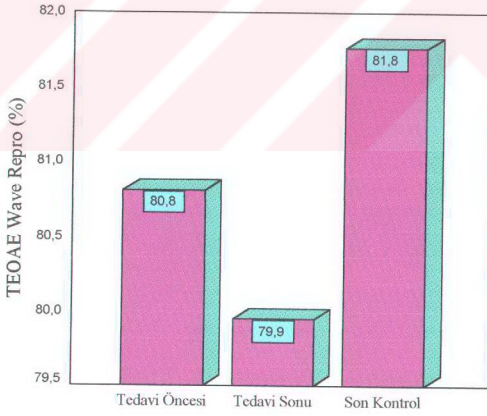
Tedavi sonu ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($P=0.335$). Tedavi öncesi ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($P=0.582$).

Toplam 73 kulağın 8 kHz'deki tedavi öncesi ortalama değeri 15.96 ± 15.13 dB tedavi sonu ortalaması 15.21 ± 13.29 dB, son kontrol ortalaması ise 15.96 ± 13.63 dB olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonu ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($P=0.206$). Tedavi sonu ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($P=0.218$). Tedavi öncesi ve son kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($P=1.000$). Olguların saf ton odyometri ortalamaları tablo I'de gösterilmiştir. Olguların veri dökümü, tablo II'de gösterilmiştir.





Şekil 1. Olguların TEOAE Amplitüd değerleri



Şekil 2. Olguların TEOAE Reprodüktibilite Değerleri

Tablo I: Olguların Saf Ton Odyometri Ortalamaları

SAF TON ODYOMETRİ (dB)	TEDAVİ ÖNCESİ ORTALAMASI	TEDAVİ SONU ORTALAMASI	SON KONTROL ORTALAMASI
1000 Hz	10.41±5.32 dB	9.59±4.77 dB	10.07±4.68 dB
2000 Hz	8.97±4.64 dB	8.36±3.91 dB	8.90±4.10 dB
4000 Hz	15.34±12.29 dB	14.45±12.26 dB	15.00±12.10 dB
8000 Hz	15.96±15.13 dB	15.21±13.29 dB	15.96±13.63 dB

Tablo II: Olguların veri tablosu

Olgu No	Prot. No:	Adı S.Adı	Yaş/ Cins	Kulak	Otoskopi	TEOAE RESPONSE (dB)			TEOAE WAVE REPRO (%)			SAF TON ODYOMETRİ (dB)												Streptomisin		Semptomlar	
						T.Ö.	T.S.	S.K.	T.Ö.	T.S.	S.K.	TEDAVİ ÖNCESİ				TEDAVİ SONU				SON KONTROL				Doz (g/gün)	Doz (g/gün)	Dizziness	Tinnitus
												1kHz	2kHz	4kHz	8kHz	1kHz	2kHz	4kHz	8kHz	1kHz	2kHz	4kHz	8kHz				
1	6684	G/D	38/E	Sağ	N	10.4	10.3	10.5	84	84	84	10	10	10	15	10	10	10	15	15	15	15	1	60	60	-	-
2	6572	A/B	19/E	Sağ	N	6.9	6.5	6.8	73	79	72	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	1	60	60	-	-
3	1685	J/B	25/K	Sağ	N	14.0	11.3	11.6	81	85	83	15	5	5	5	10	5	5	5	5	5	5	0.75	60	45	-	-
4	1597	I/D	13/K	Sağ	N	16.5	16.6	15.6	96	93	94	15	5	5	5	10	15	5	5	5	10	15	1.5	35	53	-	-
5	1183	A/K	16/K	Sağ	N	20.3	19.4	19.9	95	97	97	10	10	5	5	5	5	5	5	5	10	10	1	60	60	-	-
6	3050	A/S	23/K	Sağ	N	16.3	16.4	16.4	96	96	95	5	10	5	10	10	15	5	15	15	10	10	1	60	60	+	-
7	584	C/A	18/E	Sağ	N	11.5	9.8	10.8	84	67	69	10	5	10	5	5	10	10	5	5	5	5	1	60	60	-	-
8	7193	B/E	8/K	Sağ	N	7.1	6.1	7.0	73	70	61	10	15	15	10	15	15	15	15	15	15	15	1	15	15	-	+
9	200	B/G	27/E	Sağ	N	15.0	14.9	14.6	95	85	88	5	5	20	10	10	5	15	15	5	10	15	1	15	15	-	-
10	3709	N/A	22/K	Sağ	N	9.7	10.0	10.2	80	89	85	5	15	5	15	5	10	5	10	10	15	15	1	60	60	-	-
11	1558	I/S	21/E	Sağ	N	14.6	14.4	14.8	95	94	94	15	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	50	50	-	-
12	5854	R/A	22/E	Sağ	N	17.9	18.2	19.1	98	98	98	10	20	15	5	10	15	10	5	10	15	10	1	60	60	-	-
13	7240	S/A	33/K	Sağ	N	14.3	13.4	13.4	84	90	92	5	5	10	15	5	5	5	5	5	5	5	1	75	75	+	-
14	3673	M/S	28/K	Sağ	N	14.9	14.5	14.0	94	94	93	10	5	20	20	5	5	15	15	10	10	20	1	55	55	-	-

