

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA İŞİTMENİN FONKSİYONEL  
VE YAPISAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kadriye AYDIN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**  
**2008**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA İŞİTMENİN FONKSİYONEL  
VE YAPISAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kadriye Aydın**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Tomris ERBAŞ**

**ANKARA**

**2008**

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar geçen her aŐamada verdiği destek nedeniyle tez danıŐmanım değerli hocam Prof. Dr. Tomris Erbaş'a, tezimin fikir babası ve yardımcı tez danıŐmanım Dr. Selçuk DaĐdelen'e, odyolojik tetkikleri özveri ve sabırla yapan Uzm. Ody. Burak Öztürk ve Uzm. Ody. Didem Türkyılmaz'a, otolojik muayenelerini yapan ve her konuda yol gösteren Prof. Dr. Faruk Ünal'a, radyolojik tetkikler sırasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr Burçe Özgen'e, tüm Endokrinoloji Ünitesi öğretim üyeleri ve yardımcılara, manevi desteklerini omzumda hissetiğim aileme, sevgili asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan Dr. Mehmet Engin Tezcan'a teşekkürü borç bilirim.

## ÖZET

**Aydın, K. Akromegali Hastalarında İşitmenin Fonksiyonel ve Yapısal Olarak Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.** Genel olarak akromegalik hastalarda işitmenin fonksiyonel ve yapısal özellikleri ayrıntılı bir şekilde araştırılmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında akromegalik hastalarda iletim tipi işitme kaybı ve orta kulak havalanma sorunları bildirilmiş, diğerlerinde ise akromegali ve işitme sorunları arasında ilişki tespit edilmemiştir. Bu çalışmada akromegalik hastaların işitme semptomları, işitme kaybı ve tiplerinin değerlendirilmesi, işitme bulgularının karşılaştırılması, temporal kemik, kulak yapısı ve koklear sinirin anatomik olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Ünitesi'ne başvuran yeni tanı ve takip altındaki 44 akromegalik hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara saf ses odyometresi, konuşma odyometresi, timpanometre, otoakustik emisyon ölçümü, kontrastsız temporal kemik BT ve kulak MRG yapıldı. Kontrol grubuna aynı yaş ve cinsiyette 36 sağlıklı gönüllü kişi alınarak saf ses odyometresi yapıldı. Akromegalik hastalar, hastalık aktivitesini değerlendiren *Cortina* kriterlerine göre 3 gruba ayrıldı, kontrol grubu ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Ondokuz hastada (%43) işitme azlığı, 15 hastada (%34) kulakta dolgunluk hissi, 13 hastada (%30) kulakta çınlama belirlendi. Odyometre ile 21 hastada (%48) en az bir kulakta işitme kaybı tespit edildi, kontrol grubunda ise işitme kaybı tespit edilmedi. Dört hastada (%9) en az bir kulakta iletim tipi, 13 hastada (%30) sensörinöral, 8 hastada (%18) mikst tipte işitme kaybı saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akromegaliklerde düşük frekanslarda (125 ve 250 Hz) işitme eşiği daha yüksek bulundu. Hastaların 11'inde (%25) tip C timpanogram elde edildi. Kulak görüntülemesinde 9 hastada (%20) mastoid skleroz tespit edildi. Akromegaliklerdeki işitme kaybının, orta kulak basınç sorununa veya GH'un su ve tuz tutucu etkisiyle artmış perilenf miktarına bağlı olabileceği, mastoid sklerozun da hastalık sürecinin sonucu gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Akromegali, saf ses odyometresi, timpanogram, orta kulak basıncı, mastoid skleroz, iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral işitme kaybı

## ABSTRACT

**Aydın, K. Functional and Structural Evaluation of Hearing in Acromegalic Patients. Hacettepe University Medical School, Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2008.** Hearing functions and structure of acromegalic patients have not been investigated in detail. In the few studies concerning hearing of acromegalics, conductive hearing loss and middle ear ventilation problems were demonstrated, but in some no association between acromegaly and hearing was reported. The aims of the present study were to define audiologic symptoms of acromegalics, to evaluate the degree and type of the existing hearing loss, to compare the audiologic findings, to assess the hearing apparatus. Forty four newly diagnosed or already followed-up patients admitted to Hacettepe University Endocrinology Department were included to the study. Pure tone audiometry, speech audiometry, tympanometry, autoacoustic emissions, temporal bone CT without contrast injection and ear MRI were performed in all patients. Age and sex matched 36 healthy volunteers were also included and pure tone audiometry was performed. Acromegalics were categorized into three groups according to disease activity defined by *Cortina* criteria and the result were compared among the acromegalic groups and control group. Nineteen patients (%43) complained hearing loss, 15 patients (%34) complained fullness of ears, 13 patients (%30) complained tinnitus in at least one ear. Audiometric tests showed various degrees of hearing loss in at least one ear of 21 patients (%48) and volunteers were detected not to have hearing loss. Conductive, sensorineural, mix type of hearing loss in at least one ear were found out in 4 (%9), 13 (%30), 8 (%18) patients, respectively. Average hearing thresholds at 125 and 250 Hz were higher in all acromegalics when compared to control group. Tympanometry showed type C tympanogram in 11 patients (%25). Imaging of hearing demonstrated mastoid sclerosis in 9 patients (%20). It was concluded that hearing problems of acromegalics might indicate middle ear pressure problems, increased perilymph due to GH related volume overload and mastoid sclerosis was a consequence of disease process.

**Key words:** Acromegaly, pure tone audiometry, tympanogram, middle ear pressure, mastoid sclerosis, conductive hearing loss, sensorineural hearing loss

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akromegali	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. GH ve IGF-1 Mekanizması	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Tarihçe	4
2.1.5. Epidemiyoloji	5
2.1.6. Klinik Özellikler	5
2.1.7. Tanı	11
2.1.8. Tedavi	12
2.2. Kulak Anatomisi ve İşitme Fizyolojisi	16
2.2.1. Kulak Yapısı	17
2.2.2. Hava Yolu ile İşitme	19
2.2.3. Kemik Yolu ile İşitme	20
2.2.4. Koklea ve Santral İşitme Yolları	20

2.2.5. Serumen	21
2.3. İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	22
2.3.1. Saf Ses Odyogramı	22
2.3.2. Konuşma Odyometresi	23
2.3.3. Timpanometre	24
2.3.4. Akustik Refleksler	24
2.3.5. Otoakustik emisyon	25
2.4. İşitme Kaybı Nedenleri	25
2.5. Akromegali ve İşitme	28
3. BİREYLER VE YÖNTEM	30
3.1. Veri Analizi	32
4. BULGULAR	33
4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	33
4.2. Akromegali Hastalarında İşitme Bulguları	36
4.3. Akromegali Hastalarında Kulak Görüntüleme Bulguları	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	57

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı tomografi
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
cps	Cycle per second
DA	Dağılım aralığı
daPa	Dekapaskal
dB	Desibel
DKY	Dış kulak yolu
DPOAE	<i>Distortion product autoacoustic emissions</i>
GH	Büyüme hormonu
GHRH	<i>Growth hormone releasing hormone</i>
H.Ü.	Hacettepe Üniversitesi
Hz	Hertz
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme hormonu 1
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı proteini
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
JAK	<i>Januse kinase</i>
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LAR	Long acting releasing form
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OKB	Orta kulak basıncı
PRL	Prolaktin
PTTG	Pitüiter tümör transformasyon gen proteini



RT	Radyoterapi
sc	Subkütan
SD	Konuşmayı ayırt etme
SRT	Konuşmayı anlama eşiği
SSO	Saf ses ortalaması
SST	Somatostatin reseptörü
STAT	<i>Signal transducers and activators of transcription</i>
TMED	Temporomandibular eklem dejenerasyonu
TM	Timpanik membran
TOAE	<i>Transient evoked otoacoustic emissions</i>

## ŞEKİLLER

- 2.1. Kulak yapısı
- 4.1. Tüm akromegalik grupların ve kontrol grubunun ortanca SSO'ları
- 4.2. Tüm akromegaliklerde sağ ve sol kulakta SSO ve hastalık süresi arasında ilişki

## TABLULAR

- 2.1. Akromegali nedenleri
- 2.2. Akromegali klinik özellikleri
- 2.3. Akromegali biyokimyasal tanı
- 2.4. Akromegali klinik sınıflandırması (*Cortina kriterleri* )
- 2.5. İşitme kaybı dereceleri
- 2.6. İşitme kaybı nedenleri
- 4.1. Tüm hastaların ve gruplara göre akromegali hastalarının demografik ve klinik özellikleri
- 4.2. Tüm hastaların ve gruplara göre akromegali hastalarının işitme semptomları ve hipofiz MRG bulguları
- 4.3. Kontrol grubu ve akromegali gruplarının saf ses ortalamaları
- 4.4. Akromegali gruplarına göre işitme kaybı tipleri
- 4.5. Akromegali gruplarının ve kontrol grubunun işitme eşik değerlerinin karşılaştırılması
- 4.6. Akromegali grupları arasında konuşmayı anlama eşiği ve konuşmayı ayırt etmenin karşılaştırılması
- 4.7. Akromegali gruplarına göre timpanogram tipleri
- 4.8. Akromegali gruplarına göre TOAE ve DPOAE dağılımı
- 4.9. Akromegali gruplarına göre temporal kemik BT anomalileri

## 1. GİRİŞ

Akromegali büyüme hormonu (GH) fazlalığı ile seyreden multisistemik kronik bir hastalıktır [1]. Hastaların %98'inde akromegaliye büyüme hormonu salgılayan pitüiter adenom neden olur. Klinik bulgular akral büyümeden, artropati, prognatizm, frontal kemikte belirginleşme, diabetes mellitus, obstrüktif uyku apnesi, hipertansiyon ve kalp yetmezliğine uzanan geniş bir yelpazede yer alır.

GH ve *insülin benzeri büyüme faktörü 1* (IGF-1) fazlalığının yumuşak doku ve kemik üzerine hipertrofik etkisi etkisi göz önüne alındığında, kulağın anatomik ve fonksiyonel yapısına olabilecek etkileri öngörülelebilmektedir. Akromegali hastalarının değerlendirilmeleri sırasında işitme kaybının, kulakta dolgunluk hissinin, çınlama ve otitis media ataklarının sık olduğu dikkatimizi çekmiştir. Akromegali hastalarında işitme ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunun güncel olmadığı, elde edilen sonuçların birbiri ile çeliştiği, işitme fonksiyonlarının ve işitme anatomik yapısının ayrıntılı değerlendirilmediği görülmüştür. Akromegalik hastalarda bugüne kadar yapılan çalışmalarda daha çok iletim tipi işitme kaybı üzerinde durulurken, sensörinöral ileti ve sinir sistemi gibi bir yumuşak doku komponentinin değişimi göz ardı edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; yeni tanı konulan, halen tedavi altında olan, tedavi hedeflerine ulaşılmış ve ulaşılamamış akromegali hastalarının işitme semptomlarını, iletim ve sensorinöral işitme kayıplarını değerlendirmektir. Aynı zamanda etkin tedavi sağlanmış olanlar ve olmayan hastalarda işitme bulgularını karşılaştırmak, temporal kemik, koklear yapı ve koklear siniri anatomik olarak değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akromegali

#### 2.1.1. Tanım

Hipofiz bezi, lokalizasyonu ve salgıladığı hormonların sistemik etkileri göz önüne alındığında yaşam için kritik öneme sahip bir endokrin bezdir. Adrenal, tiroid, üreme, büyüme ve metabolizma fonksiyonları hipofiz bezinin özelleşmiş hücrelerince salgılanan hormonlar tarafından kontrol edilir. Hipofiz bezi tümörleri intrakraniyal tümörlerin %15'ini oluşturur [2]. Akromegali, ön hipofizdeki somatotrop hücrelerin kontrolsüz tümöral büyümesiyle aşırı miktarda GH salgılaması ile oluşan bir hastalıktır [3].

#### 2.1.2. GH ve IGF-1 Mekanizması

Somatotrop hücreler pulsatil olarak, 191 aminositten oluşan GH salgırlar [3]. GH salınımı *growth hormone releasing hormone* (GHRH) ile uyarılırken, somatostatin ile baskılanır [3]. Ayrıca gastrointestinal sistemden, alınan besinlere yanıt olarak salgılanan *ghrelin*'in hipotalamusta GHRH olarak etkidiği düşünülmektedir [4].

Standart yöntemlerle ölçüldüğünde sağlıklı bir kişide GH genelde ölçülemeyecek düzeydedir (<0,2 ng/ml); ancak özellikle geceleri belirgin olan pulsatil salınım nedeniyle sağlıklı bir kişide 30 ng/ml'a ulaşan değerler bulunabilir [5]. Açlık GH salgısını artırırken, obezite ve yaşlanma GH'un pulsatil salınımındaki pikleri azaltır [3].

GH'un etkisi esas olarak karaciğer ve kıkırdakta, GH bağlanmasını takiben konformasyonel değişime uğrayan reseptörler aracılığıyla olur [6]. Aktive GH reseptörü intraselüler *Januse kinase 2 (JAK2) tirozin kinaza* bağlanır, hem GH reseptörü hem de JAK2 proteini fosforile olur [3]. Bu komplekse *signal transducers and activators of transcription (STAT)* proteinleri bağlandıktan sonra fosforile olarak nükleusa taşınıp, GH hedef proteinlerini sentezlemek için transkripsiyon sinyalini başlatırlar [7].

GH, periferik IGF-1'in sentezini uyarır. IGF-1, lokal ve parakrin olarak hücre proliferasyonunu artırırken, apoptozunu baskılar [8]. IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) ve bunların proteazları IGF-1'in reseptörüne bağlanmasını etkileyerek aktivitesini artırır ya da azaltır [8]. IGF-1 seviyesi yaş, cinsiyet, genetik faktörlerden etkilenir. Adölesan dönemde en yüksek seviyeye ulaşır. Gebelikte de IGF-1 değerleri yüksektir. IGF-1 üretimi malnütrisyon, karaciğer hastalığı, hipotiroidi, kontrolsüz diyabette baskılanır [8].

### **2.1.3. Patogenez**

GH salgılayan tümörlerin gelişimi, somatotrop hücre büyümesini ve hormon salgısını kontrol eden faktörlerin dinamik etkileşimi sonucudur. Kromozomal instabilite, epigenetik değişimler ve somatik mutasyonlar, somatotrop adenomun gelişimde rolü olan genetik etkilerdir [9].

Somatotrop tümörlerin %40'ında, hücre yüzeyindeki G protein reseptörlerinin (GHRH ve somatostatin bağlanır)  $\alpha$  subunitlerinin mutasyonu sonucu siklik adozin monofosfatın (cAMP) süregen aktivasyonu söz konusudur [10]. Proapoptotik faktörlerin kaybolması, pitüiter tümör transformasyon gen proteininin (PTTG) fazla ekspresyonu, GH salgılayan tümörlerde bildirilmiştir [3].

Hastaların %98'inde neden GH salgılayan hipofiz adenomudur. Elli yaşın üzerindeki bireylerde genellikle yoğun granüllü yavaş büyüyen adenomlar görülürken, daha genç hastalarda dağınık granüllü hızlı büyüyen adenomlar görülür. GH adenomlarının %25'i beraberinde prolaktin (PRL) de salgırlar [3]. Tirotropin ve kortikotropini birlikte salgılayan adenomlar nadirdir. Hipofiz karsinomu, ailesel akromegali sendromları, ekstrapitüiter GH hipersekresyonu, periferik nöroendokrin tümörlerin çok nadiren akromegaliye neden olduğu bildirilmiştir. Akromegali nedenleri ayrıntılı olarak Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Akromegali nedenleri [3]

<b>Primer GH fazlalığı</b>	<b>Ekstrapitüiter GH fazlalığı</b>	<b>GHRH fazlalığı</b>
<b>Pitüiter adenomlar</b> Yoğun granüllü GH hücreli Dağınık granüllü GH hücreli Miks GH ve PRL hücreli Mammosomatrop hücreli Asidofil hücreli Plurihormonal hücreli Sessiz somatotrop	Pankreas adacık hücre tümörü İyatrojenik Lenfoma	<b>Santral</b> Hipotalamik tümör
<b>Pitüiter karsinom</b>		<b>Periferal</b> Bronşial karsinoid Pankreas adacık hücre tümörü Küçük hücreli akciğer kanseri Adrenal adenom Medüller tiroid kanseri Feokromasitoma
<b>Ekstrapitüiter tümörler</b>		
<b>Ailesel sendromlar</b> Multiendokrin Neoplazi 1 McCune Albright sendromu Ailesel akromegali Carney sendromu		

#### **2.1.4. Tarihçe**

İtalyan Verga 1864 yılında, hayatı boyu somatik yakınmaları, aritmisi, osteoartropatisi olup postmortem incelemede dev hipofiz bezi tespit edilen '*prosopectasia*'lı (*proson* yunanca yüz, *ektasis* yunanca gerilme anlamında) bir kadının kafatasını tanımladı [11]. Brigidi 1881'de, ünlü İtalyan aktör Ghirlenzoni'nin otopsi incelemesinde viseromegali ve hipofiz bezi hipertrofinin bulunduğunu belirtti [11]. Her iki hekim tarafından bu birliktelik değişik nedenlerle açıklandı. Pierre Marie 1886'da, iki hastasının otopsisinde viseromegali ve hipofizde büyüme farketti, ancak pitüiter bez büyüklüğünün hastalığın komponenti mi yoksa nedeni mi olduğuna karar veremedi [12]. Harvey Cushing 1909'da, parsiyel hipofizektomi ile

semptomların gerilediğini göstererek hastalığın kaynağının hipofiz bezi olduğunu ilk kez tespit etti [13].

İlk tanımlamadan yaklaşık yüzyıl sonra Salmon ve Daughaday'ın GH'un periferik dokulardaki etkisini gösteren karaciğer kaynaklı bir serum faktörünü tespit etmesi somatomedin hipotezinin temelini oluşturdu [14]. IGF-1'in periferik dokularda başarıyla gösterilmesi, hayvanlarda GH verilince IGF-1'in lokal ekspresyonun sağlanması, GH'un periferik etkisinin IGF-1 aracılığıyla gerçekleştiği fikrini doğruladı [15].

### **2.1.5. Epidemiyoloji**

Akromegalinin insidansı yılda 3-4 /1.000.000, prevalansı ise 40-60/1.000.000 olarak bildirilmiştir [16]. Sinsi ve yavaş seyri nedeniyle tanı genellikle birkaç yıl gecikir. Retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, geçmiş yıllarda tanı öncesi aktif hastalık süresinin 4-10 yıl ve üzerinde olduğunu, ancak günümüzde daha az görme alanı kaybı saptanmasıyla tanı öncesi aktif hastalık süresinin azaldığını göstermiştir [17]. Mortalite verilerine bakıldığında %60 kardiyovasküler hastalıklar, %25 solunum hastalıkları, %15 malignensiler ölüm nedeni olarak bildirilmiştir [18-20]. Ölüm sebebinden bağımsız olarak survinin en önemli belirtecinin *nadir* GH değeri olduğu düşünülür [21]. GH'un 2,5 ng/ml'nin altına baskılanmasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [22]. Yüksek GH değeri, hipertansiyon ve kalp hastalıkları yaşam süresinin en önemli negatif belirteçlerini oluşturur [20].

### **2.1.6. Klinik Özellikler**

Akromegalinin klinik semptomları, belirsiz akral büyüme, yumuşak doku şişliği, artralji, çene prognatizmi, açlık hiperglisemisi, ve hiperhidrozdan belirgin osteoartrit, frontal çukukluk, diabetes mellitus, hipertansiyon, solunum ve kardiyovasküler yetmezliğe kadar uzanan değişik yelpazede karşımıza çıkar. GH salgılayan bir tümörün genç bireylerde epifiz hatları kapanmadan önce gelişmesi hızlanmış büyüme ve gigantizmle sonuçlanır.

Hastaların tanısı çoğu kez genel dahiliye hekimlerince konur; geri kalan hastalar ise görme problemleri nedeniyle oftalmologlar, çene kapanış ve ısırma



problemleri nedeniyle diş hekimleri, adet düzensizliği ve infertilite nedeniyle jinekologlar, osteoartrit nedeniyle romatologlar, uyku apnesi nedeniyle uyku bozukluğu uzmanı tarafından tanı alır [3].

