

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLUŞTURULMUŞ BAKTERİYEL  
MENENJİTİN TEDAVİSİNDE STEROİDİN İŞİTMENİN  
KORUNMASINA ETKİSİNİN ABR VE DPOAE İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ORHAN DEMİRBAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. ATILLA TEKAT**

**ORTAK TEZ DANIŞMANI  
YRD.DOÇ.DR. FİGEN BAŞAR**

**SAMSUN 2008**



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLUŞTURULMUŞ BAKTERİYEL  
MENENJİTİN TEDAVİSİNDE STEROİDİN İŞİTMENİN  
KORUNMASINA ETKİSİNİN ABR VE DPOAE İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ORHAN DEMİRBAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. ATILLA TEKAT**

**ORTAK TEZ DANIŞMANI  
YRD.DOÇ.DR. FİGEN BAŞAR**

**SAMSUN 2008**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
İNSAN KULAK ANATOMİSİ	2
İŞİTME FİZYOLOJİSİ	8
MENENJİTLER VE İŞİTME KAYBI	11
DEKSAMETAZON	25
İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER	25
OTOAKUSTİK EMİSYONLAR	28
<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>33</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>37</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>46</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>51</b>
<b>ÖZET</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>
<b>EKLER</b>	<b>59</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, çeşitli mikroorganizmaların (bakteri, virüs, fungus, parazit) neden olduğu, meninksleri ve serebral dokuyu hasara uğratabilen, beyin omurilik sıvısında (BOS) hücrel, biyokimyasal değişiklikler ve klinikte belirleyici nörolojik bulgularla karakterize akut veya kronik gidişli inflamatuvar bir hastalıktır. Günümüzde erken tanı, uygun antibiyotik ve destek tedavisine rağmen birçok ülkede yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır.

Etyolojik faktörler içerisinde daha ciddi seyirli ve kalıcı nörolojik sekellere neden olan bakteriyel menenjitler ön plana çıkmaktadır. İşitme kaybı menenjitin önemli komplikasyonlarından birisidir. Bakteriyel menenjitte işitme kaybının %5–35 oranında olduğu bildirilmektedir.<sup>1,2,63</sup>

Menenjite bağlı işitme kaybının gecikmeden saptanması ve mevcut kaybın uygun şekilde rehabilitasyonu, ileride oluşabilecek psikososyal, entelektüel ve dil gelişim bozukluklarının önüne geçecektir. Bu nedenle bakteriyel menenjit geçiren her hastanın seçilen uygun bir yöntemle işitmesinin test edilmesi gereklidir. Son yirmi yılda gelişmiş ülkelerde klinik uygulamaya giren elektrofizyolojik testler, insanın doğumundan itibaren işitme fonksiyonunu, varsa işitme kaybının derecesi, tipi ve konfigürasyonunu saptayabilmektedir.<sup>3</sup> Bu test yöntemleri içinde yer alan İşitsel Beyin Sapı Cevapları “Auditory Brainstem Responses” (ABR) kayıt tekniği bebeklerde, işbirliği zorluğu çekilen çocuklarda ve erişkinlerde işitme kaybının miktarının ve tipinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.<sup>4</sup> Kokleadaki dış tüy hücre fonksiyonunu ölçmek için kullanılan objektif odyolojik yöntemlerden biri olan Otoakustik Emisyon “Otoacoustic Emission” (OAE) test yönteminin, menenjitin erken döneminde işitme kaybının belirlenmesi açısından etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Kortikosteroidler, inflamatuvar cevapları kontrol ettikleri, intrakranyal basıncı ve beyin ödemi azalttıkları için akut bakteriyel menenjitlerin destek tedavisinde kullanılabilir.<sup>6</sup>

Çalışmamızın amacı, deneysel oluşturulmuş bakteriyel menenjit sonrası meydana gelen işitme kayıplarına steroid kullanımının etkisini araştırmaktır. Bu amaçla, menenjit sonrası erken ve geç dönemde steroid kullanılan 2 grubun ABR ve DPOAE sonuçları ile steroid kullanılmayan grubun sonuçları karşılaştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### İNSAN KULAK ANATOMİSİ

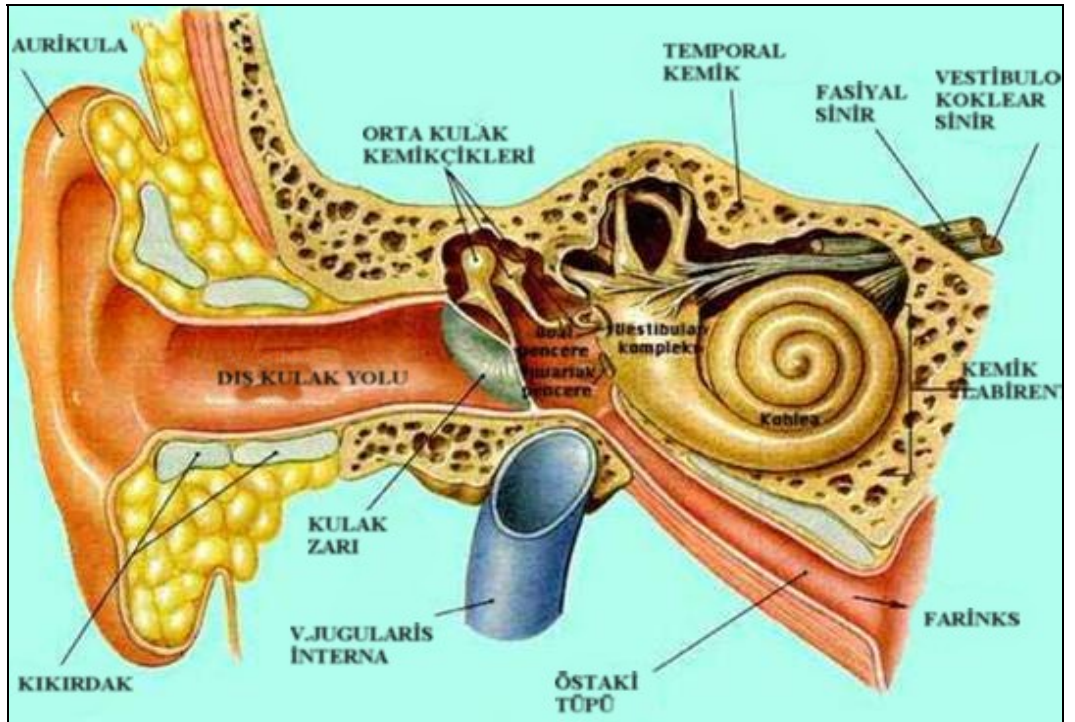
İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş, görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç kısımdan oluşur. (Şekil 1)

1) Dış kulak: Topladığı ses dalgalarını orta kulağa iletir.

2) Orta kulak: Kulak zarı ile iç kulak arasındaki bölümdür ve barındırdığı malleus, inkus ve stapes isimli 3 adet kemikçik ile ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde rol alır.

Orta kulak yuvarlak ve oval pencereler vasıtasıyla iç kulak ile bağlantılıdır.

3) İç kulak: Kemik ve membranöz labirent olmak üzere iki kısımda incelenir.



Şekil 1: Kulak anatomisi <sup>73</sup>

**Kemik labirent:** Kemik labirent üç parçadan oluşur.

1. Ön labirent (koklea)
2. Vestibül
3. Arka labirent (yarım daire kanalları).

**Membranöz labirent:** Membranöz labirent kemik labirenti aynen takip eder. Membranöz ve kemik labirentler arasında sodyumdan zengin perilenf, membranöz labirentin içinde ise potasyumdan zengin endolenf bulunur. Membranöz labirent de kabaca 3 parçadan oluşur. Bunlar koklea, vestibülde yer alan iki otolit organı (utrikulus, sakkulus) ve arka labirentteki 3 yarım daire kanalıdır.<sup>7</sup>

**Koklea:** Duktus Koklearis denilen bir boşluktur. Duktus Reuniens ile sakkulusa bağlanır. Modiolus adı verilen koni şeklinde bir yapı etrafında arkadan öne, içten dışa doğru 2.5 defa dolanan bir kanalıdır. Modiolus kokleanın eksenini oluşturur. İçindeki kanallardan koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin lifleri geçer. Duktus koklearis üçgen biçimindedir. Bu nedenle her duvar ayrı ayrı incelenir. Kemik spiral lamina koklear kanalın içinde spiral şekilde dolanır ve onu ikiye ayırır. Üstte kalan skala vestibüli vestibulumu açılır. Altta kalan skala timpani ise fenestra timpani vasıtasıyla orta kulakla ilişkidir. Skala timpani ve skala vestibüli, kokleanın apeksinde helikotrema denilen yerde birbiriyle bağlantılıdır. Kemik spiral lamina koklear kanalın iç yan duvarında karşı duvara ulaşmadan serbest kenar olarak sonlanır. Bu serbest kenar ile koklear kanalın dış yan duvarının arasında baziller membran gergin bir şekilde bulunur. Corti organı bu membran üzerine oturmuştur.<sup>8</sup>

Baziller membran skala media ve skala timpaniyi birbirinden ayırır. Baziller membranda Claudius ve Boettcher hücreleri; Hensen, Deiters ve Pillar hücrelerini, iç sınır hücrelerini, dış tüy hücrelerini ve iç tüy hücrelerini içeren Corti organı; iç sulkus ve spiral limbustaki interdental hücreler ve tektoryal membran bulunmaktadır.<sup>9</sup>

Reissner membranı: Skala media ve skala vestibüliyi birbirinden ayıran ince bir zardır ve suya geçirgendir. Fakat büyük moleküllerin geçişine engel olur. Bu şekilde perilenfteki büyük moleküllerin endolenfe geçmesi engellenmiş olur.<sup>7</sup>

Lateral duvar: Duktus koklearisin yan dış duvarıdır. Bu tabakanın dışında da otik kapsülün iç yüzeyi bulunur. Spiral ligament dış duvarın en dışta kalan kısmıdır. Gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Baziller membranı geren hücreler otik kapsülle spiral ligament arasında yerleşmiştir. Spiral ligamentin iç tarafında ise stria vaskularis ile spiral prominens bulunur.<sup>10</sup>

**Spiral ligament:** Fibroblast benzeri hücrelerden yapılmıştır. Spiral ligamentte Tip I fibroblast hücreleri çoğunluktadır. Tip II fibroblast hücreler ise dış sulkusa ve spiral prominense yakın kısımda çoğunluktadır.<sup>7</sup>

**Stria vaskularis:** Endolenfe komşu hücrelerdir. Reissner membranının bağlanma yerinden spiral prominense uzanırlar. Yüzey genişliği ve kalınlığı bazal membrana doğru azalır. Çok katlı epitelden yapılmıştır. Stria vaskulariste üç çeşit hücre tanımlanmıştır. Bunlar marginal, intermediate ve bazal hücrelerdir. Marginal hücreler stria vaskularisin esas fonksiyonel hücreleridir ve endolenfatik elektriksel potansiyelden sorumludurlar. Endolenfin  $K^+$ 'dan zengin ve  $Na^+$ 'dan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alırlar.<sup>9</sup> Intermediate hücrelerin fagositoz özellikleri vardır. Aynı zamanda karbonik anhidraz enzim aktivitesi içerirler. Bazal hücreler ise bir bariyer görevi görürler.<sup>7</sup>

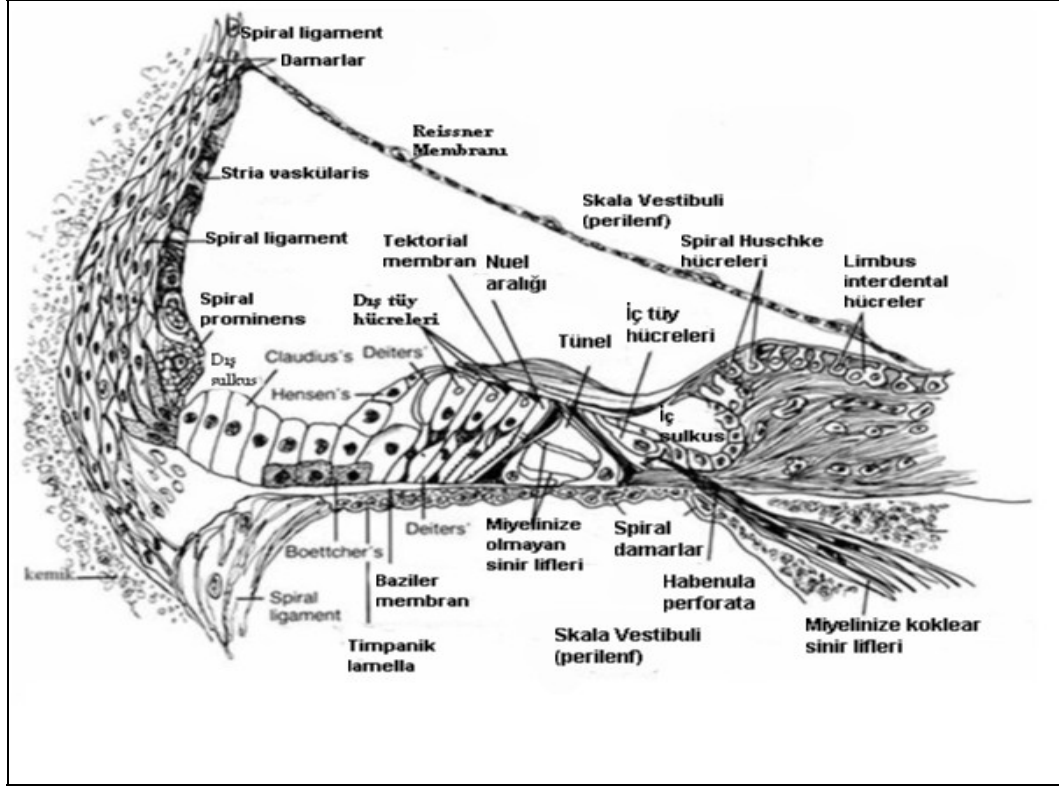
**Spiral prominens:** Stria vaskularis ile bazal membran arasına yerleşmiştir. Bu tabakanın iyon taşınmasında rolü olduğu sanılmaktadır.<sup>7</sup>

**Dış sulkus:** Spiral prominens ve baziller membrandaki Cladius hücrelerinin oluşturduğu üstü açık kanala dış sulkus denir. Hücreler organelden zengindir ve karbonik anhidraz içerir.<sup>8</sup>

**Bazal membran:** İşitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. İnsanlarda uzunluğu 31,5 mm olarak kabul edilmektedir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Pars arcuata ve pars pectinata adında iki tabakadan oluşur. Pars pectinata glikoprotein ve fibronektinden zengindir ve bunlar amorf kristal halindedir. Bazal membran boyunca genişlik büyük değişiklikler gösterir. Bazal membrandaki dalgalanmanın ve frekansa özel hareketlerin farklı olması bu sayede mümkündür. Bazal membranın dış tarafında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bu hücrelerin dış kısmında ise Corti organı yerleşmiştir.<sup>9</sup>

**Corti organı:** İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Burada perilenfteki mekanik titreşimler sinir liflerini uyaran elektriksel akımlara dönüştürülür. Yani transdüksiyonda rol alır. Corti organı birçok yapıdan oluşur (Şekil 2). Bunları dıştan içe doğru sıralayacak olursak; Hensen hücreleri, dış Corti tüneli, 3-4 sıra dış tüy hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış tüy hücreleri, iç tüy hücreleri, iç parmaklı hücreler, iç sınır hücreleridir. Retiküler lamina denen sert tabaka, Corti organı destek hücrelerinin apikal uzantıları ve duyu hücrelerinden oluşur. Corti organı bazal turdan apikal tura doğru bazı değişiklikler gösterir. Örneğin; iç ve dış tüy hücrelerinin uzunlukları, sterosilyaların uzunlukları, Corti organının genişliği, sütun hücrelerinin başlıklarının uzunluğu, Hensen hücrelerinin yüksekliği apikale doğru giderek artar.<sup>11</sup>





Şekil 2: Corti Organı <sup>7</sup>

Destek hücreleri;

Hensen hücreleri: Corti organının yan sınırını oluşturur. Hensen hücreleri ile dış tüy hücreleri arasında dış Corti tüneli bulunur.<sup>7</sup>

Deiters hücreleri: Dış tüy hücrelerinin destekleyici hücreleridir. Dış tüy hücrelerinin çevresini sararlar.<sup>9</sup>

Sütun hücreleri (pillar hücreler): Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır. Pillar hücrelerin parmaklı çıkıntıları, hem dış tüy hücrelerinin hem de iç tüy hücrelerinin yan sınırlarını yapar.<sup>7</sup>

Falangeal (parmaklı) hücreler: İç tüy hücreleri ile iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır.<sup>9</sup>

Sensöriyel hücreler: Sterosilyalara sahip olan dış tüy hücreleri ile iç tüy hücrelerinden oluşur. Sterosilyalar hem iç hem de dış tüy hücrelerinin apikal kısmında bulunur. Uzunlukları bazal tardan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç tüy hücrelerinin sterosilyaları dış tüy hücrelerinin sterosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir. Sterosilyalar gerçek silya değildir. Tüy hücrelerinin kutikular tabakasından uzanan uzun ve sert

mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar. Sterosilyalar birbirlerine iki çeşit bağ ile bağlanmışlardır. Bunlardan birisi sterosilyaları birbirine bağlayan yatay bağlardır. Bunların dışında vertikal bağlar da bulunur. Sterosilyaların sertliğini içindeki aktin filamanı sağlar. Bunlar dik bir şekilde kutikular tabakanın içine girerler. Sterosilyaların bir özelliği de kinosilyum içermemeleridir. Fakat kutikular tabakada bazal cisimcikleri vardır. Dış tüy hücre sterosilyaları V ya da W şeklinde dizilmişlerdir. Her tüy hücresinin apeksinde 6 veya 7 dizi sterosilya vardır. Dış tüy hücrelerinin en uzun sterosilyaları tectoryal membranın alt yüzüne bağlanır. Ancak kısa olan iç tüy hücrelerinin sterosilyaları tectoryal membranla ilişki kurmaz.<sup>7</sup>

a) Dış tüy hücreleri: Corti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmakçı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar. Elektrik stimülasyonu ile kasılıp uzayabilirler.<sup>12</sup> Sayıları insanda 12000 olarak kabul edilmektedir. Dış tüy hücreleri retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apekse doğru artar. 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzeyaltı sisternalar vardır. Kutikular tabaka altındaki bu sisternalarda Hensen cisimcikleri vardır. Yüzey altı sisternaların arasında boşluklar vardır ve sisterna ile hücre membranı arasında uzunluğu 30-50 nanometre arasında değişen bir lif ağı bulunur.<sup>7</sup>

Bu sisternaların görevleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak dış tüy hücrelerinin hareketleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzeyaltı sisternaları çok sayıda organel ve mitokondri içeren hücrelerde bulunur. Çekirdekleri yuvarlak olup hücrenin tabanının büyük kısmını kaplar. Mitokondriler çekirdek ile hücre gövdesi arasında yerleşmişlerdir ve boyutları hücreden uzaklaştıkça azalır. Deiters hücreleri uzantıları dış tüy hücrelerinin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış tüylü hücrelerinin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile işgal edilir. Efferent sinir ucuna komşu sitoplazma, tek bir kat yüzeyaltı sisterna şeklinde izlenir.<sup>9</sup>

Tüy hücrelerinin sterosilyalarındaki bükülmeler, dış tüy hücreleri ve iç tüy hücreleri içerisinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. Üretilen titreşimin kuvveti Corti organının vibrasyonunu artırır ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır.<sup>13</sup>

b) İç tüy hücreleri: Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış tüy hücrelerinden ayrılırlar. Sayıları insanda 3500 adet olarak kabul edilmektedir. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvarlaktır. Organelleri sitoplazma içine dağılmıştır. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar. İç tüy hücreleri işitme sinirindeki aksiyon potansiyellerini oluşturan primer duyu hücreleridir ve baziler membranın hareket etmesiyle uyarılırlar.<sup>14</sup>

İç Sulkus: Spiral limbusun dış kenarı, Corti organının iç kenarı ve yukarıda tektoryal membran arasında kalan spiral biçiminde üstü açık bir kanaldır. İç sulkus hücreleri küboidal şekilleri nedeniyle Claudius hücrelerini andırmaktadır.<sup>7</sup>

Spiral Limbus: Lamina spiralis osseanın iç kenarına bağlanır. En iç kenarına ise Reissner membranı bağlanır. Spiral biçiminde vaskülarize bağ dokusundan ibarettir.<sup>8</sup>

Tektoryal Membran: Hücre içermez; spiral limbus, iç sulkus ve Corti organını örten ekstrasellüler bir matrikstir. Esas itibarıyla fibröz materyalden yapılmıştır ve endolenfle ıslanmıştır. Tip II kollajen tektoryal membranın esas proteindir. Tektoryal membran Corti organı seviyesinde dış tüy hücrelerini örter.<sup>9</sup>

Lamina Spiralis Ossea: Modiolustan baziller membranın iç tarafına kadar uzanan raf biçiminde bir kemik çıkıntıdır. İçi kanallarla doludur. Bu kanalların içinden sinir lifleri Corti organına gider ve oradan geri döner. Spiral lamina aynı zamanda, spiral limbus, iç sulkusun ve bunların hücrelerinin oluşmasına katkıda bulunur. İç tüy hücreleri de lamina spiralis osseanın dış kenarında bulunurlar.<sup>7</sup>

**İç Kulağın Damarları:** Anterior inferior serebellar arterin dalı olan labirentin arter 8. kranyal sinirle birlikte iç kulak yoluna girer. Common koklear arter ve anterior vestibuler arter dallarını verdikten sonra, common koklear arter iki dala ayrılır. Spiral modiolar arter koklea apeksini beslerken, vestibulokoklear arter kokleanın bazal tabakasını kanlandırır.