Tablo II. devam

Olgu No	Prot. No:	Adı S.Adı	Yaş/ Cins	Kulak Otoskopi	TEOAE RESPONSE (dB)			TEOAE WAVE REPRO (%)			SAF TON ODYOMETRİ (dB)										Streptomisin		Semptomlar			
					T.Ö.	T.S.	S.K.	T.Ö.	T.S.	S.K.	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONU			SON KONTROL				Doz (g/gün)	Hastalık	Total Doz (g)	Dizziness	Tinnitus	
											1kHz 2kHz 4kHz 8kHz	1kHz 2kHz 4kHz 8kHz	1kHz 2kHz 4kHz 8kHz	1kHz 2kHz 4kHz 8kHz	1kHz 2kHz 4kHz 8kHz	1kHz 2kHz 4kHz 8kHz	1kHz 2kHz 4kHz 8kHz									
15	97/126	S.Ö	17/K	Sağ Sol	N	15.3 9.2	15.6 9.1	15.5 9.2	90 76	94 75	93 75	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Akc Tbc	50			
16	97/3497	A.A	10/K	Sağ Sol	N	17.3 14.2	17.1 12.7	17.4 12.9	94 87	84 77	95 91	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Bruseloz	15		+	
17	97/3496	Y.S	11/K	Sağ Sol	N	10.6 9.5	9.6 9.1	9.4 9.3	78 70	63 60	73 81	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Bruseloz	15		-	
18	98/4415	H.P	38/K	Sağ Sol	N	11.8 10.4	9.8 12.4	10.3 10.9	78 89	74 90	68 74	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	1	Akc Tbc	60			
19	98/3245	H.Ö	28/K	Sağ Sol	N	9.7 11.6	9.5 12.5	9.7 12.0	85 87	85 89	80 90	20 15 10 15	15 10 15 15	15 10 15 15	15 10 15 15	15 10 15 15	15 10 15 15	15 10 15 15	15 10 15 15	15 10 15 15	1	Akc Tbc	60		-	
20	98/4780	M.E	42/E	Sağ Sol	N	6.4 6.0	4.1 5.4	5.2 5.9	74 71	48 68	76 79	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Akc Tbc	55		-	
21	97/2330	H.Ö	22/E	Sağ Sol	N	11.0 6.7	9.3 7.5	10.8 7.2	66 60	80 75	72 70	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Akc Tbc	60		-	
22	97/2478	M.K	17/E	Sağ Sol	N	11.7 8.8	11.4 8.5	12.1 7.7	89 71	89 42	84 77	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Akc Tbc	50		-	
23	98/3980	B.A	44/E	Sağ Sol	N	10.3 12.5	9.4 12.6	10.4 12.5	79 86	72 87	76 88	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	10 10 15 15	1	Akc Tbc	75		-	
24	98/2640	H.U	40/E	Sağ Sol	N	7.6 6.0	6.6 6.9	7.5 6.8	63 68	57 70	66 68	20 20 20 20	20 20 20 20	20 20 20 20	20 20 20 20	20 20 20 20	20 20 20 20	20 20 20 20	20 20 20 20	1	Akc Tbc	30		-		
25	98/3456	E.U	13/K	Sağ Sol	N	14.1 14.5	14.4 12.5	13.4 14.3	92 95	93 88	91 93	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Akc Tbc	26		-	
26	96/7299	T.D	13/E	Sağ Sol	N	7.8 10.2	5.9 10.2	7.4 9.7	65 68	58 63	60 67	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Tbc Perikardit	60		-	
27	96/7280	A.A	9/E	Sağ Sol	N	16.5 18.1	15.8 17.6	17.7 19.0	85 86	89 91	83 88	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	0.75	Akc Tbc	45		-		
28	98/303	K.K	33/K	Sağ Sol	N	9.1 7.3	8.2 8.3	7.6 5.7	82 70	76 82	73 58	10 10 10 10	10 10 10 10	10 10 10 10	10 10 10 10	10 10 10 10	10 10 10 10	10 10 10 10	10 10 10 10	1	Akc Tbc	60		-		
29	98/3137	C.G	13/E	Sağ Sol	N	12.4 13.8	10.9 15.0	8.4 11.2	66 84	85 93	77 81	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	0.75	Akc Tbc	45		-	
30	97/7183	Z.C	51/E	Sağ Sol	N	9.1 4.1	7.1 4.2	9.4 4.2	81 56	74 60	80 62	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Tularemi	15		-		
31	97/2642	A.K	42/E	Sağ Sol	N	7.4 10.0	3.6 8.4	5.0 7.9	48 54	72 80	72 78	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	5 5 5 5	1	Akc Tbc	60		-	

