



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE REKOMBİNANT TSH  
VEYA TİROİD HORMON REPLASMANININ KESİLMESİ İLE  
OLUŞTURULAN HİPOTİROİD DÖNEMDE İŞİTMENİN ODYOMETRİK  
TESTLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Mehtap DOĞAN**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS**  
**2016**



**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE REKOMBİNANT TSH  
VEYA TİROİD HORMON REPLASMANININ KESİLMESİ İLE  
OLUŞTURULAN HİPOTİROİD DÖNEMDE İŞİTMENİN ODYOMETRİK  
TESTLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Mehtap DOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**Doç. Dr. Emine Elif ALTUNTAŞ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2016**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi  
Senatosu'nun 18.03.2014 tarih ve 2014-03/22 sayılı kararı ile kabul edilerek  
yürürlüğe girmiştir.

## ONAY SAYFASI

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda  
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN:**

**ÜYE :**

**ÜYE :**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../.../2016

**Prof. Dr. Okay BULUT**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, hiç bir konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Doç.Dr. Emine Elif ALTUNTAŞ'a tezimin yapım aşamasında bana yardımcı olan ve bu konuda emeğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Zekiye ÖZKAN HASBEK'e uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde önemli katkıları olan, her zaman deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım, Doç. Dr. İsmail Önder UYSAL, Doç. Dr. Salim YÜCE, Yrd. Doç. Dr. Mansur DOĞAN, Yrd Doç. Dr. Kasım DURMUŞ'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizde yıllardır omuz omuza birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım kliniğimizin değerli hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında benden hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Bu çalışmada diferansiye tiroid kanserlerinde rekombinant TSH verilerek veya tiroid hormon replasman tedavisi kesilmesi ile oluşturulan hipotiroid dönemlerde, yüksek frekans odyometri ve otoakustik emision ile işitmelerinde meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi ve işitme kaybı tespit edilir ise olgularda işitme kaybının kohlear–retrokohlear ayrımının yapılması amaçlanmıştır.

Ocak – Aralık 2014 tarihleri arasında Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'na daha önce diferansiye tiroid kanseri sebebi ile opere olmuş ve yüksek doz I-131 ile ablasyon tedavisi almış olan, ablasyon sonrası 10-12. ayda tüm vücut tarama sintigrafi için başvuran 55 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular dört gruba ayrıldı (Hormon replasman tedavisi kesilmeden rekombinant TSH verilenler, hormon replasman tedavisi 4-6 hafta kesilerek hipotiroidi oluşturulanlar ve her iki grubun ötiroid dönemleri). Çalışmaya dahil edilen olguların tümüne ötiroid ve hipotiroid dönemde olmak üzere toplam iki kez yüksek frekans odyometri ve otoakustik emision testleri ile işitme ölçümleri yapıldı.

Bu çalışmada rekombinant TSH alan hastaların hipotiroidi döneminde işitmelerinde değişiklik görülmezken, hormon replasman tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilen hastalarda düşük frekanslarda hafif düzeyde sensörinöral işitme kaybı saptandı. Hastaların tarama sintigrafileri sonrasındaki ötiroid dönemde ise rekombinant TSH alan hastalarda ve hormon replasman tedavisi kesilen hastalarda işitme kaybı saptanmadı.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, hormon replasman tedavisi kesilerek uzun süre hipotiroidi gelişen hastalarda işitme kaybı gelişebileceğini ancak hastalara rekombinant TSH kullanılarak oluşturulan hipotiroidi döneminde işitmenin normal değerlerde kaldığını göstermiştir.

Sonuç olarak literatürde yer alan pek çok çalışmada da dikkat çekildiği gibi hipotiroidi ve işitme kaybı arasında bir ilişki olabileceği bizim çalışmamızda desteklenmiştir. Ancak bu çalışmada elde edilen sonuç bize

rekombinant TSH kullanımının, hastalarda hipotiroidiye bağlı metabolik etkilere sebep olmadığı gibi işitme kaybına da neden olmayabileceğini göstermiş olmakla birlikte bu konuda çok merkezli daha fazla olguyu kapsayan ve işitmenin değerlendirilmesinde elektrofizyolojik testlerin de kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

**Anahtar sözcükler:** Hipotiroidizm, ötiroidizm, rekombinant TSH, hormon replasman tedavisi, odyometri, OAE, işitme kaybı



## ABSTRACT

In this study, it was aimed to assess changes in hearing at audiometry and otoacoustic emission tests during hypothyroid periods induced by recombinant TSH administration or withdrawal of thyroid hormone replacement in patients with differentiated thyroid cancer and to make discrimination between cochlear or retro-cochlear hearing losses if hearing loss was detected.