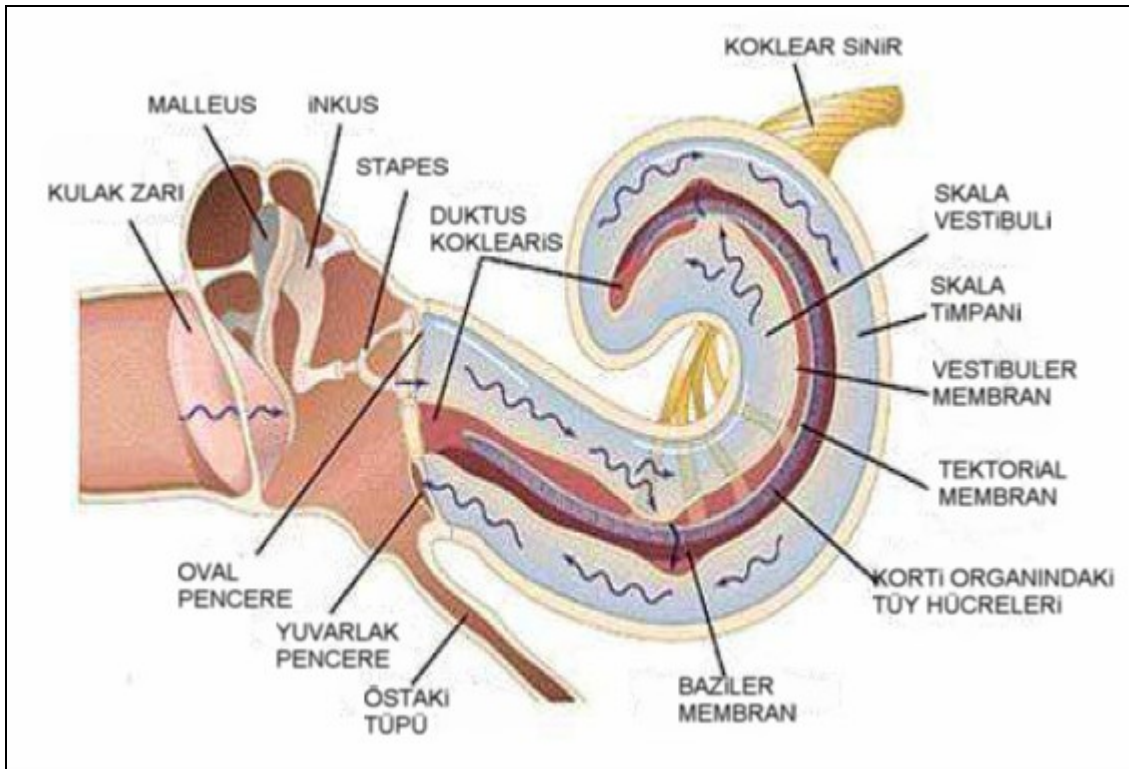
**Corti Organının Sinirleri:** İç ve dış tüy hücreleri hem afferent hem de efferent sinir lifleri alırlar. Ancak bunların iç kulaktaki dağılımları farklıdır. Afferent liflerin yaklaşık % 90'ı iç tüy hücreleriyle sinaps yapar. Geri kalan afferent sinir lifleri dış tüy

hücrelerine gider. Afferent sinir liflerinin nörotransmitteri henüz açık olarak bilinmemektedir.<sup>7</sup>

**Spiral Ganglion:** İç ve dış tüy hücrelerini innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmişlerdir. Otonom sinir sistemine ilişkin lifler de spiral gangliondan geçerler.<sup>15</sup>

## İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki işitme merkezinde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır. Bu olay işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. Dış kulak yoluna ulaşan ses dalgaları kulak zarında titreşime yol açar. Bu titreşim zara yapışık olan malleus başına iletilir. Titreşim kemikçikler yolu ile stapes tabanından oval pencereye, buradan da iç kulak sıvılarına iletilir. (Şekil 3)



Şekil 3: Ses iletiminin dış, orta ve iç kulak boyunca işitme sinirine iletilmesi <sup>73</sup>

Kokleaya gelen titreşimler iç kulak sıvılarında oval pencereden yuvarlak pencereye doğru bir dalgalanmaya neden olur. Baziller membran endolenf üzerindeki hidrostatik basınçla aşağı, skala timpaniye yönelir. Üzerindeki tüy hücrelerinin sterosilyaları, gömülü buldukları tektoriyal membrandan çekilerek uzaklaşır ve osilasyona uğrarlar. Baziller membranın aşağı doğru hareketi ile tüy hücreleri polarize olurlar. Ters yönde hareketlenme ise hiperpolarizasyona neden olur. Böylece sinir uyarımları doğar ve VIII. kafa çiftine ait sinir lifleriyle işitme merkezine iletilir

İşitme birbirini izleyen birkaç fazda gerçekleşir.

1. İletim: İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gereklidir. Bu olaya iletim “*kondüksiyon*” denir.
2. Dönüşüm: Corti organında ses uyarımı sinir uyarımı haline dönüşür. Bu olaya dönüşüm “*transdüksiyon*” denir.
3. Kodlama: İç ve dış tüy hücrelerinde meydana gelen elektrik akımı kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir uyarımı frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Buna “*neural coding*” adı verilir.
4. Anlama: Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir.<sup>7</sup>

### **Koklear mekanik; mekanik enerjinin, sinirsel uyarım haline dönüştürülmesi (transdüksiyon):**

Enerjinin form değiştirmesidir. Yani mekanik enerjinin elektrik enerjisine dönüşmesidir.

**a) Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi:** 1960 yılında Bekesy, kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri incelemiştir. Bu incelemeler sırasında ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenfin hareketlendiğini ve baziller membranda titreşimler meydana geldiğini saptamıştır. Bu titreşimlerin bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzandığı ifade edilmiştir. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga “*travelling wave*” adını vermiştir. Bazal membran bazal turda dar, apikal turda daha geniştir. Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur.<sup>8</sup>

Baziller membran hareketlerinin amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslere bazal tur daha duyarlı iken, alçak frekanslı seslere apikal tur daha duyarlıdır. Bu yüzden, yüksek frekanslı seslerde ilerleyen dalga bazal turda kalırken, alçak frekanslı seslerde ise bazal turdan başlayarak apikal tura kadar devam eder.<sup>7</sup>

**b) Ses dalgalarının iç kulak yapılarına etkisi:** İç kulaktaki yapıların ses titreşimleri ile ilişkisi son yıllarda yoğun çalışmalara neden olmuştur. Bilindiği gibi iç kulağın anatomik yapısında çok değişik elemanlar vardır. İnsan kokleası 35 mm uzunluğunda kemik bir tüptür. Bu tüpün içine ayrıca membranöz labirent de yerleşmiştir. Corti organının belli başlı yapıları; iç ve dış tüy hücreleri, destek hücreleri, tektoryal membran, retiküler lamina, kutikuler tabaka kompleksidir. Destek hücreleri yapısal ve metabolik olarak Corti organına gerekli desteği sağlarken, dış ve iç tüy hücreleri, ses enerjisinin yani mekanik enerjinin elektrik enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Bu iki hücre, yapıları bakımından birbirinden farklılıklar gösterir. Dış tüy hücreleri silindirik şekillidir ve çok sayıda sterosilya içerir. İç tüy hücrelerinden farklı olarak en uzun sterosilyası tektorial membrana tamamen gömülmüştür. Hücre çekirdeğinin tabanına yerleşmiştir. Destek hücreleri ile sadece yüzeyden ve tabandan sarılmıştır. Afferent innervasyonu Tip II gangliyon hücresi tarafından sağlanan, efferent innervasyonu medial süperior oliver komplekste yerleşen postsinaptik sonlanması olan dış tüy hücreleridir. Baziller membran hareketleri tüy hücrelerinin hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Tüy hücrelerinin titreşim amplitüdüleri arttıkça baziller membran amplitüdüleri de artar. Amplitüd artması özellikle dış tüy hücrelerinin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Yani, her dış tüy hücresinin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o tüy hücresinin karakteristik frekansı adı verilir. Bu baziller membran amplitüdü için de geçerlidir. Dış tüy hücreleri frekans seçme “selektivite” özelliğine sahiptir. İç tüy hücrelerinin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar. İç tüy hücreleri işitme sinirindeki aksiyon potansiyellerini oluşturan primer duyu hücreleridir ve baziller membranın hareket etmesiyle uyarılırlar.<sup>7,14</sup>

### **c) Transdüksiyon:**

Tüy hücrelerinin içinde meydana gelen elektriki olaylar bir kenara bırakılırsa transdüksiyon işleminin meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile elektrik enerjisinin oluşması kokleada bulunan ekstrasellüler büyük elektriki potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır.<sup>7</sup>

## **MENENJİTLER ve İŞİTME KAYBI**

Menenjitler, beyin zarlarının (piamater, duramater) mikroorganizmalarla oluşan, beyin omurilik sıvısında (BOS) sellüler, biyokimyasal, nörolojik bulgularla karakterize, akut veya kronik gidişli inflamatuvar hastalığıdır. Yani bir merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonudur.

Menenjitler genel olarak klinik gidiş ve ajan patojene göre:

- 1- Akut bakteriyel menenjit
- 2- Akut viral menenjit
- 3- Kronik menenjitler, şeklinde sınıflandırılırlar.

### **1- Akut Bakteriyel Menenjitler**

Piyojenik bakteriler tarafından, piamater, araknoid ve her ikisi arasında bulunan BOS'un invaze edilmesi sonucu ortaya çıkan hızlı gidişli inflamatuvar bir olaydır.<sup>16</sup>

**Etyoloji:** Genel olarak vakaların büyük kısmında H.influenzae, N.meningitidis ve S. pneumoniae sorumludur. Ancak menenjitlerin etyolojik dağılımı yaş, coğrafi farklılıklar, mevsim, popülasyonun belirli etkenlere karşı aşılı olup olamaması, genetik yapı ve sosyo-ekonomik koşullar gibi risk faktörlerine bağlı olarak önemli değişimler gösterir.<sup>1,16</sup>

Yukarıda belirtilen üç ajan patojen dışında etyolojide rol oynayan diğer mikroorganizmalar şunlardır. S. aureus, B grubu streptokoklar, E. coli, Klebsiella, Salmonella spp, Pseudomonas aeruginosa, L. monocytogenes, S. epidermidis, S. viridans, Riketsiyalar vs.

Etyolojik dağılımda yaş önemli bir faktördür. Neonatal dönemde B grubu streptokoklar, gram negatif enterik basiller (E. coli, klebsiella) ve L. monocytogenes etyolojide rol oynayan başlıca mikroorganizmalardır. Özellikle L. monocytogenes immün sistemi baskı altında olan ve vücut savunması bozulmuş çocuklarda sıklıkla izole edilir. 3 aylıktan sonraki bebeklik ve çocukluk dönemi boyunca N. meningitidis,

H. influenzae tip B ve S. pneumoniae başlıca etkenlerdir. 3 ay-6 yaş arası dönemde majör etken H. influenzae tip B'dir. Erişkinlerdeki etyolojik profilde N. meningitidis ve S. pneumoniae önemli yer tutarken H. influenzae tip B etyolojide fazla rol oynamaz.<sup>1,16,17</sup>

ABD'de yaklaşık 3000 olgu üzerine 1985 yılında yapılan bir çalışmada 0-2 ay arası dönemde olguların %75'inde ajan patojen olarak gram negatif basiller (%49), B grubu streptokoklar (%22) ve L. monocytogenes (%6) saptanmış. 3 ay-15 yaş arası dönemde olguların büyük kısmında H. influenzae (%59), N. meningitidis (%24), S. pneumoniae (%13) saptanmıştır. 16 yaş ve üzerinde ise S. pneumoniae (%46), N. meningitidis (%29) ve H. influenzae (%4) saptanmıştır.<sup>16,18</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda H.influenzae'nin izolasyon güçlükleri nedeni ile bu ajana ait oranlar çok düşüktür. Ancak diğer oranlar bunlara paraleldir.

**Epidemiyoloji:** İyi istatistik verilerine sahip olan ülkelerdeki saptamalar dikkate alınrsa, bakteriyel menenjit insidansı 100.000 kişide 4.6-10 olarak hesaplanmıştır. Tüm olguların %70 kadarı ise 5 yaşın altındaki çocuklarda görülmektedir. Bakteriyel menenjit sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başlangıcında daha sıktır. Erkeklerde kızlardan daha sık olmakla birlikte en sık 2 ay-2 yaş arasında oluşur.<sup>1,17</sup>

H. influenzae ile enfeksiyon her yaşta olabilir ancak 4 yaş öncesi daha sıktır. Bebeklerde, humoral immünitesi iyi olmayan (diabetes mellitus, splenektomi, hipogammaglobulinemi) büyük çocuk ve erişkinde sıktır.

L. monocytogenes daha çok immün yetmezlikli kişilerde olmak üzere, seyrek olarak görülür. Bakteri ile kontamine besinlerin yenmesi ve suların içilmesi ile alınır.

S. pneumoniae erişkinde majör etkidir. Direncin düşmesi (splenektomi, hipogammaglobulinemi, kronik renal ve karaciğer yetmezlik, diyabet), kafa travmaları, kronik mastoidit ve orta kulak enfeksiyonları hazırlayıcı faktörlerdir.

N. meningitidis, menenjit epidemilerine neden olması ile diğer etkenlerden ayrılır. Yaptığı hastalığa bu nedenle epidemik menenjit de denilmektedir. Etken damlacık enfeksiyonu ile geçer. Bakterinin, normal populasyonun %10'unun nazofarenksinde bulunduğu gösterilmiştir. Ancak epidemi sırasında hastanın çevresindeki populasyonda taşıyıcılık oranı hızla artarak %40 hatta %90 'lara varmaktadır.<sup>1</sup> Buna karşılık sistemik enfeksiyon oranı %1 civarında kalır. Bu nedenle meningokok epidemileri gerçekte birer taşıyıcı epidemisi karakterini taşır. Çeşitli



serogrupları olan meningokokların epidemileri ve ciddi enfeksiyonları genelde A(%5), B(%51), C(%22), W 135 ve Y serogrup suşları ile oluşur.<sup>16,19</sup>

Staf. aureus; kafa travmaları, kafa kemiklerinde osteomyelit, epidural apse, infeksiyöz endokardit ve beyin cerrahisi girişimlerinden kaynaklanan menenjitler ile ventriküler şant infeksiyonlarının önemli etkenidir.

Anaerob bakteriler nadir olarak menenjitten sorumludurlar. Abdominal infeksiyonlara bağlı bakteriyemiler, kronik otitis media, travma ve nöroşirurjikal girişim sonrası gibi durumlarda etken olabilirler.

Gram negatif basillerden E. coli, Klebsiella, Pseudomonas ve Enterobakterler postoperatif menenjitte etken olabilirler.<sup>16</sup>

**Patogenez:** Üç ana ajan patojen olan S. pneumoniae, N.meningitidis, H. influenzae tip B nazofarenkse ulaştıklarında, mukosilyer klirens mekanizmalarından kurtulurlar, sahip oldukları proteazları ile dominan yüzey immünglobilini olan IgA1 moleküllerini yıkarak mukozaya yapışıp kolonize olurlar ve replikasyonları başlar. Bunu patojenin invazyonu izler ve bakteriyemi oluşur. Mukozaya invazyon için en önemli virulans faktörü patojen bakterideki polisakkarit kapsüldür. Kapsül nötrofil fagositozunu ve klasik kompleman aktivasyon yolunu engeller, böylece bakterinin hücre ve damar içinde canlı kalmasında ve üremesinde önemli rol oynar. Böylece hematogen yol, viruslar dahil infeksiyon etkeninin MSS'ne tutulması ile sonuçlanır. Bunun dışında parameningeal doku infeksiyonlarında sinüzit, otit, mastoidit, kafa kırıkları ve BOS fistülünün olduğu durumlarda patojen, leptomeninkse direkt ulaşması ile de infeksiyon başlayabilmektedir.<sup>1,16,17</sup>

**Patofizyoloji:** Kan yolu ile gelen patojenlerin MSS'i nasıl istila ettikleri tam bilinmemektedir. Bunun daha çok, kan akımının çok hızlı olduğu koroid pleksuslar aracılığı ile olduğu sanılmaktadır. Mikroorganizma MSS'e girince BOS'daki yetersiz hümmoral ve sellüler komponentler (düşük immünglobulin, kompleman düzeyleri ve düşük fagositik aktivite) nedeni ile hızla üremeye başlarlar ve bakteri duvarı ile bağlantılı komponentler (endotoksin, peptidoglikan, teikoik asit) BOS içinde serbest kalırlar.

Antibiyotik tedavisi başlayıp bakteri lizisi hızlanınca, aktif bakteri ürünleri çok daha yüksek oranda BOS içinde bulunurlar. Bunlar menenjiti oluşturan inflamasyonun bir çok parametresi için tetikleyicidirler.<sup>1,16,20</sup> Endotel hücrelerinden ve MSS'ndeki

makrofaj eşdeğeri hücrelerden (astrosit, mikroglia), tümör nekroz faktör (TNF-alfa), interlökin-1 beta, interlökin-6, interlökin-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin; prostoglandinler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör gibi diğer mediatörlerin abartılı biçimde sentezlenip salınmasını, kompleman sisteminin ve koagülasyon kaskadının aktivasyonunu (mikrotrombüslerin oluşumu) başlatırlar.<sup>21</sup> Endotoksin ve lökositlerden boşalan serbest radikal ve enzimler damar endoteline doğrudan da toksik etki yaparlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1beta, TNF-alfa, IFN-gama) ve lipopolisakkarid, endotel hücrelerini ve lökositleri aktive ederek adhezyon moleküllerinin sentezine yol açarlar. Endotel hücreleri tarafından sentezlenen IL-8, lökotrien B4 gibi güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. Böylece lökositler lezyon bölgesine çekilirler ve damar yüzeyine bağlanırlar. Komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu, lökosit kemotaksisini ve migrasyonunu daha da güçlendirir. Endotele bağlanan lökositler BOS'a ve diğer mesafelere geçerler. İnflamasyon kan beyin bariyerindeki geçirgenliği belirgin biçimde artırır. Kan beyin bariyeri yıkılınca endotel hücrelerinin araları açılır ve pinositoz hızlanır.<sup>1,21</sup> Bu sayede sadece lökositler değil, serum proteinleri ve makromoleküller de BOS'a penetre olurlar.

İnflamasyonun yarattığı en ciddi komplikasyon beyin ödemidir. Kan-beyin bariyerindeki geçirgenliğin artışı beyinde vazojenik ödem oluşmasına, inflamasyon alanında oluşan toksik maddelerin ve endotoksinin etkisi sonucu beyin hücrelerinin şişmesi sitotoksik ödem oluşmasına, BOS reabsorbsiyonundaki direnç de intersitisyel ödem oluşmasına yol açar.<sup>16</sup> Beyin ödemi bir kere başladıktan sonra iki pozitif feedback ile giderek artar . Ödem kapiller basıncın artışına, artan kapiller basınç da ödemin artmasına neden olur. Diğer taraftan, dolaşımın bozulması ve kullanılan oksijenin azalması sonucu, beyin dokusu hücrelerinde sodyum pompaları kapanır ve bu da ödemin artmasına neden olur. Bunların sonucunda intrakranyal basınç artar ve serebral kan akımı azalır.