Tablo II. devam

Olgu No	Prof. No:	Adi S.Adı	Yaş/ Cins	Kulak Kopsi	TEOAE RESPONSE (dB)			TEOAE WAVE REPRO (%)			SAF TON ODYOMETRİ (dB)											Streptomisin			Semptomlar							
					T.Ö	T.S.	S.K.	T.Ö	T.S.	S.K.	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONU			SON KONTROL					Doz (g/gbn)	Tedavi Süresi (gün)	Total Doz (g)	Dizziness	Tinnitus						
											1kHHz	2kHHz	4kHHz	8kHHz	1kHHz	2kHHz	4kHHz	8kHHz	1kHHz	2kHHz	4kHHz						8kHHz	15	10	15	15	5
32	97/2621	S.K	15/K	Sağ Sol	12.7	11.6	12.6	78	74	90	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	60	60		
33	97/2798	S.K	19/K	Sağ Sol	16.2	14.6	16.5	88	92	94	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	60	60	-	-
34	99/1005	K.K	51/E	Sağ Sol	14.4	14.8	15.8	93	86	97	35	10	15	20	30	15	10	20	30	10	10	25	Akc	Tbc	-	-	1	30	30	+	-	
35	98/6639	Ş.Ç	22/K	Sağ Sol	5.1	5.0	5.2	68	68	70	15	20	15	10	15	10	15	10	15	10	15	10	15	10	15	10	15	1	48	48		
36	98/5439	Y.E	29/E	Sağ Sol	6.9	9.3	8.4	81	85	78	20	20	20	20	25	10	15	25	30	10	10	25	20	Tbc	Plazezi	-	1	30	30	+		
37	97/4347	E.A	7/K	Sağ Sol	15.0	16.4	16.0	90	92	90	20	15	15	10	15	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	10	0.75	15	11	-	-
38	98/4023	N.Ö	37/K	Sağ Sol	12.2	10.3	12.0	91	83	85	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	1	60	60	-	-

Kısaltmalar:

E: Erkek, K: Kadın

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonu, SK: Son Kontrol

TARTIŞMA

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden streptomisin majör yan etkilerinden biri olan ototoksisitenin erken saptanması amacıyla yönelik olarak planladığımız bu çalışmamızda, ototoksisite monitorizasyonu için transient evoked OAE(TEOAE) ve konvansiyonel odyometri tekniklerini kullandık.

Ototoksisite monitorizasyonu için konvansiyonel odyometrinin kullanımında en önemli tartışma konusu belirgin değişiklik kriterinin seçimi noktasındadır. Campbell ve Durant(38) literatürde ototoksisite üzerine yapılan ilk çalışmalarda, bir veya daha fazla frekansa 15 dB'i aşan yada tek frekansa 20 dB'i aşan eşik değişikliklerinin belirgin değişiklik göstergesi kabul edildiğini, ancak daha sonraki çalışmalarda bu kriterlerin ototoksik ilaç almayan kişilerde bile aşılabildiğini ileri sürmüşlerdir.