The study included 55 patients, who previously underwent surgery and high-dose I-131 ablation therapy due to differentiated thyroid cancer and presented to Nuclear Medicine Department for whole-body scintigraphy on the months 10-12 after ablation between January, 2014 and December, 2014. The patients were assigned into 4 groups as follows: the patients received recombinant TSH without withdrawal of hormone replacement therapy, those in who hypothyroidism was induced by withdrawal of hormone replacement therapy over 4-6 weeks, and euthyroid periods of above-mentioned groups. Hearing was tested twice in all case one being at euthyroid and the other being at hypothyroid period by using high-frequency audiometry and otoacoustic emission tests.

In this study, no alteration was detected in hearing during hypothyroid period in patients receiving recombinant TSH while mild sensorineural hearing loss at lower frequencies was detected in patients in whom hormone replacement therapy was withdrawn over 4-6 weeks. No hearing loss was detected during euthyroid period at scintigraphic evaluations in patients receiving recombinant TSH and in those in whom hormone replacement therapy was withdrawn.

These results demonstrated that hearing loss may develop in patients in whom hypothyroidism is developed due to prolonged withdrawal of hormone replacement but hearing results remain within normal range in hypothyroid period induced by recombinant TSH.

In conclusion, as emphasized by several studies in the literature, our study also supports a potential relationship between hypothyroidism and hearing loss. However, although this result showed that recombinant TSH use might not cause



hypothyroidism-related metabolic effects as well as hearing loss, we think that there is a need for further multi-center studies with larger sample size using electrophysiological test for hearing evaluation

**Key words:** Hypothyroidism, otiroidizm, recombinant TSH, hormone replacement therapy, audiometry, OAE, hearing loss,



## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>SİMGE ve KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tiroid Bezi .....	3
2.2. Tiroid Fonksiyon Testleri .....	3
2.3. Diferansiye Tiroid Karsinomları .....	4
2.3.1 Diferansiye tiroid karsinomları .....	4
2.3.2. Papiller Karsinom .....	6
2.3.3. Folliküler Karsinom .....	6
2.3.4. Hürthle Hücreli Karsinom.....	7
2.3.5. Medüller Karsinom .....	7
2.3.6. Anaplastik Karsinom .....	7
2.4. Diferansiye Tiroid Karsinomlarında İzlem.....	7
2.4.1.TSH Supresyonu .....	7
2.4.2. Takipte I-131 Tarama .....	8
2.4.3. Diferansiye Tiroid Kanseri hastalarının takibinde yapılan tüm vücut tarama sintigrafisi sırasında rekombinant TSH kullanımı.....	8
2.5. İşitme Fizyolojisi .....	9
2.6. İşitme Testleri .....	10

2.6.1. Odyometri .....	10
2.6.2. Otoakustik Emisyon (OAE).....	11
2.6.3. Hipotiroidinin İşitme Üzerine Etkisi.....	12
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>13</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>16</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>24</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>32</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>41</b>

## TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Grup rh-TSH ve Grup THR'deki olguların hipotiroidi dönemlerindeki tiroid hormon düzeyi ve TSH düzeyindeki değişikliklerin karşılaştırılması.....	16
<b>Tablo 2:</b> Grup rh-TSH, Grup THR, Grup rh TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT sağ ve sol kulak hava yolu saf ses işitme eşik ortalamaları .....	16
<b>Tablo 3:</b> Grup rh TSH ve Grup rh TSH-ÖT saf ses işitme eşik ortalamaları karşılaştırılması .....	17
<b>Tablo 4:</b> Grup TRH ve Grup TRH-ÖT saf ses işitme eşik ortalamaları karşılaştırılması .....	18
<b>Tablo 5:</b> Grup rh-TSH ve Grup TRH'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri.....	18
<b>Tablo 6:</b> Grup rh-TSH ve Grup TRH'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri.....	19
<b>Tablo 7:</b> Grup rh-TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri .....	20
<b>Tablo 8:</b> Grup rh-TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri .....	20
<b>Tablo 9:</b> Grup rh-TSH ve Grup rh TSH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri .....	21
<b>Tablo 10:</b> Grup rh-TSH ve Grup rh TSH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri .....	21
<b>Tablo 11:</b> Grup TRH ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri.....	22
<b>Tablo 12:</b> Grup TRH ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri.....	23