Subaraknoid aralıkta, yetişkinde 150 ml BOS sirküle eder. Hergün 500 ml kadar BOS yapılır. Bu sıvının %85 kadarı lateral, üçüncü ve dördüncü ventrikül koroid pleksuslarında yapılır; geri kalanı meninkslerden diffüzyonla oluşur. BOS, luscha ve Magendia foramenleri aracılığı ile ventriküllerden subaraknoid mesafeye doğru akış gösterir. Üst sagittal sinüs boyunca yer alan araknoid villus hücreleri tarafından reabsorbe edilir. BOS'un tamamı 3-4 saat içinde değişmiş olur. Menenjitte, BOS'un

araknoid villuslardan emiliminin bozulması ile kominikan hidrosefali oluşur. Burada artan BOS basıncı dolaşım içinde dengeli olarak dağılmıştır. BOS sirkülasyonu, ventrikül duktusları düzeyinde oluşan tıkanma (eksüda, fibrin yapışıklıkları) nedeni ile bozulursa obstrüktif (non-kominikan) hidrosefali gelişebilir. Burada ventrikül genişlemesi saptanır. Bu durum intrakranyal basıncı arttırır.<sup>1</sup>

Artan intrakranyal basınç, inflamasyon ve vasküler trombozis, serebral kan akımını dolayısıyla oksijenlenmesini etkileyerek beyinde kanamalara ve infarkt alanlarına neden olabilir. BOS dinamiklerindeki değişiklikler ve beyin metabolizmasındaki hasarlayıcı etkilerin beyin sapını etkilemesi hayati sorunların ortaya çıkmasına neden olabilir. Artan serebral hipoksi, nöronları glikozu anaerobik koşullarda kullanmaya iter ve glikoz anaerobik yolda metabolize olur. Sonuçta çok daha fazla glikoz kullanılır. BOS glikozunun azalması onun sadece canlı bakteri ve hücreler tarafından tüketilmesinden değil, bu anaerob beyin metabolizmasının yarattığı aşırı tüketim gereksiniminden kaynaklanır. Bu BOS'ta glikoz miktarının düşmesine ve hem BOS hem de serebral alanda laktik asit birikimine neden olur. Santral olarak artan laktik asit komaya gidişi arttıran ve klinik tabloyu ağırlaştıran bir faktördür.<sup>16</sup>

Antidiüretik hormon artışına bağlı oluşan hiponatremi, kortikal venöz tromboflebit ve arterit nedeni ile serebral enfarktüs oluşumuna; ateş, menenjitte ciddi konvülsiyona neden olur.<sup>16,22</sup>

Kafa çiftleri meninksleri beyin bazalinde terk ederler. Anatomik karakteristiklerinin yarattığı eğilim nedeni ile, bu bölgede bulunan inflamasyona ve artan kafa içi basıncına bağlı olarak hasar görebilirler. Buna bağlı olarak tüm kafa çiftleri zarar görebilir. VI, III, VII ve özellikle VIII. kranyal sinir hasarları meydana gelebilir.<sup>1,16</sup>

### **Klinik Belirti ve Bulgular**

Bakteriyel menenjitlerin klinik bulguları yaşa göre farklılıklar gösterir. Yenidoğanlarda menenjit tanısını koymak güçtür. Nörolojik bulgular silik veya yoktur. Ateş olmayabilir. Genellikle süt emmeme, kusma, huzursuzluk, tiz sesle ağlama, uyuklama, solunum düzensizlikleri ile sepsise benzeyen tablo vardır. Fontanel kabarık ve gergin olup pulsasyon verebilir. Bu nedenle yenidoğanda sepsis düşünülen her durumda lomber ponksiyon yapılması gerekebilir.<sup>1,23</sup>

Süt çocuğunda da menenjitin klasik tablosu nadiren gelişir. Hastalık ateş, kusma, irritabilite ve konvülsiyonla karakterizedir. En önemli fizik bulgu fontanelin kabarıklığıdır. Menenjitin en sık olduğu 6-12 ayda nedeni açıklanamayan ateşli bir hastalıkta MSS'nin tutulumu akla getirilmelidir.

Büyük çocuklar ve yetişkinlerde akut bakteriyel menenjit genellikle ateş, titreme, şiddetli baş ağrısı, kusma ve fotofobi ile başlar. Konvülsiyon menenjitin ilk bulgusu olabilir. Delirium, irritabilite, ajitasyon, dalgınlık, konfüzyon ve sonuçta koma gelişebilir. Meningeal irritasyon bulguları genellikle pozitifdir. Oluşan kas hipertoniisi nedeni ile ense kaslarındaki şiddetli spazm ve sertlik sonucu hastanın çenesi göğsüne değdirilemez (ense setliği). Sırt üstü yatan menenjitli hastada baş ani flexiyona zorlanırsa, bacaklar fleksiyon haline gelir yani bükülür (brudzinski belirtisi). Bu hastalarda lomber kaslarda da kontraktür bulunur. Hasta oturtulunca dizlerini bükmek zorunda kalır. Sırt üstü yatar durumda iken dizler kırılmadan bacaklar düz olarak kaldırılmak istenirse, şiddetli ağrıdan dolayı dizler bükülür (kernig belirtisi). Bazı hastaların kendilerine rahatlatıcı pozisyon verdikleri izlenir; hasta başı ekstansiyonda, bacakları fleksiyonda ve karına çekik olarak yatar ( tüfek tetiği biçimindeki yatış). Bazı hallerde, sırt kaslarının spazmı nedeniyle hasta yay gibi gerilebilir (opistotonus).

Menenjitte kafa içi basıncının artması önemlidir. Baş ağrısının şiddetlenmesi, projektıl kusmalar, bradikardi, bradipne, epileptiform konvülsiyonlar, respiratuar aritmiler (cheyne-stokes solunumu) ve papilla ödemi, ağırlık derecesine göre basınç artışının klinik belirtilerini oluşturabilirler.

Refleksler son derece değişkendir; genellikle refleksler artmış olarak alınır ancak refleksin hiç alınmadığı da olabilir. Babinski gibi patolojik refleksler de alınabilir.

Peteşi ve purpurik döküntüler oluşabilir. Ancak %30 oranında H. influenzae'da, daha nadir olarak da pnömokok menenjitinde görülebilir.<sup>16,17,23</sup>

Menenjitler özellikle çocukluk çağında rekürrens gösterebilirler. Konjenital anomaliler (myelomeningosel, dermoid ve epidermoid sinüs) travma ve cerrahi girişim sonrası BOS fistülleri, immün yetmezlik durumlarında, yetersiz tedavi ve parameningeal infeksiyon odaklarının (mastoidit, otit, sinüzit, beyin absesi) varlığı ve bunların sürekli olduğu durumlar başlıca rekürren menenjit nedenleridir.

## **Akut Komplikeasyonlar**

Hastalık seyri sırasında erkenden oluşup hastayı ölüme kadar götürebilen, şifa ile sonuçlanabilen veya ileride kalıcı nörolojik defisitlere sebep olan komplikeasyonlar meydana gelebilir.

Periferik dolaşım kollapsı ve dissemine intravasküler koagülopati menenjitin en dramatik ve en korkulan komplikeasyonudur ki bu daha çok Waterhouse-Frederichsen sendromu olarak bilinir. En sık meningokoksemitide görülür ancak diğer infeksiyonlarda da görülebilir. Ciddi ve etkin tedavi yapılmazsa hızla fatal gidişe doğru ilerler.<sup>16,23,24</sup> Menenjit sırasında septik komplikeasyonlar olarak endokardit (özellikle pnömokok menenjiti) ve artritler (özellikle meningokok menenjiti) görülebilir. Aşırı antidiüretik hormon salınımına bağlı olarak hiponatremi ile giden uygunsuz antidiüretik hormon salınımı da görülebilen bir komplikeasyondur.<sup>22</sup>

Olguların %15 ile %30'unda generalize veya fokal konvülsiyonlar oluşabilir. %10 ile %20 olguda fokal nörolojik bulgular olan hemiparezi, quadriparazi, disfazi, idrar ve dışkılama bozuklukları oluşabilir.

Serebral ödem, subdural effüzyon ve ampiyem, hidrosefali, ventriküler ampiyem, beyin apsesi, superior sagittal sinüs trombozu meydana gelebilecek olan komplikeasyonlar arasındadır.<sup>16</sup>

Kraniyal sinirlerde (özellikle 8.6.3.7. kafa çiftlerinde) disfonksiyonlar meydana gelebilir ve bunların büyük bir kısmı tekrar fonksiyonunu kazanırken, özellikle 8. sinirdeki hasar kalıcı sekel olarak % 40'lara varan oranlarda olabilir.<sup>1,25</sup>

### **Tanı:**

Tanı, temelde fizik muayene, lomber ponksiyonda elde edilen BOS'un tetkiki ve periferik kanın analizi ile konulur. Tanı yalnızca klinik bulgulara dayanılarak konulamaz. Menenjitten kuşku edilen her vakada eğer kontrendikasyon yoksa (derin koma ve kafa içi basıncının aşırı arttığı durumlarda herniasyon nedeni ile lomber ponksiyon yapılmamalı) lomber ponksiyon yapılmalıdır.<sup>1,16</sup>

Akut bakteriyel menenjitte mevcut BOS bulguları şunlardır:

- Basınç az veya çok artmıştır (normalde yatar durumda 70-180 mm H<sub>2</sub>O düzeyine eşit).
- Rengi bulanıktır (normalde berraktır).

- Protein reaksiyonu olan Pandy pozitifdir (normalde negatifdir).
- Protein miktarı artmıştır, 1000 mg/dl'yi geçebilir (normalde 10-45 mg/dl). Yeterli tedaviye rağmen artan protein nörolojik sekel göstergesi olabilir.
- Hücre sayısı genelde 100-5000/mm<sup>3</sup> civarındadır ve çoğunluğunu polimorfonükleer lökositler oluşturur ( normalde 0-10/mm<sup>3</sup> ).
- Glukoz miktarı belirgin olarak düşüktür (normalde kan şekerinin üçte ikisi kadardır, 50-85 mg/dl). Glukozun normale dönüşü tedaviye verilen cevabı gösterme açısından iyi bir kriterdir.

Santrifüje edilmiş BOS'tan hazırlanmış preparatlarda direkt inceleme ve kültür yapılmalıdır. Kültürde bakteri izolasyonu, etken mikroorganizmaya bağlı olarak %50 ile %90 civarındadır. Çok güvenilir olmamakla beraber, zorunlu hallerde BOS'ta bakteriyel lateks aglütinasyon testleri de kullanılabilir. Bunların yanında her menenjit olgusunda kan kültürü rutin olarak yapılmalıdır. Bazen BOS kültürü negatif olmasına karşın kan kültürü pozitif olur. Burun ve boğaz kültürü bazı vakalarda tanıya yardım eder. Periferik kanda lökositoz ve polimorfonükleer hücre artışı vardır. Ayrıca BOS'ta laktat ve/veya izoenzimlerinin ölçülmesi, gram negatif bakterilerin endotoksini için limulus lizat ölçümü tanıya yardımcı yöntemlerdir.<sup>16,23</sup>

#### **Ayırıcı Tanı:**

Menenjitlerin kendi aralarında etyolojik ayrımları gerektiği gibi benzer tablo yapabilecek olan durumlarla da ayrımları gereklidir. Ayırıcı tanılarda BOS bulguları yardımcıdır. Tüberküloz menenjit, aseptik menenjit, beyin apsesi, beyin tümörleri, subaraknoid kanama, epidural abseler, pnömoni, akut otitis media, akut tonsillit ve diğer infeksiyon hastalıkları sırasında görülen BOS bulgularının olağan olduğu ancak meninks irritasyon bulgularının olduğu meningismus da denilen tablo, kurşun ensefalopatisi, ensefalit gibi patolojilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır.

#### **Tedavi:**

- Etken patojenin hızlıca identifikasyonuna gidilmelidir.
- Etken patojene en uygun antimikrobiyal ajan başlanmalı; eğer etken bilinmiyorsa hastanın yaşı, klinik durumuna bakarak ampirik olabilecek antimikrobiyal ajan başlanmalıdır.
- Nörolojik sistemik komplikasyonlara yönelik destekleyici tedavi yapılmalıdır.

-Lokal predispozan faktörlerin (mastoidit, sinüzit, otit, BOS fistülü vb.) kontrolü yapılmalıdır.

N. meningitidis, S. pneumoniae ve B grubu streptokoklarda penicilin-G veya ampicilin intravenöz olarak verilebilecek ilk seçenektir. Bu rejime alternatif olarak sefotaksim veya seftriakson da intravenöz olarak önerilebilir.

H. influenzae için, ampicilin (betalaktamaz negatif suşlarında) veya sefotaksim (beta laktamaz pozitif suşlarında) ilk seçenek olmalıdır. Bu rejime alternatif olarak kloramfenikol önerilir.

Gram negatif basillerde (E. coli, klebsiella, pseudomonas) aminoglikozit + ampicilin önerilecek tedavi şemalarıdır. Alternatif olarak sefotaksim veya seftriakson kullanılabilir.

Eğer etken bilinmiyorsa olgunun yaşına göre olası antimikrobiyal rejim hemen başlanmalıdır.

0-1 aylık olgularda olası ajanlar olan E.coli, grup-B streptokok ve L. Monocytogenes'e karşı kişinin renal fonksiyonları yeterli ise ototoksik etki yapabilecekleri göz önüne alınarak ampisiline ek olarak tedaviye bir aminoglikozid eklenmelidir.

1-2 aylık olgularda olası etyolojik ajanlar E.coli, grup B streptokoklar, L.monocytogenes, H. influenzae ve S. pneumoniae için ampisiline ek olarak tedaviye sefotaksim eklenmelidir.

3 ay-17 yaş arasında olan ajan patojenler olan H. influenzae, S. pneumoniae ve N. meningitidis'e karşı sefotaksim veya seftriakson başlanmalı veya alternatif olarak kloramfenikol + ampicilin başlanabilir.

17 yaş sonrası dönem için olası etkenler olan S. pneumoniae ve N. meningitidis'e karşı ampisilin veya sefotaksim önerilir.<sup>16</sup>

Destekleyici tedavi; şok, dissemine intravasküler koagülopati, uygunsuz antiüretik hormon salınımına karşı, nöbet, artmış kafa içi basıncı, apne, aritmi ve koma tedavilerini içerir.

### **Korunma:**

Menenjitlere karşı korumada henüz çok güvenilir olanaklar bulunmamaktadır. Gerek hastalığın ağır gidişini etkileme, gerekse yayılmayı önleme açısından vakaların erken tanınması çok önemlidir. Kemoproflakside rifampisin, gerek meningokok gerekse

H. influenzae tip B bakterilerine karşı etkilidir. Taşıyıcılara, hasta ile aynı evde oturan tüm kişilere ve aynı sınıfta olup hasta ile yakın teması olan çocuklara verilir. Bu amaçla erişkinlere 2 gün 2x600 mg/gün, 3-12 ay arası bebeklere 2x5 mg/kg/gün, çocuklara 1x10 mg/kg/gün olarak verilir. Bu tedavinin taşıyıcılığı %80-90 oranında azalttığı gösterilmiştir. Erişkinde tek doz 750 mg siprofloksasin ağızdan almak aynı derecede etkili bulunmuştur.<sup>1</sup>

Aşı ile korunmada konjuge H. influenzae B (hib) aşısı doğumdan hemen sonra 2. ve 4. aylarda, polivalan meningokok polisakkarid aşuları da yüksek risk altındaki olgulara yapılır.

### **Akut Bakteriyel Menenjitte Prognoz**

Tedavi edilmeyen bakteriyel menenjitte ölüme gidiş çok hızlıdır. Antibiyotiklerin keşfinden önceki dönemde mortalite %90 ile %100 arasında değişmekteydi. Erken teşhis, uygun antibiyotik ve destek tedavisine rağmen mortalite özellikle yenidoğan ve küçük bebeklerde hala yüksektir. Mortalite oranları etken mikroorganizmanın türüne büyük oranda bağlıdır ve literatürde bu oranlar menenjitte büyük oranda sorumlu olan üç ana etken olan H. influenzae için %6-8, N. meningitidis için %10-15 ve S. pneumoniae için %25-26 olarak bildirilmiştir. Ayrıca özellikle yenidoğan dönemi için önemli patojenler olan B grubu streptokoklar için %22,5, L. monocytogenes için %28 mortalite oranları belirtilmiş ve bu oranlar tüm erişkin menenjitlerinde %19-20, patojen gram negatif basil ise %20-25 olarak bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda bakteriyel menenjitte mortalite oranları %10 ila %23 oranında bulunmuştur ve bu oranların S. pneumoniae için %30 oranlarına çıktığı da belirtilmiştir.<sup>1</sup>

Günümüz koşullarında erken teşhis olanakları, uygun antibiyotik ve destek tedavilerine rağmen mortalite oranları bu denli yüksek olan bu hastalıkta yüksek oranda %40'lara varan kalıcı sekeller bildirilmiştir. Bu sekeller içinde ilk sırayı sensörinöral işitme kayıplarının aldığı pek çok retrospektif çalışmada gösterilmiştir. Kalıcı sekel oranları olarak; sensörinöral işitme kaybı %3-40 oranında bildirilmiştir ancak çalışmaların çoğunda oranlar %15 ile %20 arasında değişmektedir. Daha az oranda görülen sekeller olarak mental retardasyon %10, hemiparezi, quadriparezi, hidrosefali



ve subdural effüzyon %10-15, konuşma bozukluğu %10 davranış kusuru %10 ve epileptik nöbetler için %5-8 gibi oranlar verilmiştir.<sup>1,25</sup>

Mortalite ve morbiditesi bu denli yüksek olan menenjitte prognozu kötü yönde etkileyen bir takım risk faktörleri bildirilmiştir.<sup>17</sup>

Bunlar:

- \*Küçük yaş, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi.
- \*Etken organizmanın pnömokok veya gram negatif enterik bakteri olması.
- \*Tedaviye geç başlanması.
- \*Geç dönemde başlayan epileptik nöbet, koma varlığı ve şok bulguları.
- \*BOS'ta çok miktarda mikroorganizma ve/veya bakteri antijeninin olması.
- \*BOS'un gram boyamasında bakteri varlığı olduğu halde lökositlerin olmaması.

Kişisel immüitenin kırılmasına neden olabilecek ek patolojilerin varlığı menenjitte mortalite ve morbiditeyi kötü yönde etkileyen faktörlerdir.

## **2- Akut Aseptik Menenjit**

Etken her zaman bilinmese de genellikle viruslar sorumludur. Tüm olguların yaklaşık % 85'inin nedeni enteroviruslardır ve coxsakie B5 ile Echo virüs 4,6,9,11 en sık görünen ajan patojenlerdir. Diğer etyolojik ajanlar arasında HIV, varisella, EBV, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, polio, influenzae ve parainfluenzae yer alır.<sup>17</sup>

Olguların %85'i enteroviral enfeksiyonlara bağlı olduğu için epidemiyolojik tablo bu etkenlerin enfeksiyon yaptığı dönemde sık rastlanır.

Başlangıç akuttur, ancak özgül olmayan ateşli bir hastalığı izleyebilir yada sinsi olabilir. Büyük çocuklarda dikkati çeken ilk özellik başağrısı; bebeklerde ise huzursuzluktur. Ateş, bulantı, kusma ile birlikte ense sertliği, fotofobi ve retrobulber ağrı gibi diğer nörolojik yakınmalara sık rastlanır ancak konvülsiyonlar nadirdir. Echo ya da coxsakie virüs enfeksiyonlarıyla eşzamanlı döküntüler olabilir. Kabakulakta, parotit yada orşit eşlik edebilir. Viral menenjitli çocuklar bakteriyel menenjitli olgulara göre daha az hasta görünümündürler. Olguya ensefalit eklenmişse baş ağrısı, konfüzyon, bilinç değişikliği ve nöbet sıklığı artar.

Tanımda BOS incelemesi önemlidir. BOS hücre sayısı mm<sup>3</sup>'te birkaç bine kadar değişir ancak bunlar daha çok lenfosit veya monositik hücrelerdir. Protein hafif yüksektir, genelde glukoz seviyesi normaldir. Gram boyamada ve kültürde bakteri gösterilemez. Olanak varsa viral kültür için BOS, boğaz sürüntüsü veya dışkı alınabilir.

**Tedavi:** Aseptik menenjit genellikle benign, kendiliğinden düzelen bir hastalıktır. Herpes simpleksle oluşan aseptik menenjit dışında viral menenjitte tedavi destekleyicidir. Herpes simpleksden ya da komplike herpes zosterden kaynaklanan meningoensefalit acyclovir ile tedavi edilmelidir.

### **3- Kronik Menenjitler**

Kronik menenjit, meningeal semptom ve bulgularının 4 haftadan daha fazla devam etmesi ve BOS'ta mononükleer hücre veya lenfosit hakimiyetinin olduğu durumdur.<sup>16</sup> Kronik menenjit yapan pek çok etken (viral, bakteriyel, fungal, paraziter, nonenfeksiyöz hastalıklar gibi) vardır. Ancak kronik menenjitler içinde ülkemizde ilk önce düşünülmesi gereken etken M. tuberculosis olmalıdır. Diğer etkenler, daha çok immün direnci düşük kişilerde kronik menenjit etkeni olurlar.

#### **Tüberküloz Menenjit**

Tüberkülozun en ağır formu, santral sinir sistemi tüberkülozudur. Etken genellikle Mycobacterium tuberculosis'tir. Bovin tipi tüberküloz çok az vakada etkindir. Atipik mikobakteriler, nadiren menenjit etkeni olabilirler.