Meyerhoff ve ark.nın(39) tobramycin sülfat veya vancomycin kullanılan 44 olguluk çalışmalarında, ototoksisite için bir frekansa en az 15 dB'lik eşik değişikliğini esas aldıklarında, elde ettikleri sonuçlara göre ototoksisite açısından tek frekansa 15 dB'lik değişiklik kriterinin güvenilir olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca, test edilen frekanslarda ortalama 5 dB'lik eşik değişikliklerini hem artış hem de azalma yönünde tespit etmişlerdir.

Sharma ve Singhal'in(40) streptomisin tedavisi alan 35 hastadan oluşan çalışmalarında; altı hastada ileri derecede(total kayıp), iki hastada orta derecede (55-80dB), dört hastada da hafif/orta derecede(50-65dB) işitme kaybı saptamışlardır.

Bizim 38 olguluk streptomisin kullanılan çalışmamızda, tek frekansa en fazla 10 dB'lik eşik değişikliği saptanmış olup, bu 10 dB'lik eşik değişikliği hem artış hem de azalma yönünde olmuştur. Ayrıca çalışmamızda test edilen frekanslarda ortalama eşik değişikliği esas alınarak yapılan hesaplamalarda ortalama değişiklik 5 dB'in altında olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kemp'in 1978'deki keşfinden sonra, OAE'lar klinik uygulamalarda büyük bir merak konusu olmuştur. TEOAE testinin; hızlı olması, hasta cevabını ve ses geçirmez çevre gerektirmemesi gibi özellikleri, yenidoğan taramasında ve ototoksik

ilaç kullanan hastaların monitorizasyonunda avantajlı olduğunu gösterir. Monitorizasyon programındaki önemli nokta irreversible hasar oluşmadan önce ototoksiste için yüksek riskli hastaların ayırt edilmesidir(41).

Zorowka ve ark.(42) cisplatin tedavisi alan 8 olguluk çalışmalarında, tedavi öncesine göre tedavi sonunda olguların tümünde emisyon amplitüdlerinde azalma tespit ederken, saf ton odyometride dört hastada yüksek frekanslarda(4-8kHz) 10-15 dB'in üzerinde kötüleşme saptamışlardır. Emisyon amplitüdlerindeki düşüşün tüm hastalarda tedaviden sonraki 2-9 hafta içinde geri dönüşüm gösterdiğini ancak iyileşmenin tam olmadığını bildirmişlerdir. OAE amplitüdlerindeki değişikliklerin, klinik semptomların ve saf ton odyometride gözlemlenen değişikliklerin oluşumundan önce meydana geldiğini ve bu bulgunun TEOAE'ların iç kulaktaki geri dönüşümlü fonksiyonel değişiklikleri gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Hotz ve ark.'nın(2) 9 olguluk amikasin sülfat tedavisi uygulanan çalışmalarında; uzun süreli amikasin tedavisi alan olgularda(5olgu) toplam on kulaktan sekizinde TEOAE amplitüdlerinde düşüş, ikisinde artış tespit etmişlerdir. Bu olgularda tedavi öncesine göre tedavi sonunda ortalama -3.2 dB anlamlı amplitüd değişikliği saptamışlardır. Yine bu olguların frekans spesifik band reproduktibilite analizinde 3-4 kHz'de anlamlı bir düşüş bulmuşlardır. Amikasin tedavisinin kesilmesinden 3-6 gün sonra 7 kulakta TEOAE amplitüdlerinde anlamlı artış, 2 kulakta düşüş ve bir kulakta değişiklik olmadığını bulmuşlardır. Bu bulguların, aminoglikozid tedavisinin ototoksik yan etkilerinin monitorizasyonunda, TEOAE'un faydalı bir metod olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir.