**SİMGE VE KISALTMALAR**

- T<sub>3</sub>** : Tri-iodotironin
- T<sub>4</sub>** : Tetraiodotironin
- fT<sub>3</sub>** : Serbest T<sub>3</sub>
- fT<sub>4</sub>** : Serbest T<sub>4</sub>
- TSH** : Tiroid stimulan hormon
- TRH** : Tirotrop serbestleştirici hormon
- Tg** : Tiroglobulin
- rh-TSH**: Rekombinant TSH
- THR** : Tiroid hormon replasmanı
- dB** : Desibel
- Hz** : Hertz
- SS** : Standart sapma
- ABR** : İşitsel beyin sapı cevapları
- OAE** : Otoakustik emisyon
- HYE** : Hava yolu eşiği
- SSO** : Saf ses ortalaması
- DKY** : Dış kulak yolu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi tirozinin iyodin türevleri olan tri-iodotironin ( $T_3$ ) ve tetraiodotironin veya tiroksin ( $T_4$ ) olmak üzere iki hormon üretir. Tiroidden  $T_3$  ve  $T_4$  sekresyonu anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı  $T_3$  ve  $T_4$  salınımını uyarırken, kandaki  $T_3$  ve  $T_4$  artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder.

Primer tedavisi total tiroidektomi olan diferansiye tiroid kanserlerinde, tiroidektomi sonrası yüksek doz I-131 (radyoaktif iyot -RAİ) ile yapılan ablasyon ile de tiroidin kalan dokusu tamamen ortadan kaldırılır. Cerrahi ve radyoaktif tedavinin ardından ömür boyu tiroid hormonu ile TSH supresyon tedavisi (tiroid hormon replasman tedavisi) kabul edilen yöntemdir. TSH malign ve normal tiroid folikül hücrelerinin büyüme, fonksiyon ve iyodu tutma kabiliyetini sitümüle eden hormondur. Tiroid hormon replasmanı (THR) hastayı ötiroid hale getirirken, diferansiye tiroid kanser odaklarının büyümesine neden olan TSH' da baskılar. Tiroid kanserlerinin tedavi sonrası takibi serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinin ölçümleri ve boyun US ile belirli dönemlerde uygulanan düşük doz I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi ile yapılmaktadır. İlk I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi yüksek doz I-131 ile ablasyon/terapi sonrası 8-12. aylarda yapılmaktadır. Sintigrafik tarama öncesi dönemde I-131 tutulumunu sağlamak ve artırmak için belirli bir hasta hazırlığı yapmak gerekmektedir. I-131 tutulumunu artırmanın en iyi yöntemi serum TSH düzeyini yükseltmektir ( $>30\mu\text{U/ml}$ ). Bunu sağlamak için rutinde iyot tutulumuna engel olabilecek yiyecek, içecek ve ilaç kullanımlarının kısıtlanmasının yanı sıra, TSH düzeyini, dolayısı ile I-131 tutulumunu artırmak için THR tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilir ya da rekombinant TSH (rh-TSH) uygulaması yapılır. Bu uygulama ile hem tüm vücut tarama sintigrafisinin hem de önemli bir tümör belirteci olan Tg ölçümünün sensitivitesi artırılmış olur (1).

I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi THR tedavisi kesilerek yapılan hastalarda tarama öncesi TSH sitümülasyonu, THR tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilerek yapılır. Ancak hastalarda bu hipotiroidik dönemde depresyon,

unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, yorgunluk, saçlarda ve ciltte kuruluk, yüz ve gözlerde şişme, soğuğa tahammülsüzlük, kilo artışı, kabızlık, menstürel siklusa ait belirtilerde artış gibi semptomlar görülebilir. Rutinde bu semptomları tolere edemeyen, 4-6 hafta gibi uzun dönem gibi tiroid hormon tedavisini riskli olabileceği (metastazı olan/olduğundan şüphelenilen ya da ciddi kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık, diabetes mellitus, psikotik bozukluklar gibi) hastalarda rh-TSH kullanılmaktadır (2).

Rekombinat TSH kısa yarı ömrü sebebi ile iyi tolere edilir. Hafif bulantı, baş ağrısı, halsizlik gibi yan etkileri olabilir. Yapılan çalışmalar TSH'ın sitümüle edilmesinde THR tedavisinin kesilmesi ve rh-TSH kullanımı arasında fark olmadığı şeklindedir (3).