Tüberküloz menenjitin görülme sıklığı toplumda tüberkülozun prevalansına paraleldir. Her yaşta görülebilir ancak çocukluk çağında, özellikle ilk 5 yaşta sık görülür. Genellikle primer infeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir. Erişkin yaş grubunda ise çoğunlukla meningeal tüberküloz odaklarının geç reaktivasyonu sonucu olarak subependimal ve subaraknoid granülomların serebrospinal mesafeye yayılması ile ortaya çıkar. Her yaşta görülmesine rağmen en fazla 25-45 yaş arasında görülmektedir.<sup>26</sup> İnfeksiyon MSS'ne kan yolu ile gelir. Beslenme bozukluğu, alkolizm, diyabet ve hücrel immünitenin baskılanması tüberküloz insidansını artırmaktadır. Lezyon daha çok beynin bazal kısmındaki meninksleri tutar, konveks kısmı pek etkilenmez.<sup>1,16</sup> Yoğun bir eksüda interpedinküler ve pontin sisternaları doldurur. Bazal kısımda kafa çiftleri ve büyük damarlar, ventriküllerde koroid pleksuslar eksüda ile kaplanır. Bazal damarlarda vaskülit olur. Bu, anevrizma, tromboz ve fokal hemorajik infarktlara yol açar. Benzer patolojiler beyin dokusunda da olur. Eksüdaya bağlı BOS dolaşımı bozulur ve hidrosefalus ortaya çıkabilir.

**Klinik:** Bulgu ve belirtiler oldukça farklılık gösterir. Semptomlar genelde 2-3 hafta önce başlar. Hastalık belirti ve bulgularına göre üç klinik evreye ayrılmıştır.

Evre I- Bilinç açık, nonspesifik belirti ve bulgular var, nörolojik semptomlar yok.

Evre II- Meninks irritasyon belirtileri, hafif şuur değişikliği, minör nörolojik defisit (kranial sinir paralizileri gibi) vardır.

Evre III- Ciddi şuur değişiklikleri, stupor veya koma, konvulsiyon, parazi ve istemsiz hareket vardır.

Hastaların %20-30'da kranial sinir paralizileri vardır. En sık 6. sinir daha sonra sırasıyla 3, 4 ve 7. sinir etkilenir. Diğer kafa çiftleri de tutulur ancak çok nadirdir. Pek çok nörolojik defisit görülür ancak en sık hemiparezi ve hemiplejidir.

**Tanı:** Tanıda BOS tetkiki esastır. Diğer laboratuvar bulguları fazla yardımcı olmamaktadır. BOS basıncı artar, görünüm renksiz veya ksantokromiktir, orta derecede hücre artışı olur ki sıklıkla 500/mm<sup>3</sup>'ün altındadır ve çoğu lenfositir; protein miktarı artar (genelde 100-500 mg/dl), glikoz seviyesi düşer ve genellikle 40 mg/dl'nin altındadır. Kesin tanı ancak basilin BOS'ta saptanması ile konur. Direkt yayma veya ekimle elde edilir. Direkt yayma ile üçte ikisinde gösterilebilir. Kültür ise geç çıkacağından sonuç beklenmeden ampirik tedaviye başlanmalıdır.

**Tedavi:** Tedavi BOS'a geçen antitüberküloz ilaçlarla yapılmalıdır. İki ay süre ile izoniazid (5 mg/kg/gün veya 300 mg/gün), rifampisin (10 mg/kg veya 600 mg/gün), pirazinamid (15-30 mg/kg/gün veya 2 gr/gün) ve streptomisin (15 mg/kg/gün veya 1 gr/gün) dördü kombinasyonu verilir. Daha sonra streptomisin ve pirazinamid kesilir. Duruma göre diğer ikili ile 4-10 ay tedavi edilir. Tüberküloz'da steroidlerin yeri hala tartışmalıdır. Modern antitüberküloz ilaçlara rağmen tüberküloz menenjitte ölüm ve kalıcı sekel oranı yüksektir. Değişik çalışmalarda çocuklarda ve erişkinlerde ölüm oranı %15-50, kalıcı sekel oranı %10-30 arasında bildirilmekte ve işitme kaybı bunların içinde çok az bir yer tutmaktadır.<sup>20,21,27,28,29</sup>

### **İşitme Kaybının İnsidans**

Menenjit sonrası işitme kaybı sekelinin %3 ila %40 arasında değişebilen oranlarda olduğu bildirilmiştir. Ancak pek çok çalışmada bu oranlar %15 ila %20 civarındadır.<sup>25</sup>

### **İşitme Kaybının Patogenez**

Subaraknoidal aralık ve leptomeninksteki infeksiyonun iç kulağı etkileyip işitme kaybına sebep olması farklı mekanizmalara bağlanmıştır. Bunlar:

1- İnfeksiyon etkenlerinin ve toksinlerinin subaraknoid aralıktan koklear aquaduktus veya internal akustik kanal boyunca ilerleyip süperatif labirentit veya 8. sinir nöriti yaparak işitme kaybına neden olur. Postmortem yapılan histolojik incelemelerde membranöz labirent ve iç kulak yapılarında nekroz ve bakteriyel ajanlar gösterilmiştir.<sup>27</sup>

2- İç kulağa koklear aquaduktus yolu ile gelen toksinlere karşı membranöz labirentin steril bir yanıtı olarak ortaya çıkan seröz yada toksik labirentit söz konusudur. Bu potmortem çalışmalarda iç kulak yapılarında inflamasyon var olup bakteriyel ajanların gösterilmemesi ile açıklanmıştır. Menenjitin seyri sırasında meydana gelen ve daha sonra büyük oranda düzelme eğilimi gösteren parsiyel işitme kayıpları bu mekanizma ile açıklanmaktadır.<sup>27,30</sup>

Daha nadir olarak da :

3- İç kulağı besleyen küçük damarların embolilerle ve septik tromboflebitle oklüzyonuna bağlı olarak işitme kaybı gelişir.

4- Artmış intrakranyal basınç ve infeksiyonun sebep olduğu 8. sinirin veya merkezi işitsel yolların hipoksisine bağlı olarak santral bir işitme kaybının olabileceği üzerinde durulmuştur.

Uzun dönemde kronik labirentit oluşur ve bu da labirentin sklerozuna sebep olur ki bunun sonucunda endolenfatik hidrops gelişebilir.<sup>31</sup> Bu son durum menenjit geçirdikten uzun süre sonra ortaya çıkan işitme kayıplarının sebebi olarak gösterilmiştir. Bakteriyel menenjitin seyri sırasında mevcut olan bir takım klinik bulgularla işitme kaybı sekeli arasındaki ilişki pek çok çalışmada dile getirilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Pek çok klinik ve laboratuvar bulgusu risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Bunlar, etken olan mikroorganizmaların türü, hastanın yaşı, hastalık semptomlarının başlangıcı ile uygun tedavinin verildiği ana kadar geçen sürenin uzunluğu, hastalık sırasında oluşan koma, konvülsiyon, nörolojik bozukluklar, hastanede kalış süresi ve başlangıç BOS değerleridir.

### **İşitmenin Değerlendirilmesi**

Menenjitelere bağlı işitme kayıplarını değerlendirmek için ABR, OAE, immitansmetrik ölçümler, davranış odyometrisi kullanılmıştır. 1980'li yıllara kadar davranış tesleri ağırlıklı olarak kullanılmaktayken daha sonraları elektrofizyolojik testler ön plana çıkmıştır.<sup>32</sup>

## DEKSAMETAZON

Hayvan deneylerinde deksametazon tedavisinin inflamatuvar cevapları kontrol ederek, intrakranyal basıncı ve beyin ödemi azaltmasıyla beyin hasarını önlediği gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar deksametazonun endotoksin salınımından önce uygulandığında, TNF- $\alpha$  ve IL-1 yapımını inhibe ettiğini göstermiştir. Deksametazon fosfolipaz aktivitesini inhibe ederek PAF (platelet activating factor) ve arşidonik asit metabolitlerinin oluşumunu azaltır. Bakteriye menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar deksametazonun meningeal inflamasyonu azaltarak klinik bulguları düzelttiğini, işitme kaybı, nörolojik sekel ve ölümleri azalttığını göstermiştir. Bu çalışmaların büyük bir kısmında vakaların çoğunluğunu H. İnfluenzae tip b menenjitli hastalar oluşturmaktadır. Pnömonokok menenjitli hastalarda deksametazon kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma deksametazonun faydalı etkilerini göstermiştir.<sup>39,40</sup>

## İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Beyinde elektriksel olayların varlığı ilk olarak Caton (1875) tarafından deney hayvanlarında fark edilmiş, 1929'da Hano Berger ilk defa insan beyninin elektriksel aktivitesinin varlığını ortaya koymuştur. Elektroensefalografi (EEG) adı verilen bu beyin dalgaları kafatasına yerleştirilen elektrotlardan kaydedilmiştir. 1930'da yine Berger bu dalgaların şiddetli sesle ve gözlerin açılıp kapanmasıyla değişikliğe uğradığını keşfetmiştir. 1934 yılında EEG'nin Adrian ve Matheus tarafından kesin varlığı gösterildikten sonra, 1939'da P.A. Davis EEG'de ses uyarısıyla meydana gelen değişiklikleri uyanık insan beyninde ilk olarak kaydetmiştir. 1965'de Engebretson ve arkadaşları günümüz tekniğinin temel esaslarını meydana getirmişlerdir.<sup>33</sup> Böylece uyarılmış işitsel potansiyeller güncel otolojik ve odyolojik incelemelerin önemli bir bölümü haline gelmiştir. Uyarılmış işitsel potansiyeller, işitme sisteminin aktivasyonu ile oluşan kompleks elektrofizyolojik değişikliklerin gözlenmesi şeklinde tanımlanabilir. İşitsel uyarımdan sonra ortaya çıkma sürelerine (latans) göre Roger A. Ruth ve Paul R. Laubert uyarılmış işitsel potansiyelleri aşağıdaki gibi sınıflandırmışlardır.<sup>34</sup>

**a) Erken Potansiyeller (ilk 10-15 milisaniye içinde oluşanlar)**

1- Elektrokokleografi (ECochG)

2- Beyin sapı yanıtları (ABR)

**b) Orta potansiyeller (10-80 milisaniye içinde oluşanlar)**

1- İşitsel orta latans yanıtları (AMLR)

2- 40 Hz yanıtları

**c) Geç potansiyeller (80-C-750 milisaniye içinde oluşanlar)**

1- Geç latanslı kortikal yanıtlar

2- Olaya bağlı endojen potansiyeller- bilinçsel kortikal (P-300) yanıtlar

**İşitsel Beyin Sapı Yanıtları (ABR)**

Erken yanıtlar stabil olmaları ve kolayca üretilebilmeleri nedeni ile çok yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır. ABR en yaygın olarak kullanılan uyarılmış işitsel potansiyellerdir. İşitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan anatomik bölgede işitme yollarındaki postsnaptik potansiyeller ile aksiyon potansiyelinden meydana gelen işitsel akımın kaydı esasına dayanan elektrofizyolojik bir test yöntemidir.<sup>25,33,34,35</sup> Kafa derisine yerleştirilen elektrotlarla gerçekleştirilir. Elektrotların pozitif olanı vertekse, negatif olanı test edilen kulağın mastoid bölgesine, toprak hattı da boyun bölgesine yerleştirilir. Yapılan kayıtlarda esas olarak 5 pozitif dalga oluşur. Bu dalgaların hangi seviyede oluştuğu üzerine pek çok çalışma yapılmış, Moller ve Janetta'nın 1982-1985 yıllarında beyin ameliyatlarında işitme sinirinde direkt olarak yaptıkları intrakranyal kayıtlarda, I. dalga işitme sinirinin distalinden, II. dalga işitme sinirinden, III. dalga süperior oliver kompleksten, IV. dalga lateral lemniskustan, V. dalga inferior kollikulustan kaynaklandığını ortaya koymuşlardır.<sup>33,36</sup> Kaydedilmiş bir ABR trasesinin değerlendirilmesinde esas alınan temel kriterler:

1- Latans (msn)

2- Dalgalar arası latans farkları (interpik latanslar msn)

3- Amplitüd (mV)

4- I. ve V. dalga oranları

5- Dalga morfolojisidir.

Bu ölçümleri etkileyen faktörler ise:

**Uyarı Şiddeti:** En belirgin ABR değişiklikleri kullanılan uyarının şiddetine bağlı olarak ortaya çıkanlardır. Uyarı şiddetinin değişmesi ABR'nin temel kriterleri olan amplütüd, latans ve dalga morfolojisini etkiler. Şiddet azalması ile latanslar uzar, amplütüdü azalır ve dalga morfolojisi bozulur.<sup>33,37</sup>

**Uyarı frekansı:** ABR'de kullanılan ses uyarısının çok kısa süreli ve ani yükselme zamanına sahip uyarılar olması gerekir. Bu özelliği iyi taşıması nedeniyle klik uyarı kullanılır. Klik, kısa süreli geniş band ses uyarıdır. Genellikle 300-3000 Hz frekanslarını birlikte içeren geniş ses bantları kullanılır. Bunlarda normal odyometrelerdeki gibi uzun süreli verilmez. Dakikada 600-1000 klik verilir. Bu kliklerden elde edilen elektriksel aktiviteler biriktirilir.<sup>7</sup>

**Uyarı hızı (uyarı tekrarlama oranı):** Uyarının saniyede tekrarlama oranı ABR'de değişime neden bir faktördür. Uyarı tekrarlama oranının yükseltilmesi ile ABR dalga latansları artar. Retrokoklear patolojilerde ise bu artışın çok ileri boyutlarda olduğu pek çok kişi tarafından kabul görmüştür.<sup>38</sup>

Bunların yanında uyarı polaritesi, kayıt filtreleri ve elektrot lokalizasyonu da ABR'yi etkileyen faktörlerdendir.<sup>33</sup> Birçok çalışmada kafatasının çeşitli noktalarına yerleştirilen elektrotlarla elde edilen ABR'lerin latansları arasında önemli bir fark olmadığını göstermiş olmakla beraber, amplütüdüde belirgin değişiklikler olmaktadır. En yüksek amplütüdün verteks yerleşimli elektrot lokalizasyonu ile ortaya çıkmasından dolayı bir çok araştırmacı vertekste saçlı deriye elektrot tespit etme zorluğu yüzünden aktif elektrodu altında saçlı deri başlangıcına ve orta hatta yerleştirmeyi tercih etmektedir.

#### **ABR'de kişiye bağlı değişimler:**

**Yaş:** ABR'de insan faktörüne bağlı olarak meydana gelen en önemli değişiklikler yaşla ilgili olanlardır. İşitme yollarındaki matürasyon fetal dönemde olduğu gibi doğum sonrası dönemde de devam etmektedir. İşitme yollarındaki matürasyonla birlikte ABR latansları azalır, en belirgin ve en stabil dalga olan V. dalga latansının hızla azaldığı, bu azalmanın 12-18 aylar arasında yavaşlayarak erişkindeki değerlerine yaklaştığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

**Cinsiyet:** Cinsiyet faktörünün ABR'ye etkisinde en önemli faktör cinsiyet hormonlarının olduğu bildirilmiştir.<sup>33</sup> Cinsiyet hormonları etkisini gösterene kadar her iki cins arasında anlamlı fark olmaz ancak hormonların devreye girmesi ile kadınlarda latanslar erkeklere oranla daha kısaldır.

**Beden ısısı:** Artan beden ısısının işitme siniri fibrillerindeki iletim hızını artırması nedeniyle ABR latanslarında kısalma olur.

**Farmakolojik ajanlar:** Merkezi sinir sisteminde depresyon yapan barbitüratlar ve fazla alkol ABR interpike intervallerini önemli derecede etkilerler. Halotan, nitroz oksit, meperidin, diazepam ABR'de değişiklik yapmazlar.

**Klinikte ABR kullanımı:** İki esas amaçla kullanılır:

1- İşitme sisteminin elektrofizyolojik yanıtlarının ölçümü yapılmakta ve davranışa ilişkin yanıtların yorumlanmasına gerek bırakmadan işitme eşiği hakkında bilgi elde edilmektedir. İşitme kaybının tipi hakkında bilgi sağlar.

2- Akustik sinir, pontoserebellar köşe ve beyin sapı lezyonlarının tanısında önemli bir yer tutmaktadır.<sup>1,33</sup>

## OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Koklear fonksiyonun anlaşılmasına yardım eden son buluşlardan bir tanesi kokleanın sadece ses algılamadığı, aynı zamanda da akustik enerji ürettiğinin ortaya konmasıdır. Bu olgu ilk kez 1948 yılında Gold tarafından ortaya sürülmüşse de otoakustik emisyon'un keşfi 1978 yılında David Kemp tarafından yapılmıştır.<sup>41</sup>

Herhangi bir ses uyararı verilmediğinde normal ya da normale yakın işitmenin varlığında, kokleanın dış tüy hücrelerinde beliren bir tür akustik enerjinin varlığını ortaya koymuştur. Bu enerji dış tüy hücrelerinin titreşimi ile kokleadan kaynaklanan bir uyararı olmakta ve bu uyararı sırası ile stapes tabanına, kemikçiklere ve zar yolu ile dış kulak yoluna geçmekte (sesin aksi yönünde), buradan da kayıt edilebilmektedir.<sup>4</sup> Buna spontan otoakustik emisyon (SOAE) adı verilir. Bir ses uyararı ise, kokleadaki sıvıların, Corti organının ve bunları tamamlayan komşu oluşumların oluşturduğu sistemin hidrodinamiklerine bağlı olarak, Corti organında harekete neden olur. Corti organının titreşimi tüy hücrelerinin sterosilyalarındaki bükülmelere bağlı olarak, mekano-elektriksel transdüksiyon sonucu dış ve iç tüy hücreleri içerisinde bir potansiyel ve



hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. Üretilen titreşimin kuvveti Corti organının vibrasyonunu artırır ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır. Buna “koklear amplifikasyon” adı verilir. Böyle bir güç yaratan işlem genel olarak “elektromekanik transdüksiyon” veya kokleaya özel aktif proses olarak isimlendirilir.<sup>42</sup> Otoakustik emisyon ölçümünde, ortaya çıkan bu ses enerjisi kaydedilir.

OAE’ların keşfi ilk başlarda oldukça fazla şüphe uyandırmış ve orta kulakla ilgili artefaktlar olduğu düşünülmüştür. Günümüzde koklear orjinli olduğu belgelenmiş ve kabul görmüştür.<sup>43</sup> Koklear orjinli olduğunu gösteren bulgular şunlardır:

1. Akustik travma: Klinik çalışmalarda, aşırı akustik stimülasyonun OAE’ların amplitüdünde düşme ve kayba neden olduğu gösterilmiştir.

2. Supresyon: OAE amplitüdülerinin, ek tonların stimülasyonu ile azaldığı saptanmıştır. Supresyon miktarı ise supresör tonun şiddet ve frekansına bağlıdır.

3. Ototoksik ilaç kullanımı: Ototoksik maddelerin kullanımı ile OAE’lar kaybolmakta ya da amplitüdüleri düşmektedir.<sup>44</sup>

4. Hipoksi: Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında hipoksi sonrası her tür OAE’da azalma ve kaybolma izlenmiştir. OAE’ların bu tür metabolik değişikliklerden etkilenmesi orta kulaktan üretilmelerinin mümkün olmadığını göstermektedir.<sup>45,46</sup>

5. İşitme Kaybı: 25-30 dB veya daha çok işitme kaybı olan vakalarda emisyonların elde edilememesi, frekansiyel seçicilik olması (aynı kulakta işitme kaybının olduğu frekanslarda emisyonların saptanmayıp, normal frekanslarda saptanması) OAE’ların koklear orjinli olduğunu düşündüren diğer kanıtlardır.<sup>47</sup>

6. Nöral orjinli olmadığına dair kanıtlar: OAE’lar artan stimulus oranları ile adaptasyon göstermemektedir. Hayvanlara kas gevşetici ajanlar verildiğinde SOAE’ların etkilenmediği gözlenmiştir. Yine kas gevşeticilerin kullanıldığı genel anestezi almış insanlarda da SOAE’lar etkilenmemiştir.<sup>44</sup>

Otoakustik emisyonların şu ana kadar yapılmış sınıflamaları arasında en sık kullanılanı uyaranlara göre yapılmış olan sınıflamadır.<sup>48</sup> Bilinen herhangi bir uyaran olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlara spontan otoakustik emisyon (SOAE) denir. Emisyonları kayıt için diğer bir yol ise uyaran göndermektir. Bu yolla kayıt edilenlere ise uyarılmış otoakustik emisyonlar “evoked otoacoustic emissions” (EOAE) denir.<sup>49</sup>

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) akustik uyarı olmaksızın dış kulak yolundan elde edilen düşük seviyedeki dar band tonal sinyallerdir. SOAE'lar işitmesi normal insanların %72'sinde tespit edilir.<sup>50</sup> Odyolojik olarak sağlıklı kadınların % 83, erkeklerin ise % 62'sinde SOAE elde edilir.<sup>51</sup>

Uyarılmış otoakustik emisyonlar uyarının tipine göre kendi aralarında üçe ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt edilenler geçici uyarılmış akustik emisyonlar “transient evoked otoacoustic emissions” (TEOAE), tek bir saf ses uyarısı sonrası kayıt edilen stimulus frekans emisyonları “stimulus frequency otoacoustic emissions” (SFOAE), genellikle iki saf ses ile elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar “distortion product otoacoustic emissions” (DPOAE) olarak adlandırılırlar.