Furst ve ark. (43) streptomisin tedavisi alan 10 olguluk çalışmalarında, olguların tamamı otuz günlük tedavi boyunca toplam 30g streptomisin almışlardır. Hastaların hiçbiri işitme kaybı, tinnitus ve diziness tarif etmemişlerdir. Olguların saf ton odyogramlarında belirgin değişiklik görülmemesine rağmen, test edilen toplam 20 kulağın 14'ünde TEOAE amplitüdlerinde belirgin bir düşüş bulmuşlardır. TEOAE amplitüdlerinde gözledikleri bu bulgunun, subjektif işitme kaybı tarif edilmeden önce olması yakın koklear fonksiyon bozukluğunu tayin etmeyi sağladığını bildirmişlerdir.

Beck ve ark.nın(44) cisplatin ve fluorouracil(5-FU) kemoterapisi uygulanan 12 olguluk çalışmalarında; test edilen kulakların %86'sında TEOAE'da değişiklikler bulmuşlar, ortalama amplitüd değişikliği 3 kür kemoterapi sonrası

%37.9 olmuştur. Yine saf ton odyometride, test edilen kulakların %48'inde işitme bozukluğu bulmuşlardır. Bu yüzden TEOAE'un ototoksik yan etkileri ölçmede kullanılabilir daha etkin bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, olgularımızın TEOAE amplitüdlerinde, tedavi öncesine göre tedavi sonunda toplam 73 kulağın 48'inin amplitüd değerlerinde düşüş, 24'ünün amplitüd değerlerinde artış olmuştur. Bir kulakta ise değişiklik olmamıştır. Tedavi bitiminden dört hafta sonraki kontrolde ise tedavi sonuna göre toplam 73 kulağın 41'inin amplitüd değerlerinin arttığı, 29'unun amplitüd değerlerinin düştüğü ve 3'ünde değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Toplam 73 kulağın ortalama TEOAE amplitüdü değerlendirildiğinde; Tedavi öncesine göre tedavi sonunda ortalama 0.4 ± 1.1 dB'lik anlamlı bir düşüş bulunmuştur. Son kontrolde ise ortalama 0.2 ± 1.2 dB'lik anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup, ototoksik ilaç kullanımı sırasında TEOAE amplitüdülerinin düştüğünü, tedavi bitiminden sonra ise amplitüdüde tam olmayan bir geri dönüşüm olduğunu gösterir.

Olgularımızın TEOAE dalga reprodüktibilite oranlarında, tedavi öncesine göre tedavi sonunda toplam 73 kulağın 35'inde düşüş, 32'sinde artış olmuş, 6 kulakta ise değişiklik olmamıştır. Son kontrolde ise tedavi sonuna göre 37 kulakta reprodüktibilite oranında artış ve 31 kulakta düşüş olmuştur. Beş kulakta ise değişiklik olmamıştır. Toplam 73 kulağın ortalama TEOAE dalga reprodüktibilite yüzdesi değerlendirildiğinde; tedavi öncesine göre tedavi sonunda ortalama %0.86'lık anlamlı olmayan bir düşüş bulunmuştur. Son kontrolde tedavi sonuna göre ortalama %1.82 anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur. Literatürde frekans spesifik band reprodüktibilitede 3-4 kHz'de saptanan anlamlı düşüş ile karşılaştırıldığında, bizim dalga reprodüktibilite ile yaptığımız değerlendirmede anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

Streptomisin kullanan olgularda, tedavi öncesi ve sonrası TEOAE reprodüktibilite parametresinde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamakla birlikte, amplitüd değişikliğinin saptanması, streptomisin kullanımı sürecinde daha dikkatli olunmaya yönlendirmesi açısından önemlidir.

SONUÇLAR

Bu çalışmamızda streptomisin ototoksisitesini monitorize etmek için takip edilen 38 olgunun toplam 73 kulağına ait TEOAE ve saf ton odyometri test sonuçları şu şekilde sıralanabilir.

1.Olguların hiçbirinde tedavi sonunda ve son kontrollerinde işitme kaybı olmamıştır.

2.Olguların saf ton odyometrideki eşik değışikliğı tek frekansta en çok 10 dB saptanmıştır.

3.Olguların saf ton odyometride 1,2,4,8 kHz'deki ortalama eşik değışikliğı <5 dB bulunmuştur.

4.Olguların TEOAE ölçümlerinde, reprodüktibilite yüzdesi parametresinde tedavi sonrası düşüş saptanmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı değışiklikler saptanmamıştır.