Litaratürde yer alan hipotiroidi hastalarının işitmesinin değerlendirildiği çalışmalarda kohlear-retrokohear işitme kaybı tespit edilmiş olup; bu çalışmalarda işitme düzeyi püre tone odyometri ve ABR ile değerlendirilmiştir (4-7). Psaltakos ve arkadaşları (7) 52 tiroid karsinomu nedeni ile total tiroidektomi yapılan olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında akut hipotiroidinin kohlear fonksiyon üzerine etkisini pure tone odyometri, timpanometri ve transient evoked otoakustik emission ile araştırmışlardır. Bu çalışmalarında pure tone odyometride olguların tümünde postoperatif dönemde işitme eşiklerinde anlamlı bir yükselme olduğu, timpanometri sonuçlarında belirgin bir değişikliğin olmadığı ve otoakustik emission cevap oranlarında ise kontrol grubundaki sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında belirgin düşme olduğunu tespit etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda akut hipotiroidinin işitme eşiklerinde yükselmeye ve kohleada subklinik olarak hasara neden olabileceğine dikkat çekmişlerdir (7).

Psaltakos ve arkadaşlarının (7) çalışmasından yola çıkarak bu çalışmamızda diferansiye tiroid kanseri nedeni ile opere edilen ve rh-TSH ya da tiroid hormon replasman tedavisinin kesilmesi ile akut ya da aşamalı olarak hipotiroidi oluşturulan olgularda; hipotiroidinin işitme fonksiyonu üzerine olan etkisini yüksek frekans odyometri, otoakustik emission ve timpanometri testleri ile karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi, larenks ve trakeanın birleşim yerinin anterior ve lateralinde, tiroid kartilajın hemen önünde, strep kasların arkasında yerleşir. Bir istmus tarafından, krikoid kıkırdak hizasında birleştirilen iki lateral lobdan meydana gelen bezin ağırlığı yetişkin bir insanda yaklaşık 10-20 gr kadardır. Mikroskopik olarak tiroid, kolloid içeren birkaç follikül ve onu çevreleyen tek kat tiroid epitelinden meydana gelmiştir. Follikül hücreleri, kolloid olarak depolanan, tiroglobulin sentezler. T4 (Tiroksin) ve T3 (Triiyodotironin)'ün biyosentezi, tiroglobulin içinde tiroksin moleküllerinin iyodinasyonu ile oluşur. Foliküller arası bağ dokusu içerisinde nöroektoderm kökenli C hücreleri bulunur ve bu hücreler kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin hormonunu salgılar (8, 9).

### 2.2. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (10). Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T<sub>3</sub> ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. Sensitive TSH (sTSH) ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

**sTSH (Duyarlı TSH, sensitive TSH):** Normal bireylerde TSH düzeyi ortalama 0,5-5  $\mu$ U/L'dir. sTSH primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizmin tanısında, tiroid hormon replasman ve süpresyon tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir (11-13).

**Total T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>, Total Tiroksin):** TT<sub>4</sub> düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır (11).



**Serbest Tiroksin (sT<sub>4</sub>):** Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T<sub>3</sub>'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feedback etkisini oluşturur. Klinik hiper ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm sT<sub>4</sub> testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır (11,12).

**Total T<sub>3</sub> (TT<sub>3</sub>):** TT<sub>3</sub>, proteine bağlı ve serbest T<sub>3</sub>'den oluşur. T<sub>3</sub> de en çok tiroksin bağlayan globuline bağlanır. Ancak tiroksin bağlayan globulin düzeyindeki değişiklikler TT<sub>3</sub> değerlerinin de değişmesine neden olacağından T<sub>3</sub> replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir (11,12).

**Serbest Triiyodotironin (sT<sub>3</sub>):** sT<sub>3</sub>'de tiroksin bağlayan globuline bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemel sT<sub>3</sub> değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir (11).

### **2.3. Diferansiye Tiroid Karsinomları**

#### **2.3.1 Diferansiye tiroid karsinomları**

Tiroid karsinomlarının %70-80'ini papiller karsinomlar oluşturur. Kalanların çoğunluğu foliküler karsinom, daha azı ise medüller veya anaplastik kanserlerden oluşur (13). İyi diferansiye tiroid kanserinde RAİ kullanımı uzun zamandır kullanılan, efektif, yan etkileri az ve kolay uygulanan bir tedavi yöntemidir. Ancak, her tedavi kararından önce hastaya özel değerlendirme yapılmalı, en uygun doz seçilmelidir. Çünkü DTK hastalarında alternatif bit tedavi yöntemi şu anki bilgilerimiz ışığında bulunmamaktadır.