İskelet anomalileri en önemli morbidite ve bozulmuş yaşam kalitesi nedenidir. Hastalığı kontrol altına alınamayanlarda, dejenaratif osteoartrit, skolyoz, kifoz ve vertebral kırıklar görülür [23].

**Tablo 2.2.** Akromegali klinik özellikleri

<b>Lokal tümör etkisi</b>	<b>Viseromegali</b>	<b>Endokrin ve metabolik sistem</b>
Pitüiter genişleme Görme alanı defekti Kraniyal sinir paralizisi Baş ağrısı	Dil Tiroid bezi Tükürük bezleri Karaciğer	Üreme Menstrual anomali Galaktore Azalmış libido İmpotans
<b>Somatik sistem</b>	<b>Kardiyovasküler sistem</b>	Azalmış seks hormon bağlayıcı globulin
Ellerde ayaklarda büyüme Yumuşak dokularda kalınlaşma Gigantizm Prognatizm Çene maloklüzyonu Artralji ve artrit Karpal tünel sendromu Akroparestezi Proksimal myopati Frontal kemiklerin hipertrofisi	Sol ventrikül hipertrofisi Asimetrik septal hipertrofi Kardiyomiyopati Hipertansiyon Kongestif kalp yetmezliği	Pankreatik adacık hücre tümörleri Hiperparatiroidizm Hiperinsülinemi ve artmış insülin rezistansı Bozulmuş glukoz toleransı
	<b>Solunum sistemi</b>	Diabetes mellitus Hipertrigliseridemi Hiperkalsiüri
	Uyku bozuklukları Uyku apnesi (santral ve obstrüktif) Narkolepsi	Artmış 25-OH vitamin D seviyesi Düşük renin, artmış aldosteron seviyesi Düşük tiroksin bağlayıcı globulin seviyesi Guatr
<b>Deri ve gastrointestinal sistem</b>		
Hiperhidroz Yađlı deri Skin tags		

## **Kardiyovasküler komplikasyonlar**

Teorik olarak diğer kalp hastalıklarının yokluğunda akromegaliklerde kalp tutulumunun olması 'akromegalik kardiyomiyopati' olarak tanımlanır.

Uzun süreli hastalığı olanların %90'ında, genç normotansif hastaların %20'sinde görülen biventriküler hipertrofi, akromegalilerde görülen en sık kardiyak tutulum şeklidir [24-26]. Karakteristik olarak hipertrofi, hipertansiyon yokluğunda meydana gelir [11], ancak hipertansiyon ve glukoz anomalileriyle daha da belirginleşir.

Başlangıçta artmış kalp hızı ve artmış sistolik atımın olduğu hiperkinetik dönem, ardından hipertrofinin belirgin hale geldiği diastolik disfonksiyon, en sonunda sistolik disfonksiyon ve dilate kardiyomyopati görülür [11].

Hastaların %40 kadarı supraventriküler ve ventriküler iletim bozukluklarından yakınır [27]. Bir otopsi çalışmasında mitral ve aort kapağı anomalileri %9 olarak belirtilmiştir [24]. Akromegalilerde koroner arter hastalığıyla ilgili ortak bir görüş yoktur, çalışmalarda koroner arter hastalığı farklı serilerde %3- %37 arasında bildirilmiştir [28]. Ancak akromegalilerde miyokardiyal iskemi risk faktörlerinden lipoprotein-a, trigliserid, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü, doku plazminojen aktivatörünün seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [28].

Hastaların %30-40'ında görülen hipertansiyonun artmış plazma volümüne, azalmış ANP ve artmış insülin rezistansına bağlanabileceği düşünülmüştür [26].

Somatostatin analoglarıyla yapılan çeşitli çalışmalarda kalp kitlesinde tedaviyle azalma gösterilmiştir [11]. GH ve IGF-1 kontrolünün kardiyak tutulum progresyonunu önleyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş hastalarda 5 yıllık takipte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarında düzelme gözlenmiştir [29]. Kongestif kalp yetmezliğinden yakınan akromegaliklerde kardiyak output oktreotid tedavisiyle belirgin artmıştır [30].

Özetle, akromegali tedavisiz bırakılırsa kardiyomiyopati, diastolik kalp yetmezliğine kadar ilerler. Kısa süre yüksek GH ve IGF-1'e maruz kalan genç hastalarda, cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapiyle ya da bunların kombinasyonlarıyla kardiyomyopati geriye döndürülebilir. Daha ileri yaşta kişilerde ise

en azından ilerlemesi durdurulabilir. Kardiyomyopatinin aksine kapak komplikasyonlarının GH ve IGF-1 kontrolü ile durdurulamadığı belirlenmiştir [31].

### **Metabolik komplikasyonlar**

GH, lipid ve glukoz metabolizmasında insüline ters, protein metabolizmasında ise insülinle aynı yönde etki göstermektedir. GH, dokuların insüline yanıtını düzenleyip, fazlalığında insülin rezistansına neden olur. Akromegalide diabetes mellitus prevalansı % 19-56 olarak [32], en sık görülen glukoz bozukluğu olan IGT (bozulmuş glukoz toleransı) ise % 31-46 olarak bildirilmiştir [11].

Akromegalide lipid problemleri ilk kez 1970'lerde kontrol yaş grubuna göre düşük kolesterol ve yüksek trigliserid seviyesinin gösterilmesiyle belirlenmiştir [33]. Akromegalilerde görülen hipertrigliserideminin, lipoprotein lipaz aktivitesinin GH bağımlı inhibisyonuna; yüksek lipoprotein-a seviyesinin, GH fazlalığına ve artmış LDL-kolesterolun, insülin rezistansına bağlı olduğu düşünülmüştür [26].

### **Respiratuar komplikasyonlar**

Akromegalide respiratuar komplikasyonlar ölümlerin % 25'ini oluşturmakla birlikte ölüm nedeni olarak normal populasyona göre 3 kat sık görülmektedir [20]. Akromegalide görülen kraniyofasiyal kemik ve yumuşak doku anomalileri, solunum mukozası ve kartilajı değişiklikleri, akciğer hacimleri, göğüs kafesi geometrisi ve solunum kasları aktiviteleri, bozulmuş solunum fonksiyonları ve uyku apnesi olmak üzere iki ana solunum problemine neden olurlar [11]. Uyku apnesinin genel olarak hastaların %60'ını, uyku apnesi semptomu olan hastaların ise %93'ünü etkileyebileceği gösterilmiştir [34]. Uyku apnesinden etkilenen hastaların 2/3'ünde obstrüktif, kalanında ise santral apne mevcuttur. Hastalık aktivitesi ve uyku apnesi ilişkisini göstermek isteyen bir çalışmada aktif hastalığı olan 10 kişinin 4'ünde obstrüktif uyku apnesi varken, inaktif hastalığı olan 11 hastanın hiçbirinde uyku apnesi tespit edilmemiştir [35].

Akromegalide respiratuar aparatın değişen elastisitesi, anatomisi ve fonksiyonu göğüs kafesinin mekaniğini ve inspiratuar kas aktivitesini değiştirirerek

fizyolojik nefes alıp vermeyi bozar. İnciriyum zamanı kısalır, solunum frekansı artar, total akciğer kapasitesi artar. Yapılan çalışmalarla pek çok yazar akciğerdeki büyüme alveol boyutunun artmasına bağlamıştır [34, 36]. Tüm bu değişikliklere rağmen mortaliteye neden olan ana ölüm nedenleri açık değildir. Nabarro ve arkadaşları, 256 hastayı içeren çalışmalarında 13 hastada kifoskolyoz, 5 hastada amfizem ve kronik bronşit, 3 hastada bronşiektazi tespit etmişlerdir [37].

Akromegalinin solunum sistemi üzerine komplike, karışık etkileri vardır. Hastalık aktivitesi ile uyku apnesi arasında ilişki olmasına rağmen, ilk çalışmalarda cerrahi yapılan hastalarda hastalığın kontrolü ile uyku apnesinde geri dönüş sağlanamamış, bunun da kalıcı hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür [11, 38]. Ancak ilerleyen zamanlarda akromegalinin başarılı tedavisi ile uyku solunum bozukluklarında belirgin düzelme sağlanmıştır. Somatostatin analogları ile yapılan bir çalışmada; obstruktif uyku apnesinde apne ve hipopne indeksinin %50 oranında azaldığı gösterilmiştir [34]. Hastalık kontrol edilmesine rağmen uyku apnesi kontrol edilemeyen hastalarda devamlı pozitif havayolu basıncı tedavisi önerilir.

### **Neoplastik komplikasyonlar**

Yıllar boyu, epidemiyolojik çalışmalarda akromegalinin kanser riskini artırıp artırmadığı tartışılmıştır. Kanser, akromegali mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada yer alır.

Ron ve arkadaşları, 1969-1985 yılları arasında 1041 akromegalik erkek hastada, toplam 116 kanser vakası tanımlamışlardır [39]. Bu seride, 27 sindirim sistemi, 22 solunum sistemi, 15 genitoüriner sistem ve 27 hipofiz kanseri bildirilmiştir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında özefagus ve kolon kanserlerinde 3 kat, gastrik kanserlerde 2,5 kat artış tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada karşılaştırılan kontrol grubunun benzer olmaması, çalışmanın yapıldığı yerin popülasyonuna göre, beklenenden daha fazla akromegalik hastanın alınmış olması, tariflenen 27 hipofiz tümörünün hastalığın zaten nedeninin olabileceği düşüncesi akılda soru işaretleri bırakmıştır. Orme ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise topluma göre kanser sıklığında artış görülmemiş, sadece kolon

kanserinden ölümlerde belirgin artış tespit edilmiştir [19]. Prospektif kontrollü çalışmalarda kolonoskopik tarama ile akromegalilerde topluma göre 2 kat artmış kanser riski tespit edilmiştir [40]. Akromegali tanısı konulmasıyla hastaya kolonoskopi yapılması, kontrol altına alınan hastalarda semptomların varlığına göre veya normal toplum kılavuzlarına göre tarama yapılması önerilmektedir.

Akromegali prostat hipertrofisi yapmasına rağmen prostat kanser oranını arttırdığına dair bir kanıt yoktur [26]. Aynı durum meme kanseri içinde geçerlidir. Bu iki hastalık taramasının toplumla aynı şekilde olması önerilmektedir.

### **İskelet sistemi komplikasyonları**

Osteoartriküler tutulum hastalığın en tipik komplikasyonlarından biridir. İskelet anomalileri en önemli morbidite ve bozulmuş hayat kalitesi nedenidir. Hastalık süresi ile artropati varlığı/derecesi arasında korelasyon olmadığı düşünülmüştür [41]. Akromegalik artropati hem aksiyal hem periferik eklemleri tutar. Eklemlerde sertlik, krepitasyon, şişlik görülebilir [11]. Sinoviyal sıvı incelemelerinde inflamasyon ve kristal varlığı görülmez.

Kıkırdak ve kemikte GH'un etkisi parakrin IGF-1 aracılığıyla olur. Ayrıca dolaşımdaki IGF-1 osteoblastları etkiler. Diğer dokularda olduğu gibi IGFBP ve IGF reseptörü etkileşimi kemik dokuda da mevcuttur. IGFBP3, IGF-1 aktivitesini artırırken IGFBP4 aktivitesini azaltır.

Erken evrelerde radyolojik olarak eklem aralığında genişleme görülürken ileri evrelerde daralma, osteofit oluşumu, entezopati, kapsül kalsifikasyonu, kondrokalsinoz görülebilir. Çoğunlukla asemptomatik seyretmesine rağmen, hastaların %50'sinden fazlasında el eklemlerinde radyolojik değişiklikler gözlenir [42]. Kalça ve diz eklem radyografileri yine hastaların %50'sinden fazlasında patoloji gösterir.

Karpal tünel sendromu akromegalilerde sık görülür, semptomatik karpal tünel sendromu prevalansı %20-52 arasında bildirilmiştir [11]. Karpal tünel komponentlerinin dışardan basısından çok medyan sinirin artmış ödemi hastalığın esas patolojisini oluşturur [43]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) GH seviyesi düştükten sonra medyan sinir çapının azaldığı görülmüştür [43].

GH ve IGF-1'in anabolik etkileri nedeniyle artmış kemik dansitesinden söz edilebilir. Eğer hipogonadizm eşlik ediyorsa, akromegalik hastanın osteoporoz açısından değerlendirilmesi gerekir.

### 2.1.7. Tanı

Çoğu kez hastalar belirgin akromegali kliniği ile başvurur. Hastalığın tanısı biyokimyasal olarak GH'un otonom sekresyonunun gösterilmesi ile konur. Random bakılan  $GH < 0,4$  ng/ml ve yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 akromegali tanısını dışlatır [22]. Bu değerlerin herhangi birisi elde edilemezse, 75 gram oral glukoz yükledikten sonra (oral glukoz tolerans testi: OGTT), 30 dakika aralarla 2 saat süreyle GH düzeyi ölçülür. Glukoz tolerans testinde 1 ng/ml'nin altına düşen GH değeri tanıyı dışlatır ve aynı zamanda tedavi altında olan hastalar için de tedavi etkinliğinin iyi bir göstergesidir [22]. Ancak bazı durumlarda glukoz tolerans testi ile GH suprese edilse bile IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek bulunabilir. Bu durumda akromegali varlığını belirlemek için hipofiz bezi görüntülenmelidir [3]. Biyokimyasal tanı kriterleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, kontrolsüz diyabet, malnütrisyon, anoreksi, gebelik, östrojen kullanımı GH'un suprese edilememesine yol açar. Tedavi ile hastalığı kontrol altına alınmış kişilerde GH ve IGF-1 değerleri uyumsuz olabilir [44].

Biyokimyasal olarak akromegali tespit edilenlerde GH kaynağını göstermek için hipofiz MRG yapılmalıdır. Tanıda hastaların %75'inde etraf dokulara invaze makroadenom tespit edilir.

**Tablo 2.3.** Akromegali biyokimyasal tanı [22]

Akromegalinin dışlanması için, <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Random <math>GH &lt; 0,4</math> ng/ml + IGF-1 yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda olmalı</li><li>✓ OGTT sırasında <i>nadir</i> <math>GH &lt; 1</math>ng/ml + IGF-1 yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda olmalı</li></ul>
--

### **2.1.8. Tedavi**

Akromegalide tedavi yaklaşımları cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapiyi içerir. Hiçbir tedavi yöntemi hastalığı ve bulgularını tek başına kontrol etmeye yetkin değildir.

#### **Cerrahi**

Transsfenoidal cerrahi GH salgılayan tümörler için halen bir köşe taşıdır. Cerrahinin başarısı deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında mikroadenomlarda ve sınırlı makroadenomlarda yüksek, çevre dokuya yayılan ve invaziv tümörlerde ise düşüktür [45]. Akromegalik 224 hastanın alındığı bir çalışmada mikroadenomların %72'sinde, makroadenomların %50'sinde, dev adenomların ise sadece %17'sinde endokrinolojik remisyon sağlanmıştır [46]. Tümör çıkarılabilir değilse, vital yapılara çok yakınsa ve hastanın durumunu daha da bozacaksa, cerrahinin ilk seçenek olması gerekmez.

Cerrahi ile ilgili bildirilen en sık komplikasyonlar ön hipofiz yetmezliği (%19,4-30) ve diabetes insipidus'tur (%17,8) [47, 48]. Serebrospinal sıvı fistülü, karotid arter yaralanmaları, hipotalamik yaralanma, görme kaybı, menenjit daha nadir görülür.

Cerrahi öncesinde kısa dönem medikal tedavi verilmesinin yararlılığı konusunda tartışmalar mevcuttur. Bir çalışmada preoperatif süreçte 6 ay süre ile oktreotid verilen hastalarda metabolik ve hemodinamik parametrelerde düzelleme, hastane yatış süresinde kısalma görülmüştür [49]. Kongestif kalp yetmezliği, kardiyomyopati, obstruktif uyku apnesi, solunum ve entübasyon problemi olanlarda önerilmektedir [50].

#### **Medikal Tedavi**

Bromokriptin akromegali tedavisinde kullanılan ilk dopamin agonistidir. 500'den fazla hastanın olduğu 28 adet yayınlanmış makaleyi kapsayan bir metaanalizde, bromokriptin ile hastaların ancak %50'sinde GH seviyesi 10 ng/ml'nin altına, yalnızca %10-20'sinde GH seviyesi 5 ng/ml'nin altına çekilmiştir [51]. Bromokriptinden daha potent olan selektif dopamin agonisti kabergolin,

yalnızca GH salgılayan tümörlere göre, miks PRL/GH salgılayan tümörlerde ve agresif tümörlere göre tedavi öncesi daha düşük IGF-1 ve GH değeri olanlarda hastalık kontrolünü daha iyi sağlamıştır [52].

Somatostatin analogları günümüzde akromegali tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bu bileşikler somatostatin reseptörüne bağlandıktan sonra hipofize, GH salınımını ve somatotrop proliferasyonunu durdurması, karaciğerden IGF-1 sentezini bloke etmesi yönünde sinyal iletirler [53]. Somatostatin etkisi, her biri farklı dokulara spesifik 5 değişik somatostatin reseptörüne (SST) yerine getirilir (SST1-SST5). Somatotrop hücreler çoğunlukla SST2 ve SST5 eksprese eder; GH sekrete eden tümörlerin %90'dan fazlası da bu iki reseptörü eksprese etmesi nedeniyle efektif hedef reseptörlerdir. Oktreotid, SST2 ve SST5 için yüksek afinite gösteren bir oktapeptiddir. Akromegalik 115 hastanın alındığı çok merkezli plasebo kontrollü bir çalışmada, 6 ay süreyle her 8-6 saatte bir 100-250 µg subkütan (sc) oktreotid enjeksiyonunun hastaların %53'ünde GH değerini 5 ng/ml'nin altına çektiği, %68'inde IGF-1'i yaşa ve cinsiyete göre normalize ettiği gösterilmiştir [54]. Akromegalinin terleme, yumuşak doku şişliği, yorgunluk, baş ağrısı gibi birçok semptomu oktreotidin ilk dozları ile genellikle kaybolur [11].

Lanreotid, oktreotidle etkinliği ve reseptöre bağlanma profili benzer diğer bir somatostatin analogudur [52]. Her iki analogun da depo formları (LAR), sc oktreotide göre başarıyı arttırmıştır [54]. Ayrıca 14-28 günde bir verilebilmeleri uygulamayı kolaylaştırır. Bir çalışmada 12 ay süre ile oktreotid LAR verilen, yeni tanı 15 hastanın % 80'inin tümörlerinde fark edilebilir küçülme sağlanmıştır [55]. Çok merkezli 27 yeni tanı olan akromegaliyi içeren bir çalışmada, mikroadenomlarda %49'luk, makroadenomlarda %43'lük bir hacim azalması sağlanmıştır [56]. Uzun dönemde etkilerine bakıldığında ise, somatostatin reseptör analogları, hastaların % 80'inde 9 yıla varan takipte GH'u 2,5 ng/ml'ni altına, IGF-1'i yaşa göre normal sınırlara çekmeyi başarmıştır [55].

Somatostatin analogları ile tedavide başarı şansını, tedavi öncesi GH seviyesi, tümördeki SST2 ve SST5 durumu, ilaç dozu, hastanın tedaviye uyumu etkiler.[3] Total rezeksiyon yapılamayan tümörlerde *debulking* cerrahi, oktreotid tedavisinin etkinlik şansını artırır [57].



Somatostatin analogları cerrahi ve radyoterapi ile biyokimyasal kontrol sağlanamayan hastalarda endikedir. Primer tedavide etkili ve güvenli oldukları bilinmesine karşın hangi hastalarda primer tedavide kullanılacakları belirten randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Somatostatin analogları ile tedavi başlangıcında diare, bulantı, karın ağrısı görülebilir, ancak bu şikayetler 8-10 hafta içerisinde düzelir [52, 58]. Hastaların %20'sinde safra kesesi sorunları (taş, çamur, mikrolitiazis) bildirilmiştir ancak morbidite ihmal edilebilir düzeydedir [11]. Bazı hastalarda kan glukozu yükselebilir.