5.Olguların TEOAE amplitüdlerinde, tedavi sonunda anlamlı düşüş oluşmuştur. Son kontrolde ise amplitüdlere tam olmayan bir artış/iyileşme saptanmıştır.

Sonuç olarak, TEOAE streptomisin ototoksisitesinin monitorizasyonunda koklear fonksiyonu izlemek için saf ton odyometri ile kıyaslandığında; kalıcı işitme kaybı meydana gelmeden oluşan geri dönüşümlü erken koklear değışikliklerin saptanmasında, TEOAE önemli bir üstünlüğe sahiptir. Bu durum streptomisin ototoksisitesi için yüksek riskli hastaların erken saptanmasında önemlidir. Ayrıca TEOAE'nun hızı, objektifliğı, kooperasyon gerektirmemesi ve kullanım kolaylığı gibi özellikleri de diğer avantajlarıdır.

ÖZET

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden olan streptomisin günümüzde esas olarak tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır. Bu antibiyotiğin majör yan etkilerinden birisi ototoksisitedir ve çoğu zaman kalıcı işitme kaybı ile sonuçlanır. Bazı hayvan çalışmalarında aminoglikozid ototoksisitesinin başlangıçta geri dönüşümlü olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle ototoksik etkilerin erken saptanması önemlidir. Aminoglikozidler, morfolojik olarak öncelikle kokleanın bazal parçasındaki duysal epiteli, özellikle de dış saçlı hücreleri tahrip ederler. Bu çalışmada, streptomisin ototoksisitesinin monitorizasyonu saf ton odyometri ve dış saçlı hücrelerin fonksiyonunu yansıttığı kabul edilen transient evoked otoakustik emisyon (TEOAE) ölçümleri ile araştırılmış ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda, ortalama 1g/gün dozda streptomisin alan 38 olgunun toplam 73 kulağını TEOAE ve saf ton odyometri ile streptomisin tedavisi süresince ve tedavi bitiminden bir ay sonra izledik. TEOAE ölçümlerinde, amplitüd ve reproduktibilite parametrelerini, saf ton odyometride ise 1, 2, 4, 8 kHz frekanslarını değerlendirdik. Olguların tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında, saf ton odyogramlarında herhangi bir işitme kaybı bulgusu saptanmamıştır. TEOAE ölçümlerinde, reproduktibilite parametresinde anlamlı değişiklikler saptanmazken, amplitüdlere tedavi sonunda anlamlı düşüş saptanmıştır. Son kontrolde ise amplitüdlere tam olmayan bir artış/iyileşme tespit edilmiştir. TEOAE amplitüdlesindeki bu değişiklikler, muhtemelen streptomisin ototoksisitesinde saf ton odyometriye yansımayan iç kulağın geri dönüşümlü fonksiyonel değişikliklerini göstermektedir. Bu nedenle, streptomisin ototoksisitesinin monitorizasyonunda, kalıcı işitme kaybı meydana gelmeden ototoksisite için yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde TEOAE, önemli bir üstünlüğe sahiptir. Ayrıca TEOAE'nun hızı, objektifliği, kooperasyon gerektirmemesi ve kullanım kolaylığı gibi özellikleride diğer avantajlarıdır.

SUMMARY

Streptomycin, which is one of the aminoglycoside antibiotics, is used mainly for the treatment of tuberculosis. One of the major side effects of streptomycin is ototoxicity that normally results in permanent loss of inner ear function. However, in animal trials a certain reversibility of this effect has been described. Therefore, early identification of its ototoxic effect is important. Morphologically, aminoglycosides progressively destroy the sensory epithelium with predilection for the basal parts of the cochlea. Especially susceptible are the outer hair cells. In the present study, possible ototoxic side effect of streptomycin was investigated by using pure tone audiometry and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE's) which reflects the function of outer hair cells. And the results of these two tests were compared in each other. Seventy-three ears of 38 subjects who received an average of 1g/day streptomycin were monitored. Pure tone audiograms and TEOAE's were performed before, during and at the end of the treatment and four weeks after the treatment. In TEOAE measurements, amplitude and the reproducibility parameters and hearing thresholds on 1,2,4,8 kHz in pure tone audiometry were evaluated. Between onset and end of streptomycin therapy, the pure tone audiograms showed no significant fluctuations. In TEOAE measurements, there were no significant changes in the reproducibility, however, the amplitudes of the TEOAE's decreased significantly. The reduction of TEOAE amplitudes tended to be reversible with in four weeks after therapy, but recovery was not complete. These partial changes in TEOAE amplitudes may reflect reversible functional changes in the inner ear before the irreversible changes, which could be detected by pure tone audiometry, occurred. TEOAE seems to be a more valuable monitoring method than pure tone audiometry to identify those patients at highest risk for streptomycin ototoxicity before irreversible damage have occurred. Besides, TEOAE testing is a quick, objective and easy method which does not require patient response.