Medüller kanserde RAİ tedavisinin sınırlı yeri vardır. Anaplastik kanserlerde ise RAİ tedavisi uygulanmamaktadır. Papiller ve foliküler karsinoma iyot alımı göstermesi nedeniyle RAİ uygulaması yapılabilir. Tedavi rezidü tiroid dokusunun ablasyonu veya lokal ya da uzak metastazın tedavisi amacıyla yapılır. Ablasyon, postoperatif rezidü tiroid dokusunun yok edilmesi için yapılır. Tedavi ve hastanın takibinde bazı avantajlar sağlar. Tiroid kanseri sıklıkla multifokal olduğundan rezidü dokudaki okkült malign odaklar RAİ ile yok

edilebilir. Tüm fonksiyonel dokunun yok edilmesi ile takipte ve rekürrens araştırmasında Tg düzeyi duyarlı bir yöntem olarak kullanılabilir. Tiroid dokusunun iyot alımı iyi diferansiye de olsa tiroid kanserinden fazla olacağından rezidü dokunun olması verilen iyotun daha çok normal hücreler tarafından yakalanmasına neden olur. Bu nedenle rezidü tiroid dokusu varlığı I-131 tarama çalışmasının duyarlılığını ve gelecekte olası metastaz durumunda tedavinin etkinliğini azaltıcı faktördür. Ablasyon için tiroidektomi sonrası kalan rezidü dokunun iki gramı geçmemesi gerekir (14). Rezidü dokunun fazlalığı radyasyon tiroiditi semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Ablasyon için tiroidektomiden en erken 3 hafta sonra TSH düzeyinin 30  $\mu$ IU/mL düzeyine ulaştığı gösterilmeli veya rh-TSH ile stimulus yapılarak I-131 uygulanmalıdır (15). RAI tedavisi öncesi tiroid hormon replasman tedavisi yapılmamalı veya I-131 uygulamasından iki hafta önce kesilmek üzere triiyodotironin (LT3) preparatı kullanılmalıdır. Rezidü tiroid doku ablasyonu için 30-100 mCi I-131 kullanılabilir (16). Ancak rezidü mikroskopik hastalık ya da agresif tümör varyantlarında doz, 100-200 mCi olmalıdır (16).

RAI tedavisinden sonra doza bağımlı ve erken dönemde görülen yan etkiler oluşabilir. Bunların bazıları baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi birkaç saat içinde başlayan ve 2-3 günde düzelen semptomlardır. I-131, fizyolojik olarak tükürük bezlerinde akümüle olduğundan % 30 insidansla sialadenit ve yüksek dozlarda nadiren oluşan ağız kuruluğu; geçici tat ve koku bozuklukları oluşabilir (15). Tedavi sonrası bol su alımı ve tükürük sekresyonunu artırıcı girişimler yan etkileri azaltabilir. Miyelosüpresyon ve buna bağlı pansitopeni 200 cGy üzerinde kemik iliği dozları alındığında ortaya çıkar. RAI dozu 150-200 mCi düzeyini aşınca geçici miyelosüpresyon görülebilir (17). Miyelosüpresyon insidansı kemik metastazları olduğunda ve yüksek kümülatif I-131 dozları alındığında artar. Doğurganlık çağındaki kadın hastaların RAI tedavisi sonrası 6-12 ay, erkek hastaların ise sperm kalitesindeki geçici azalma nedeniyle dört ay kontrasepsiyon uygulaması önerilmektedir (18). Kadınlarda 600 mCi'yi aşan kümülatif dozlar fertilitede azalmaya neden olabilir (17). Hamilelik ve laktasyon dönemlerinde RAI uygulaması kontrendikedir (15, 16). Beyin metastazı olanlarda tedaviyi

takiben serebral ödem görülebilir (13). İyonizan radyasyon bilinen kanser nedenlerinden birisidir. RAİ tedavisi alanlarda ikinci primer kanser insidansında artış olduğu bildirilmektedir (19). Kemik iliği süpresyonu olanlarda yüksek doz RAİ uygulaması, akciğer fonksiyonlarında kısıtlılık olanlarda akciğer metastazlarında belirgin I-131 akümüasyonu beklentisi, nörolojik bulgular varlığında beyin metastazlarının RAİ tedavisine bağlı ciddi kompresyon etkisi oluşturacağı düşünülenlerde RAİ tedavisi göreceli kontrendikedir (15).