Akromegali tedavisindeki en yeni ilaç grubunu GH reseptörüne bağlanarak bloke eden dolayısıyla IGF-1 düzeyini düşüren reseptör blokerleri oluşturmaktadır [59]. Pegvisomant, GH'un reseptöre bağlanma yerinde 8 amino asitlik değişikliğe uğratıldığı ve 10. sıradaki alaninin yerine glisinin geçtiği pegile bir GH analogudur. Somatostatin analoglarına direnç veya intolerans olduğunda kullanılır [60]. Tedavi hipofiz tümörünü kontrolü değil, periferik GH reseptörlerini bloke etmeyi hedeflediğinden aralıklı hipofiz MRG görülmelidir. Santral bası semptomları olanlarda ve kontrolsüz diyabetlilerde uygun değildir. Serum transaminazları tedavinin ilk 6 ayında aylık ölçülmelidir [50]. Günlük 40 mg pegvisomant enjeksiyonu, GH bağımlı IGF-1 düzeyini hastaların % 90'ında azaltmıştır [61]. IGF-1'in supresyonu sonucunda hastalarda negatif *feed-back* etkisi kalkacağından GH değerlerinde yükselme meydana gelir.

## **Radyoterapi**

Radyoterapi cerrahinin kontraendike olduğu hastalarda ya da medikal tedavinin rezidü tümör varlığında hormon hipersekresyonunu kontrol edemediği durumlarda yapılmalıdır [54]. Eksternal radyoterapi, proton parçacıkları, gama parçacıkları, interstisyel radyoterapi kullanılan tedavi yöntemleridir. GH'daki en büyük düşüş tedavinin ilk 2 yılı içinde görülür, sonraki 10 yılda GH'daki düşüş devam eder [62]. En önemli yan etki hipofiz yetmezliğidir. Modern radyoterapi yöntemleri ile kraniyal sinir paralizileri, bilişsel yetilerde azalma, hafıza bozuklukları, letarji, doku nekrozu gibi komplikasyonlar azalmıştır.

### **Akromegalide Tedavi Hedefleri**

Akromegalide tedavi hedefleri komorbiditelerin eliminasyonu ve artmış mortalite riskinin normale döndürülmesidir [50]. Akromegalide tedavinin başarısı GH ve IGF-1 düzeyinin kontrolü, tümörün ya da rezidü boyutunun kontrolü, kalan hipofiz bezi fonksiyonu ve eşlik eden hastalıkların monitorizasyonu ile değerlendirilir [63]. Cerrahi tedaviden 2-4 ay sonra hastaların GH ve IGF-1 düzeyleri ölçülmelidir [50]. Biyokimyasal ve klinik olarak inaktif hastalarda, tedavi çeşidinden bağımsız olarak yıllık biyokimyasal değerlendirme ve hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır [3]. Biyokimyasal olarak aktif, klinik olarak inaktif hastalarda tümör yıllık görüntülenmeli, uygun tedavi başlanmalı, halen tedavi altında ise tedavi metodu değiştirilmelidir. Kardiyovasküler fonksiyonlar, solunum fonksiyonları, kan glukozu, romatolojik komplikasyonlar düzenli kontrol edilmelidir. Tam kontrollü hastalarda kolonoskopi, mamografi ve prostat spesifik antijen ölçümü normal populasyon kılavuzlarına göre yapılmalıdır.

Sadece biyokimyasal parametrelerle hastalığı değerlendirmek mümkün olmadığından tedaviye yanıt, klinik durumu da göz önüne alan *Cortina kriterlerine* göre yapılabilir [22]. *Cortina kriterleri* Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Akromegali klinik sınıflaması (*Cortina kriterleri* )

Sonuç	Kriter	Yaklaşım
Kontrollü	Nadir GH<1 ng/ml Yaşa ve cinsiyete göre normal IGF-1 Klinik aktivite yok	GH/IGF-1 aksını değerlendir Hipofiz fonksiyonlarını değerlendir Periyodik MRG Tedavide değişiklik yapma
Parsiyel Kontrollü	Nadir GH>1 ng/ml ↑ IGF-1 Klinik olarak inaktif	GH/IGF-1 aksını değerlendir Hipofiz fonksiyonlarını değerlendir Periyodik MRG Kardiyovasküler, metabolik, tümöral komorbiditeyi değerlendir Yeni tedavilerin kar/zarar hesabını yap
KontROLSÜZ	Nadir GH>1 ng/ml ↑ IGF-1 Klinik olarak aktif	GH/IGF-1 aksını değerlendir Hipofiz fonksiyonlarını değerlendir Periyodik MRG Aktif tedavi et / tedaviyi değiştir

## 2.2. Kulak Anatomisi ve İşitme Fizyolojisi

İşitmenin meydana gelmesi için ses kaynağına, ses dalgalarına ve bunları ileten bir ortam ve algılayan reseptör organına ihtiyaç vardır. Ses, bir enerji kaynağından yayılan titreşimlerin etkisi sonucu gaz, sıvı ve katı ortamlarda moleküllerin sıkışıp gevşemesiyle ortaya çıkan enerjidir [64]. Bu sıkışma gevşemeler ortamda yayılarak ses dalgalarını oluşturur. Sesin iki temel parametresi, frekansı ve şiddetidir. Frekans, sesin bir saniyedeki gevşeme ve sıkışma hareketidir (titreşim), birim olarak Hertz (Hz) veya cps (cycle per second) ile ifade edilir. Normal bir insan kulağı her titreşim enerjisini ses olarak algılayamaz, ancak 20-20.000 Hz arası sesleri işitir. Konuşmanın algılanmasında 300-3000 Hz arası önemlidir. Ses dalgalarının amplitüdü, desibel (dB) ile ifade edilen o sesin şiddetini oluşturur. Örneğin fısıltı sesi 20-25 dB, konuşma sesi 50-70 dB, yüksek sesle bağırma 70-85 dB, trafik gürültüsü 90-100 dB, jet motoru sesi 120-150 dB'dir. Normal insan kulağının en rahat dinlediği ses şiddeti 50-70' dB arasındır.

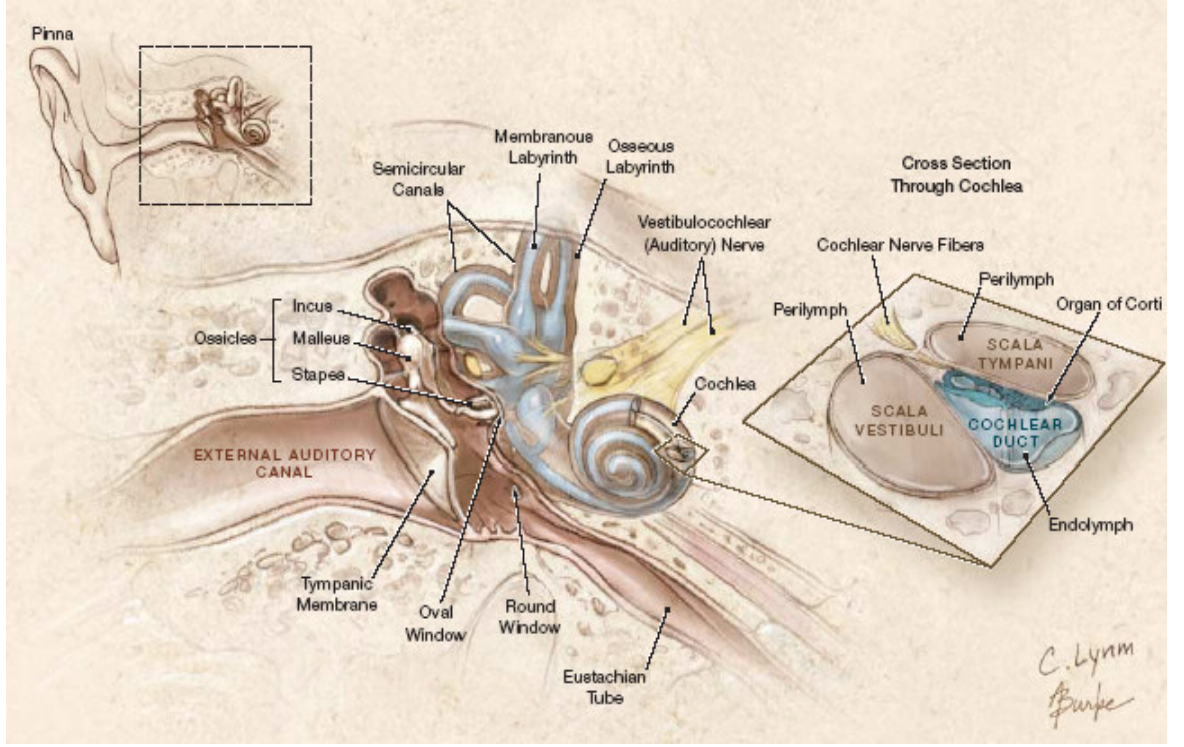
### 2.2.1 Kulak Yapısı

İşitme organı olan kulak, temporal kemik içinde yer alır ve üç kısımdan oluşur: Kulak kepçesi (aurikula) ve dış kulak yolundan (DKY) oluşan dış kulak; timpanik membran (TM), orta kulak kemikçikleri ve orta kulak boşluğundan oluşan orta kulak; koklea, semisirküler kanallar ve *utricle* ile *saccule*'den oluşan iç kulak. (Sekil 2.1)

Dış ortamdan gelen sesler aurikula ile yakalanarak yaklaşık 2,5 cm uzunluğundaki dış kulak yolu aracılığıyla kulak zarına ulaşır. 1/3'ü kıkırdak, 2/3'ü kemik yapıdan oluşan DKY'nun S şeklinde bir yapısı vardır. Kemik ve kıkırdak bölümlerin birleştiği yer DKY'nın en dar yeridir. Çene kapalı olduğunda mandibular kemiğin protrüzyonu hemen bu birleşim yeri altında yer alır. Çene kapanış bozukluklarında, mandibula bu bölgeye olduğundan daha fazla baskı yapar ve ağrıya neden olur [65]. DKY'da sebace ve seröminöz bezlerin salgıları ile serumen oluşur.

Kulak zarı bağ dokusundan oluşmuş, dış yüzünde epidermis, iç yüzünde mukoza ile kaplanmış, umbo denilen orta noktası ile orta kulak boşluğuna doğru bombeleşmiş koni şeklinde sedef renkli bir yapıdır. DKY ile 55°'lik bir açı yaparak orta ve dış kulağı ayırır.

Orta kulak boşluğu temporal kemiğin petröz parçası içinde yer alır. Arka duvarını mastoid kemiğin oluşturduğu orta kulakta malleus, inkus ve stapez adı verilen kulak kemikçikleri bulunur. Orta kulak boşluğunu nazofarinkse bağlayan östaki borusu iç kulak basıncını dış ortamla eşitleyerek kulak zarının serbest hareket etmesini sağlar. Çoğunlukla kapalı olan östaki borusu yutkunma ile açılır. Mandibular sinir tarafından inerve edilen tensor timpani kası tendonu malleusa, fasiyal sinir tarafından inerve edilen stapedius kası tendonu stapeze yapışır.



**Şekil 2.1.** Kulak yapısı [66]

Labirint de denilen iç kulak birbirinden perilenf ile ayrılan kemik ve membranöz labirintten oluşur. Kemik labirint koklea, semisirküler kanallar ve vestibulumdan oluşurken, membranöz labirint ise koklear kanal, *utricle*, *saccule* ve semisirküler zarsı kanallardan oluşur. Koklea modiolus etrafında 2.5 kez kıvrılarak salyangoza benzer bir görünüm alır. Kokleanın içindeki endolenf dolu koklear kanalı (skala media), perilenf dolu skala vestibuli ve skala timpani çevreler. Skala timpaninin orta kulakla iletişimi oval pencere aracılığıyla, skala vestibulinin ise yuvarlak pencere aracılığıyla olur. Skala timpani ve skala mediayı ayıran baziler membran üzerine korti organı yerleşiktir. Korti organında biri iç, üçü dış olmak üzere dört sıra halinde dizilen tüy hücreleri bulunur. Korti organını oluşturan tüy hücreleri akustik enerjiyi elektriksel gerilime dönüştürmede rol oynar.

İç kulağı kraniuma, 1 cm uzunluğundaki internal akustik kanal bağlar. Bu kanalda fasiyal sinir (7. kranial sinir) ve koklear sinirin (8. kranial sinirin koklear dalı) lifleri bulunur.

### 2.2.2 Hava Yolu ile İşitme

Dış kulak yolundan başlayıp oval pencerede biten ses enerjisi akımına hava iletimi adı verilir. Aurikula özelleşmiş yapısı nedeniyle dış ortamdaki gelen sesleri filtreleyebilir ve amplifiye edebilir. Aurikuladan DKY'na iletilen ses enerjileri burada yükseltilerek kulak zarına iletilir. Kulak zarı, DKY'dan gelen ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığıyla oval pencereye iletirken, yuvarlak pencereye iletmez. Böylece birbirini ile devamlı halde bulunan skala timpani ve skala vestibulinin aynı anda aynı kuvvetin zıt yönde etkisiyle uyarılması engellenmiş olur [64].

Ses enerjisinin gaz fazı olan dış ortamdaki, iç kulağın sıvı dolu ortamına geçişi enerji kaybına yol açar [64]. İç kulak sıvılarında, kulak zarı ve kemikçiklerden daha büyük bir direnç vardır. Kulak zarı ve kemikçiklerin en önemli görevi hava ortamından sıvı ortama ses geçişi ve iç kulak akustik direncinden oluşan enerji kaybını karşılamaktır.

Malleus ve inkus arasındaki kaldıraç şeklindeki (sellar eklem) eklem özelliği, malleus kolundaki işitsel enerjinin inkus koluna 1.3 kat fazla olarak aktarılmasına olanak sağlar. Kulak zarının titreşen alanı 55 mm<sup>2</sup>, stapezin tabanı ise 3.2 mm<sup>2</sup>'dir. Böylece kulak zarındaki ses enerjisi, kemikçik zincirlerinin kaldıraç etkisi ve zarın aktif bölgeleri ile stapezin tabanı arasındaki farkın oluşturduğu hidrolik etki sonucu iç kulağa yaklaşık olarak 22 kat daha artırılmış olarak iletilir [67]. Bu artış sesin hava ortamından perilyenfin sıvı ortamına geçerken kaybedeceği 30 dB'lik kaybı karşılar.

İletim mekanizması dışında orta kulakta oluşan, katılık (*stiffness*) ve kütle faktörleri orta kulak direncini etkileyerek işitme eşiklerinin değişmesine neden olmaktadır [64].

Kulak zarı en yüksek genlikte ancak dış ve orta kulakta eşit basınç olduğunda genişler. Başka deyişle en iyi ses iletimi, orta kulaktaki basınç atmosfer basıncına eşit olduğunda gerçekleşir. Orta kulaktaki östaki borusu, basınçları eşitleme görevini üstlenmiştir. Östaki borusu disfonksiyonunda ve ani basınç değişikliklerinde ses iletimi bozulur. Basınç dengesi bozukluklarında özellikle 1500 Hz' e kadar olan alçak frekanslardaki ileti bozuklukları olduğu ileri sürülmektedir [68].

Orta kulak boşluğunda vücudun en küçük kasları olan tensor timpani kası ve stapedius kası yer alır. Tensor timpani kası yapıştığı malleusu hareket ettirerek kulak zarını gerer, böylece akustik direncini değiştirir. Yüksek şiddetteki seslerde zarı gevşeterek iç kulağa aşırı ses basıncı gitmesine engel olur. Stapedius kası, normal kulaklarda 70-90 dB ses şiddetinde kasılarak stapez tabanını orta kulağa doğru çekerek iç kulağı yüksek şiddetteki sestten korur.

### 2.2.3 Kemik Yolu ile İşitme

Sağlam bir koklea, çevresindeki kemik dokuların titreşmesi ile de uyarılabilir. İşitme fonksiyonu açısından hava yolu kadar önemli olmayan kemik yolu ile işitme, odyolojik tanıda çok önemli bir yere sahiptir. Kemik yolu ile işitme sensorinöral işitme mekanizmasının bir ölçütü olarak kullanılır.

Gerek hava yolu gerek kemik yolu ile kokleanın uyarılması aynı temele dayanır. Her iki yoldan da gelen ses enerjisinin son hareketi koklear sıvıda dalgalanma ve baziler membranda titreşim olarak ortaya çıkar.

### 2.2.4 Koklea ve Santral İşitme Yolları

Stapezin tabanı ile oval pencereye dolayısıyla kokleaya iletilen ses enerjisi perilenfi harekete geçirir. İşitsel titreşimler baziler membranda titreşim yaratır. Her bir ses frekansının baziler membran üzerinde en fazla titreşim yaptığı yer farklıdır. Örneğin iç kulakta yüksek frekansta gelen ses kokleanın bazal bölgesi tarafından algılanır, düşük frekanstaki sesler ise apikal bölge tarafından algılanır. Odyometrik çalışmalarla iç kulağın hangi bölgesinin etkilendiği anlaşılabilmektedir [69]. Baziler membran üzerinde yerleşimli tüy hücrelerinin silya ve kinosilyaları tektoryal membran ile temasa geçer. Akustik enerji bu temas sonucunda elektriksel enerjiye çevrilerek koklear siniri (8. sinir) uyarır.

Uyarıyı korti organından alıp daha yüksek merkezlere ileten 8. sinir hücre gövdeleri kokleadaki spiral ganglionlarda bulunur. Bipolar özellikteki bu nöronlar kısa lifleri ile aldıkları uyarıyı uzun lifleri ile ponstaki dorsal koklear nükleusa iletirler. İletim, buradan sırasıyla *superior olivary complex*, *lateral lemniscus*, *inferior colliculus*, *medial geniculate body* i izleyerek temporal korteksteki işitme

alanlarına ulaşır. Her bir seviyede karşı taraftan gelen liflerin çaprazladığı bilinmektedir.

### **2.2.5. Serumen**

DKY'nun lateral 2/3'ünde lokalize sebace ve serüminöz bezlerin salgıları ile deri artıkları, cilt florasında bulunan bakteriler, dökülen kıllar birleşerek serumeni (buşon) oluşturur [70]. Sıvı formdan kaya gibi sert forma kadar birçok formda bulunabilir [71]. Dış kulak kanalını örten epitel mediyalden laterale doğru migrasyon gösterir. Bu hareket fazla serumenin kulak kanalından atılmasına yardımcı olur.

### **Serumen Atılımı ve Birikimi**

Bazı durumlarda serumen kulak kanalında birikir. Fazla üretim, dış kulak yolunda daralma, epitel migrasyonunun bozulması, serumen atılımını engelleyen DKY hastalığı bunlar arasında yer alır [72]. DKY hastalıkları kulak kanalını oluşturan kemik, yumuşak doku ve deride görülebilir. Kemik stenozları Paget hastalığı ve fibröz displazi gibi edinilmiş hastalıklarda ve baş-boyun malformasyonları gibi kongenital hastalıklarda karşımıza çıkar. Sistemik hastalıkların kütanöz tutulumları, infeksiyonlar ve dermatolojik hastalıklar serumen atılımını engelleyebilirler.

Kulak kanalının tortiyozitesi ve özellikle isthmus bölgesindeki (DKY'nun lateral fibröz 1/3'ü ile medial kemiksi 2/3'ünün bileşim yeri ) darlıklar kulak kanalında serumen birikimine yol açarlar. Yaşlanma ile atrofik epitelin daha koyu serumen üretmesi ve normal epitel migrasyonunun bozulması serumen atılımını zorlaştırır [73].

Bazı kişilerde DKY hastalığı olmadığında, idiyomatik ya da lokal travmaya yanıt olarak kanalın atım kapasitesinden fazla serumen üretimi görülür.

### **Serumen temizlenmesi**

Normalde asemptomatik serumen birikimi temizlenmemelidir. Serumen DKY epitelini koruyucu etkiye sahiptir. Serumen temizleme girişimleri laserayon, daha fazla birikim, eksternal otit, kulak zarında perforasyon, ciddi ağrı, kulak



kemikçiklerinin dislokasyonu, kalıcı işitme kaybı, kalıcı çınlama ve vertigo ile sonuçlanabilir.