KAYNAKLAR

- 1- Doretto MC, Marseillan RF, Pinto-Gonçaves R, Olverira JAA, Corrado AP: Reduction of streptomycin-induced acute and chronic toxicities. *Laryngoscope* 1994; 104: 631-637.
- 2- Hotz MA, Harris FP, Probst R: Otoacoustic emissions: An approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 1994; 104: 1130-1134.
- 3- Probst R, Harris FP, Hauser R: Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1993; 27: 85-90.
- 4- Donaldson JA, Duckert LG: Anatomy of the ears. In Paparella MM , Shumrick DA. (Eds) *Otolaryngology Vol.1*, Philadelphia: WB.Saunders Company., 1991: ch.2, 23-58.
- 5- Karasalihoğlu AR: Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (2.Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi, 1992: 3-16.
- 6- Akyıldız AN: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerahisi. Cilt.1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 29-61, 77-102, 143-197.
- 7- Duckert LG: Anatomy of the skull base, temporal bone, external and middle ear. In Cummings CW (Ed.) *Otolaryngology-Head and Neck Surgery Vol.4*, St.Louis Missouri: Mosby Year Book Inc., 1993: 2483-2496.
- 8- John HM, Warren YA: Anatomy and Physiology of Hearing. In Bailey BJ (Ed.) *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol.2*, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993: 1441-1461.
- 9- Lee KJ: Anatomy of the ear, In: Lee KJ(Ed.) *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Newyork: Medical Examination Publishing Company, 1991: 1-24.
- 10- Ömür M, Dadaş B: Klinik Baş ve Boyun Anatomisi Cilt 1, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996: 181-213.
- 11- Wright A: Anatomy and ultrastructure of the human ear, In Kerr AG, Gleeson M (Eds.) *Scott-Brown's Otolaryngology Vol 1*, London: Butterworth-Heinemann Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997: ch.1,1-50.

- 12-Austin FA: Anatomy of the ear. In Ballenger JJ, Snow JB(Eds.) Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 15th ed. PA: Williams and Wilkins, 1996: 838-857.
- 13-Santi PA, Mancini P: Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW (Ed.) Otolaryngology-Head and Neck Surgery Vol.4, St.Louis Missouri, Mosby Year Book Inc., 1993: 2497-2524.
- 14-Abbas PA: Physiology of the Auditory System. In Cummings CW (Ed.) Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Vol.4, St.Louis Missouri: Mosby Year Book Inc., 1993: 2566-2603.
- 15-Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE: Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ, Snow JB(Eds) Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 15th ed. PA: Williams and Wilkins, 1996: 879-929.
- 16-Kemp DT: Stimulated Acoustic Emissions from within the Human Auditory System. J Acoust Soc Am 1978; 64: 1386-1391.
- 17-Karasalihoğlu A, Adalı MK, Karasalihoğlu S, Kote M, Acunaş B, Uzun C ve ark.: Normal ve Riskli Yenidoğanlarda Transient Otoakustik Emisyon (TEOAE) ile İşıtme Taraması. Cerrahpaşa Tıp Fak. XIX. Akademik Hafta Pediatrik Otolarengoloji Simpozyumu Kongre Kitabı 1996: 48-53.
- 18-Brownell WE: Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. Ear Hear 1990; 11: 82-92.
- 19-Kunt T, Tekeş T: Otoakustik Emisyonlar ve Klinik Uygulamaları. PAÜ Tıp Fak Dergisi 1996; 2: 74-78.
- 20-Özturan O, Lew H, Jerger J: Otoakustik Emisyonlar ve Klinik Uygulamaları. KBB İhtisas Dergisi 1994; 2: 193-205.
- 21-Lonsbury-Martin BL: Introduction To Otoacoustic Emissions. Am J Otol (suppl.1) 1994; 15: 1-3.
- 22-Balkany T, Telischi FF, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK: Otoacoustic Emissions In Otologic Practice. Am J Otol (suppl 1) 1994; 15: 29-38.
- 23-Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Martin GK: Clinical Applications of Otoacoustic Emissions. J Sp Hear Res 1991; 34: 964-981.
- 24-Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL: Otoacoustic Emissions In Human Ears: Normative Findings. Ear Hear 1990; 11: 106-120.