### **2.3.2. Papiller Karsinom**

En sık rastlanılan tiroid malignitesidir (Tüm tiroid kanserlerinin %50-80'i). Papiller veya miks (Papiller folliküler karsinoma) olabilir. Papiller kanser tüm yaş gruplarında rastlanılırsa da en sık 45 yaş civarında görülür.

Papiller tiroid karsinomları yavaş büyür ve genellikle rastlantısal olarak saptanır. Bu tümörlerin prognozu, tümör boyunda sınırlı olduğunda, uygun tedavi ve takip yapıldığı takdirde mükemmeldir. İleri yaş, cinsiyetin erkek olması, ileri histolojik grade, 5 cm'den büyük primer lezyon, başlangıçta bölgesel invazyonun varlığı, lokal rekürrens ve uzak metastazların varlığı kötü prognoz ve mortalite için prognostik faktörlerdir. Bölgesel lenf nodlarına metastazların varlığı prognozu etkilemez (20). Uzak metastaz varlığında bile yaşam süresi uzundur. Ancak, kemik ve beyin metastazlarının varlığı mortalitede artışa sebep olmaktadır (21,22). Papiller kanserler kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat fazla görülmesine karşın, erkeklerde daha agresiftir ve mortalitesi yüksektir (23 ).

### **2.3.3. Folliküler Karsinom**

Tüm tiroid karsinomlarının %10-20 sini oluşturur. Papiller karsinomadan daha kötü prognoza sahiptir. Genellikle soliter ve enkapsüle tiptedir ve papiller karsinomaya göre daha yaşlı hastalarda saptanır. Uzak metastazlar genellikle hemotojen yolla olur (daha çok akciğer ve kemik) ve mortalite oranı daha yüksektir. Lenf nodu tutulumu enderdir (23).

### **2.3.4. Hürthle Hücreli Karsinom**

Hürthle hücreli kanser folliküler kanserlerin alt türü olarak, nadiren de papiller kanserin bir varyantı olarak sınıflandırılır (24). Hürthle hücreli kanserler çok agresif seyirlidir ve prognozu çok kötüdür. Tanıları foliküler kanserlerde olduğu gibi histolojik olarak damar ve kapsül invazyonu olduğunda, bölgesel ve/veya uzak yayılımları saptandığında konulabilmektedir. Sıklıkla multifokal ve bilateraldir. Lenf nodu tutulumu %25 görülür. Tümörün sadece %10'u radyoaktif iyotu tutar. Hürthle hücreli kanserde nüks oranı yüksektir ve 10 yıl içinde olguların yaklaşık %30'u ölür-(25,26).

### **2.3.5. Medüller Karsinom**

Nöroendokrin kökenli tümörlerdendir ve kalsitonin salgılar. Tüm tiroid karsinomlarının %5'ini oluşturur. Hem hematojen hem de lenfatik metastaz yapar. Bölgesel yayılım olguların yarısında tanı sırasında vardır ve uzak metastazlardan önce oluşur. Radyoaktif iyot tutmazlar (26 ).

### **2.3.6. Anaplastik Karsinom**

Tiroid kanserlerinin %4-6'sını oluştururlar. Bunların çoğu daha önce tanı konulmamış veya önceden tedavi edilmemiş diferansiye tiroid karsinomlarıdır. Genellikle lokal invazyon ve hızlı büyüme gösterirler. Erken dönemde bölgesel metastazlar ve bunu takiben de uzak metastazlar gelişir. Ortalama yaşam süresi 6 aydır. Radyoaktif iyot tutmazlar (27).

## **2.4. Diferansiye Tiroid Karsinomlarında İzlem**

### **2.4.1.TSH Supresyonu**

Tiroid hormonu ile TSH supresyon tedavisi diferansiye tiroid karsinomlarının etkin tedavilerinde kabul edilen yöntemdir. TSH'nin suprese olması replasman dozunun yeterli olduğunun göstergesidir. TSH'yı suprese edecek dozda replasman tedavisi rekürrensleri önler. Total tiroidektomi ve I-131 ablasyonunu takiben tiroid hormon replasmanı hastayı ötiroid hale getirirken,

diferansiye tiroid kanser odaklarının büyümesine neden olan TSH'ı da baskılar (28).