Orta kulakta mevcut olan bazı hastalıklar koklear emisyonların mikrofonlarda kayıt edilinceye kadar katettiği yolları olumsuz etkileyerek otoakustik emisyonların kaydını engeller. Bu nedenle emisyon elde edilmesi için orta kulak fonksiyonlarının önceden değerlendirilmesi ve orta kulağın normal olduğunun saptanması önemlidir.<sup>52</sup>

Normal işitmesi olan hastalarda, hiperlipoproteinemi veya diabetes mellitus gibi metabolik problemlerin dış tüy hücrelerini etkileyerek DPOAE ve TEOAE sonuçlarını değiştirdiği gösterilmiştir.<sup>53</sup>

Otoakustik emisyonlar koklear mikrofonik potansiyellere benzerler ve afferent nöral sistemden bağımsız olarak nöral cevapla bağlantıları yoktur. Vestibülokoklear sinirin kesilerek iletimin iptal edildiği çalışmalarda işitsel beyin sapı uyarım cevapları ortadan kalktığı halde dış tüy hücrelerinden sağlıklı otoakustik emisyon kayıtları elde edilebilmiştir.<sup>54,55</sup> Bununla birlikte efferent nöral sistem uyarılarak otoakustik emisyonların üretiminde değişiklik yapmak mümkündür. Bu değişiklik genellikle amplütüdülerin azalması şeklinde olmaktadır. Ancak otoakustik emisyonların oluşmaları için efferent nöral sistemin varlığı şart değildir.<sup>56</sup>

Otoakustik emisyonun kullanım alanları

1. İşitme taramaları

-Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklarda tarama

2. Davranış odyometrisinde zor karar verilen olgularda ve psikojenik işitme kayıplarında

3. Koklea fonksiyonunun monitörizasyonunda

a- İlaç kullanımı (Aminoglikozidler, diüretikler, antineoplastik ajanlar)

- b- Akustik travma (iş yeri hekimliği)
- c- Dejeneratif süreçler (MS gibi)
- d- İntraoperatif monitörizasyonda (Pontoserebellar köşe tümörü ameliyatlarında)

#### 4. Odyolojik ayırıcı tanı:

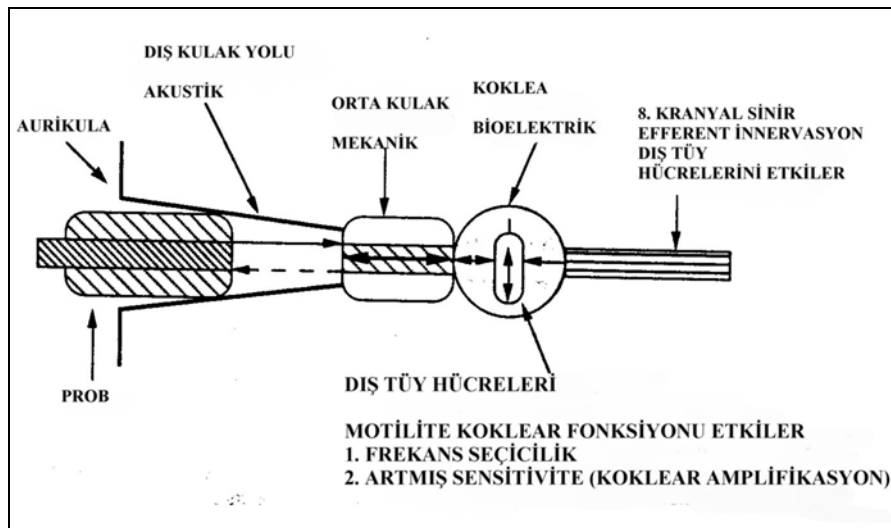
- a- Koklea lezyonları (topodiagnostik)
- b- Kokleomekanik tinnitus

Testin invaziv olmaması, ağrısız olması, sedasyon ve uykudan etkilenmemesi, anestezi gerektirmemesi, hastanın genel durumundan bağımsız olup çocuk (özellikle yenidoğanlarda koklear fonksiyonları ölçmek için) ve mental retarde hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, objektif bir test olması, hassas bir ölçüm olması, sonucun kesin olması ve test süresinin kısa olması gibi avantajları mevcuttur.<sup>56,57</sup>

#### Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) sabit frekans ve şiddette birbirine yakın iki saf ses verilerek saptanırlar. Normal işitmesi olan insanların % 90'ında elde edilebilirler. TEOAE'nin aksine 30 dB'den daha fazla sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda da saptanabilirler.<sup>47</sup>

DPOAE da  $f_1$  ve  $f_2$  olarak adlandırılan iki saf ses uyaran eş zamanlı olarak uygulanır. Bu iki uyarana karşı olarak gelen emisyon cevabı matematiksel olarak ilişkilidir. İnsan kulağında en belirgin distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların  $2f_1-f_2$  frekansında oluştuğu gözlenmiştir.<sup>57</sup>



Şekil 4: DPOAE ölçüm prensibi<sup>58</sup>

DPOAE normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarınının kokleada farklı iki “ilerleyen dalga” oluşturmasına ve bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasına bağlıdır. Bu özellik DPOAE'nin kokleadan frekansa özgü bilgi vermesini sağlar.<sup>59</sup>

DPOAE normal çalışma şartlarında oluştuğundan ve patolojik koklear bölgeler test edildiğinde azalmış veya kaybolmuş olduklarından, yani frekansa özgü olduklarından direkt klinik uygulama alanı bulurlar. Bu yüzden DPOAE ile işitme kaybının derecesi ve odyometrik konfigürasyon ile ilgili tahminde bulunulabilir. DPOAE 4 kHz üzeri ölçümlerde TEOAE'ye göre daha faydalıdır.<sup>57</sup>

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Odyoloji- Konuşma ve Ses Bozuklukları Ünitesi tarafından Cerrahi Araştırma ve Uygulama merkezinde yapılmıştır.

Çalışmada ortalama ağırlıkları 180–260 gr arasında değişen 40 adet sağlıklı erişkin erkek Wistar cinsi albino rat kullanılmıştır. Tüm rat kulakları otoskopik muayene ile değerlendirilmiştir. Dış kulak yolunda buşon olmayan, kulak zarı normal görülen ve iğne elektrotlarla klik uyararı kullanılarak ABR testi yapıp 30 dB nHL’de V. dalga elde edilen ratlar çalışmaya dahil edilmiştir. Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 25 °C sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırılmıştır.

ABR testi için tüm ratlara intramüsküler ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylacine 10 mg/kg ile anestezi sağlanmıştır. ABR testi sonucunda çalışmaya dahil edilme kriterine uyan tüm ratlara sisterna magna (subaraknoid mesafe) yoluyla  $1.5 \times 10^6$  CFUs/ml *S. pneumoniae* (ATCC #6303) 0.1 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak insülin enjektörüne çekilmiş bakteri verilerek menenjit oluşturulmuş ve tüm ratlar 28 gün süreyle izlenmiştir. Menenjit teyidi BOS’ta thoma lamında lökosit hücresi sayılarak yapılmıştır. Lökosit sayısı  $200/\text{mm}^3$  değerine eşit ya da yüksek olanlar menenjit kabul edilmiştir.<sup>74</sup>

Çalışmaya dahil edilen 40 rat 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1’de 20 rat, Grup 2’de 10 rat, Grup 3’de 10 rat ile çalışılmıştır.

Grup 1: Bu gruptaki 20 rat, bakteri inokülasyonundan 18 saat sonra BOS incelemesiyle menenjit oldukları teyit edilmiş ve anestezi altında ABR+DPOAE (1.test) testleri yapılmıştır. Ratlara 7 gün boyunca ceftriaxone 100 mg/kg/gün im. tedavisi uygulanmış ve 7. günde ABR+DPOAE (2.test) testleri tekrar edilmiştir. Ratların kontrol ABR+DPOAE (3.test) testleri 28. günde yapılmıştır.

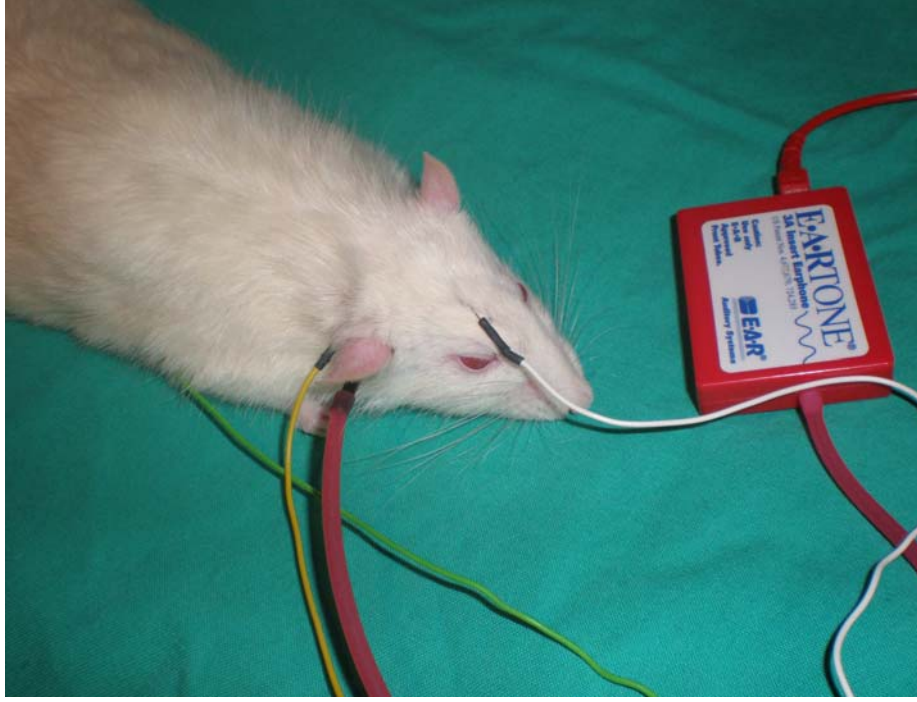
Grup 2: Bu gruptaki 10 rat, bakteri inokülasyonundan 18 saat sonra BOS incelemesiyle menenjit oldukları teyit edilmiş ve anestezi altında ABR+DPOAE (1.test) testleri yapılmıştır. Ceftriaxone 100 mg/kg/gün im. tedavisi uygulanan ratlara ilave olarak ilk dozla birlikte 4 gün boyunca 0.5 mg/kg dozunda im. yolla dexamethasone uygulanmıştır. 7.gün ABR+DPOAE (2.test) testleri tekrar edilmiştir. Ratların kontrol ABR+DPOAE (3.test) testleri 28. günde yapılmıştır.

Grup 3: Bu gruptaki 10 rat, bakteri inokülasyonundan 18 saat sonra BOS incelemesiyle menenjit oldukları teyit edilmiş ve anestezi altında ABR+DPOAE (1.test) testleri yapılmıştır. Ceftriaxone 100 mg/kg/gün im. tedavisi 7 gün uygulanmış, ceftriaxone tedavisine ilave olarak 4. gün başlayıp 4 gün boyunca devam eden 0.5 mg/kg dozunda im. yolla dexamethasone uygulanmıştır. 7. gün ABR+DPOAE (2.test) testleri tekrar edilmiştir. Ratların kontrol ABR+DPOAE (3.test) testleri 28. günde yapılmıştır.

18. saat, 7. gün ve 28. gün yapılan ABR+DPOAE ölçümleri “ölçüm zamanı” olarak isimlendirilmiştir. 18. saat ( ölçüm zamanı 1), 7. gün (ölçüm zamanı 2), 28. gün (ölçüm zamanı 3) olarak tanımlanmıştır.

### **İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR) testi uygulaması**

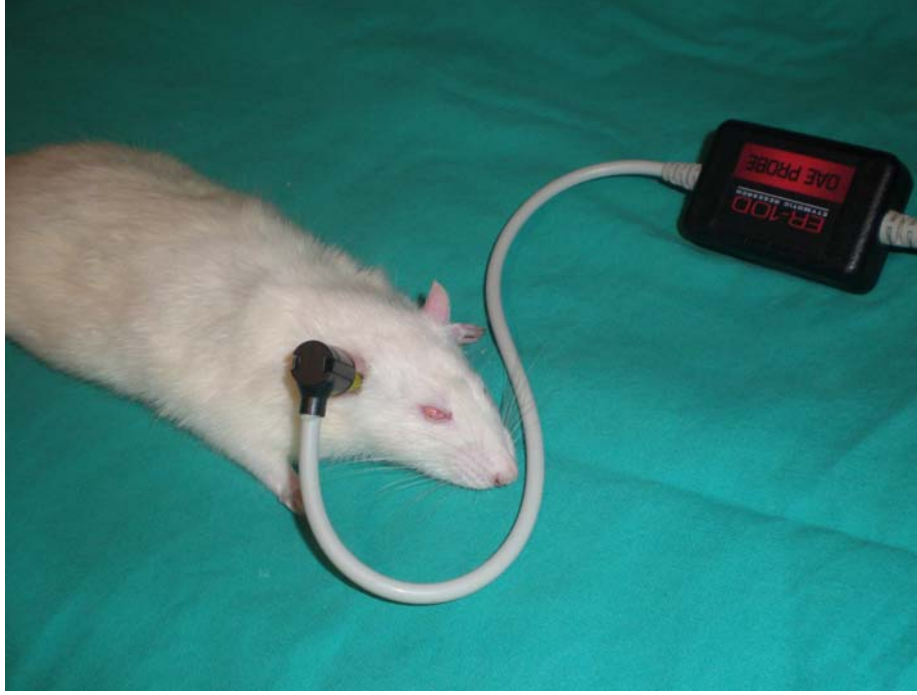
İşitsel beyinsapı cevapları ölçümünde Intelligent Hearing System (IHS) SmartEP cihazı ile EAR-TONE 3A Inset Earphone ve iğne elektrodlar kullanılmıştır. Ölçümler tek kanallı elektrod yerleşimi kullanılarak iki kulağa ayrı ayrı yapılmıştır. İğne elektrodların yerleşimi, negatif yerleşim ölçüm yapılan kulağın mastoidine, pozitif yerleşim alın bölgesine, topraklama yerleşimi ise boyun bölgesine olacak şekilde uygulanmıştır. Sağ ve sol kulak ölçümleri ayrı ayrı yapılmıştır. Ölçüm yapılan kulağa insert earphone uygun probe tip ile yerleştirilmiştir. Ratlar yüzüstü yatar pozisyonda iken alternate mod, 1024 sweep, 19.3 rate ve click uyaran kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Uyaran şiddeti olarak 30 dB nHL, 50 dB nHL ve 70 dB nHL kullanılmıştır. ABR değerlendirilmesinde sadece DalgaV latansı değerlendirilmiştir (EK 1). Diğer dalga formasyonları ve DalgaV amplitüdü çalışmada kullanılmamıştır. 70 dB nHL de DalgaV elde edilemeyen ratların ABR sonucu “yanıt yok (YY)” olarak değerlendirilmiştir. Ölçümler gürültü düzeyi 45 dB SPL’i geçmeyen 2x2 m<sup>2</sup> lik sessiz odada yapılmış, ABR test yerleşimi **Resim 1**’de gösterilmiştir.



**Resim 1** : Ratda sağ kulakta ABR uygulaması

### **Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi Uygulaması**

DPOAE testi ölçümünde Intelligent Hearing System (IHS) SmartOAE cihazı ile ER (Etymotic Research) 10D probu kullanılmıştır. Sıçan yüzüstü yatar pozisyona getirilmiş, OAE probu ölçüm yapılan kulağın dış kulak yoluna yerleştirilmiştir. Sağ ve sol kulak ölçümleri ayrı ayrı yapılmıştır. Probu yerleşiminin kontrolü ve kalibrasyonu DPOAE testi öncesi otomatik olarak ölçüm sistemi tarafından yapılmıştır. DPOAE ölçümleri sırasında verilen uyarının içindeki frekansların şiddeti  $f1$  frekansı için L1 (65 dB SPL),  $f2$  frekansı için L2 (55 dB SPL) olarak alınmıştır. 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 Hz frekanslarında her bir frekans için iki kez olmak üzere DPOAE sonuçları kaydedilmiştir (EK 2). Ölçüm sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilirken her bir frekans bandı “emisyon ölçüm lokalizasyonu” olarak isimlendirilmiştir. Ölçümler gürültü düzeyi 45 dB SPL’i geçmeyen 2x2 m<sup>2</sup> lik sessiz odada yapılmıştır. DPOAE sonuçlarında her frekans için elde edilen “sinyal gürültü oranı” “signal to noise ratio” (SNR) değerleri test sistemi tarafından oluşturulan tablo üzerinden okunmuş, DPOAE test yerleşimi **Resim 2**’de gösterilmiştir.



**Resim 2 :** Ratda sağ kulakta DPOAE uygulaması

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen ABR testi sonuçları ile DPOAE testi sonuçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu istatistiksel değerlendirmede SPSS.15 paket programı kullanılmıştır.<sup>75,76</sup> ABR sonuçları gruplar ve ölçüm zamanı için karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. DPOAE test yönteminde cevap kaydedilen yedi lokalizasyon bölgesi için her bir grup ve ölçüm zamanında karşılaştırma yapılmıştır. DPOAE sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesinde 3 (grup) x 2 (kulak) x 7 (lokalizasyon) x 3 (ölçüm) son faktörde tekrar ölçümlü varyans analizi kullanılmıştır.



## BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 40 ratdan (80 kulak) elde edilen ABR ve DPOAE sonuçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Üç farklı grup için üç farklı zaman biriminde grup içi ve gruplar arası sonuçlar karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

### ABR Bulguları

Her üç grubun ABR testi sonuçları her üç ölçüm zamanına göre sağ ve sol kulaklar olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Grupların zamanlara bağlı olarak sağ ve sol kulaklardan elde edilen ABR sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2 de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Grupların ölçüm zamanlarına bağlı olarak sağ kulakların ABR sonuçları**

GRUP	18. saat ABR eşik (dB), vaka sayısı ve yüzdeleri				7. gün ABR eşik (dB), vaka sayısı ve yüzdeleri				28. gün ABR eşik (dB), vaka sayısı ve yüzdeleri			
	30 dB	50 dB	70 dB	YY	30 dB	50 dB	70 dB	YY	30 dB	50 dB	70 dB	YY
<b>Grup 1</b>	2 %10	9 %45	6 %30	3 %15	10 %50	4 %20	5 %25	1 %5	13 %65	1 %5	3 %15	3 %15
<b>Grup 2</b>	9 %90	1 %10	—	—	8 %80	2 %20	—	—	7 %70	1 %10	2 %20	—
<b>Grup 3</b>	5 %50	3 %30	—	2 %20	6 %60	2 %20	—	2 %20	7 %70	—	—	3 %30
<b>TOPLAM</b>	16 %40	13 %32.5	6 %15	5 %12.5	24 %60	8 %20	5 %12.5	3 %7.5	27 %67.5	2 %5	5 %12.5	6 %15

Sağ kulakların ABR test sonuçları ortalamalarına göre Grup 1 için 18. saatte farklı derecelerde işitme kaybı yüzdesi toplam %90 iken, 7. gün de %50 seviyesine, 28. gün de %35 seviyesine düşmüştür. Grup 2 için 18. saatte farklı derecelerde işitme kaybı yüzdesi toplam %10 iken, 7. gün de %20 seviyesine, 28. gün de %30 seviyesine çıkmıştır. Grup 3 için 18. saatte farklı derecelerde işitme kaybı yüzdesi toplam %50 iken, 7. gün de %40 seviyesine, 28. gün de %30 seviyesine düşmüştür. Grup 1 ve Grup 3 içerisinde 28. günde ABR testinden yanıt alınamayan 6 denek (%15) mevcutken, Grup 2’de ABR testinden yanıt alınamayan denek olmamıştır.