Kulak kanalını ve kulak zarını görmek gerektiğinde, işitme kaybı, kulakta ağrı, dolgunluk, baş dönmesi gibi otolojik yakınmalar varlığında serumen temizlenebilir. Küretle çıkarma ya da lavaj, serumen temizlenmesinde kullanılan yöntemlerdir. DKY'nun görülmesini gerektirmeyen lavaj yönteminde, temizlenemeyen serumen ardında sıvı retansiyonu, cilt laserasyonu ve dolayısıyla enfeksiyon riski bulunmaktadır.

### **2.3. İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

#### **2.3.1 Saf Ses Odyogramı**

Saf ses odyogramı, saf işitme testi olarak da bilinir. Hem hava yolu hem kemik yolu iletimi ile değerlendirilir. Odyolog ses izolasyonu yapılmış bir odada bireyin 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 6000-8000 Hz. frekanslarında verilen uyarıların duyma yetisini değerlendirir. Verilen her bir frekansın duyma eşiği dB olarak belirtilir.

Hava yolu işitme eşikleri, ses dalgalarının dış kulak yolu, kulak zarı, orta kulak kemikçikleri, koklea ve işitme sinirini izlemesiyle oluşan işitmenin ölçülmesi ile elde edilir. Her iki kulak için 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz'lerde elde edilen hava yolu işitme eşiklerinin ortalaması alınarak saf ses ortalaması (SSO) bulunur. Bu değer kişinin sahip olduğu işitme kaybının derecesini belirler (Tablo 2.5)

Kemik yolu işitme eşikleri iç kulağın cevabını gösterir. 500-4000 Hz frekanslarında ölçülür. Kemik yolu işitmenin ölçülmesi ile işitme kaybının tipi belirlenir.

SSO 15 dB'den yüksek olduğunda, kemik yolu işitme eşikleri 15 dB'den küçükse ve hava yolu işitme eşikleri ile kemik yolu işitme eşikleri arasında 5dB'i aşan bir farklılık varsa iletim tipi işitme söz konusudur. Kemik yolu işitme eşikleri ile normal olmayan hava yolu işitme eşikleri aynı değerde ise sensörinöral işitme kaybı söz konusudur. Hem havayolu hem de kemik yolu işitme eşikleri normal

değerin altında ise, hem de hava-kemik aralığı söz konusu ise mikst tip işitme kaybı söz konusudur.

**Tablo 2.5.** İşitme kaybı dereceleri\*

Saf Ses Ortalaması	İşitme Kaybı Derecesi
0-15 dB	Normal işitme
16-25 dB	Çok hafif derecede işitme kaybı
26-40 dB	Hafif derecede işitme kaybı
41-55 dB	Orta derecede işitme kaybı
56-70 dB	Orta-ileri derecede işitme kaybı
71-90 dB	İleri derecede işitme kaybı
91 dB ve üzeri	Çok ileri dercede işitme kaybı

\*ANSI 1996 skalası [74]

### 2.3.2 Konuşma Odyometresi

Konuşma odyometresi tipik olarak iki bölümden oluşur: Konuşmayı anlama eşiği (SRT) ve konuşmayı ayırt etme (SD).

SRT hastanın, kendisine söylenilen iki uzun heceden oluşan sözcüklerin % 50'sini doğru olarak tekrar edebildiği en düşük seviyedir. Desibel olarak kaydedilir.

Konuşmayı ayırt etme, hastanın belirli bir duyma seviyesinde fonetik olarak dengeli sözcükleri tekrar edebilme yüzdesidir. Bu test genellikle hastanın SRT'nin 40 desibel üzerinde yapılır. Konuşmayı ayırt etme skoru, lezyon olan tarafın lokalize edilmesine ve hastanın işitme cihazından fayda görüp göremeyeceğinin belirlenmesine yardım eder.

Konuşma odyometresinde tedirgin edici ses yüksekliğine de bakılabilir. Hastaya belli bir desibelde (genellikle 100 dB) verilen sesin rahatsızlık yaratıp yaratmadığı gözlenir.

### 2.3.3. Timpanometre

Timpanometre ile DKY'da pozitif ve negatif basınç oluşturularak kulak zarının uyum yeteneği (kompliansı) ve indirekt olarak orta kulağın basıncı ölçülür. Normalde orta kulak basıncının (OKB)  $\pm 50$  daPa (dekapaskal), kompliansının da 0.3-1.7 arasında olması beklenir [75]. Testin sonucuna göre 5 tipi vardır.

Tip A Timpanogram : Kulağında sorun olmayan hastalardan elde edilir.

Tip AS Timpanogram : Normal kulak basıncı ve sınırlı kompliansa işaret eder. Timpanik membranın her iki yanındaki basınç eşit ise kulak zarının normal titreşiminin azaldığını gösterir. Kemikçik zincir fiksasyonu örnektir.

Tip AD Timpanogram : Tip AS'nin aksine kulak zarının gereğinden fazla hareketli olduğu durumlarda görülür. Kemikçik zincir kopukluğu örnek verilebilir

Tip B Timpanogram : Kulak kanalındaki basınç değişmesine rağmen hiç değişmeyen komplians vardır. Kulak zarı neredeyse hiç titreşmez. İletim tipi işitme defektlerinde görülür.

Tip C Timpanogram : Komplians normale yakındır ancak anlamlı derecede negatif basınç vardır. Orta kulak ile kulak kanalındaki basınç eşitlenememektedir. Östaki disfonksiyonunu gösterebilir.

### 2.3.4 Akustik refleksler

Kulağa yeterli şiddette ses uyarımının verilmesi ile stapedius kasının refleksif olarak kasılması akustik refleks olarak tanımlanır. Verilen uyarı ile stapez oval pencereden uzaklaşırken kemikçik zincirdeki hareket sonucu kulak zarının geçirgenliğinde azalma olur. Normalde stapedius kasının kasılması bilateral olur. Aferent yolu 8. sinir oluştururken eferent yolu 7. sinir oluşturur. Afferent yolağa dış kulak yolu, kulak zarı, kemikçik zincir dahil olur. İpsilateral akustik refleks bakılırken uyarı verilen kulağın stapez refleksi değerlendirilir. Kontralateral akustik refleks ise uyarı karşı kulaktan verilir. Özetle, sağ kulağın ipsilateral akustik refleksi bize sağ kulağın 7. ve 8. sinir aktivitesini gösterirken, sağ kulağın kontralateral akustik refleksi sol kulağın 8. sinir, sağ kulağın ise 7. sinir aktivitesini gösterir.

### 2.3.5. Otoakustik Emisyon Ölçümü

Herhangi bir eksternal uyaran olmadığında, normal bir koklea ses üretebilme yeteneğine sahiptir. Dış kulak yolundan, kokleanın oluşturduğu bu 'spontan otoakustik emisyon' ölçülebilir. Otoakustik emisyonların ikinci bir sınıfı da akustik uyararı takiben ölçülenlerdir. Klinik yaklaşımda en çok TOAE ve DPOAE'den yararlanılır. Kısa süreli basit akustik stimuluslardan sonra kayıt edilenler geçici uyarılmış akustik emisyonlar (TOAE: *transient evoked otoacoustic emissions*), iki saf ses ile uyarılmadan sonra elde edilenler distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE: *distortion product otoacoustic emissions*) olarak adlandırılırlar.

### 2.4. İşitme Kaybı nedenleri

İşitme kaybı iletim tipi, sensörinöral ve miks tip işitme kaybı olarak 3 grupta incelenir. İşitme kaybı nedenleri Tablo 2.6'de gösterilmiştir.

İletim tipi işitme kaybında sesin iç kulağa erişimini engelleyen bir neden vardır. Bu neden dış kulak yolunda, kulak zarında ya da kemikçik zincirde olabilir. Saf ses odyometresinde hava yolu iletimi bozukken, kemik iletimi normal sınırlardadır. Kongenital aurikula/ DKY/ kemikçik zincir atrezisi, orta ve dış kulak enfeksiyonu, penetran/penetran olmayan kulak travması, tümörler, buşon varlığı, östaki disfonksiyonu, kolesteatom, otoskleroz, kulak zarı preforasyonu iletim tipi işitme kaybı nedenlerindedir. Hastaların özelliklerine bakıldığında geçirilmiş kulak enfeksiyonu hikayesi, kulak zarı rüptürü hikayesi, çene hareketleri sırasında rahatsızlık dikkati çeker [76].

Östaki disfonksiyonu kulakta dolgunluk, işitme azlığı gibi semptom verebilir. Normalde östaki borusu kapalı halde bulunur, orta kulağın yüzeyel mukozası orta kulaktaki havayı devamlı emer. Yutkunma hareketiyle östaki borusu açılarak buradaki havanın yenilenmesini sağlar. Östaki disfonksiyonunda orta kulakta negatif basınç meydana gelir. Muayene sırasında kulak zarı sıklıkla retrakte görülür. Ancak odyolojik tetkiklerle anlaşılamayabilir.

Dış kulakta en sık görülen malign tümör skuamoz hücreli karsinomdur. Skuamoz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, melanom dış kulak yolunu

tıkayarak iletim tipi işitme kaybına yol açabilir. Eksostoz, osteom, polip gibi benign tümörler daha sık görülür. Orta kulakta ise Langerhans hücreli histiositoz, skuamoz hücreli karsinom karşımıza çıkar.

İnfeksiyonlar iletim tipi işitme kaybına yol açarlar. Eksternal otit ödem, inflamasyon, inflamatuvar debris nedeniyle kulak kanalını tıkayarak neden olur. Otitis mediada ağrı, ateş, dolgunlukla beraber işitme azlığı vardır. İç kulakta sıvı birikimi kulak zarının ve kemikçik zincirin normal titreşimini engeller.

Kolesteatom orta kulak boşluğunda stratifiye skuamoz epitelin aşırı büyümesi sonucu meydana gelen bir tümördür. Cerrahi olarak çıkarılmazsa büyüyerek kulak kanalını tıkayabilir ya da lokal olarak yıkıcı olabilir.

Otoskleroz stapez tabanının giderek kemikleşmesidir. Stapez piston görevini kaybederek fikse hale gelir. Ses amplifikasyonu ya da greft koyma tedavide yarar sağlar.

Kulak zarında perforasyon nedeni ile iletim tipi işitme kaybı sık görülür. Kaybın derecesi perforasyonun lokalizasyonuna ve büyüklüğüne bağlıdır. Patlamalar, barotravma, temporal kemik kırıkları, kulak infeksiyonları, yabancı cisimler perforasyona neden olabilir.

Diabetes mellitus ve immün sistemi baskılayan hastalıklar nekrotizan otit yaparak iletim tipi işitme kaybına neden olurlar. Ek olarak diyabetik hastaların topluma göre daha genç yaşta bilateral yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybına yakalandıkları gözlenmiştir [77]. Ancak ilerleyen yaşla normal populasyon da bu oranları yakaladığından ayırt etmesi zordur. Patolojik çalışmalar diabetes mellitusta iç kulak damarlarının mikroanjiyopatik tutulumunu göstermiştir [78].

Sensörinöral işitme kaybında, hem hava hem kemik iletimi normal sınırların altında iken bu değerlerin çakıştığı gözlenir. Genellikle alçak frekanslardaki işitme yüksek frekanslara göre daha iyidir. Koklea ve/veya 8. sinir patolojileri sonucu oluşan sensörinöral işitme kayıpları konjenital veya kazanılmış olabilir. Viral kokleit, akustik nöroma, perilenfatik fistül, meniere hastalığı, vasküler yetmezlik nedenler arasında sayılır. Hastaların özelliklerine bakıldığında tinnitus varlığı, konuşmayı ayırt etmede azalma, normal otolojik bulgular, işitme kaybına bağlı değişik akustik refleks bulgusu dikkati çeker [76].

Presbiakuzi yaşlanma ile ortaya çıkan sensörinöral işitme kaybıdır. 73-84 yaş arası 2052 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların %59,9’unda işitme kaybı, %76,9’unda ise yüksek frekanslarda işitme kaybı saptanmıştır [79]. Tipik olarak, işitme kaybı simetrik yüksek frekanslarda görülmeye başlar. Gürültülü ortamlarda konuşmayı anlama zorluğu vardır.

Meniere hastalığında epizodik vertigo atakları ve öncesinde bir aural dönem vardır. Hastalar aural dönemde çınlama, dolgunluk ve işitme kaybı yaşarlar, ardından saatler süren epizodik vertigo atakları olur. İşitme bozukluğu her zaman alçak frekanslardadır.

**Tablo 2.6.** İşitme kaybı nedenleri

<b>İletim Tipi İşitme Kaybı</b>	<b>Sensörinöral Tip İşitme Kaybı</b>
Kongenital mikrozi	Hereditör nedenler
Eksternal otit	Kongenital viral enfeksiyonlar
Travma	Kongenital malformasyonlar,
Skvamöz hücreli kanser	Presbiakuzi
Eksoztoz	Menenjit
Osteom	Tirotoksikoz
Psoriasis	Viral kokleit
Serumen	Ototoksik ilaçlar
Kemikçik zincir malformasyonu	Otolojik cerrahi
Otitis media	Meniere hastalığı
Kolesteatom	Barotravma
Timpanik kanal perforasyonu	Penetran travma
Glomus tümörü	Akustik nöroma
	Otoimmün hastalıklar
	Multiple skleroz
	Serebrovasküler olay

## 2.5. Akromegali ve İşitme

Akromegali ve işitme sorunları geçmiş yıllarda ilgi çekmesine rağmen ayrıntılı bir şekilde araştırılmamıştır. Bilgiler sınırlı ve çelişkilidir.

Babic ve arkadaşları, 1965 yılında Maj ve arkadaşlarının 34 akromegali hastasında iletim tipi ve mikst tip işitme kaybının artmış insidansını yayınladığından bahsettiler [80].

Menzel 1966 yılında, 72 yaşında bilateral sensörinöral işitme kaybından yakınan bir akromegalik hastayı tanımladı ve temporal kemik hipertrofisine bağlı internal akustik kanaldaki daralmanın buna neden olabileceğini belirtti [81].

Richards 1968 yılında, 15 akromegali hastasını inceledi, 5/30 kulakta iletim tipi işitme kaybı tespit etti [82]. İki hastanın histolojik bulguları, 3 hastanın da orta kulak sorununun açıklanamaması üzerine sebebin otoskleroz olduğunu düşündü. Verilerini, daha önceden yayınlanmış bir çalışmanın kontrolleri ile karşılaştırdığında, akromegaliklerde artmış işitme kaybı olduğunu ve GH seviyesi düşük olanlarda işitmenin daha kötü olduğunu belirtti.

Doig ve Gatehouse 1984'te, 56 akromegalik hastada saf ses odyometrisi ile hava yolu ve kemik yolu işitmesini değerlendirdi; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında herhangi bir fark elde edilmediğinden akromegalinin işitmeye etkisinin olmadığı düşünüldü [83].

Graham ve Brackmann 3 akromegalik hastada orta kulak cerrahisi sırasında fark ettikleri bulguları yazdıklarında, mastoid kortikal kemik ve posterior kemiksi duvarda belirgin hipertrofi olmasına rağmen orta kulak ve iç kulak yapıları arasındaki ilişkinin normal olduğunu belirttiler [84].

Son dönemde modern işitme yöntemleri kullanılarak yapılan en yeni çalışma 2006 yılında Babic ve arkadaşları tarafından yayınlandı [80]. GH ve IGF-1'in anatomik yapılar üzerine hipertrofik etkisi olacağını göz önüne alarak, iletim tipi işitme kaybını değerlendirmeyi amaçladılar. Otuz aktif akromegali hastası çalışmaya alındı; TOAE ve DPOAE, koklear fonksiyonu değil iletim aparatını değerlendirmek için kullanıldı (özellikle stapez refleksi olmayan ve diğer tüm testler iletim tipi bozukluğu göstermediği durumda). İncelenen 30 hastanın 7'sinde orta kulak havalanma sorunu (timpanogramda en az bir kulakta tip B ya da tip C olması

şeklinde tanımlandı) tespit edildi, hiçbir kulakta otoskleroz bulgusu tespit edilmedi. GH ve IGF-1'in bulgulara etkisi olmadığı görüldü. Çalışma sonucunda, orta kulak havalanma sorununun östaki tüpü ya da nazofarenkstekki yumuşak doku büyümesine bağlı olabileceği hipotezi öne sürüldü. Orta kulak havalanma problemi risk faktörleri olarak, yaş ve hastalık süresi tespit edildi.



### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi (H.Ü.) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesi ve Radyoloji Anabilim Dalı'nın ortak işbirliği ile yürütüldü. Eylül 2007 - Mart 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Ünitesi'nde akromegali tanısı ile takip edilen ve yeni akromegali tanısı alan 46 hasta çalışmaya alındı. *McCune Albright sendromu* olan bir hasta ile *Carney sendromu* olan diğer bir hasta işitme fonksiyonlarında olabilecek bozukluk nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Bu durumda toplam 44 hastanın sonuçları değerlendirmeye alındı. Bu çalışma (LUT 07/85 no'lu) için HÜ Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 10.01.2008 tarihinde onay alınmıştır.

Çalışma öncesi tüm hastalara, yapılacak tetkikler açısından bilgi verildi ve tüm hastalardan yazılı onam formu alındı. Benzer yaş ve cinsiyette olan, bilinen hastalığı olmayan, 36 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Akromegalik hastalar klinik bulgular, komorbiditeler, akromegaliye yönelik yapılmış tedaviler ve halen kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirildi. Hasta dosyalarından ve laboratuvar kayıtlarından daha önce yapılan ameliyat yöntemleri, patoloji raporları ve immunohistokimyasal değerlendirmede GH, PRL, ACTH, LH, FSH ve TSH boyanma paternleri, son yapılan hipofiz görüntüleme raporları (intrasellar tümör boyutu, çevre dokulara invazyon, sfenoid ve kavernöz sinüslerin tutulumu açısından), yapılan stereotaktik veya konvansiyonel radyoterapi yöntemleri kaydedildi. Tiroid disfonksiyonu tiroid replasman tedavisi alan ya da almayan hastalarda, sekonder hipotiroidi için sT3 ve sT4 baz alınarak, primer hipotiroidi için TSH baz alınarak belirlendi. Dünya sağlık örgütü kriterlerine göre hemoglobin değeri 10 gr/dl'nin altında olanlar anemik olarak kabul edildi.

Akromegalik hastalardan işitme testlerinin yapıldığı gün sabah 10 saat açlığı takiben alınan kan örneklerinde, GH ve IGF-1 seviyeleri ölçüldü. GH kemilüminesans yöntemi (DPC, Immulite, CA, USA) ile ölçüldü, kullanılan kitin en düşük sensitivite değeri 0.01 ng/ml idi. GH seviyeleri 2.6 ng/ml, 3.7 ng/ml, 5.3 ng/ml, 7.9 ng/ml için intraassay ve interassay değerleri sırasıyla %3.5 ve %6.5, %4.6

ve %5.7, %3.4 ve %5.6, %2.9 ve %4.2 idi. IGF-1 düzeyleri *two-side* immunoradyometrik assay (IRMA) yöntemi ile ölçüldü (DSL-2800 ACTIVE, Diagnostic System Laboratories, Inc., Texas, USA). Kullanılan kitin en düşük sensitivite değeri 2.06 ng/ml idi. IGF-1 seviyeleri 34.0 ng/ml, 142.4 ng/ml, 373.9 ng/ml için intraassay değerleri sırasıyla %7.0, %3.9 ve %3.9 idi. 32.5 ng/ml, 140.6 ng/ml, 383.4 ng/ml için interassay değerleri %7.4, %3.8, %4.2 idi.

Baş dönmesi, işitme azlığı, kulakta dolgunluk hissi, çınlama, kulak ağrısı, otit, kulak yıkatma ve kulak travma hikayesi, yüksek sestten rahatsız olma gibi otolojik semptomlar açısından tüm hastalar sorgulandı.

Hastalara yapılan otolojik sorgulamada semptomların her birine 1 puan (maksimum 9 puan olacak şekilde) verilerek sağ ve sol kulak için ayrı olarak semptom skoru hesaplandı. Total semptom skoru ise en az bir kulakta şikayeti olması durumunda pozitif kabul edilerek 9 puan üzerinden hesaplandı.

Hastaların hepsine rutin otolojik muayene aynı uzman doktor tarafından yapıldı. Dış kulak yolunda odyolojik değerlendirmeyi bozabilecek buşon varsa küretle temizlendi. Odyometrik incelemeler ise H.Ü. Odyoloji Bölümü'nden iki uzman odyolog tarafından uygulandı.