#### **2.4.2. Takipte I-131 Tarama**

Ablasyon tedavisinden 8-12 ay sonra tiroid hormon replasmanı kesilerek 2-5mCi I-131 ile tüm vücut taraması yapılır. Bunun için yine taramadan 2-6 hafta önce tiroid hormonları kesilerek TSH düzeyi yükseltilmelidir. I-131 sintigrafisinde metastaz ya da rezidüel doku saptanmayan olgularda bir yıl sonra I-131 tüm vücut taraması yinelenir. Metastaz veya bakiye doku saptanan olgularda ise radyoaktif iyot tedavisi tekrarlanır. Bir yıl sonra kontrolde normal olarak saptanan olgular 2 yıl sonra kontrole çağrılır. Her seferinde kontroller arasındaki süre açılarak 5 yıla kadar çıkarılır. Tüm bu kontroller arasında mutlaka hastalara TSH'yı suprese edecek dozda L-tiroksin verilmelidir (28).

#### **2.4.3. Diferansiye Tiroid Kanseri hastalarının takibinde yapılan tüm vücut tarama sintigrafisi sırasında rekombinant TSH kullanımı**

Diferansiye tiroid kanserinin tedavisinde rekombinant teknikler kullanılarak yapılan TSH kullanımı ile önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Total tiroidektomi ve tiroid ablasyonu ile tedavi edilen hastalar için rh-TSH kullanımı tiroid hormon çekilmesine karşı etkili bir alternatiftir. Klinik çalışmalarda, ilacın çok etkili olduğu kanıtlanmıştır (29,30). Baskılanmış TSH düzeyleri ( $<0.1 \mu\text{U/ml}$ ) olan hastalarda, iki günlük 0.9 mg enjeksiyon tiroid hormon tedavisinin 2 ila 3 hafta kesilmesiyle elde edilen, tiroidin I-131 alımını ve tiroglobulin sekresyonunu eşit bir dereceye kadar uyarır. Rekombinant TSH'dan sonra ve levotiroksin çekilmesinden sonra yapılan tüm vücut iyot taraması sonuçları arasında iyi bir uyum gösterilmiştir. Yan etkileri minimaldir ve anti-TSH antikor oluşumu tespit edilmemiştir. Özellikle önemli medikal veya psikiyatrik hastalıkların eşlik ettiği hastalarda hipotiroidi ile ilişkili komplikasyon riskini azaltır (31). Rekombinant TSH kullanımı ile önlenebilir önemli komplikasyonlardan bazıları, psikiyatrik hastalıkların kötüleşmesi, solunum yetmezliği, santral sinir sisteminde bozulma,

konjestif kalp yetmezliğinin ve koroner arter hastalığının şiddetlenmesi olarak sayılabilir (31).

Robbins ve arkadaşları 161 hastada levotiroksin çekilmesinden sonra ve 128 hastada rh-TSH enjeksiyonundan sonra diferansiye tiroid kanseri olan hastaları iki grup olarak karşılaştırmıştır (32). Yazarlar iki yöntem ile elde edilen tanısal tüm vücut tarama ve serum tiroglobulin sonuçları arasında rezidüel hastalık tespitinde aynı pozitif ve aynı negatif prediktif değerleri bulmuştur. Benzer şekilde, Leboeuf ve arkadaşları da, tüm vücut tarama sintigrafisi veya remnant ablasyon uygulaması sırasında, THW veya rh-TSH uygulamasından sonra ortalama TSH düzeyleri arasında önemli farklılık olmadığını rapor etmişlerdir(33). Liepe, metastatik hastalık tespitinde de rh-TSH ve THW sensitiviteyi arasında herhangi bir fark olmadığını rapor etmiştir (34). Rekombinant TSH uygulamasının yalnızca tanısal dozda I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi sırasında değil remnant ablasyon tedavisi sırasındaki kullanımı ile de ilişkili yayınlar mevcuttur. Toplam 1535 hastanın verilerinin toplandığı bir meta-analizde, remnant ablasyon başarı oranının rh-TSH kullanımında tiroid hormon çekilmesinden anlamlı şekilde farklı olmadığını bildirilmiştir. Hatta bu analizde, remnant ablasyon sırasında yaşam kalitesi ölçütlerinin rh-TSH grubunda daha iyi olduğunu bildirilmiştir (35).