**Tablo 2. Grupların ölçüm zamanlarına bağlı olarak sol kulakların ABR sonuçları**

GRUP	18. saat ABR eşik (dB), vaka sayısı ve yüzdeleri				7. gün ABR eşik (dB), vaka sayısı ve yüzdeleri				28. gün ABR eşik (dB), vaka sayısı ve yüzdeleri			
	30 dB	50 dB	70 dB	YY	30 dB	50 dB	70 dB	YY	30 dB	50 dB	70 dB	YY
<b>Grup 1</b>	—	7 %35	6 %30	7 %35	8 %40	6 %30	4 %20	2 %10	12 %60	1 %5	3 %15	4 %20
<b>Grup 2</b>	4 %40	5 %50	1 %10	—	5 %50	4 %40	—	1 %10	7 %70	3 %30	—	—
<b>Grup 3</b>	6 %60	2 %20	—	2 %20	4 %40	3 %30	—	3 %30	6 %60	—	—	4 %40
<b>TOPLAM</b>	10 %25	14 %35	7 %17.5	9 %12.5	17 %42.5	13 %32.5	4 %10	6 %15	25 %62.5	4 %10	3 %7.5	8 %20

Sol kulakların ABR test sonuçları ortalamalarına göre Grup 1 için 18. saatte farklı derecelerde işitme kaybı yüzdesi toplam %100 iken, 7. gün de %60 seviyesine, 28. gün de %40 seviyesine düşmüştür. Grup 2 için 18. saatte farklı derecelerde işitme kaybı yüzdesi toplam %60 iken, 7. gün de %50 seviyesine, 28. gün de %30 seviyesine düşmüştür. Grup 3 için 18. saatte farklı derecelerde işitme kaybı yüzdesi toplam %40 iken, 7. gün de %60 seviyesine yükselmiş, 28. gün de %40 seviyesine düşmüştür. Grup 1 ve Grup 3 içerisinde 28. günde ABR testinden yanıt alınamayan 8 denek (%20) mevcutken, Grup 2’de ABR testinden yanıt alınamayan denek olmamıştır.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 deki her bir deneğin sağ ve sol kulaklarının ABR sonuçları her üç ölçüm zamanına bağlı olarak **Tablo 3**, **Tablo 4** ve **Tablo 5** de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Grup1 deki deneklerin zamanlara bağlı olarak sağ ve sol kulaklarının ABR sonuçları

Denek no	kulaklar	18.saat ABR sonucu (dB)	7. gün ABR sonucu (dB)	28.gün ABR sonucu (dB)
1	sağ	30 dB	70 dB	30 dB
	sol	50 dB	90 dB	30 dB
2	sağ	50 dB	50 dB	30 dB
	sol	70 dB	30 dB	30 dB
3	sağ	70 dB	30 dB	30 dB
	sol	70 dB	50 dB	30 dB
4	sağ	50 dB	30 dB	30 dB
	sol	50 dB	50 dB	30 dB
5	sağ	70 dB	50 dB	30 dB
	sol	YY	70 dB	30 dB
6	sağ	50 dB	30 dB	30 dB
	sol	YY	30 dB	70 dB
7	sağ	50 dB	70 dB	70 dB
	sol	YY	70 dB	30 dB
8	sağ	50 dB	70 dB	30 dB
	sol	50 dB	50 dB	70 dB
9	sağ	50 dB	50 dB	70 dB
	sol	70 dB	50 dB	30 dB
10	sağ	50 dB	70 dB	30 dB
	sol	50 dB	30 dB	YY
11	sağ	50 dB	30 dB	YY
	sol	50 dB	50 dB	50 dB
12	sağ	70 dB	30 dB	50 dB
	sol	70 dB	50 dB	70 dB
13	sağ	70 dB	70 dB	70 dB
	sol	70 dB	70 dB	YY
14	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	YY	70 dB	30 dB
15	sağ	YY	30 dB	30 dB
	sol	YY	50 dB	30 dB
16	sağ	50 dB	50 dB	YY
	sol	50 dB	30 dB	30 dB
17	sağ	YY	30 dB	30 dB
	sol	YY	30 dB	30 dB
18	sağ	YY	30 dB	30 dB
	sol	YY	30 dB	30 dB
19	sağ	70 dB	30 dB	30 dB
	sol	50 dB	30 dB	YY
20	sağ	70 dB	YY	YY
	sol	70 dB	YY	YY

İşitme kaybı derecesinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, Grup1'deki deneklerden 7 tanesinde unilateral, 4 tanesinde bilateral işitme kaybı tespit edilmiştir.

**Tablo 4.** Grup2'deki deneklerin zamanlara bağlı olarak sağ ve sol kulaklarının ABR sonuçları

Denek no	kulaklar	18.saat ABR sonucu (dB)	7. gün ABR sonucu (dB)	28.gün ABR sonucu (dB)
1	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	50 dB	30 dB	30 dB
2	sağ	30 dB	50 dB	30 dB
	sol	50 dB	50 dB	30 dB
3	sağ	50 dB	30 dB	30 dB
	sol	50 dB	50 dB	50 dB
4	sağ	30 dB	30 dB	70 dB
	sol	50 dB	30 dB	30 dB
5	sağ	30 dB	50 dB	30 dB
	sol	30 dB	YY	50 dB
6	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	50 dB	30 dB	30 dB
7	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	70 dB	30 dB	30 dB
8	sağ	30 dB	30 dB	50 dB
	sol	30 dB	50 dB	50 dB
9	sağ	30 dB	30 dB	70 dB
	sol	30 dB	30 dB	30 dB
10	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	30 dB	50 dB	30 dB

İşitme kaybı derecesinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, Grup 2 deki deneklerden 4 tanesinde unilateral, 1 tanesinde bilateral işitme kaybı tespit edilmiştir.

**Tablo 5.** Grup3'teki deneklerin zamanlara bağlı olarak sağ ve sol kulaklarının ABR sonuçları

Denek no	kulaklar	18.saat ABR sonucu (dB)	7. gün ABR sonucu (dB)	28.gün ABR sonucu (dB)
1	sağ	YY	YY	YY
	sol	YY	YY	YY
2	sağ	50 dB	30 dB	30 dB
	sol	50 dB	30 dB	30 dB
3	sağ	YY	YY	YY
	sol	YY	YY	YY
4	sağ	50 dB	30 dB	30 dB
	sol	30 dB	50 dB	30 dB
5	sağ	30 dB	50 dB	30 dB
	sol	30 dB	30 dB	30 dB
6	sağ	30 dB	50 dB	YY
	sol	30 dB	50 dB	YY
7	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	30 dB	YY	YY
8	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	30 dB	50 dB	30 dB
9	sağ	50 dB	30 dB	30 dB
	sol	50 dB	30 dB	30 dB
10	sağ	30 dB	30 dB	30 dB
	sol	30 dB	30 dB	30 dB

İşitme kaybı derecesinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, Grup 3 deki deneklerden 1 tanesinde unilateral işitme kaybı, 3 tanesinde bilateral işitme kaybı tespit edilmiştir.

### **DPOAE Bulguları**

DPOAE test yönteminde cevap kaydedilen yedi lokalizasyon bölgesi için her bir grup ve ölçüm zamanında ayrı ayrı karşılaştırma yapılmıştır.

3 (grup: Grup1, Grup2, Grup3) x 2 (kulak: Sağ ve sol kulaklar) x 7 (lokalizasyon: 7 frekans) x 3 (zaman: 18. saat, 7. gün, 28. gün) faktörlü son faktörde tekrar ölçümlü varyans analizi sonuçları **Tablo 6.** de gösterilmiştir.

**Tablo 6.**

	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Gruplar</b>	9,201	<b>0,000</b>
<b>Kulaklar</b>	1,415	0,235
<b>Lokalizasyonlar</b>	177,560	<b>0,000</b>
<b>Gruplar x Kulaklar</b>	3,755	<b>0,024</b>
<b>Gruplar x Lokalizasyonlar</b>	1,189	0,287
<b>Kulaklar x Lokalizasyonlar</b>	0,206	0,975
<b>Gruplar x Kulaklar x Lokalizasyonlar</b>	1,144	0,322
<b>Zamanlar</b>	16,318	<b>0,000</b>
<b>Zamanlar x Gruplar</b>	11,268	<b>0,000</b>
<b>Zamanlar x Kulaklar</b>	0,771	0,380
<b>Zamanlar x Lokalizasyonlar</b>	1,282	0,264
<b>Zamanlar x Gruplar x Kulaklar</b>	0,377	0,686
<b>Zamanlar x Gruplar x Lokalizasyonlar</b>	1,357	0,183
<b>Zamanlar x Kulaklar x Lokalizasyonlar</b>	0,686	0,661
<b>Zamanlar x Gruplar x Kulaklar x Lokalizasyonlar</b>	0,462	0,937

Uygulanan her üç tedavi yönteminin DPOAE değerleri üzerindeki temel etkisi anlamlı bulunmuştur (F=9,201; p=0,000).

Emisyon değerlerindeki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için bir çoklu karşılaştırmalı analizi olan Tukey testi uygulanmıştır. Buna göre antibiyotik+erken steroid ile antibiyotik (q=0.4205; p=0,000) ve antibiyotik+erken steroid ve antibiyotik+geç steroid (q=0.4733; p=0,000) tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. antibiyotik ile antibiyotik +geç steroid (q=5.275; p=0,879) tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Genel olarak farklılığın erken steroid kullanan gruptan kaynaklandığı ve bu tedavi grubunda yer alan deneklerin emisyon değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

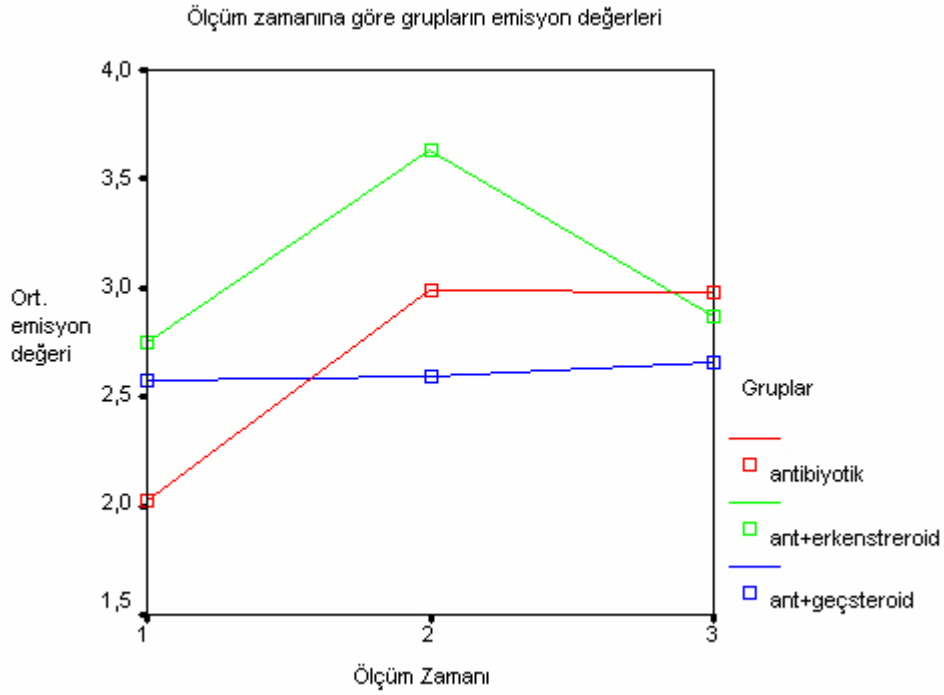
Gruplara göre üç farklı zamanda alınan ortalama ve standart sapma değerleri

**Tablo 7** ve **Grafik 1** de gösterilmiştir.

**Tablo7.** DPOAE değerlerinin frekans bantlarına göre zamansal değişimi

GRUP	KULAK	EMİSYON ÖLÇÜM LOKALİZASYONU	ORTALAMA/Standart Sapma		
			18. saat	7. gün	28. gün
1	Sağ	1000 Hz	1.15/ 1.28	.86/ 1.12	.97/ .97
		1500 Hz	.92/ .91	1.24/ 1.41	1.55/ 1.48
		2000 Hz	.87/ 1.12	1.94/ 1.82	2.07/ 1.35
		3000 Hz	1.00/ 1.14	2.87/ 1.78	2.36/ 1.76
		4000 Hz	1.57/ 1.41	3.44/ 2.20	2.24/ 2.06
		6000 Hz	3.12/1.55	4.49/ 2.35	4.17/ 1.66
		8000 Hz	4.19/ 1.25	5.25/ 1.37	5.06/ 1.45
1	Sol	1000 Hz	1.12/ 1.20	.48/ .89	1.28/ 1.12
		1500 Hz	1.45/ 1.18	1.09/ 1.19	1.24/ 1.25
		2000 Hz	.91/ .94	1.95/ 1.55	2.37/ 1.65
		3000 Hz	1.26/ 1.44	3.25/ 2.13	3.46/ 1.88
		4000 Hz	2.04/ 1.62	3.93/ 2.12	4.00/ 1.83
		6000 Hz	4.09/ 1.68	5.21/ 1.91	5.28/ 1.38
		8000 Hz	4.61/ 1.56	5.71/ 1.21	5.61/ 1.10
2	Sağ	1000 Hz	1.06/ 1.03	.74/ 1.26	1.40/ 1.25
		1500 Hz	1.24/ 1.39	1.29/ 1.25	.24/ .51
		2000 Hz	1.06/ .98	2.49/ 1.51	1.45/ 1.19
		3000 Hz	2.87/ 1.67	3.50/ 2.05	2.20/ 1.83
		4000 Hz	4.05/ 1.64	4.53/ 1.18	4.34/ 1.42
		6000 Hz	5.11/ 1.19	5.69/ 1.24	5.14/ 1.40
		8000 Hz	5.49/ 1.27	6.08/ .83	5.98/ 1.02
2	Sol	1000 Hz	.98/ .77	1.32/ 1.12	1.46/ 1.12
		1500 Hz	1.11/ .85	1.47/ 1.49	1.07/ .97
		2000 Hz	1.72/ .88	3.21/ 1.68	.96/ .65
		3000 Hz	1.98/ 2.10	4.08/ 2.26	2.56/ 1.56
		4000 Hz	2.76/ 1.77	4.33/ 2.05	3.51/ 1.62
		6000 Hz	3.98/ 2.45	5.82/ 1.33	4.06/ 2.53
		8000 Hz	5.06/ 1.23	6.28/ .85	5.70/ 1.10
3	Sağ	1000 Hz	.85/ 1.27	1.17/ 1.30	1.23/ 1.09
		1500 Hz	1.24/1.02	.78/ 1.04	1.12/ 1.25
		2000 Hz	1.56/ 1.02	1.59/ 1.17	1.61/ 1.24
		3000 Hz	2.13/ 1.95	2.84/ 1.69	1.63/ 1.83
		4000 Hz	3.05/ 1.68	3.91/ 1.63	2.88/ 2.20
		6000 Hz	3.97/ 2.20	3.83/ 2.49	4.36/ 2.02
		8000 Hz	4.50/ 2.13	4.77/ 1.97	5.37/ 1.51
3	Sol	1000 Hz	.87/ 1.42	.57/ 1.03	.97/ 1.04
		1500 Hz	1.19/ 1.03	1.72/ 1.57	1.15/ 1.21
		2000 Hz	1.66/ 1.53	1.08/ 1.60	1.65/ 1.36
		3000 Hz	2.58/ 1.53	2.29/ 1.70	1.91/ 1.92
		4000 Hz	3.14/ 2.26	2.88/ 2.16	3.20/ 2.22
		6000 Hz	4.29/ 2.46	4.43/ 1.87	4.33/ 2.37
		8000 Hz	4.90/ 2.13	4.43/ 2.55	5.37/ 1.63

## Grafik1.

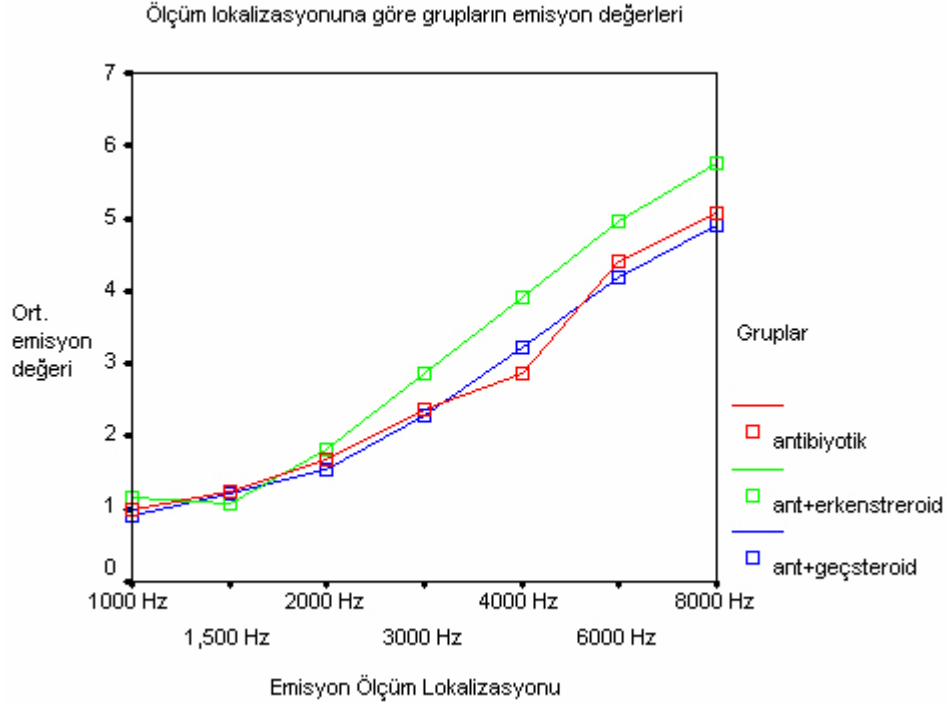


Her üç ölçüm zamanının emisyon değerleri üzerindeki temel etkisi anlamlı bulunmuştur ( $F=16,318$ ;  $p=0,000$ ). Farklılığın hangi zamanda kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni testi uygulanmıştır. Buna göre birinci ve ikinci ölçüm zamanı ( $q=-.62$ ;  $p=0,000$ ); birinci ve üçüncü ölçüm zamanı ( $q=-.384$ ;  $p=0,000$ ); ikinci ve üçüncü ölçüm zamanı ( $q=.236$ ;  $p=0,027$ ) arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Uygulanan her üç tedavi yöntemine bağlı olarak farklı zamanlarda alınan emisyon değerlerinde de anlamlı farklılık olmaktadır ( $F=11,268$ ;  $p=0,000$ ). Uygulanan tedavi türüne bağlı olarak tedavinin seyrinde anlamlı bir değişme olmuştur. 1.ölçüm zamanında antibiyotik grubu ortalaması: 2.02; antibiyotik +erken steroid grubu ortalaması; 2.75, antibiyotik.+geç steroid grubu ortalaması; 2.57, 2. ölçüm zamanında antibiyotik grubu ortalaması: 2.98; antibiyotik +erken steroid grubu ortalaması; 3.63, antibiyotik +geç steroid grubu ortalaması; 2.59, 3. ölçüm zamanında antibiyotik grubu ortalaması: 2.98; antibiyotik +erken steroid grubu ortalaması; 2.86, antibiyotik +geç steroid grubu ortalaması; 2.66 olarak elde edilmiştir.

Emisyon ölçüm lokalizasyonlarına göre her üç grubun emisyon değerleri **Grafik 2** de, gruplara göre sağ ve sol kulakların emisyon değerleri **Grafik 3** de gösterilmiştir.

**Grafik 2.**

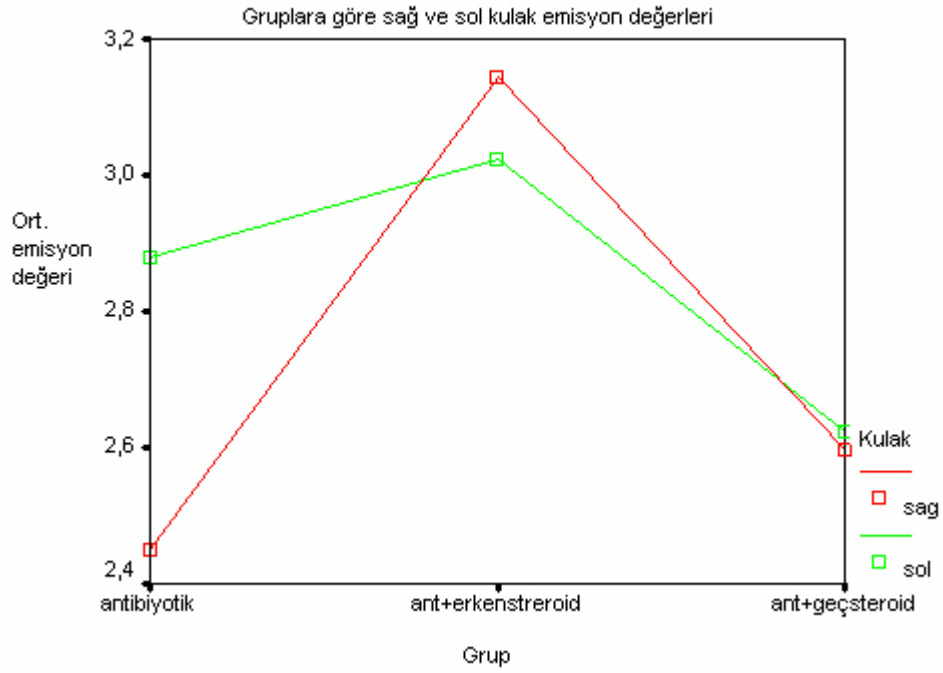


Ölçüm lokalizasyonlarının DPOAE değerleri üzerindeki temel etkisi anlamlı bulunmuştur (F: 177,560; p: 0.000). Ölçümün alındığı lokalizasyona bağlı olarak emisyon değerleri değişmektedir. Bu farklılığın hangi lokalizasyondan kaynaklandığını belirlemek için bir çoklu karşılaştırma analizi olan Tukey testi uygulanmıştır. Buna göre 1000 Hz ve 1500 Hz arasında ( $q = -.188$ ;  $p = 0,918$ ) ile 1500 Hz ve 2000 Hz arasında ( $q = -.488$ ;  $p = 0,052$ ) anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Diğer tüm lokalizasyonların ölçüm değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ).