Akromegalik hastaların hepsine saf ses odyometresi, konuşma odyometresi (konuşmayı ayırt etme, konuşmayı anlama, tedirgin edici ses yüksekliği), timpanometre (orta kulak basıncı, komplians değeri, stapez refleksi), otoakustik emisyon testi yapıldı. Saf ses odyometresi 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 Hz frekanslarında uygulandı. Otoakustik ölçümlerden TOAE'un pozitif ya da negatif olması hali belirlendi; DPOAE ise 1000, 2000, 4000 ve 6000 Hz olmak üzere dört frekansta ölçüldü. Kontrol grubuna sadece saf ses odyometresi yapıldı.

Saf ses odyometresi 'Clinical Interacoustics audiometer AC40' cihazı ile ölçüldü. Odyometrik incelemeler IAC 'Industrial Acoustics Company' standartındaki sessiz odalarda uygulandı. 125-6000 Hz arası hava yolu işitme eşikleri TDH-39 kulaklık MX41/AR kılıf kullanılarak, 500-4000 Hz arası kemik yolu işitme eşikleri Oticon 60273 vibratör kullanılarak ölçüldü.

Orta kulak basıncı ve akustik refleks (ipsilateral, kontralateral) ölçümleri Interacoustics AT-22, AZ-7, AZ-3 impedansmetreler ile TDH-39 kulaklık kullanılarak yapıldı.

Otoakustik emisyon ölçümünde otodynamics ILO88DP OAE V5,6Y versiyonu kullanıldı.

Konuşmayı anlama testi üç heceli kelime listeleri ile, konuşmayı ayırt etme testi standardize edilmiş tek heceli fonetik dengeli kelime listeleri kullanılarak yapıldı.

Saf ses ortalaması, her hasta için 500, 1000, 2000 Hz'deki işitme eşik değerlerinin toplanıp üçe bölünmesiyle hesaplandı. İşitme kaybı varlığı, ANSI 1996 standartlarına göre normal dahil olmak üzere 7 gruba ayrılarak değerlendirildi [74].

Tüm hastaların temporal kemik, dış kulak yolu, orta kulak boşluğu, kemikçik zinciri, koklea, vestibül, internal akustik kanal, 7. kranial sinir ve 8. kranial sinirleri kontrastsız temporal kemik bilgisayarlı tomografisi (BT) ve kulak manyetik rezonans görüntüleri ile değerlendirildi.

Sadece biyokimyasal parametrelerle hastalığın kür olduğunu söylemek mümkün olmadığından, tedavi altındaki hastalarda GH ve IGF-1 değerleri korele olmayabileceğinden, hastalar *Cortina kriterlerine* göre 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Grup 1'e kontrollü hastalar, Grup 2'ye parsiyel kontrollü hastalar, Grup 3'e kontrolsüz hastalar alındı.

### **3.1. Veri Analizi**

Vakaların klinik özellikleri ile ilgili veri analizi, veriler "SPSS 15 for Windows" programına yüklenerek yapıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için tanımlayıcı olarak ortalama ve standart sapma (SS) kullanılırken, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum [Dağılım aralığı (DA)] değerler verildi. Karşılaştırmalarda nominal değişkenler için Ki-kare testi, sayısal değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile gösterildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tüm akromegali hastalarının ve alt grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de belirtildi.

Çalışmaya 23 kadın (%52), 21 erkek (%48) olmak üzere toplam 44 akromegalik hasta alındı. Kontrollü hastalardan oluşan grup 1’de altı kadın (%46), yedi erkek (%54), toplam 13 hasta; parsiyel kontrollü hastalardan oluşan grup 2’de sekiz kadın (%50), sekiz erkek (%50), toplam 16 hasta; kontrolsüz hastalardan oluşan grup 3’te ise dokuz kadın (%60), altı erkek (%40), toplam 15 hasta vardı. Her 3 gruptaki kadın ve erkek sayında istatistiksel fark yoktu.

Tüm akromegalik hastaların ortalama yaşı  $45.6 \pm 8.0$  idi. Grup 1’in yaş ortalaması  $46.0 \pm 6.6$ , grup 2’nin yaş ortalaması  $49.0 \pm 9.5$ , Grup 3’ün yaş ortalaması ise  $44.2 \pm 10.1$  idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı saptanmadı. Grup 1’in medyan GH değeri 0.97 ng/ml (0.05-2.42), Grup 2’nin 2.21 ng/ml (0.36-8.78), Grup 3’ün 6.37 ng/ml (1.29-160.00) bulunmuşken, Grup 1’in medyan IGF-1 değeri 260 ng/ml (47-497), Grup 2’nin 535 ng/ml (247-767), Grup 3’ün ise 976 ng/ml (678-1200) bulundu. Gruplar arasında GH ve IGF- 1 ilişkisine bakıldığında her iki değer de Grup 3’te en yüksek, Grup 1’de en düşük olarak bulundu (GH ve IGF-1 karşılaştırması için  $p < 0.001$ ).

Tüm akromegaliklerin ortalama hastalık süresi medyan 11.0 yıl (1.0-28.1) olarak bulundu. Grupların hastalık sürelerine bakıldığında, Grup 1’in medyan 13.9 yıl (5.9-23.7), Grup 2’nin 12.2 yıl (3.1-28.1), Grup 3’ün ise 5.9 yıl (1.0-17.9) idi. Kontrolsüz grubun hastalık süresi kontrollü ve parsiyel kontrollü grubun ortanca hastalık süresinden kısa gibi gözükse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,052$ ).

İşitme testi yapılmadan önce akromegali için cerrahi, radyoterapi ve/veya medikal tedavi uygulanmış 38 hastada rezidü değerlendirildi. Toplam 24 hastada (%63) sellada ya da kavernoöz sinüslerde rezidü tespit edildi. Grup 1’de yedi hastada (%54), Grup 2’de dokuz hastada (%56), Grup 3’te ise sekiz hastada (%89) rezidü

vardı. (Rezidü varlığı değerlendirilirken Grup 3'teki yeni tanı olup da işitme testinden 6 ay önce hipofiz cerrahisi geçiren bir hasta dışındaki diğer hastalar hariç tutuldu.)

Hastaların 37'sine (%84) hipofiz cerrahisi uygulanmıştı. Grup 1'de 13 hasta (%100), Grup 2'de 14 hastaya (%88), Grup 3'te ise 10 hastaya (%66) hipofiz cerrahisi uygulanmıştı. Hipofiz cerrahisi açısından gruplar arasında fark yoktu.

Radyoterapi (RT) açısından bakıldığında toplam 19 hastaya (%43) radyoterapi uygulandığı belirlendi. Konvansiyonel radyoterapi 15 hastaya (%34), stereotaktik radyoterapi ise beş hastaya (%11) uygulanmıştı. Bu hastalardan birine hem stereotaktik hem konvansiyonel radyoterapi verilmişti. Konvansiyonel radyoterapi Grup 1'de sekiz hastaya (%62), Grup 2'de altı hastaya (%38), Grup 3'te bir hastaya (%7) verilmişti. Stereotaktik radyoterapi Grup 1'de iki hastaya (%15), Grup 3'de ise üç hastaya (%20) verilmişti, Grup 2'de stereotaktik radyoterapi alan hasta olmamıştı. Hasta grupları arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve anemi varlığı açısından fark yoktu. Tiroid disfonksiyonu ise kontrollü hasta grubunda, panhipopitüiterizmi olan iki hastada sekonder hipotiroidi şeklinde tespit edildi.

Yeni tanı ve takipteki tüm hastaların test öncesinde çekilmiş hipofiz MRG'leri değerlendirildiğinde 29 hastada (%65) sellada kitle, altışar hastada (%13) sağ ve sol kavernoöz sinüs tutulumu, iki hastada (%5) sfeonoid sinüs tutulumu tespit edildi.

**Tablo 4.1** Tüm hastaların ve gruplara göre akromegali hastalarının demografik ve klinik özellikleri<sup>a</sup>

Hasta özelliği	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<b>Toplam hasta sayısı n (%)</b>	44 (100)	13 (%29.5)	16 (%36.4)	15 (%34.1)
<b>Erkek/ Kadın (n)</b>	21/ 23	7 / 6	8 / 8	6 / 9
<b>Yaş (yıl)</b>	46.5±8.0	46.0±6.6	49.0±9.5	44.2±10.1
<b>GH ng/ml medyan (DA)</b>	2.21 (0.05-160.00)	0.97 (0.05-2.42)	2.21 (0.36-8.78)	6.37 (1.29-160.00)
<b>IGF-1 ng/ml medyan (DA)</b>	549 (47-1200)	260 (47-497)	535 (247-767)	976 (768-1200)
<b>Hastalık Süresi (yıl, DA)</b>	11.0 (1.0-28.1)	13.9 (5.9-23.7)	12.2 (3.1-28.1)	5.9 (1.0- 17,8)
<b>Cerrahi yapılanlar n (%)</b>	37 (84)	13 (100)	14 (88)	10 (66)
<b>Rezidü/ rekürrens* n (%)</b>	24 (55)	7 (54)	9 (56)	8 (89) *
<b>Radoterapi n (%)</b>	19 (43)	9 (69)	6 (38)	4 (27)
<b>Konvansitonel RT n (%)</b>	15 (34)	8 (62)	6 (38)	1 (7)
<b>Stereotaktik RT n (%)</b>	5 (11)	2 (15)	-	3 (20)
<b>Hipertansiyon n (%)</b>	11 (25)	2 (15)	5 (31)	4(27)
<b>Hiperlipidemi n (%)</b>	13 (30)	5 (39)	4 (25)	4 (27)
<b>Diabetes mellitus n (%)</b>	8 (18)	-	2 (13)	6 (40)
<b>Anemi n (%)</b>	8 (18)	1 (8)	5 (31)	2 (13)
<b>Tiroid disfonksiyonu n (%)</b>	2 (5)	2 (7)	-	-

\* yeni tanı olan hastalar çıkarılarak değerlendirildi. <sup>a</sup> Hastaların yüzde değerleri kendi gruplarının hasta sayısına göre belirtilmiştir.

Hastaların otolojik semptomları değerlendirildi, Tablo 4.2’de semptomlara göre hasta sayıları ve test öncesi hipofiz MRG bulguları belirtildi. İşitme azlığı 19 hastada (%43), kulakta çınlama 15 hastada (%34), kulakta dolgunluk hissi 13 hastada (%30) tespit edilerek en sık yakınılan semptomlar oldu (en az bir kulakta semptom olması durumunda pozitif kabul edildi). On hastanın (%23) en az bir defa kulak yıkatma öyküsü, dokuz hastanın (%20) ise otit geçirdiği tespit edildi. Bir hasta 26 kez, diğeri 15 kez ve bir başkası ise 10 kez kulağını yıkatmıştı. Bu üç hastanın sırasıyla otolojik semptom skorları 5, 3, 2 olarak hesaplandı. Tüm akromegalik hastaların otolojik semptom skoru ortalaması 2.4±1.9 olarak bulundu. Otolojik semptom skorları Grup 1’de 2.6±1.4, Grup 2’de 2.0±1.4, Grup 3’te 2.5±2.5 olarak hesaplandı; gruplar arasında semptom skorları karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanmadı.

Kulak muayenesinde buşon tüm akromegalik hastaların 15'inde (%34) tespit edildi. Grup 1'de iki hastada (%15), Grup 2'de üç hastada (%19), Grup 3'te 10 hastada (%67) buşon tespit edildi. Grup 3'teki buşon varlığı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.006).

Dış kulak yolu değerlendirildiğinde; Grup 2'den iki hastanın (%13), Grup 3'te iki hastanın (%13) en az bir kulak yolu dar olarak bulundu. Kulak zarları değerlendirildiğinde Grup 1'den iki hastanın (%15), Grup 2'den üç hastanın (%19), Grup 3'ten dört hastanın (%27) en az bir kulak zarı sorunlu idi.

**Tablo 4.2.** Tüm hastaların ve gruplara göre akromegali hastalarının işitme semptomları ve hipofiz MRG bulguları\*

Hasta özelliği	Tüm hastalar n (%)	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)
<b>Toplam hasta sayısı</b>	44 (100)	13 (29)	16 (36)	15 (34)
<b>Baş dönmesi</b>	5 (11)	1 (8)	1 (6)	3 (20)
<b>İşitme azlığı</b>	19 (43)	6 (46)	10 (63)	3 (30)
<b>Kulakta dolgunluk hissi</b>	13 (30)	6 (46)	2 (13)	5 (33)
<b>Kulak çınlaması</b>	15 (34)	7 (54)	2 (13)	6 (40)
<b>Kulak ağrısı</b>	7 (16)	3 (23)	1 (6)	3 (20)
<b>Otit öyküsü</b>	9 (20)	4 (31)	2 (13)	3 (20)
<b>Kulak yıkatma öyküsü</b>	10 (23)	1 (8)	5 (31)	4 (27)
<b>Kulak travması</b>	5 (11)	-	1 (6)	4 (27)
<b>Serumen</b>	15 (34)	2 (15)	3 (19)	10 (67)
<b>Semptom skoru</b>	2.4±1.9	2.6±1.4	2.0±1.4	2.5±2.5
<b>MRG'de sellada kitle</b>	29 (65)	6 (46)	9 (56)	14 (93)
<b>Sağ kavernoöz sinüs tutulumu</b>	6 (13)	2 (15)	-	4 (27)
<b>Sol kavernoöz sinüs tutulumu</b>	6 (13)	1 (8)	2 (13)	3 (20)

\*Hastaların yüzde değerleri kendi gruplarının hasta sayısına göre belirtilmiştir.

#### 4.2. Akromegali Hastalarında İşitme Bulguları

İşitme kaybı 1996 ANSI kriterlerine göre saf ses ortalaması (SSO) baz alınarak sınıflandırıldı. ANSI skalasına göre 0-15 dB arasındaki değerler normal

kabul edilir. Bu aralığa göre, 44 hastanın 23'ünde (%52) herhangi bir işitme kaybı tespit edilmedi; Grup1'de beş hastanın (%38), Grup 2'de 10 hastanın (%63), Grup 3'te ise altı hastanın (%40) en az bir kulağında çeşitli derecede işitme kaybı tespit edildi.

Tüm akromegalik hastaların saf ses ortalaması, gruplara ayrılmadan önce kontrol grubunun saf ses ortalaması ile karşılaştırıldı. Akromegalik hastaların SSO, normal gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

Akromegalik hastaların GH ve IGF-1 değerleri SSO ile karşılaştırıldı, ancak hiçbir grupta anlamlı sonuç elde edilemedi ( $p>0.05$ ).

Tüm grupların ortanca SSO'ya bakıldığında , kontrol grubunun 8,3 dB (0-20), Grup 1'in 12.5 dB (5-70), Grup 2'nin 16.0 dB (7-72), Grup 3'ün ise 9.0 dB (2-46) idi. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun ortanca SSO karşılaştırıldığında, Grup 2 dışındakilerin ortanca SSO değerinin 15 dB'in altında olduğu, Grup 2'nin ortanca değerinin 16.0 dB olduğu görüldü. Gruplar karşılaştırıldığında Grup 2'nin ortanca SSO değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, Grup 1 ve Grup 3, kontrol grubuna benzerdi ( $p<0,05$ ). Her üç hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde işitme eşikleri benzerdi ( $p<0,05$ ). Açık ifadeyle, her üç akromegalik hasta grubunda kendi aralarında işitme kaybı dereceleri açısından anlamlı fark saptanmadı, parsiyel kontrollü grubun işitme kaybı normal gruba göre yüksek bulundu. Kontrol grubu ve hasta gruplarının SSO ortanca değerleri (DA) Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Kontrol grubu ve akromegali gruplarının saf ses ortalamaları

	<b>Kontrol Grubu</b> <b>n:36</b> <b>[ortanca (DA)]</b>	<b>Grup 1</b> <b>n:13</b> <b>[ortanca (DA)]</b>	<b>Grup 2</b> <b>n:16</b> <b>[ortanca (DA)]</b>	<b>Grup 3</b> <b>n:15</b> <b>[ortanca (DA)]</b>
SSO (dB)	8.3 (0-20)	12.5 (5-70)	16.0 (7-72)	9.0 (2-46)



Gruplar arasında işitme kaybı tiplerine bakıldığında Grup 1’de dört hastada (%31) çok hafif derecede sensörinöral işitme kaybı; bir hastada (%8) sağ kulakta orta-ileri derecede mikst tip işitme kaybı, sol kulakta çok hafif derecede iletim tipi işitme kaybı tespit edildi. Grup 2’de dört hastanın (%25) en az bir kulağında çok hafif derecede sensörinöral işitme kaybı; iki hastanın (%13) en az bir kulağında çok hafif derecede mikst tip işitme kaybı; iki hastanın (%13) en az bir kulağında hafif derecede mikst tip işitme kaybı; iki hastanın (%13) en az bir kulağında orta derecede mikst tip işitme kaybı; bir hastada (%6) bilateral çok hafif derecede iletim tipi işitme kaybı; bir hastada (%6) bilateral orta derecede sensörinöral işitme kaybı, bir hastada (%6) bilateral ileri derecede mikst tip işitme kaybı saptandı. Grup 3’te dört hastanın (%27) en az bir kulağında çok hafif derecede sensörinöral işitme kaybı, iki hastanın (%13) en az bir kulağında çok hafif derecede iletim tipi işitme kaybı, bir hastada (%7) hafif derece mikst tip işitme kaybı, bir hastada (%7) orta ileri derecede mikst tip işitme kaybı saptandı. Diğer bir ifadeyle, tüm akromegaliklere bakıldığında en az bir kulağında iletim tipi işitme kaybı olan dört hasta (%9), en az bir kulağında sensörinöral tip işitme kaybı olan 13 hasta (%30), en az bir kulağında mikst tip işitme kaybı olan sekiz hasta (%18) tespit edildi. Gruplar arasında işitme kaybı tipleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( sağ p=0.73, sol p=0.16).

Gruplara göre işitme kaybı tipleri Tablo 4.4’te gösterildi.

**Tablo 4.4.** Akromegali gruplarına göre işitme kaybı tipleri\*

	Grup 1 (n:13)		Grup 2 (n:16)		Grup 3 (n:15)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak
Normal	8 (62)	8 (62)	9 (56)	6 (38)	9 (60)	10 (67)
İletim tipi	1 (8)	-	1 (6)	1 (6)	-	2 (13)
Sensörinöral tip	4 (31)	4 (31)	3 (19)	4 (25)	4 (27)	3 (20)
Miks tip	-	1(8)	3 (19)	5 (31)	2 (13)	-

\*Hastaların yüzde değerleri kendi gruplarının hasta sayısına göre belirtilmiştir.

Hastalık aktivitesine göre 3 gruba ayrılmış olan akromegaliklerle kontrol grubunun, işitme kaybı derecesini gösteren hava yolu testi 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 Hz'deki işitme eşik değerleri karşılaştırıldı ve ortanca (DA) değerleri Tablo 4.5'te gösterildi. Sırasıyla kontrol grubu, Grup 1, Grup 2, Grup 3'ün ortanca işitme eşik değerleri sol kulakta 125 Hz'te 10 (10-25), 15 (10-35), 20 (10-75), 15 (10-60); 250 Hz'te 5 (0-20), 15 (0-35), 20 (10-90), 15 (0-55); 500 Hz'te 10 (0-20), 15 (5-35), 20 (5-75), 10 (5-50), 1000 Hz'te 10 (0-20), 15 (0-25), 10 (5-75), 10 (0-55), 2000 Hz'te 5 (0-20), 15 (0-30), 17,5 (0-65), 15 (5-35), 4000 Hz'te 12,5 (0-25), 20 (5-65), 17,5 (5-75), 15 (0-70), 6000 Hz'te 25 (0-40), 30 (10-75), 22,5 (10-95), 20 (5-75); ortanca işitme eşik değerleri sağ kulakta 125 Hz'te 10 (0-25), 20 (10-65), 25 (10-85), 20 (5-36); 250 Hz'te 5 (0-20), 15 (10-65), 25 (10-80), 15 (0-35); 500 Hz'te 10 (10-20), 10 (0-75), 20 (5-70), 10 (5-30); 1000 Hz'te 10 (0-20), 15 (0-65), 17,5 (5-75), 5 (0-30); 2000 Hz'te 5 (0-25), 10 (0-70), 15 (5-75), 15 (0-30); 4000 Hz'te 15 (0-30), 15 (5-90), 15 (0-90), 15 (5-75); 6000 Hz'te 25 (0-40), 25 (10-95), 20 (5-95), 20 (10-95) olarak tespit edildi.