- 25-Kemp DT: Otoacoustic Emissions: Basic Facts and Applications. *Audiology in practice* 1989; VI/3: 1-3.
- 26-Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK: A Review of Otoacoustic Emissions. *J Acoust Soc Am* 1991; 89: 2027-2067.
- 27-Lonsbury-Martin BL, Martin GK, McCoy M, Whitehead M: New Approaches to the Evaluation of the Auditory System and a Current Analysis of Otoacoustic Emissions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 50-63.
- 28-Wright A, Forge A, Kotecha B: Ototoxicity. In Kerr AG, Gleeson M (Eds) *Scott-Brown's Otolaryngology Vol 3*, London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997: ch.20, 1-36.
- 29-Rybak LP, Kanno H: Ototoxicity. In Ballenger JJ, Snow JB. (Eds) *Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 15th ed. PA: Williams and Wilkins, 1996: ch.54, 1102-1108.
- 30-Scott PMJ, Griffiths MV: A Clinical Review of Ototoxicity. *Clin Otolaryngol* 1994; 19: 3-8.
- 31-Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG: Ototoxicity. In Paparella MM, Shumrick DA. (Eds) *Otolaryngology, Vol.II*, Philadelphia: WB.Saunders Company, 1991: ch.46, 1653-1669.
- 32-Matz GJ: Aminoglycoside Cochlear Ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 705-712.
- 33-Schacht J: Biochemical Basis of Aminoglycoside Ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 845-856.
- 34-Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PhG, Marquet J, De Broe ME: Aminoglycoside-induced Ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 52: 227-251.
- 35-Matz GJ, Ryback LP: Ototoxic Drugs. In Bailey BJ (Ed.) *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol.2*, Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1993: 1793-1802.
- 36-Priuska EM, Schacht J: Mechanism and Prevention of Aminoglycoside Ototoxicity: Outer Hair Cells as Targets and Tools, *Ear Nose Throat J* 1997; 76: 164-172.
- 37-Henley CM, Schacht J: Pharmacokinetics of Aminoglycoside Antibiotics in Blood, Inner-Ear Fluids and Tissues and Their Relationship to Ototoxicity. *Audiology* 1988; 27: 137-146.

- 38-Campbell KCM, Durant J: Audilologic Monitoring for Ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 903-914.
- 39-Meyerhoff WL, Yellin W, Maale GE, Roland PS: Audilologic Threshold Monitoring of Patients Receiving Ototoxic Drugs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 950-954.
- 40-Sharma SC, Singhal KC: Cochlear Toxicity of Streptomycin in Man. *Ind J Physiol Pharmac* 1989; 33: 89-92.
- 41-Allen GC, Tiu C, Koike K, Ritchey AK, Kurs-Lusky M, Wax MK: Transient-evoked Otoacoustic Emissions in Children after Cisplatin Chemoterapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 584-588.
- 42-Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P: Evoked Otoacoustic Emissions and Pure tone Threshold Audiometry in Patients Receiving Cisplatinum Therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25: 73-80.
- 43-Furst G, Maurer J, Schlegel J: Monitoring Ototoxischer Nebenwirkungen bei Streptomycintherapie von Tuberkulosepatienten mit Hilfe der Transitorisch Evozierten Otoakustischen Emissionen TEOAE. *Pneumologie* 1995; 49: 590-595.
- 44-Beck A, Maurer J, Welkoborsky HJ, Mann W: Veränderungen Transitorisch Evozierter Otoakustischer Emissionen unter Chemotrapie mit Cisplatin und 5FU. *HNO* 1992; 40: 123-127.