Tedavi yöntemleri ve ölçüm alınan lokalizasyonların DPOAE değerleri üzerindeki ortak etkisi anlamlı bulunmamıştır (F= 1,189; p=0,287). Benzer şekilde tedavinin zamanları ile ölçüm alınan lokalizasyonların DPOAE değerleri üzerindeki ortak etkisi de anlamlı bulunmamıştır (F= 1,282; p=0,264).



**Grafik 3.**



Sağ ve sol kulaklardan alınan DPOAE değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $F= 1,415$ ;  $p=0,235$ ). Buna karşılık uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı olarak sağ ve sol kulaklardan alınan DPOAE değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ( $F: 3,755$ ;  $p: 0,024$ ). Emisyon ortamala değerleri antibiyotik tedavi grubu için sağ kulak; 2.48, sol kulak; 2.90, antibiyotik +erken dönem steroid tedavi grubu için sağ kulak; 3.17, sol kulak; 3.01, antibiyotik + geç dönem steroid tedavi grubu için sağ kulak; 2.58; sol kulak; 2.62 olarak elde edilmiştir.

## TARTIŞMA

Bakteriyel menenjitin neden olduğu sensörinöral işitme kaybı genellikle hastalığın erken dönemlerinde ve özellikle de ilk 48 saatte ortaya çıkmaktadır. İşitme kaybının daha semptomlar ortaya çıkmadan önce bakteriyemi döneminde olabileceği vurgulanmıştır.<sup>19,30,60,61</sup> Wiedermann ve arkadaşlarının H. influenzae tip B menenjitli 114 ratta yaptığı çalışmada inflamasyonun inokülasyondan 48 saat sonra maksimum olduğu ve 96-144 saat boyunca giderek azaldığı belirtilmiştir.<sup>62</sup> Bu nedenle çalışmamızda steroidi 18. saat (erken), 4. gün (geç) olarak uyguladığımız gruplar oluşturulmuştur.

Bakteriyel menenjit sonrası işitme kaybı sekelinin %5-35 oranında değiştiği bildirilmiştir.<sup>1,2,63</sup> Pek çok çalışmada bu oran %15-20 arasında değişmektedir.<sup>30</sup> Nadol (1978) 110 vakalık bakteriyel menenjit serisinde işitme kaybı oranının %20-23, Özdamar ve arkadaşları (1983) 60 vakalık bakteriyel menenjit serisinde %33 oranında işitme kaybı sekel oranı bildirmişlerdir.<sup>27,19</sup> Çalışmamızda 40 rattan 28. günde elde ettiğimiz ABR sonuçlarında sağ kulakların %15'i, sol kulakların ise %20'sinde işitme kaybı oluşmuştur. Bu bulguların bakteriyel menenjit sonrası işitme kaybı insidansı ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Menenjit seyri sırasında ortaya çıkan işitme kayıpları bilateral (simetrik veya asimetrik) veya unilateral, total ya da parsiyel işitme kaybı şeklinde olabilir. Mevcut işitme kaybı stabil olabilir, fluktuasyon veya progresyon gösterebilir.<sup>30</sup> Genellikle görülen bilateral, simetrik ve stabil seyreden işitme kayıpları tarzındadır. Kaplan ve arkadaşları 159 meningokokkal menenjitli hastada yaptıkları çalışmalarında unilateral veya bilateral işitme kaybını 14 (%12.5) hastada tesbit etmişlerdir.<sup>64</sup>

Külahlı ve arkadaşları bakteriyel menenjitli 50 çocuğa 2.gün, 10.gün ve 2. ayda ABR testi yaparak takip etmiştir. 24 (%48) hastada normal işitme düzeyi, 12 (%24) hastada geçici, 7 (%14) hastada kalıcı hafif S/N, 5 (%10) hastada ileri bilateral S/N, 2 (%4) hastada ileri unilateral S/N işitme kaybı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>65</sup>

Çalışmamızdaki 3 farklı grubun 3 farklı zamanda yapılan ABR ölçümlerinde işitme kaybı oranının sabit olmaması, menenjit sonrası ortaya çıkan işitme kayıplarının literatürde belirtilen fluktuasyon özelliği ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür.

ABR test sonucu ortalamalarına göre işitme kaybı derecesinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, Grup 1'deki deneklerden 7 tanesinde unilateral, 4 tanesinde bilateral; Grup 2'deki deneklerden 4 tanesinde unilateral, 1 tanesinde bilateral; Grup 3'deki deneklerden 1 tanesinde unilateral, 3 tanesinde bilateral işitme kaybı tesbit edilmiştir. Bilateral ve unilateral işitme kaybı tesbit edilmesi de literatür ile uyumludur.

Klein ve arkadaşları erişkin erkek Wistar rat üzerinde yapmış oldukları deneysel oluşturulmuş pnömokok menenjitinde, infeksiyondan 2 hafta sonra yaptıkları histopatolojik incelemede spiral ganglion nöronal dansitesinin kalıcı işitme kaybının şiddetiyle korelasyon gösterdiğini ve belirgin bir şekilde düştüğünü belirtmişlerdir.<sup>66</sup> Çalışmamızda 7. günde yapılan ölçümlerde işitme düzeyleri daha iyi iken, 28. günde yapılan ölçümlerde işitme düzeylerinin daha kötü olduğu gözlenmiş ve bu sonuçların kalıcı işitme kaybına gidişle uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Bakteriyel menenjit sonucu oluşan işitme kaybı genelde koklear işitme kaybı şeklindedir.<sup>19</sup> Bu tür işitme kaybının fizyopatolojisinde menenjit seyri sırasında subaraknoid aralıktaki bakteriler ve toksinlerinin internal akustik kanal veya aquaduktus koklea yolu ile iç kulakta süperatif labirentit veya seröz labirentit yapmaları yanında iç kulak vasküler yapılarında neden oldukları vaskülit ve tromboflebit de sorumlu tutulmaktadır. Oluşan işitme kaybı genelde koklear nitelikte ve büyük oranda sekel bırakacak tarzda olmaktadır. Ancak başlangıçta hafif veya orta derecede işitme kaybı olan olguların iyileşebileceği ve iyileşmenin büyük oranda toksik labirentite bağlı olarak gelişen işitme kayıplı olgularda olduğu bildirilmiştir. Oluşan işitme kaybı zaman içerisinde fluktuasyon veya progresyon gösterebilmektedir. İlerleyici işitme kaybının kronik labirentit zemininde gelişen labirent sklerozunun neden olduğu endolenfatik hidropsa bağlı olabileceği bildirilmiştir. Literatürde işitme kaybı olmadan beyin sapı odyometrisinde latans, interpike latans, amplütüd ve dalga morfolojisinde birtakım patolojik değişikliklerin olabileceği ve bu anormalliklerin çoğu zaman reversibl oldukları pek çok yazar tarafından bildirilmiştir.<sup>30</sup> Bu geri dönüşümden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, geçici intrakraniyal basınç artımı, vaskülitler, hipoksiye bağlı perfüzyon bozuklukları ve antibiyotiklerin toksik etkisine bağlı olabileceği bildirilmiştir.<sup>33</sup>

Bakteriyel menenjite neden olan etken mikroorganizma ile işitme kaybı arasındaki ilişki bir çok araştırmada tartışılmış ve birçoğunda anlamlı ilişki saptanmıştır.

Kalıcı işitme kaybı oranı, üç ana etkenden birisi olan *S. pneumoniae*'da %30, *N. meningitidis*'te %10 ve *H. influenzae*'da ise %6 olarak bildirilmiştir.<sup>19,33</sup> Çalışmamızda işitme kaybına en yüksek oranda neden olan *S. pneumoniae*, menenjit modeli oluşturulmak amacıyla kullanılmıştır.

Menenjit tedavisine geç başlanması, işitme kaybı açısından önemli bir risk faktörüdür. Menenjitte işitme kaybının özellikle ilk günlerde ortaya çıktığı göz önüne alınırsa bu durum daha da önem kazanmaktadır.<sup>60,61</sup> Çalışmamızda 18. saatte yapılan testlerde işitme düzeyinin daha kötü olduğu tesbit edilmiştir. Steroidin erken başlandığı 2. grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında işitmenin daha iyi korunduğu ABR ve DPOAE testlerinde gösterilmiştir.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda hastalık başlangıcındaki BOS bulguları ile işitme kaybı arasındaki ilişki incelenmiştir. BOS glukoz düzeyi, protein miktarı, hücre sayısı ve basıncı gözden geçirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle infeksiyon şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilen glukozun düşmesi ve hücre sayısının artması pek çok yazar tarafından anlamlı bulunmuştur.<sup>19,27</sup> Çalışmamızda BOS'da hücre sayımı menenjit teyidi için yapılmıştır.

Literatürde risk faktörü olarak cinsiyet, prematürite, kan lökosit sayısı, hemoglobin, hipotermi, şok, otitis media vb. pek çok faktör incelenmiş ve farklı görüşler ileri sürülmekle birlikte yine de genel olarak işitme kaybı ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır.<sup>19,27,67</sup> Ancak Coimbra ve arkadaşları, infant ratlarda yaptıkları *S. pneumoniae* ile oluşturulmuş deneysel menenjitin neden olduğu işitme kaybında steroidin işitmeyi koruyucu etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Bu farklı cevabı immatür kokleada metabolik ve büyüme değişikliklerinden dolayı olabileceğini fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.<sup>68</sup> Çalışmamızda erişkin ve aynı cinsiyette ratlar kullanılarak bu farklılıklar ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Literatürde, antimikrobiyal tedavi rejimi ile işitme kaybı arasındaki ilişki incelenmiş ve genel olarak işitme kaybını önleyecek bir antimikrobiyal tedavi rejiminin olmadığı belirtilmiştir.<sup>30</sup> İşitme kaybının hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkması, işitme kaybı sekeli önleyecek bir antibiyotik rejiminin ortaya konulamaması, kişinin hastalığa karşı vermiş olduğu immun yanıtın işitme kaybı sekeli dahil diğer nörolojik sekellerin oluşmasında esas etken olduğunu savunan hipotezin güçlenmesine sebep olmuştur. Yapılan çalışmalarda bakteriyel menenjitte MSS'nde önemli hasarın

antibiyotik tedavisinin ilk birkaç saati içinde ortaya çıktığı belirtilmiştir. Ortaya çıkan bakteri yüzeyel yapı ve toksinleri önemli bir konak cevabına neden olmakta ve bu cevap sonucu ortaya çıkan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  moleküler seviyede dokuda önemli bir hasara ve inflamasyona neden olmaktadır. Hayvan deneylerinde deksametazon tedavisinin meningeal inflamasyonu ve serebral ödemi azaltıp intrakranyal basıncı düşürerek beyin hasarını önlediği gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda deksametazonun endotoksin salınımından önce uygulandığında, TNF- $\alpha$  ve IL-1 yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Deksametazon fosfolipaz aktivitesini inhibe ederek PAF (platelet activating factor) ve araşidonik asit metabolitleri oluşumunu azaltır. Bakteriyel menenjitli çocuklarda yapılan çalışmalar deksametazonun meningeal inflamasyonu azaltarak klinik bulguları düzelttiğini, işitme kaybı, nörolojik sekel ve ölümleri azalttığını göstermiştir. Bu çalışmaların büyük bir kısmında vakaların çoğunluğunu H. influenzae tip b menenjitli hastalar oluşturmaktadır. Pnömonokoksik menenjitli hastalarda deksametazon kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma deksametazonun faydalı etkilerini göstermiştir.<sup>39,40,63</sup> Lebel ve arkadaşlarının 200 infant üzerinde yaptıkları bir çalışmada işitme kaybı sekelini steroid alan grupta %1, steroid almayan grupta %14 olarak saptamış ve steroid tedavisini önermişlerdir.<sup>6</sup> Gans ve arkadaşları 301 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bakteriyel menenjitte steroidin komplikasyonları azaltmada etkili olduğunu ve erken dönemde verilmesini önermişlerdir.<sup>69</sup> Van de Beek ve arkadaşları bakteriyel menenjitte steroidin 2 ya da 4 gün verilmesi arasında menenjit komplikasyonlarını önlemede benzer etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.<sup>70</sup> Çalışmamızda steroidi antibiyotikle eşzamanlı olarak başlayıp 4 gün boyunca kullandığımız 2. grupta işitmenin daha çok korunduğu tesbit edilmiştir.

Menenjit sonrası işitme kaybının davranış testleri ile değerlendirilmesine ait 1980'li yılların başlarına kadar yapılan pek çok çalışma vardır. Sonraki yıllarda daha çok ABR kullanılmaya başlanmıştır. Brookhouser yaptığı çalışmada işitme kaybı olan 63 olgunun 13'ünde ABR ile hiç yanıt alamazken yapılan davranış testlerinde diğer frekanslarda önemli derecede işitme rezervi saptamıştır.<sup>30</sup> Postmenenjitik işitme kaybı gelişen olguların uzun dönem takibi için ABR sınırlı alanda etkili, emisyon dış tüy hücrelerinde etkili olduğundan birlikte kullanılmasının daha faydalı olacağı düşünülmüştür.

François ve arkadaşları menenjit geçiren 39 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, bu çocukların 29 tanesinde TOAE'nun normal olduğu, 10 tanesinde unilateral veya bilateral emisyon yokluğu belirtilmiştir. Bu hastalara ABR yapıldığında ise bilateral işitme kaybı 1 (%2.6) hastada, 3 (%7.7) hastada unilateral sensörinöral işitme kaybı tesbit edilmiştir.<sup>71</sup> Richardson ve arkadaşları bakteriyel menenjitli 110 vakada yaptıkları çalışmada, 7'sinde (%6.3) ABR  $\geq$  30 dB, 2'sinde sensörinöral işitme kaybı belirlenmiş, takiplerde işitmesi düzelen ya da işitmesi buzulan yeni vaka olmamıştır. Sözü edilen 7 vakada OAE 'kaldı' 'refer', 94'ünde 'geçti' 'pass' alınmıştır. Sonuç olarak OAE testinin sensitivitesinin %100, spesivitesinin %91 olduğu, işitmenin takibinde uygun ve etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>5</sup> Çalışmamızda ABR ile birlikte DPOAE kullanılmıştır.

Daya ve arkadaşları çalışmalarında, menenjitten 3 gün sonra bazı olgularda sol kulakta OAE normal, sağ kulakta anormal, 11 gün sonra her iki kulakta normal emisyonlar elde etmişlerdir. Bazı olgularda ise başlangıçta ileri derecede bir işitme kaybı mevcutken OAE'nun olmadığı görülmüş ve 12 gün sonra 110 dB'de bilateral sensorinöral işitme kaybı olduğu belirlenmiştir.<sup>72</sup> Çalışmamızda menenjit sonrası erken dönemde emisyonların daha iyi olduğu fakat geç dönemde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Genel olarak farklılığın erken steroid kullanan gruptan kaynaklandığı ve bu tedavi grubunda yer alan deneklerin emisyon değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Pnömomokkal menenjitte işitmenin korunması için steroid tedavisinin antibiyotikle eşzamanlı erken dönemde uygulandığında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Menenjitten sorumlu etken bilinmese dahi menenjitin komplikasyonlarından korunmaya yönelik steroid tedavisinin kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür. DPOAE test sonuçlarında gruplar arasında belirgin farklılık olmaması kokleadaki dış tüy hücre etkilenmesinin tüm gruplarda eşit olabileceğini göstermiştir. ABR test sonuçlarında erken steroid uygulanan grupta işitme sonuçlarının daha iyi olması menenjitin işitme sinirini daha fazla etkilediğini ve antibiyotiğe ek olarak erken dönemde uygulanan steroid tedavisinin de işitme sinirini koruduğunu düşündürmektedir. Ancak hücresel düzeydeki sonuçları görmek amacıyla elektron mikroskobu ile yapılacak ileri çalışmaların uygun olacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

1. Sağ kulaklar için Grup 1 ve Grup 3 içerisinde 28. günde ABR testinden yanıt alınamayan 6 denek (%15) mevcutken, Grup 2'de ABR testinden yanıt alınamayan denek olmamıştır.
2. Sol kulaklar için Grup 1 ve Grup 3 içerisinde 28. günde ABR testinden yanıt alınamayan 8 denek (%20) mevcutken, Grup 2'de ABR testinden yanıt alınamayan denek olmamıştır.
3. ABR sonuçlarında, Grup 1'deki deneklerden 7 tanesinde unilaterale, 4 tanesinde bilateral; Grup 2'deki deneklerden 4 tanesinde unilaterale, 1 tanesinde bilateral; Grup 3'deki deneklerden 1 tanesinde unilaterale, 3 tanesinde bilateral işitme kaybı tesbit edilmiştir.
4. Uygulanan her üç tedavi yönteminin DPOAE değerleri üzerindeki temel etkisi anlamlı bulunmuştur.
5. Ölçüm zamanlarının emisyon değerleri üzerindeki temel etkisi anlamlı bulunmuştur.
6. Ölçüm lokalizasyonlarının DPOAE değerleri üzerindeki temel etkisi anlamlı bulunmuştur.
7. Tedavi yöntemleri-ölçüm alınan lokalizasyonlar ve tedavi zamanları-ölçüm alınan lokalizasyonların DPOAE değerleri üzerindeki ortak etkisi anlamlı bulunmamıştır.
8. Sağ ve sol kulaklardan alınan DPOAE değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Buna karşılık uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı olarak sağ ve sol kulaktan alınan DPOAE değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
9. ABR ve DPOAE testleri menenjitte bağlı işitme kayıplarının monitörizasyonunda güvenle kullanılabilen objektif testler olarak değerlendirilmiştir.
10. Pnömoкокkal menenjitte işitmenin korunması için steroid tedavisinin antibiyotikle eşzamanlı uygulandığında daha etkili olduğu gösterilmiştir.
11. Hücresel düzeydeki sonuçları görmek amacıyla elektron mikroskobu ile yapılacak ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

## ÖZET

Çalışmamızda, bakteriyel menenjit sonrası işitmenin korunmasına steroid tedavisinin etkisi araştırılmıştır.

Çalışma ABR testinde 30 dB nHL'de V. dalga elde edilen toplam 40 adet Wistar cinsi rat üzerinde yapılmıştır. Ratlar 3 gruba ayrılmıştır. Tüm ratlara bakteri inokülasyonundan 18 saat sonra BOS incelemesiyle menenjit oldukları teyit edildikten sonra ceftriaxone 100 mg/kg/gün im. tedavisi 7 gün süreyle uygulanmıştır. 1. gruptaki ratlara 7 gün süreyle sadece antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. 2. gruptaki ratlara antibiyotik tedavisine ilave olarak antibiyotiğin ilk dozuyla birlikte 4 gün boyunca dexamethasone 0,5 mg/kg im. tedavisi uygulanmıştır. 3. gruptaki ratlara antibiyotik tedavisinin 4. günü başlanarak 4 gün boyunca dexamethasone 0,5 mg/kg im. tedavisi uygulanmıştır. Tüm ratlara tedavi öncesi 18. saat (1.test), 7. gün (2.test) ve 28. gün (3.test) ABR ve DPOAE testleri uygulanmıştır. Her üç grubun ABR ve DPOAE sonuçları grup içi ve gruplar arası zamana bağlı olarak ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

Sağ kulaklar için Grup 1 ve Grup 3 içerisinde 28. günde ABR testinden yanıt alınamayan 6 denek (%15), sol kulaklar için 8 denek (%20) mevcutken, Grup 2'de ABR testinden her iki kulaktan yanıt alınamayan denek olmamıştır.

ABR sonuçlarında, Grup 1'deki deneklerden 7 tanesinde unilateral, 4 tanesinde bilateral; Grup 2'deki deneklerden 4 tanesinde unilateral, 1 tanesinde bilateral; Grup 3'deki deneklerden 1 tanesinde unilateral, 3 tanesinde bilateral işitme kaybı tesbit edilmiştir.

Uygulanan tedavi yöntemleri, ölçüm zamanları ve ölçüm lokalizasyonlarının DPOAE değerleri üzerindeki etkisi anlamlı bulunmuştur.

Sağ ve sol kulaklardan alınan DPOAE değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Buna karşılık uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı olarak sağ ve sol kulaklardan alınan DPOAE değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Pnömonokokkal menenjitte işitmenin korunması için steroid tedavisinin antibiyotikle eşzamanlı uygulandığında daha etkili olduğu bulunmuştur. Ancak hücresel düzeydeki sonuçları görmek amacıyla elektron mikroskobu ile yapılacak ileri çalışmaların uygun olacağı düşünülmüştür.