Kontrol grubu ve tüm akromegalikler karşılaştırıldığında 125 ve 250 Hz frekanslarında, akromegaliklerin işitme eşik değerleri daha yüksek bulundu. Her üç akromegali grubunun 125 Hz'de işitme eşik değerleri birbirinden farklı değildi. Kontrollü grubun 250 Hz'te işitme eşiği, parsiyel kontrollü ve kontrolsüzlerle farksızken, parsiyel kontrollü grubun işitme eşiği kontrolsüz gruptan yüksek bulundu. Parsiyel kontrollü grubun 500 Hz'te işitme eşiği kontrol grubundan ve kontrolsüz gruptan yüksekti; kontrol grubu ve kontrolsüz grubun eşik değerleri benzer bulundu. Her üç grubun 2000 Hz'te işitme eşik değerleri arasında fark saptanmadı; parsiyel kontrollü grubun işitme eşik değeri kontrol grubundan yüksek saptandı. Dört grubun 4000 Hz ve 6000 Hz'teki işitme eşikleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

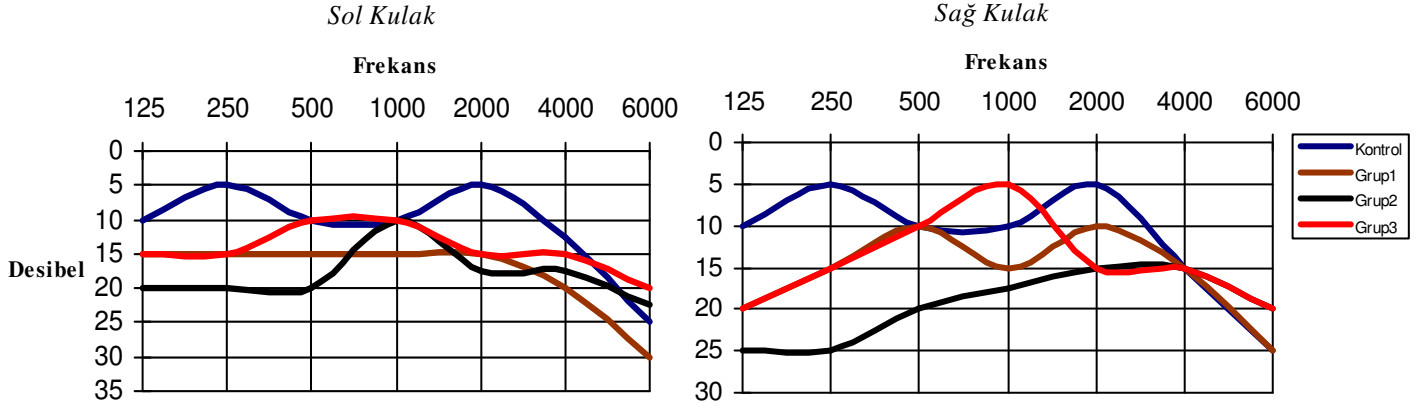
Özetlenirse, verilen frekanslardaki işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında, düşük frekanslarda akromegali hastalarının daha yüksek işitme eşiğine sahip olduğu, 125 ve 250 Hz'te gruplar arasında belirgin fark olmadığı, 125-1000 Hz arası frekanslarda parsiyel kontrollü grubun normalden daha yüksek işitme eşiğine sahip

olduğu söylenebilir. Şekil 4.1’de sağ ve sol kulak için her üç grubun ve kontrol grubunun ortanca değerleri grafik üzerinde gösterilmiştir.

**Tablo 4.5** Akromegali gruplarının ve kontrol grubunun işitme eşik değerlerinin karşılaştırılması

Hz	Kontrol grubu (n:36) [ortanca(DA)]		Grup 1 (n:13) [ortanca (DA)]		Grup 2 (n:16) [ortanca (DA)]		Grup 3 (n:15) [ortanca (DA)]		p	
	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak
<b>125</b>	10 (0-25)	10 (0-25)	15 (10-35)	20 (10-65)	20 (10-75)	25 (10-85)	15 (10-60)	20 (5-35)	<0,001 <sup>a</sup>	<0,001 <sup>a</sup>
<b>250</b>	5 (0-20)	5 (0-20)	15 (0-35)	15 (10-65)	20 (10-90)	25 (10-80)	15 (0-55)	15 (0-35)	<0,001 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
<b>500</b>	10 (0-20)	10 (10-20)	15 (5-35)	10 (0-75)	20 (5-75)	20 (5-70)	10 (5-50)	10 (5-30)	0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
<b>1000</b>	10 (0-20)	10 (0-20)	15 (0-25)	15 (0-65)	10 (5-75)	17,5 (5-75)	10 (0-55)	5 (0-30)	0,262	0,014 <sup>d</sup>
<b>2000</b>	5 (0-20)	5 (0-25)	15 (0-30)	10 (0-70)	17,5 (0-65)	15 (5-75)	15 (5-35)	15 (0-30)	0,016 <sup>e</sup>	0,010 <sup>e</sup>
<b>4000</b>	12,5 (0-25)	15 (0-30)	20 (5-60)	15 (5-90)	17,5 (5-75)	15 (0-90)	15 (0-70)	15 (5-75)	0,187	0,231
<b>6000</b>	25 (0-40)	25 (0-40)	30 (10-75)	25 (10-95)	22,5 (10-95)	20 (5-95)	20 (5-75)	20 (10-95)	0,179	0,523

<sup>a</sup>Grup 1, 2, 3 birbirine eşit ve kontrol grubundan yüksek ; <sup>b</sup> sağda ve solda tüm gruplar kontrolden yüksek, Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 birbirine eşit, <sup>c</sup> Grup 2 sağ ve solda kontrolden büyük, sağ ve solda Grup 1 ve 3 eşit, Grup 3 ve kontrol grubu eşit; <sup>d</sup> Grup 2 kontrolden ve Grup3’ten büyük, Grup 3 ve kontrol grubu eşit; <sup>e</sup> grup1,2,3 birbirine eşit, Grup 2 kontrolden büyük



**Şekil 4.1.** Tüm akromegalik grupların ve kontrol grubunun ortalanca SSO'ları

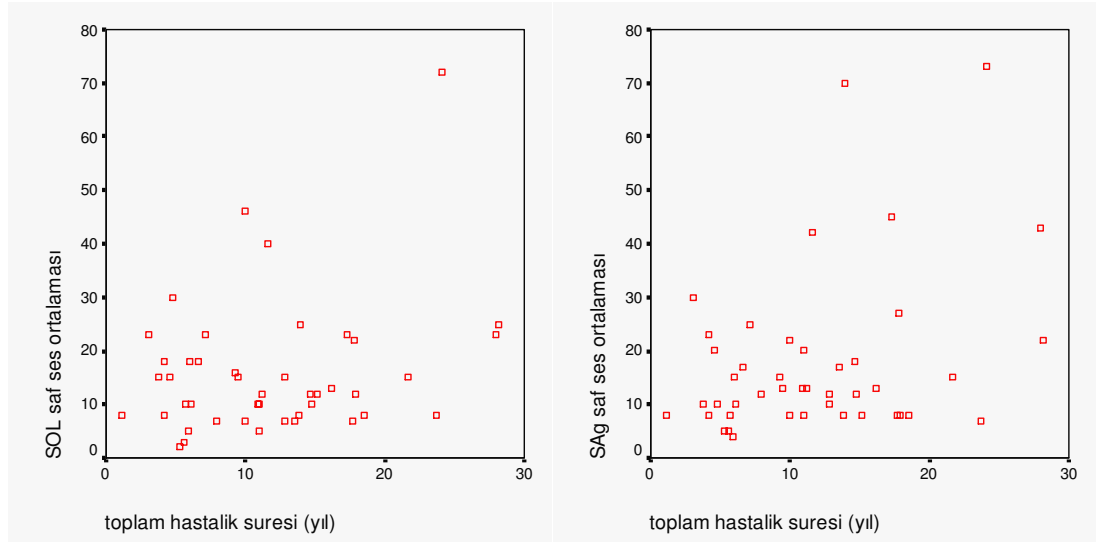
Konuşma odyometresi testlerinden konuşmayı anlama eşiği ve konuşmayı ayırt etme her üç grup arasında karşılaştırıldı. SRT ortancaları dB cinsinden, Grup 1'de sol kulakta 20 (10-35), sağ kulakta 15 (10-70); Grup 2'de sol kulakta 20 (10-75), sağ kulakta 20 (10-70); Grup 3'te sol kulakta 20 (5-45), sağ kulakta 20 (5-45) olarak bulundu. SD Grup 1 için sol kulakta %100 (%84-100), sağ kulakta %100 (%90-100); Grup 2 için sol kulakta %100 (%75-100), sağ kulakta %100 (%80-100); Grup 3 için sol kulakta %100 (%88-100), sağ kulakta %100 (%92-100) olarak bulundu. Gruplar arasında her iki test için de fark yoktu. Tablo 4.6'da her 3 grup için SRT ve SD değerleri gösterildi.

Tedirgin edici ses yüksekliği Grup 1'de sol kulakta 2 hastada (%15), sağ kulakta dört hastada (%30); Grup 2'de sol kulakta dört hastada (%25), sağ kulakta dört hastada (%25); Grup 3'te sol kulakta üç hastada (%20), sağ kulakta üç hastada (%20) saptandı. Bulgular gruplar arasında farklılık göstermedi (sol  $p=0.89$ , sağ  $p=0.90$ ).

**Tablo 4.6.** Akromegali grupları arasında konuşmayı anlama eşiği ve konuşmayı ayırt etmenin karşılaştırılması

	Grup 1 n:13 [ortanca(DA)]		Grup 2 n:16 [ortanca(DA)]		Grup 3 n:15 [ortanca(DA)]		P	
	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol	Sağ
<b>SRT</b>	20 (10-35)	15 (10-70)	20 (10-75)	20 (10-70)	20 (5-45)	20 (5-45)	0,75	0,13
<b>SD (%)</b>	100 (84-100)	100 (90-100)	100 (75-100)	100 (80-100)	100 (88-100)	100 (92-100)	0,54	0,52

Hastalık süresinin işitme kaybını etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için saf ses ortalaması ve toplam hastalık süresi karşılaştırıldı. Tüm akromegaliklerin sağ ve sol SSO değerleri *scatterplot* grafiğinde karşılaştırıldı (Şekil 4.2). Herhangi bir korelasyon bulunamadı. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde sağ ve sol SSO ve hastalık süresi arasında bir ilişki gösterilemedi.



**Şekil 4.2** Tüm akromegaliklerde sağ ve sol kulakta SSO ve hastalık süresi arasındaki ilişki

Orta kulak basıncı ve kulak zarı/kemikçik zincir geçirgenliğini değerlendiren timpanogram sonuçlarına bakıldığında, 29 hastada (%65) Tip A (normal), iki hastada

(%5) Tip AS, üç hastada (%7) Tip C, sekiz hastanın (%18) bir kulağında Tip A diğer kulağında Tip C tespit edildi. Bir hastanın geçirilmiş orta kulak cerrahisi sonrası orta kulak basıncı ölçülemedi, diğer kulağı Tip A olarak bulundu. Bir hastanın sol kulağında hassasiyet sonucu orta kulak basıncı ölçülemedi, sağ kulağı Tip C olarak bulundu. Tip AD ve Tip B hiçbir hastada gözlenmedi. Her grupta normal timpanogramı olan hasta sayısı Grup 1’de 7 (%54), Grup 2’de 10 (%63), grup 3’te 12 (%80) idi, geri kalan hastaların en az bir kulağında anomali saptandı. Östaki tüp disfonksiyonunun bir göstergesi olabilen Tip C timpanogram Grup 1’de dört hastanın (%30) en az bir kulağında, Grup 2’de dört hastanın (%25) en az bir kulağında, Grup 3’te üç hastanın (%30) en az bir kulağında tespit edildi. Gruplara göre sağ ve sol kulakta timpanogram tipleri Tablo 4.7’te gösterildi. (Tip AS, Tip A’ya dahil edilerek değerlendirildi). Gruplar arasında normal ve anormal timpanogram bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.69).

**Tablo 4.7.** Akromegali gruplarına göre timpanogram tipleri \*

	Grup 1 n:13		Grup 2 n:16		Grup 3 n:15	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak
Tip A	11 (85)	10 (77)	12 (75)	12 (75)	14 (93)	12 (80)
Tip B	-	-	-	-	-	-
Tip C	2 (15)	3 (23)	4 (25)	3 (19)	-	3 (20)

\*Hastaların yüzde değerleri kendi gruplarının hasta sayısına göre belirtilmiştir.

Otoakustik emisyon sonuçları değerlendirildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 32 hastanın (%73) TOAE’u, 33 hastanın (%75) DPOAE’u ölçülebildi. Sekiz hastanın (%18) TOAE’u hiçbir kulaktan, dört hastanın (%9) TOAE’u bir kulaktan ölçülemedi; altı hastanın (%14) DPOAE’u hiçbir kulaktan, beş hastanın (%11) DPOAE’u bir kulaktan ölçülemedi. Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde, TOAE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi (TOAE sol p=0.10, sağ p=0.12). DPOAE’larında ise kontrolsüz grupta sağ kulakta anlamlı olarak daha yüksek pozitiflik oranı bulundu.(DPOAE sol p:0=23, sağ

p=0.008). Gruplarda TOAE ve DPOAE varlığına göre hasta sayıları Tablo 4.8’de gösterildi.

**Tablo 4.8.** Akromegali gruplarına göre TOAE ve DPOAE dağılımı \*

	Grup 1 n:13		Grup 2 n:16		Grup 3 n:15	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak
TOAE	9 (69)	10 (77)	11 (69)	10 (63)	14 (93)	14 (93)
DPOAE	10 (77)	12 (92)	11 (69)	10 (63)	14 (93)	15 (100)

\*Hastaların yüzde değerleri kendi gruplarının hasta sayısına göre belirtilmiştir.

KontROLSÜZ grupta DPOAE’ler sağda tüm hastalarda, solda 14 hastada (%93) alınmıştı. Bu gruba kontrol altına alınamayanların yanı sıra, yeni tanı olanlar da alındığı için daha önce yapılan cerrahinin etki edip etmediği düşünülerek test öncesi cerrahi sayısı gruplar arasında karşılaştırıldı. Yeni tanı alan yedi hastadan biri 7 yıl önce GH salgılamayan hipofiz tümörü nedeniyle hipofiz cerrahisi geçirmiş, bir diğerine ise işitme testinden 6 ay önce hipofiz adenomu için transsfenoidal cerrahi yapılmıştı. Gruplar karşılaştırıldığı zaman test öncesi hipofiz cerrahisi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.14)

Hastalarda akustik refleks her iki kulak için de değerlendirildi. Bir hastanın daha önce geçirilmiş orta kulak cerrahisi olması, bir hastanın da sol kulakta hassasiyeti olması nedeniyle refleksleri değerlendirilemedi. Bakılan 42 hastanın 36’sında (%86) her iki kulakta ipsilateral ve kontralateral işitme refleksi elde edildi. İki hastada (%5) her iki kulakta da refleksler negatif bulundu. Bir hastanın (%2) sağ ipsilateral, sağ kontralateral, sol kontralateral akustik refleksleri; bir hastanın (%2) sağ ipsilateral, sol kontralateral akustik refleksleri; bir hastanın (%2) sağ kontralateral, sol ipsilateral akustik refleksleri; bir hastanın (%2) sol ipsilateral, sol kontralateral akustik refleksleri negatif bulundu.

### 4.3. Akromegali Hastalarının Kulak Görüntüleme Bulguları

Akromegali hastalarının tümüne kulak yapısını değerlendirmek amacıyla temporal kemik BT ve kulak MRG yapıldı.

Temporal kemik BT çekilen 44 hastanın 34'ünde (%77) kulak yapılarında herhangi bir anomali tespit edilmedi. On hastanın (%23) en az bir kulağında dış, orta ya da iç kulak bölümünde en az bir anomali tespit edildi. En sık görülen anomali mastoid skleroz olarak tespit edildi. Grup 1'de üç hastada (%23) bilateral mastoid skleroz, Grup 2'de iki hastada (%13) bilateral, iki hastada (%13) unilateral mastoid skleroz (bu hastalardan birine parsiyel mastoidektomi yapılmıştı), Grup 3'te iki hastada (%13) bilateral mastoid skleroz tespit edildi. Gruplar arasında mastoid skleroz varlığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.72$ ). Ayrıca, mastoid skleroz yaşla ilişkisiz bulundu ( $p=0,27$ ). Diğer anomalilere bakıldığında iki hastada (%5) orta kulak havalanma anomalisi, bir hastada (%2) internal akustik kanalda genişleme, iki hastada (%5) bilateral orta kulak kemikçik anomalisi tespit edildi. Kemikçik zincir anomalisi bir hastada malleol başının kulak zarına fiksasyonu şeklinde, bir hasta ise kemikçiklerde dansite azalması şeklinde idi. Bir hastanın orta kulak cerrahisi sırasında orta kulak kemikçiklerinin rezeke edilmiş olduğu görüldü. Hastaların temporal kemik BT'lerinde dikkatimizi çeken bir bulgu tempomandibular eklem dejenerasyonu (TMED) oldu. Akromegalik 22 hastada (%50) bilateral TMED tespit edildi. TMED açısından gruplar arasında bir fark yoktu ( $p=0.60$ ). TMED'nun kulak ağrısı şeklinde belirti verip vermediğini belirlemek amacıyla, kulak ağrısı ve TMED varlığı karşılaştırıldı. Ancak anlamlı sonuç elde edilemedi ( $p=0.68$ ). Hastaların semptom skoru ve TMED karşılaştırıldığında ise, yine arada herhangi bir ilişki tespit edilemedi ( $p=0.79$ ) Temporal kemik BT'de bulgular Tablo 4.9'da gösterildi.

Hastaların iç kulak yapıları, 7. ve 8. sinirleri kulak MRG ile değerlendirildi. Hiçbir hasta bu yapılara ait anomali tespit edilmedi. Temporal kemik BT'de bir hastada internal akustik kanalda genişleme görülmüştü, ancak bu MRG ile teyit edilmedi. Hem temporal kemik BT'de hem kulak MRG'de iç kulak yapılarına ait bir anomali tespit edilmedi. Kulak MRG'de görülen beyin parakimine bakıldığında sekiz hastada (%18) beyaz cevher anomalisi yandaş bulgu olarak tespit edildi.



**Tablo 4.9.** Akromegali gruplarına göre temporal kemik BT anomalileri <sup>a</sup>

	Grup 1 n:13 n (%)		Grup 2 n:16 n (%)		Grup 3 n:15 n (%)	
	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak
TEMD	5 (38)	5 (38)	12 (75)	12 (75)	8 (53)	8 (53)
Mastoid skleroz	3 (23)	3 (23)	2 (13)	4* (25)	2 (13)	2 (13)
Orta kulak havalanması	1 (8)	1 (8)	-	1* (6)	-	-
Kemikçik anomalisi	-	-	1 (6)	2* (13)	1 (7)	1 (7)
Dış kulak yolu	-	-	1 (6)	-	-	-
İnt. akustik kanal	1 (8)	1 (8)	-	-	-	-

\* sağ orta kulak cerrahisi geçiren hastanın sonuçları dahil. <sup>a</sup>Hastaların yüzde değerleri kendi gruplarının hasta sayısına göre belirtilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Akromegalik hastalarda fonksiyonel ve yapısal işitme sorunları ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Daha önceki yapılan çalışmalarda bilgiler sınırlı, elde edilen veriler çelişkili; kullanılan yöntemler ise o günün koşullarına uygun olmakla beraber bugün için modern değildir.

Akromegali hastalarında GH ve IGF-1'in hipertrofik etkisi nedeniyle iletim tipi işitme kaybının olabileceği öne sürülmüş, bazı çalışmalarda desteklenmiş, bazılarında ise desteklenememiştir [80]. Sensörinöral işitme kaybından ilk kez 1966 yılında olgu sunumu şeklinde bahsedilmiş, olguda sensörinöral işitme kaybı internal akustik kanal hipertrofisine bağlanmıştır [81]. Yaklaşık yirmi yıl önce yapılan bir çalışmada akromegali ve işitme arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır [83]. En son yayınlanan makalede, Babic ve arkadaşları aktif akromegali hastalarında orta kulak havalanma sorunlarının sık olduğunu tespit etmişlerdir.

İşitme semptomları sorgulandığında işitme azlığı hastaların %43'ünde, kulakta çınlama %34'ünde, kulakta dolgunluk hissi ise %30'unda saptanarak en sık yakınılan semptomlar oldu. Akromegalik hastalarda sık kulak yıkatma ve sık otit geçirme öyküsü tespit edildi. Grupların otolojik total semptom skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Muayene sırasında tespit edilen en önemli bulgu buşon varlığıydı. Kontrolsüz grupta hastaların %67'sinde, parsiyel kontrollü grupta %19'unda, kontrollü grupta %15'inde tespit edildi. Buşonu oluşturan serumenin yapımında sebase bezlerinde görev aldığı düşünüldüğünde kontrolsüz hastalıkta buşon varlığının arttığı, bunun da işitme kaybına katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Akromegalik hastaların yaklaşık yarısında (%48) çeşitli derecelerden işitme kaybı tespit edildi. Akromegali hastalarının saf ses ortalamasının kontrol grubunun saf ses ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması, akromegaliklerde tespit edilen işitme kaybının normal popülasyona göre fazla olduğunu gösterdi. Kontrollü grupta hastaların %38'inde, parsiyel kontrollü grupta %63'ünde, kontrolsüz grupta ise %40'ında işitme kaybı vardı. Hasta grupları ile kontrol grubu işitme kaybının derecesi açısından SSO'a göre karşılaştırıldığında her üç akromegalik grup arasında bir fark yoktu. SSO, tüm akromegaliklerde kontrol

grubundan yüksekken, gruplar karşılaştırıldığında fark olmaması hastalık kontrolünün işitme kaybına etkisi olmadığını gösterdi. Kontrollü ve kontrolsüz grup, kontrol grubu ile benzerdi. Ancak parsiyel kontrollü grubun SSO, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Her üç grup arasında, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu, anemi, hastalık süresi, otojik semptom skoru açısından bir farkı yoktu. Ototoksik ilaç kullanımı değerlendirildiğinde 2 hastanın kongestif kalp yetmezliği nedeniyle furosemid kullandığı belirlendi; her iki hastanın da haftada 40 mg gibi düşük dozda alması nedeniyle, furosemid kullanımının işitme kaybına etki etmeyeceği düşünüldü. Parsiyel kontrollü grubun yaş ortalaması, diğer grupların ve kontrol grubunun yaş ortalamasından yüksekti, istatistiksel olarak fark olmasa bile, bu durumun SSO'nun yüksekliğine katkıda bulunabilir.

Babic ve ark. tarafından 2006'da yayınlanan yazıda 30 hastanın 6'sının (%20) odyogramında, en az bir kulakta işitme kaybı tespit edilmişti [80]. Çalışmamızda toplam 21 hastada (%48) en az bir kulakta işitme kaybı tespit edildi. Babic'in çalışmasının aktif akromegalilerle yapıldığını dikkate alındığında, sadece kontrolsüz hasta grubumuz değerlendirilirse, aktif hastalarımızın %40'ında (n:6) işitme kaybı tespit ettiğimiz söylenebilir. Bu rakam da Babic'in elde ettiğinden daha yüksektir. Babic'in yayınladığı makalede orta kulak havalanma sorunu olan yedi hastanın yaş ortalaması 51,6 olarak bildirilmiş, işitme kaybı olanlar için bilgi verilmemiştir. Diğer çalışmalarda işitme kaybı oranları hakkında net bir veri bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda, işitme kaybı GH ve IGF-1 değerleri ile karşılaştırılmış, iki çalışmada GH değeri sorun tespit edilen grupta düşük çıkmıştır [82]. Sadece bizim çalışmamızda hastalığın kontrol derecesi (*cortina kriterleri*) kullanılarak değerlendirme yapılmıştır.

İşitme kaybı tipleri açısından değerlendirildiğinde en az bir kulakta iletim tipi işitme kaybı hastaların %9'unda, en az bir kulakta sensörinöral tipte işitme kaybı hastaların %30'unda, en az bir kulakta mikst tipte işitme kaybı hastaların %18'inde tespit edildi. Gruplar arasında işitme kaybı tipleri açısından fark yoktu. Bu bulgu akromegalinin sadece iletim tipi işitme kaybı yapabileceğine dair öngörünün aslında geçerliliği olmadığını göstermiştir. Şu ana kadar sadece bir yayında sensörinöral

işitme kaybında bahsedilmiştir. Akromegaliklerde diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, radyoterapi öyküsü gibi koklear vaskülopatide rol oynayacak hastalıkların varlığı, sensörinöral işitme kaybına yol açan etmenler içinde gösterilebilir. Ancak hiçbir grupta, bu etmenler arasında anlamlı olarak fark saptanmamıştır.

Kontrol grubu ve hasta gruplarının işitme eşik değerleri 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 6000 HZ frekanslarında karşılaştırıldığında, düşük frekanslar olan 125 ve 250 Hz'de akromegaliklerin eşik değerleri daha yüksek çıktı. Bu frekanslarda akromegalikler arasında anlamlı fark elde edilemedi. 125-1000 HZ arası frekanslarda parsiyel kontrollü grup, kontrol grubundan daha yüksek işitme eşiğine sahipti.

Kokleanın apikal bölgesi düşük frekanslı sesleri, bazal bölgesi yüksek frekanslı sesleri algılar. Meniere hastalığında hastalarda vertigo atağı ile beraber düşük frekanslarda tutulum görülür. Ancak hastalarımızın hiçbirinde Meniere hastalığının semptomları mevcut değildi. Gürültüye bağlı işitme kaybında ve presbiakuzide öncelikle yüksek frekanslarda tutulum olur, zamanla işitme kaybı ilerledikçe düşük frekansları da tutabilir. Bir hastamızda akustik travmaya bağlı yüksek frekanslarda işitme kaybı elde edildi (12000 ve 16000 Hz'te). Ancak diğer hastalarımızda akustik travma öyküsü bulunmamaktaydı. Akromegaliklerin ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının aynı olması nedeniyle presbiakuziden kaynaklanmayacağı düşünüldü. Buşon varlığında iletim tipi işitme kaybı olması beklenir ve iletim tipi işitme kaybı daha çok düşük frekanslarda görülür. Bu durumda ise, gruplar arasındaki anlamlı fark göz önüne alındığında, daha fazla buşon görülen kontrolsüz grubun düşük frekanslardaki işitme eşliğinin normalden daha yüksek olması beklenebilirdi.

Markova, hipertansiyonda kokleavestibüler sendromu tartıştığı yazısında, hipertansiyonda sodyum retansiyonu sonucu gelişen hacim artışının iç kulakta perilenfi artırdığını, bunun da iç kulaktaki, sıvı iletimini yüksek ve alçak frekanslarda etkilediğini belirtmiştir [85]. Akromegalide GH, artan aldosteron ve azalan atrial natriüretik faktor Na tutulumunu artırır ve sıvı retansiyonuna neden olur [86, 87]. Çalışmamızda yüksek frekanslar değerlendirilmemiş olmasına rağmen, düşük

frekanslarda kontrol grubuna göre yüksek işitme eşiğinin, akromegalik hastalardaki yüksek GH'nun tuz ve sıvı tutucu etkisinden kaynaklandığı hipotez edilebilir.

Konuşma odyometresine bakıldığında gruplar arasında konuşmayı anlama, konuşmayı ayırt etme, tedirgin edici ses yüksekliği varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Babic ve arkadaşlarının çalışmasında orta kulak havalanmasını etkileyen en önemli iki nedenden birinin hastalığın süresi olduğu belirtilmişti. Çalışmamızda işitme kaybının derecesi ile hastalık süresini karşılaştırıldı ancak anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Orta kulak basıncı ve kulak zarı/kemikçik zincir geçirgenliğini değerlendiren timpanogram sonuçlarına bakıldığında tüm hastaların %65'inde Tip A (normal), %5'inde Tip AS, %7'sinde Tip C, %15'inin bir kulağında Tip A diğer kulağında Tip C olduğu görüldü, hiçbir hastada Tip B görülmedi. Bir hastanın geçirilmiş orta kulak cerrahisi sonrası orta kulak basıncı ölçülemedi, diğeri Tip A olarak bulundu. Bir hastanın sol kulağında hassasiyet olması nedeniyle orta kulak basıncı ölçülemedi, sağ kulağı Tip C olarak bulundu. Tip AS'de orta kulak basıncı normal olmasına rağmen kulak zarının geçirgenliğinde problem vardır. B tipin en sık nedeni olan orta kulak kemikçik fiksasyonudur. Tip AS olan her iki hastanın temporal kemik BT'sinde kemikçik fiksasyonu görülmedi, otoskopla muayenelerinde kulak zarı patolojisi yoktu, neden aydınlatılamadı. Toplam 11 hastanın (%25) en az bir kulağının Tip C olduğu görüldü. Tip C'de orta kulaktaki basınçla dış kulaktaki basınç eşitlenememektedir. Bu sonuç Babic'in bulunduğu %23'lük orta kulak havalanma problemi ile benzerdir. Basınç dengesi bozukluklarında özellikle 1500 Hz'e kadar olan alçak frekanslarda ileti bozuklukları olduğu ileri sürüldüğünü hatırlatmakta fayda vardır [68]. Bizim sonuçlarımızda düşük frekanslarda işitme eşiğinin daha yüksek olmasının nedenini orta kulağın basınç dengesizliği açıklayabilir.

Tip C timpanogramın en sık nedeni östaki tüp disfonksiyonudur Hastalarda östaki tüp disfonksiyonunu açıklayacak nazofarenks patolojisi görüntüleme yöntemlerinde tespit edilmedi.

Akustik refleksler değerlendirildiğinde, hastaların %86'sında her iki kulaktan ipsilateral ve kontralateral akustik reflekslerin alındığı görüldü. Bir hastanın

geçirilmiş orta kulak cerrahisi olması, bir hastanın da sol kulağında aşırı hassasiyeti olması nedeniyle toplam iki hastanın akustik refleksi ölçülemedi. Sadece sol ipsilateral akustik refleksi alınan bir hastada, BT’de sağ kronik otitis media varlığının (sağ emisyonlarının alınamadı, sol DPOAE pozitif) refleks alınamamasını açıklayabileceği düşünüldü. Hiçbir refleksi alınamayan bir bayan hastada, bilateral işitme kaybının olması ve bilateral malleus başının kulak zarına fiksasyonu ile açıklandı. Sağ OKB:-240 daPa olan bir hastanın sağ ipsilateral, sol kontralateral akustik refleksi alınamadı; hastanın otoakustik emisyonları her iki kulakta da ölçülebildi. Hiçbir refleksi alınamayan bir erkek hastada, sol OKB:-220 daPa, sağ OKB:-50 daPa idi, bu hastanın tüm otoakustik ölçümleri negatif geldi; reflekslerin alınmamasına ön planda koklear patolojinin neden olduğu düşünüldü. Sol kontralateral ve ipsilateral akustik refleksi alınamayan bir erkek hastada öncelikli nedenin efferent yolağa ait olabileceği düşünüldü, bu hastanın sol emisyonları alınamamıştı, eğer koklear patoloji ile açıklamak istenirse sağ kontralateral refleksinde alınmaması gerekirdi; odyogramında sol orta derece mikst tip işitme kaybının durumu açıklayabileceği düşünüldü. Sol ipsilateral ve sağ kontralateral refleksleri alınamayan bir erkek hastada, sol emisyonlarının da alınmaması üzerine sol koklea/8. sinir patolojisi olabileceği düşünüldü; bu hastanın odyogramı normal sınırdıydı.

İşitme görüntülemesinde kemik yapılarını bilgisayarlı tomografi, yumuşak doku ve sinir sistemini manyetik rezonans görüntüleme daha iyi gösterir [88]. Hastalarımızda hem kemik, hem yumuşak doku komponentinde değişiklik beklendiğinden her ikisinin de yapılması uygun görüldü. Akromegali hastalarında işitme yapıları görüntülendiğinde en sık olarak karşımıza 9 hastada (%20) görülen mastoid skleroz çıktı. Temporal kemiğin mastoid bölümünde embryonik dönemden başlayarak erginlik dönemine kadar olan süreçte pnömatizasyon gerçekleşir. Antrum adı verilen en büyük hava boşluğu, doğum anında da vardır ve orta kulak ile *aditus* aracılığıyla iletişim halindedir. Doğumdan sonra intramembranöz kemikleşme gösteren mastoid kemikte çeşitli pnömatizasyon problemleri görülebilir. Östaki tüp disfonksiyonu ve orta kulak mukozası, mastoid pnömatizasyon derecesi ile ilişkilendirilmiş, hayvan deneylerinde ve çoğu kronik otit vakasında zayıf havalanmış mastoid kemik görülmüştür [89-91]. Ancak geçirilmiş orta kulak

enfeksiyonunun havalanmayı etkilediği veya iyi havalanmamış temporal kemikte orta kulak enfeksiyonu oluşma riskinin arttığı halen daha tartışılmaktadır [92, 93]. Bir çalışmada mastoid pnömatik sistemin, orta kulak için basıncı için tampon görevi gördüğü, iyi pnömatize kulakların nadiren negatif basınç geliştirdiği ve kronik sekele maruz kalmadığı bildirilmiştir [93]. Bu bilgilerin ışığında hastalarımızda görülen mastoid skleroz ve geçirilmiş otit öyküsü değerlendirildiğinde, her ikisi de sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi, sadece üç otit geçiren hastada mastoid skleroz ya da diğer ifadeyle üç mastoid sklerozu olan hastada geçirilmiş otit hikayesi görüldü. Bu sonuca göre %20 oranında görülen mastoid sklerozun akromegalinin kemik dokusu üzerine etkisi sonucu kaynaklandığı iddia edilebilir.

Mastoid sklerozu olan hastaların orta kulak havalanmalarını değerlendirmek için timpanogramları kontrol edildi. Mastoid sklerozu olan hastalarda negatif orta kulak basıncı yani Tip C timpanogram görülmesi beklenmesine rağmen beklendiği gibi bulunmadı. Mastoid sklerozu olan 16 kulağın (9 hastaya ait) sadece 4'ünde Tip C timpanogram olduğu görüldü. Timpanogramı Tip C olan 11 hastanın 4'ünün hastanın BT'sinde mastoid skleroz görüldü. Negatif orta kulak basıncının mastoid sklerozdan kaynaklanmayabileceği düşünüldü.

Akromegalide, hastalığın etkisine bağlı orta kulak kemikçiklerinde fiksasyon beklenmiş ancak bulunamamıştır [80]. Bu çalışmada görüntüleme yöntemleri ile kemikçik zincirde anlamlı fiksasyon, otoskleroz saptanmadı. Timpanogramda Tip AS bulunan iki hastanın görüntüleme yönteminde fiksasyon görülmedi. Görüntüleme yönteminde kemikçik zincir fiksasyonu görülen bir hastanın timpanogramı normal sınırdıydı.

Babic ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastalarının ¼'ünde orta kulak havalanma sorunu tespit etmişlerdi [80]. Bunun nedeni olarak hipofiz tümörünün nazofarenkse uzanmış olması ihtimali üzerinde durmuşlar, endoskopik görüntüleme/MRG görüntüleme ile nazofareksi değerlendirip tümöral invazyon olmadığını ekarte etmişlerdi. Çalışmamızda iki hastada non-spesifik nazofarenkste kalınlaşma dışında nazofarenkste anlamlı bir patoloji saptanmayarak, Babic ve arkadaşlarının bulgusu desteklendi.

Çalışmamızda temporal kemik BT'de yandaş bulgu olarak temporomandibular eklem dejenerasyonu 22 hastada tespit edildi. Bu eklemle ilgili şikayetlerin kulağa yansması nedeniyle hastaların semptom skoru ve TMED karşılaştırıldığında arada herhangi bir ilişki tespit edilemedi ( $p=0.79$ )

Çalışmamızda iç kulak, vestibüler sistem, internal akustik kanal, kemikçik zincir, dış kulak yolu ile ilgili görüntülemelerde herhangi bir anomali elde edilmedi.

Tagliafico ve arkadaşları tarafından yeni yayınlanan bir makalede akromegalik hastaların ulnar sinir ve medyan sinirleri ultrason ile değerlendirildiğinde, her ikisinde de hacim artışı saptandığı belirtildi ve periferik sinir genişlemesinin hastalığın bir bulgusu olduğu belirtildi [94]. Çalışmamızda, her ne kadar periferik sinir olmasalarda, 7. ve 8. sinir yapıları MRG ile değerlendirildiğinde bir genişleme tespit edilmedi, tüm hastalarda her iki sinirin de görüntüleme bulguları normal sınırlardaydı.

Kulak MRG ve temporal BT sonuçları ortak kesit alanları (iç kulak yapıları ve internal akustik kanal) açısından karşılaştırıldığında, her ikisi arasında anlamlı fark bulunmadı. Sadece bir hastada temporal kemik BT'de internal akustik kanalda genişleme tespit edilmişken kulak MRG'de tespit edilmedi.

Tüm bulgular değerlendirildiğinde akromegaliklerde hastalık aktivitesinden bağımsız olan işitme kaybının, anlamlı olarak gösterilemese de mastoid skleroz, geçirilmiş otit, orta kulak havalanma sorunları, buşon oluşumuna bağlı olabileceği düşünüldü.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmaya aldığımız 44 hastanın %43'ünde (n:19) işitme azlığı, %34'ünde (n:15) kulakta dolgunluk hissi, %30'unda (n:13) kulakta çınlama hissi saptanmıştır.
- Akromegaliklerin %48'inde (n:21) değişik derecelerde işitme kaybı belirlenmiştir.
- SSO gruplar arasında karşılaştırıldığında, kontrollü, parsiyel kontrollü ve kontrolsüz gruplar arasında benzerdi; sadece parsiyel kontrollü grubun SSO, kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır.
- Tüm akromegalikler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SSO daha yüksekken, grupların SSO'sının birbirinden farklı olmaması hastalık aktivitesinin işitme kaybı üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir. Kısa sürede olsa yüksek düzeyde GH ve IGF-1' maruziyetin işitme kaybında rol oynadığı düşünülmüştür.
- Tüm gruplarda GH ve IGF-1, işitme kaybı ile ilişkisiz bulunmuştur.
- Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrollü, parsiyel kontrollü ve kontrolsüz grubun düşük frekanslarda işitme eşik değerlerinde yükseklik tespit edilmiştir. Düşük frekanslarda akromegalik gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. 125-1000 HZ arasında parsiyel kontrollü grubun işitme eşiği kontrolden yüksek bulunmuştur. Parsiyel kontrollü grupta diğerlerine göre daha belirgin işitme kaybının görülmesinde, istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan yaş faktörünün katkısı olabileceği düşünülmüştür.
- Akromegaliklerde düşük frekanslarda normale göre daha fazla işitme kaybının olduğu belirlenmiştir. Basınç dengesi bozukluklarında düşük frekanslarda ileti kaybı olabilmesi ve hastalarımızda negatif orta kulak basıncını yansıtan Tip C timpanogramın %25 oranında (n:11) görülmesi, ön planda akla orta kulak havalanma sorununu getirmiştir. Çalışmamız Babic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tespit edilen orta kulak havalanma problemini desteklemiştir.