## KAYNAKLAR

1. Kılıçturgay K. Menenjitler, Santral sinir sistemi infeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 869-879
2. Fortnum HM. Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1992 Sep;67:1128–1133.
3. Muş N. Bakteriyel Menenjit Geçiren Çocuklarda İşitsel Beyin Sapı Cevapları. Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Dergisi. GATA, Ankara 1994 Cilt: 2 Sayı: 1
4. Çelik O, Şerbetçioğlu MB. Otoloji ve Nörootolojide Öykü, Muayene ve Değerlendirme. In: Çelik O, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. p. 1-29.
5. Richardson MP, Williamson TJ, Reid A, et al. Otoacoustic emissions as a screening test for hearing impairment in children recovering from acute bacterial meningitis. Pediatrics. 1998 Dec;102(6):1364-8.
6. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. N Engl J Med. 1988 Oct 13;319(15):964-71.
7. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1998. p. 77-103.
8. Yanagisawa K, Lee KJ. Audiology. In: Lee KJ, editor. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5 ed. New York: Medical Examination Publishing Company; 1991. p. 25-60.
9. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Lee HA, et al., editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3 ed. Baltimore: Mosby; 1998. p. 2804-26.
10. Smith CA. Capillary areas of the membranous labyrinth. Ann Otol 1954;63:435.
11. Austin DF. Anatomy of the ear. In: Ballenger JJ, editor. Disease of the Nose, Throat, Ear, Head & Neck. 14 ed. Philadelphia: Lea and Fabiger Co; 1991. p. 922-47.
12. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. Ear Hear 1990 Apr;11(2):82-92.

13. Burschka MA, Hassan HA, Reineke T, et al. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 Jul;258(5):213-9.
14. Özgönen T. İşitme Duyusu. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Tıbbi Fizyoloji*. 9 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 663-75.
15. Lee KJ. Anatomy of the Ear. In: Lee KJ, editor. *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 5 ed. New York: Medical Examination Publishing Company; 1991. p. 1-24.
16. Morton S.:Acute bacterial meningitis. *Infectious diseases*, edited by Sherwoo L.Gorback, John G. Bartlett, Neil R. Blacklow, WB Saunders Company, 1992,169: 1160.1175
17. Behrman RE(Ed.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 14.th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, sec. 12. 15.
18. Schech WF III., Ward JI, Bland JD, et al: Bacterial Meningitis in the United States,1978 through 1981. *JAMA* 253: 1749, 1985
19. Ozdamar O, Kraus N, Stein L. Auditory brainstem responses in infants recovering from bacterial meningitis. *Audiologic evaluation. Arch Otolaryngol*. 1983 Jan;109(1):13-8.
20. Burroughs M, Cabellos C, Prasad S, et al.: Bacterial components and the pathophysiology of injury to the blood-brain barrier: does cell wall add to the effects of endotoxin in gram- negative meningitis? *J Infect Dis*. 1992 Jun;165 Suppl 1:S82-5.
21. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial menengitis: Pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Eng J Med* 1992 Sep;327: 864
22. Kaplan SL, Feigin RD. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 1978 May;92(5):758-61.
23. Ülker Ö, Yalçın I, Salman N, Uzel N.: Menenjitler, *Pediatric-1*, düzenleyen Neyzi O ve Ertuğrul T., Nobel Tıp Kitabevi, 570-578, 1989, İstanbul
24. Habir RG, Girgis NI, Yassin MW: Hearing impairment in meningococcal meningitis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1979, 11: 121-123
25. Brookhauser PE: Sensorineural hearing loss in children. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, in 2. Edition (Ed: Cummings CW), Mosby Book, 1993, 3080-3103
26. Çolak H, Akut bakteriyel menenjit ile tüberküloz menenjit olgularının klinik-laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 1987, 1: 101

27. Nadol JB Jr. Hearing loss as a sequela of meningitis. *Laryngoscope*.1978 May; 88 (5):739-55.
28. Eleveli, M., Söker, M., Uysalol, M., ve ark. :Çocukluk çağında tüberküloz menenjit: Klinik–laboratuvar bulguları ve prognoz. *İnfeksiyon Dergisi*. Ekim199, 9(4): 371-375,
29. Ulusoy S.: Tüberküloz menenjit: 43 olgunun klinik, laboratuvar, sağaltım ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 1995, 9(4):375-378
30. Brookhouser PE, Auslander MC, Meskan ME. The pattern and stability of postmeningitic hearing loss in children. *Laryngoscope*. 1988 Sep;98(9):940-8.
31. Gulya, A.T: İnfections of the labyrinth, *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, in edited by Byron J. Bailey, Lippincott Company, Philadelphia, 1993, 134: 1769-1781
32. Bilgen, V., Uluöz, Ü., Cura, O., ve ark: İşitmeyen ve konuşmayan çocuklarda ECochG'nin değeri. *Türk ORL Derneği XVI. Milli Kongre Tutanakları*, Hilal Koll. Şti., İstanbul, 1993, 106-112
33. Muş, N, Özdamar, Ö: İşitsel Beyin Sapı Yanıtları, Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları, 1996, Ankara
34. Ruth, AR, Lombert, RP.:Auditory Evoked Potentials; *Clinical Audiology, The Otolaryngologie of North America*, 1993, 24(2): 349-369
35. Odio CM, Faingezicht I, Paris M et al; The beneficial effect of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis, *N. Engl. T. Med*.1991 May;324: 1525
36. Ünal M (çev.), İşitsel Beyin Sapı Cevabı Elkitabı, 1998, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara
37. Chiappa, K.H., Glanstone. K.J., Young, R.R.: Brainstem auditory evoked responses: Studies of waveform variations in 50 normal human subject. *Arch. Neurolo*.1979,36: 81-87
38. Paludetti G, Maurizi M, Ottaviani F. Effects of stimulus repetition rate on the auditory brain stem responses (ABR). *Am J Otol*. 1983 Jan;4(3):226-34.
39. Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use? *Indian J Pediatr* 1996 Sep-Oct;63: 583-589
40. Saez–Llorens X, McCracken GH Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999 Sep; 13: 619-936

41. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978 Nov;64(5):1386-91.
42. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990 Apr;11(2):82-92.
43. Bonfils P, Avan P, Francois M, et al. Clinical significance of otoacoustic emissions: a perspective. *Ear Hear* 1990 Apr;11(2):155-8.
44. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In: Ballenger JJ, editor. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck*. Lea&Febiger; 1991. p. 948-1005.
45. Jiang ZD, Zhang Z, Wilkinson AR. Distortion product otoacoustic emissions in term infants after hypoxia-ischaemia. *Eur J Pediatr* 2005 Feb;164(2):84-7.
46. Morawski K, Telischi FF, Niemczyk K. A model of real time monitoring of the cochlear function during an induced local ischemia. *Hear Res* 2006 Feb;212(12):117-27.
47. Moulin A, Bera JC, Collet L. Distortion product otoacoustic emissions and sensorineural hearing loss. *Audiology* 1994 Nov;33(6):305-26.
48. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991 May;89(5):2027-67.
49. Hamann KF. [Special ginkgo extract in cases of vertigo : A systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations.]. *HNO* 2007 Apr;55(4):258-63.
50. Talmadge CL, Long GR, Murphy WJ, et al. New off-line method for detecting spontaneous otoacoustic emissions in human subjects. *Hear Res* 1993 Dec;71(12):170-82.
51. Penner MJ, Zhang T. Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in adults revisited. *Hear Res* 1997 Jan;103(1-2):28-34.
52. Taş A, Yağız R. Ototoksisitenin Odyolojik Monitörizasyonu. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;22(1):37-41.
53. Erdem T, Ozturan O, Miman MC, et al. Exploration of the early auditory effects of hyperlipoproteinemia and diabetes mellitus using otoacoustic emissions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003 Feb;260(2):62-6.
54. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey. *Adv Otorhinolaryngol* 1998;54:86-99.

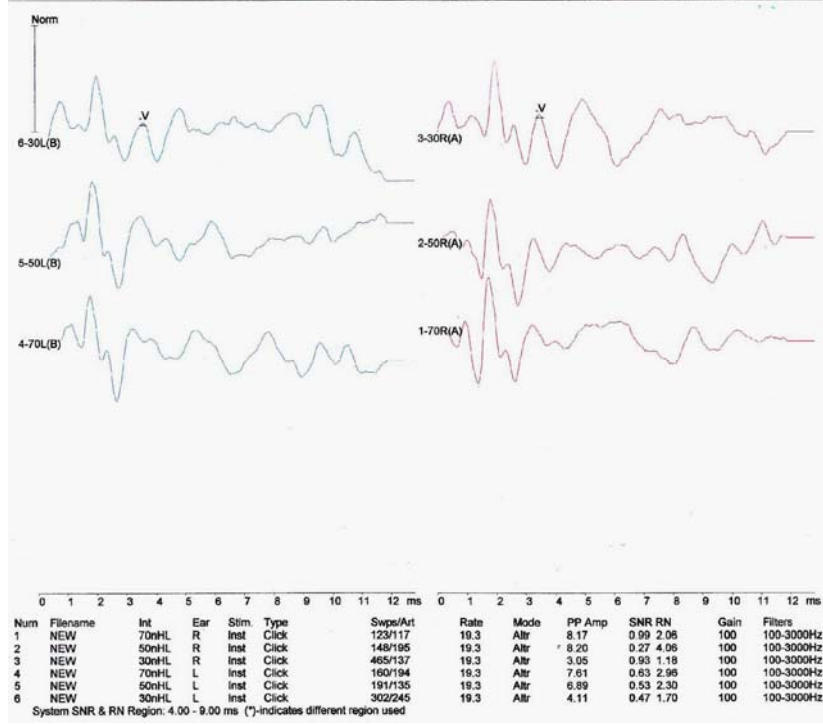
55. Ueda H, Nakata S, Hoshino M. Effects of effusion in the middle ear and perforation of the tympanic membrane on otoacoustic emissions in guinea pigs. *Hear Res* 1998 Aug;122(1-2):41-6.
56. Kim S, Frisina DR, Frisina RD. Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing. *Audiol Neurootol* 2002 Nov;7(6):348-57.
57. Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Stagner BB, et al. Distortion product emissions in humans. I. Basic properties in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1990 May;147:3-14.
58. Hall JW. Otoacoustic Emissions. In: Hall JW, editor. *Audiologist Desk Reference*. 1998. p. 237-87.
59. Brown AM. Acoustic distortion from rodent ears: a comparison of responses from rats, guinea pigs and gerbils. *Hear Res* 1987 Nov;31(1):25-37.
60. Kesser BW, Hashisaki GT, Spindel JH, et al. Time course of hearing loss in an animal model of pneumococcal meningitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 May;120:628-37.
61. Kaplan SL, Catlin FI, Weaver T, et al. Onset of hearing loss in children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 1984 May;73(5):575-8.
62. Wiedermann BL, Hawkins EP, Johnson GS, et al. Pathogenesis of labyrinthitis associated with *Haemophilus influenzae* type B meningitis in rats. *J Infect Dis* 1986 Jan;153:27-32.
63. Addison J, Kim HH, Richter CP. Cochlear preservation after meningitis: an animal model confirmation of adjunctive steroid therapy. *Laryngoscope* 2006 Feb;116:279-282.
64. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):e979-84.
65. Külahlı I, Oztürk M, Bilen C, ve ark. Evaluation of hearing loss with auditory brainstem responses in the early and late period of bacterial meningitis in children *J Laryngol Otol*. 1997 Mar;111(3):223-7
66. Klein M, Koedel U, Pfister HW, et al. Morphological correlates of acute and permanent hearing loss during experimental pneumococcal meningitis. *Brain Pathol*. 2003 Apr;13(2):123-32.
67. Dodge PR, Davis H, Feigin RD, et al. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1984 Oct;311:869-874.

68. Coimbra RS, Loquet G, Leib SL. Limited efficacy of adjuvant therapy with dexamethasone in preventing hearing loss due to experimental pneumococcal meningitis in the infant rat. *Pediatr Res*. 2007 Sep;62(3):291-4.
69. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002 Nov;347:1549–1556.
70. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003
71. François M, Laccourreye L, Huy ET, et al. Hearing impairment in infants after meningitis: detection by transient evoked otoacoustic emissions. *J Pediatr*. 1997 May;130(5):712-7.
72. Daya H, Amedofu G, Woodrow CJ, et al. Assessment of cochlear damage after pneumococcal meningitis using otoacoustic emissions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997 May-Jun;91(3):248-9.
73. Çakıl B. Deneysel olarak oluşturulan cisplatin ototoksitesini önlemede ginkgo biloba ekstresinin etkinliğinin DPOAE testi ile araştırılması uzmanlık tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı. 2007. Samsun
74. Zak O, Sande MA, Adult Rat Model of Meningitis, Bacterial Infection Models, In: *Handbook of Animal Models of Infection*, USA, Academic Press; 1999. p. 627-631
75. Morrison E. *Introduction to SPSS*, Washington USA, Center for social comp.& research, University of Washington; 1999
76. Gupta V. *SPSS for beginners*, VJ books inc. USA; 1999

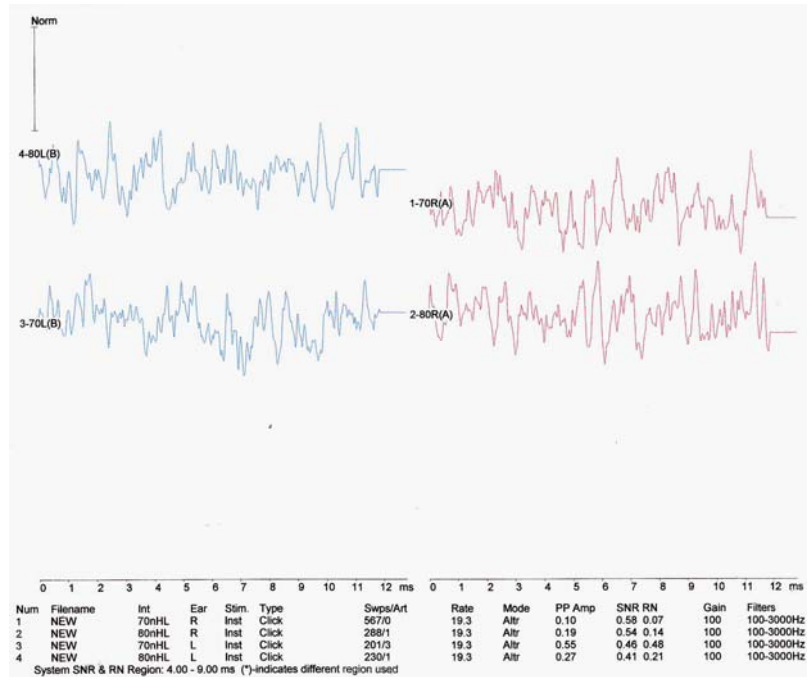
## EKLER

### Ek 1. Rat ABR ölçümlerinde farklı şiddet ve seviyelerde elde edilen dalga morfolojileri

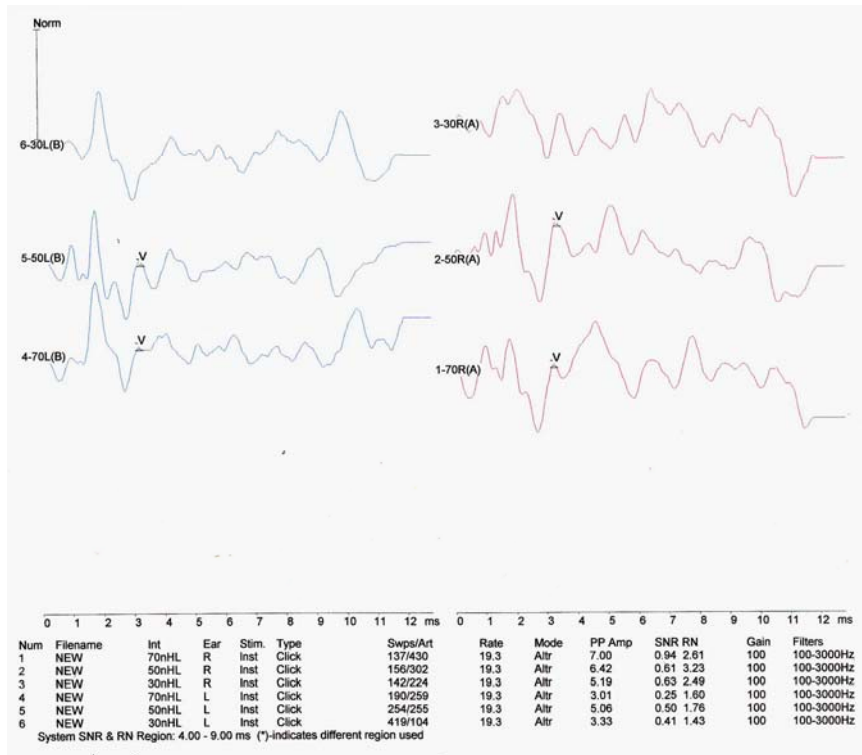
A



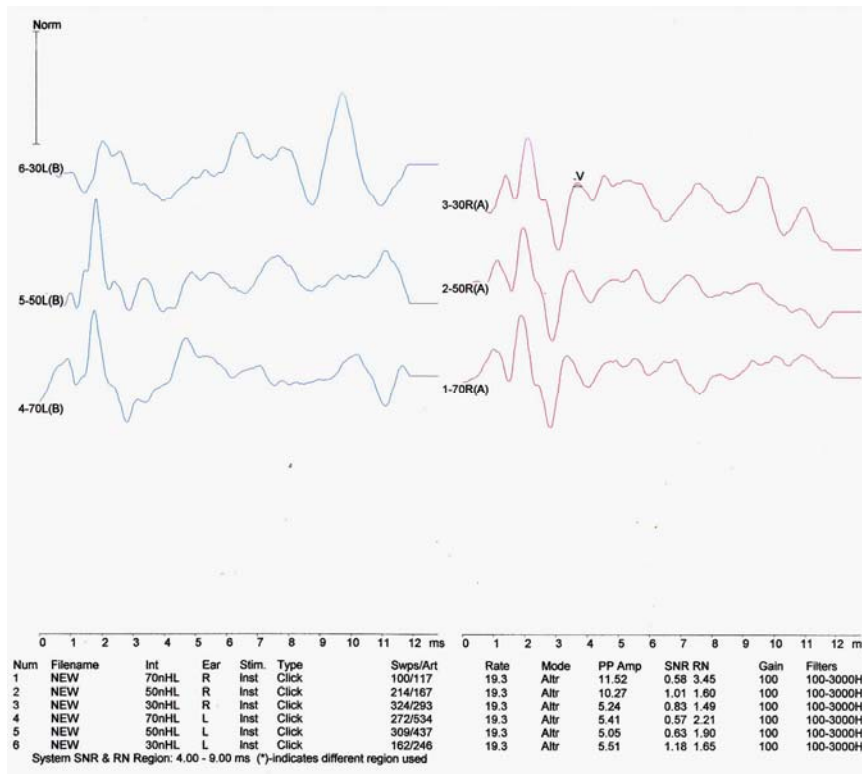
B



C



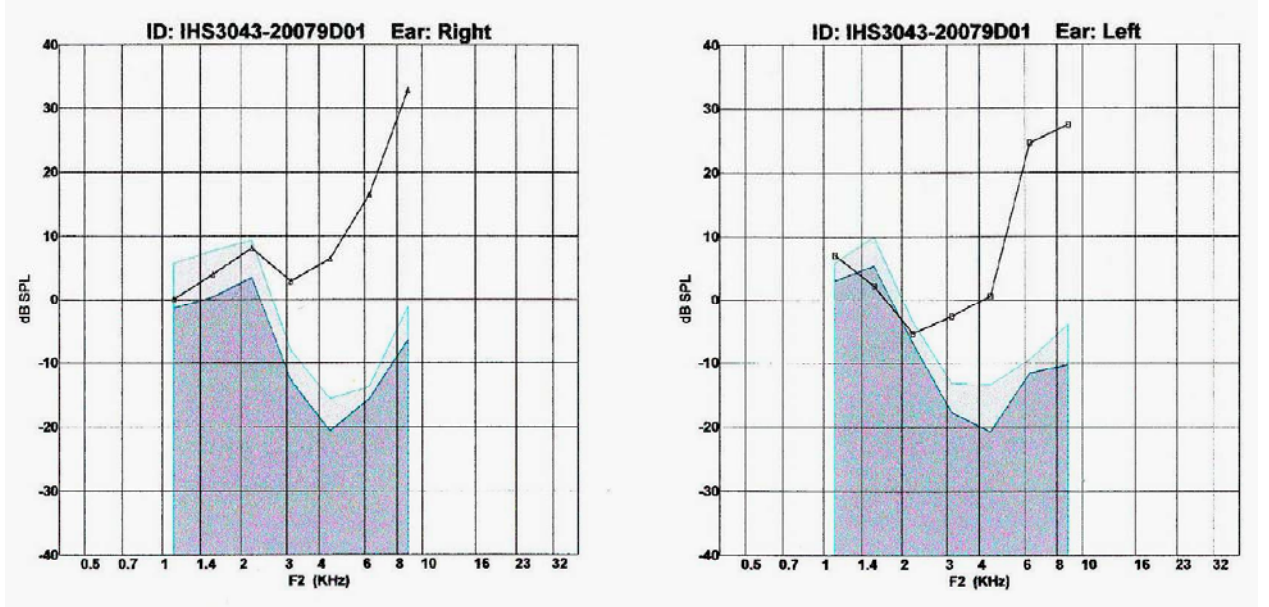
D





## Ek 2. Rat DPOAE ölçümlerinde elde edilen emisyon bulgularının grafik görüntüsü

### A



### B