- Muayenede, kontrolsüz grubun %67'sinde buşon tespit edilmesine rağmen işitme testlerine anlamlı katkı sağlamamıştır.
- Çalışmamızda önceki çalışmalara göre yüksek oranda işitme kaybı saptanmıştır.
- İşitme kaybı tiplerine bakıldığında 4 hastada (%9) iletim tipi, 13 hastada (%30) sensörinöral, 8 hastada (%18) mikst tipte işitme kaybı tespit edilmiştir. Gruplar arasında işitme kaybı tipleri arasından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu bulgu akromegalinin sadece iletim tipi işitme kaybı yapabileceğine dair öngörünün geçerli olmadığını göstermiştir.
- Akromegali grupları arasında konuşma odyometresi testleri arasında anlamlı fark elde edilmemiştir.
- İşitme kaybının derecesi ile hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.
- Çalışmamızda 36 hastanın her iki kulağında ipsilateral ve kontralateral akustik refleks elde edilmiştir. Akustik refleksleri alınamayan iki hastada neden koklear patoloji ile, iki hastada işitme kaybı ile, bir hastada OKB yüksekliği ile, bir hastada kronik otitis media ile açıklanmıştır.
- Görüntüleme yöntemlerinde en sık tespit edilen kulak patolojisi %20 ile mastoid skleroz olmuştur. Mastoid sklerozun geçirilmiş kulak infeksiyonlarından çok akromegalinin sürecine bağlı olduğu düşünülmüştür.
- Mastoid sklerozun beklenen oranda orta kulak havalanmasını etkilemediği düşünülmüştür.
- Görüntüleme yöntemlerinde kemikçik fiksasyonu sadece bir hastada tespit edilmiştir. Bu bulgu Babic'in çalışmasını desteklemiştir.
- Görüntüleme yöntemleri ile akromegalinin yumuşak doku, sinir ve kıkırdak doku üzerine beklenebilecek etkileri kulak yapılarında görülmemiştir.
- Temporal kemik BT'de yandaş bulgu olarak temporomandibular eklem dejenerasyonu hastaların %50'sinde tespit edilmiştir.
- Kulak MRG ve temporal Kemik BT karşılaştırıldığında aralarında fark görülmemiştir. Ancak temporal kemik BT ile orta kulak, mastoid kemik,

kemikçik zincir yapıları daha iyi değerlendirildiğinden akromegali hastalarında kulak değerlerindirilmesinde önerilen yöntem olmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Melmed S., *Acromegaly* N Engl J Med., 1993. 322: p. 966-77.
2. Jagannathan, J., Dumont, AS., Prevedello, DM., Lopes, B., Oskouian, RJ., Jane, JA Jr., Laws, ER Jr. , *Genetics of pituitary adenomas: current theories and future implications*. Neurosurg Focus, 2005. 19(5): p. E4.
3. Melmed S., *Medical progress: Acromegaly*. N Engl J Med, 2006. 355: p. 2558-73.
4. Tannenbaum, G., Epelbaum, J., Bowers, CY., *Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion*. Endocrinology, 2003. 144: p. 967-74.
5. Peacey, S., Toogood, AA., Veldhuis, JD., Thorner, MO., Shalet, SM. , *The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy*. J Clin Endocrinol Metab., 2001. 86: p. 259-66.
6. Brown, R., Adams, JJ., Pelekanos, RA., Wan, Y., McKinstry, WJ., Palethorpe, K., Seeber, RM., Monks, TA., Eidne, KA., Parker, MW. Waters MJ., *Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer*. Nat Struct Mol Biol., 2005. 12: p. 814-21.
7. Argetsinger, L., Campbell, GS., Yang, X., Witthuhn, BA., Silvennoinen, O., Ihle, JN., Carter-Su, C., *Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase*. Cell, 1993. 74: p. 237-44.
8. Le Roith, D., Scavo, L., Butler, A., *What is the role of circulating IGF-I? Trends*. Endocrinol Metab., 2001. 12: p. 48-52.
9. Melmed S., *Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary*. J Clin Invest., 2003. 112: p. 1603-18.
10. Landis, C., Masters, SB., Spada, A., Pace, AM., Bourne, HR., Vallar, L. , *GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours*. Nature, 1989. 340: p. 692-6.

11. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Lombardi, G., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. *Endocr Rev.*, 2004. 25: p. 102-52.
12. Lane, J., Laws, ER., *History of acromegaly*. *Handbook of acromegaly*, ed. Wass J. 2001: Bristol: Bioscientifica. 1-16.
13. Cushing H., *Partial hypophysectomy for acromegaly*. *Ann Sur.* , 1909. 50: p. 1002-1017.
14. Salmon, W., Daughaday, WH., *A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro*. *J Lab Clin Med.*, 1957. 49: p. 825-36.
15. Le Roith, D., Bondy, C., Yakar, S., Liu, JL., Butler, A., *The somatomedin hypothesis*. *Endocr Rev.* , 2001. 22: p. 53-74.
16. Bengtsson, B., Eden, S., Ernest, I., Oden, A., Sjögren, B., *Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984*. *Acta Med Scand.*, 1988. 223: p. 327-35.
17. Wass J., *Preface*. *Pituitary*, 1999. 2: p. 5.
18. Etxabe, J., Gaztambide, S., Latorre, P., Vazquez, JA. , *Acromegaly: an epidemiological study*. *J Endocrinol Invest.*, 1993. 16: p. 181-7.
19. Orme, S., McNally, RJ., Cartwright, RA., Belchetz, PE., *Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study*. *United Kingdom Acromegaly Study Group*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1998. 83: p. 2730-4.
20. Melmed S., *Acromegaly and cancer: not a problem?* . *J Clin Endocrinol Metab.*, 2001. 86: p. 2929-34.
21. Rajasoorya, C., Holdaway, IM., Wrightson, P., Scott, DJ., Ibbertson, HK. , *Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly*. *Clin Endocrinol.*, 1994. 41: p. 95-102.
22. Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, FF., Cavagnini, F., Frohman, L., Ho, K., Veldhuis, J., Wass, J., Von Werder, K., Melmed, S. , *Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement*. *J Clin Endocrinol Metab.* , 2000. 85(2): p. 526-9.

23. Bonadonna, S., Mazziotti, G., Nuzzo, M., Bianchi, A., Fusco, A., De Marinis, L., Giustina A., *Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women.* J Bone Miner Res., 2005. 20: p. 1837-44.
24. Lie JT., *Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients.* Am Heart J., 1980. 100: p. 41-52.
25. Minniti, G., Jaffrain-Rea, ML., Moroni, C., Baldelli, R., Ferretti, E., Cassone, R., Gulino, A., Tamburrano, G., *Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics.* Clin Endocrinol., 1998. 49: p. 101-6.
26. Scacchi, M., Cavagnini, F., *Acromegaly.* Pituitary, 2006. 9: p. 297-303.
27. Kahaly, G., Olshausen, KV., Mohr-Kahaly, S., Erbel, R., Boor, S., Beyer, J., Meyer, J., *Arrhythmia profile in acromegaly.* Eur Heart J. , 1992. 13: p. 51-6.
28. Colao, A., Marzullo, P., Di Somma, C., Lombardi, G., *Growth hormone and the heart.* Clin Endocrinol., 2001. 54: p. 137-54.
29. Colao, A., Cuocolo, A., Marzullo, P., Nicolai, E., Ferone, D., Della Morte, AM., Pivonello, R., Salvatore, M., Lombardi, G. , *Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance.* J Clin Endocrinol Metab. , 2001. 86: p. 1551-7.
30. Chanson, P., Timsit, J., Masquet, C., Warnet, A., Guillausseau, PJ., Birman, P., Harris, AG., Lubetzki, J., *Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly.* Ann Intern Med., 1990. 113: p. 921-5.
31. Colao, A., Spinelli, L., Marzullo, P., Pivonello, R., Petretta, M., Di Somma, C., Vitale, G., Bonaduce, D., Lombardi, G. , *High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study.* J Clin Endocrinol Metab. , 2003. 88: p. 3196-201.
32. Kreze, A., Kreze-Spirova, E., Mikulecky, M., *Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly.* Braz J Med Biol Res., 2001. 34: p. 1429-33.

33. Nikkila, E., Pelkonen R., *Serum lipids in acromegaly*. Metabolism, 1975. 24: p. 829-38.
34. Grunstein, R., Ho, KY., Sullivan, CE., *Sleep apnea in acromegaly*. Ann Intern Med., 1991. 115: p. 527-32.
35. Hart, T., Radow, SK., Blackard, WG., Tucker, HS., Cooper, KR., *Sleep apnea in active acromegaly*. Arch Intern Med., 1985. 145: p. 865-6.
36. García-Río, F., Pino, JM., Díez, JJ., Ruíz, A., Villasante, C., Villamor, J. , *Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion*. Am J Respir Crit Care Med., 2001. 164: p. 852-7.
37. Nabarro JD., *Acromegaly*. Clin Endocrinol., 1987. 26: p. 481-512.
38. Pekkarinen, T., Partinen, M., Pelkonen, R., Livanainen, M., *Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors*. Clin Endocrinol., 1987. 27: p. 649-54.
39. Ron, E., Gridley, G., Hrubec, Z., Page, W., Arora, S., Fraumeni, JF Jr., *Acromegaly and gastrointestinal cancer*. Cancer, 1991. 68: p. 1673-7.
40. Renehan, A., Shalet, SM., *Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies*. J Clin Endocrinol Metab. , 2002. 87: p. 1909.
41. Podgorski, M., Robinson, B., Weissberger, A., Stiel, J., Wang, S., Brooks, PM. , *Articular manifestations of acromegaly*. Aust N Z J Med., 1988. 18: p. 28-35.
42. Oh, Y., Müller, HL., Pham, H., Rosenfeld, RG. , *Demonstration of receptors for insulin-like growth factor binding protein-3 on Hs578T human breast cancer cells*. J Biol Chem., 1993. 268: p. 26045-8.
43. Jenkins, P., Sohaib, SA., Akker, S., Phillips, RR., Spillane, K., Wass, JA., Monson, JP., Grossman, AB., Besser, GM., Reznick, RH. , *The pathology of median neuropathy in acromegaly*. Ann Intern Med., 2000. 133: p. 197-201.
44. Freda, P., Nuruzzaman, AT., Reyes, CM., Sundeen, RE., Post, KD., *Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels*. J Clin Endocrinol Metab., 2004(89): p. 495-500.

45. Kreutzer, J., Vance, ML., Lopes, MB., Laws, ER Jr., *Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria.* J Clin Endocrinol Metab., 2001. 86: p. 4072-7.
46. Fahlbusch, R., Honegger, J., Buchfelder, M., *Acromegaly--the place of the neurosurgeon.* Metabolism, 1996. 45: p. 65-6.
47. Ciric, I., Ragin, A., Baumgartner, C., Pierce, D. , *Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience.* Neurosurgery, 1997. 40: p. 225-36, discussion 236-7.
48. Melmed, S., Ho, K., Klibanski, A., Reichlin, S., Thorner, M. , *Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab., 1995. 80: p. 3395-402.
49. Colao, A., Ferone, D., Cappabianca, P., del Basso De Caro, ML., Marzullo, P., Monticelli, A., Alfieri, A., Merola, B., Cali, A., de Divitiis, E., Lombardi, G., *Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab. , 1997. 82: p. 3308-14.
50. Melmed, S., Casanueva, F., Cavagnini, F., Chanson, P., Frohman, LA., Gaillard, R., Ghigo, E., Ho, K., Jaquet, P., Kleinberg, D., Lamberts, S., Laws, E., Lombardi, G., Sheppard, MC., Thorner, M., Vance, ML., Wass, JA., Giustina, A., *Consensus statement: medical management of acromegaly.* Eur J Endocrinol., 2005. 153: p. 737-40.
51. Jaffe, C., Barkan, AL., *Acromegaly. Recognition and treatment.* Drugs, 1994. 47: p. 425-45.
52. Colao, A., Lombardi, G., *Growth-hormone and prolactin excess.* Lancet, 1998. 352: p. 1455-61.
53. Ronchi, C., Varca, V., Beck-Peccoz, P., Orsi, E., Donadio, F., Baccarelli, A., Giavoli, C., Ferrante, E., Lania, A., Spada, A., Arosio, M. , *Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors.* J Clin Endocrinol Metab., 2006. 91: p. 121-8.



54. Ferone, D., Colao, A., van der Lely, AJ., Lamberts, SW., *Pharmacotherapy or surgery as primary treatment for acromegaly?* *Drugs Aging.*, 2000. 17: p. 81-92.
55. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Cappabianca, P., Cirillo, S., Boerlin, V., Lancranjan, I., Lombardi, G. , *Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly.* *J Clin Endocrinol Metab.*, 2001. 86: p. 2779-86.
56. Bevan, J., Atkin, SL., Atkinson, AB., Bouloux, PM., Hanna, F., Harris, PE., James, RA., McConnell, M., Roberts, GA., Scanlon, MF., Stewart, PM., Teasdale, E., Turner, HE., Wass, JA., Wardlaw, JM. , *Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size.* *J Clin Endocrinol Metab.*, 2002. 87: p. 4554-63.
57. Colao, A., Attanasio, R., Pivonello, R., Cappabianca, P., Cavallo, LM., Lasio, G., Lodrini, A., Lombardi, G., Cozzi, R., , *Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly.* *J Clin Endocrinol Metab.* , 2006. 91: p. 85-92.
58. Alexander, L., Appleton, D., Hall, R., Ross, WM., Wilkinson, R., *Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region.* *Clin Endocrinol.*, 1980. 12: p. 71-9.
59. Fuh, G., Cunningham, BC., Fukunaga, R., Nagata, S., Goeddel, DV., Wells, JA. , *Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor.* *Science*, 1992. 256: p. 1677-80.
60. Herman-Bonert, V., Zib, K., Scarlett, JA., Melmed, S., *Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs.* *J Clin Endocrinol Metab.*, 2000. 85: p. 2958-61.
61. Trainer, P., Drake, WM., Katznelson, L., Freda, PU., Herman-Bonert, V., van der Lely, AJ., Dimaraki, EV., Stewart, PM., Friend, KE., Vance, ML., Besser, GM., Scarlett, JA., Thorner, MO., Parkinson, C., Klibanski, A., Powell, JS., Barkan, AL., Sheppard, MC., Malsonado, M., Rose, DR., Clemmons, DR.,

- Johannsson, G., Bengtsson, BA., Stavrou, S., Kleinberg, DL., Cook, DM., Phillips, LS., Bidlingmaier, M., Strasburger, CJ., Hackett, S., Zib, K., Bennett, WF., Davis, RJ., *Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant*. N Engl J Med., 2000. 342: p. 1171-7.
62. Wass JA., *Evidence for the effectiveness of radiotherapy in the treatment of acromegaly*. J Endocrinol. , 1997. 155: p. 57-8.
63. Melmed, S., Casanueva, FF., Cavagnini, F., Chanson, P., Frohman, L., Grossman, A., Ho, K., Kleinberg, D., Lamberts, S., Laws, E., Lombardi, G., Vance, ML., Werder, KV., Wass, J., Giustina, A.; Acromegaly, Treatment Consensus Workshop Participants., *Guidelines for acromegaly management*. J Clin Endocrinol Metab., 2002. 87: p. 4054-8.
64. Belgin, E., *İşitme fizyolojisi*, in *Çalışma Yaşamında Gürültü ve İşitmenin Korunması* E. Belgin, M, Çalışkan., Editor. 2004, Türk Tabipleri Birliği Yayınları: Ankara. p. 7-17.
65. Martin, F., Clark, JG. , *The outer ear*, in *Introduction to Audiology (8th edition)*, F. Martin, JG. Clark . Editor. 2003, Pearson Education: Boston. p. 221-237.
66. Bagai, A., Thavendiranathan, P., Detsky, AS. , *Does this patient have hearing impairment?* . JAMA, 2006. 295: p. 416-28.
67. Moore, B.C.J., *The nature of sound and the structure and the function of the auditory sytem*, in *An Introduction to the Psychology of Hearing*, B.C.J. Moore, Editor. 2003, Academic Pres: SanDiego.
68. Lee, J., Marcus, DC., *Endolymphatic sodium homeostasis by Reissner's membrane*. Neuroscience, 2003. 119(1): p. 3-8.
69. Nadol JB Jr., *Hearing loss*. N Engl J Med, 1993. 329(1092-02).
70. Guest, J., Greener, MJ., Robinson, AC., Smith, AF., *Impacted cerumen: composition, production, epidemiology and management*. QJM, 2004. 97: p. 477-88.
71. Burton, M., Doree, CJ., *Ear drops for the removal of ear wax*. Cochrane Database Syst Rev. 3, 2003(CD004400).

72. Jabor, M., Amedee, RG., *Cerumen impaction*. J La State Med Soc., 1997. 149: p. 358-62.
73. Meador JA., *Cerumen impaction in the elderly*. J Gerontol Nurs. , 1995. 21: p. 43-5.
74. American National Standards Institute (ANSI). (1996). American National Standard Specification for audiometers. ANSI3.6-1996. Newyork: Author.
75. Margolis, R., Hunter, LL., *Acoustic immitance measurements*, in *Audiology diagnosis*, v.M. Roeser R.J., Hosford-Dunn H. , Editor. 2000, Thieme New York. p. 381-423.
76. Genç, G., Kayıkçı, MEK. , *İşitme Sağlığının İzlemi*, in *Çalışma Yaşamında Gürültü ve İşitmenin Korunması* Ç.M. Belgin E., Editor. 2004, Türk Tabipleri Birliği Yayınları: Ankara. p. 51-75.
77. Vaughan, N., James, K., McDermott, D., Griest, S., Fausti, S., *A 5-year prospective study of diabetes and hearing loss in a veteran population*. Otol Neurotol, 2006. 27: p. 37-43.
78. Wackym, P., Linthicum, FH Jr., *Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and histopathologic relationships*. Am J Otol., 1986. 7: p. 176-82.
79. Helzner, E., Cauley, JA., Pratt, SR., Wisniewski, SR., Zmuda, JM., Talbott, EO., de Rekeneire, N., Harris, TB., Rubin, SM., Simonsick, EM., Tylavsky, FA., Newman, AB., *Race and sex differences in age-related hearing loss: the Health, Aging and Body Composition Study*. J Am Geriatr Soc, 2005. 53: p. 2119-27.
80. Babic, B., Petakov, MS., Djukic, VB., Ognjanovic, SI., Arsovic, NA., Isailovic, TV., Milovanovic, JD., Macut, D., Damjanovic, SS., *Conductive hearing loss in patients with active acromegaly*. Otol Neurotol., 2006. 27: p. 865-70.
81. Menzel O., *Hearing loss secondary to acromegaly*. Eye, Ear, Nose and Throat Monthly, 1966. 45: p. 84-85.
82. Richards S., *Deafness in acromegaly*. J Laryngol Otol., 1989. 82: p. 1053-65.
83. Doig, J., Gatehouse, S., *Hearing in acromegaly*. J Laryngol Otol., 1984. 98: p. 1097-101.

84. Graham, M., Brackmann, DE., *Acromegaly and the temporal bone.* J Laryngol Otol. , 1978. 92: p. 275-9.
85. Markova M., *The cochleovestibular syndrome in hypertension.* Cesk Otolaryngol., 1990. 39: p. 89-97.
86. Katznelson L., *Alterations in body composition in acromegaly.* Pituitary, 2008. Epub ahead of print(March).
87. Moller J., *Effects of growth hormone on fluid homeostasis. Clinical and experimental aspects.* Growth Horm IGF Res., 2003. 13: p. 55-74.
88. St Martin, M., Hirsch, BE., *Imaging of hearing loss.* Otolaryngol Clin North Am., 2008. 41: p. 157-78.
89. Lee, D., Jung, MK., Yoo, YH., Seo, JH., *Analysis of unilateral sclerotic temporal bone: how does the sclerosis change the mastoid pneumatization morphologically in the temporal bone? .* Surg Radiol Anat., 2008. 30: p. 221-7.
90. Aoki, K., Esaki, S ,Honda, Y.,Tos, M., *Effect of middle ear infection on pneumatization and growth of the mastoid process. An experimental study in pigs.* Acta Otolaryngol. , 1990. 110: p. 399-409.
91. Arora, M., Sharma, VL., Mehra, YN.,, *Mastoid pneumatization in chronic suppurative otitis media and its clinical significance.* Laryngol Otol., 1978. 92: p. 395-8.
92. Sade, J., Fuchs, C., *Secretory otitis media in adults: II. The role of mastoid pneumatization as a prognostic factor.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1997. 106: p. 37-40.
93. Hug JE., *A planimetric study of therapy-dependent development of temporal bone pneumatization in secretory otitis media.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000. 257: p. 295-9.
94. Tagliafico, A., Resmini, E., Nizzo, R., Bianchi, F., Minuto, F., Ferone, D., Martinoli, C., *Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab., 2008. 93: p. 905-9.