## 2.5. İşitme Fizyolojisi

İşitme, atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulak tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç olup, işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır (36-41). Aurikula, ses dalgalarının toplanmasında rol oynar ve toplanan ses dalgaları dış kulak yolu (DKY) aracılığıyla kulak zarına iletilir. Orta kulak, dışarıda hava boşluğundaki ses enerjisinin kokleadaki sıvı ortama ulaşmasını sağlar. Sesin şiddeti, iç kulağa geçerken azalır. Orta kulak bu enerji azalmasını, çeşitli mekanizmalarla dengelemeye çalışır. DKY'dan kulak zarı aracılığıyla kemikçiklere iletilen ses kemikçiklerde harekete sebep olur. Stapesteki hareket, iç

kulakta skala vestibuli içindeki perilenf de titreşime neden olur. Perilenf de oluşan dalgalanma, helikotremaya ilerlerken, skala vestibuli ile skala timpani arasında basınç farkı oluşturur. Bu basınç farkı, Corti organını içeren baziler membranda, pencerelerin olduğu tabandan, apekte helikotremaya doğru dalga hareketine neden olur. Bu mekanik hareket, Corti organı tarafından elektriksel stimulusa çevrilir ve akustik sinirlerin dendritleri uyarılır. Corti organında oluşan elektriksel aktivite, modiulus içinde bulunan Corti ganglionundaki sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları koklear sinir adını alarak bu elektriksel aktiviteyi beyin sapına, ponstaki koklear nükleuslara götürürler. Koklear sinir ponsa girdikten sonra işitme yollarının 2. nöronlarının bulunduğu ventral ve dorsal koklear nükleuslara dallar gönderir. Koklear nükleusu terk eden bütün 2. nöronlar orta hattın karşı tarafa geçip o taraftaki süperior olivar komplekste sonlanırlar veya lateral lemniskus ve bunun nükleusunu oluştururlar. Lemniskal yoldaki liflerin en fazla miktarı inferior kollikulusta son bulur. Fakat çok az bir kısmı inferior kollikulusu geçerek medial genikulat cisme ulaşır. Pek az bir kısmı da karşı taraftaki inferior kollikulusa ulaşır. Medial genikulat cismin temel nükleusundan çıkan 3.nöron lifleri belli bir düzende temporal kortekse gelirler (40,41).

## **2.6. İşitme Testleri**

### **2.6.1. Odyometri**

Her bir frekansta işitme eşiklerini gösteren bir ölçümdür. Test edilen frekanslar insan kulağının işitme yetisinin olduğu frekans yelpazesinin (20–20000 Hz) tamamını değil ancak konuşmanın anlaşılması için önemli olan frekansları (250-8000 Hz) kapsar. Sensörinöral kayıpta hava kemik eşikleri birbirine eşit veya  $\pm 10$ dB yakınlığındadır. İletim tipi işitme kaybında kemik yolu normal, hava yolu eşiği ile en az 10 dB fark vardır. Kokleada yüksek frekansları algılayan bazal kısmın daha detaylı değerlendirilmesi için yüksek frekans odyometrisi kullanılmaktadır. Standart odyometrilerin ulaşamadığı 8 – 18 kHz frekanslarını üreten ve test eden yüksek frekans odyometrileri özellikle ototoksik ilaç kullanımı, gürültüye maruziyette iç kulak hasarının erken dönemde belirlenmesi,

presbiakuzi, dolaşım bozuklukları ve metabolik hastalıkların etkisini araştırmada kullanılmaktadır (42,43).

### 2.6.2. Otoakustik Emisyon (OAE)

OAE'ler, insan ve hayvanların dış kulak yolundan ölçülebilen, koklear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır (44-47). Oluşumunda, dış tüy hücrelerinin önemli rolleri olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. Kemp ve arkadaşları 1978 yılında kulağın sesi aldığı kadar, sesi üretme yeteneğine de sahip olduğunu belirtmişlerdir. Koklea tarafından üretilen bu sesler Evoked Otoacoustic Emissions (EOAE) olarak adlandırılmıştır (48). Koklear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları ortaya çıkar. OAE'ler iki grupta tanımlanır (49):

1- Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE): Koklear kaynaklı, dışarıdan akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyalleridir. SOAE'ler, normal işiten kulakların yaklaşık %40-50'inde saptanabilen, amplitüdüleri -10 ile +20 dB SPL (Sound Pressure Level) civarında olan saf tonlardır.

2- Uyarılmış otoakustik emisyonlar (Evoked OAE - EOAE): Üç tipi vardır.

a) SFOAE (*Stimulus Frequency Otoacoustic Emissions*): Düşük seviyedeki uzun süreli sabit tonlarla akustik uyarı sonucu oluşan cevaplardır.

b) TEOAE (*Transient Evoked Otoacoustic Emission*): İç kulağa gönderilen "klik" veya "burst" gibi kısa akustik uyarana karşı kokleanın oluşturduğu cevaptır. 30 dB HL'ye kadar olan işitme eşikleri hakkında bilgi vermektedir.

c) DPOAE (*Distortion Product Otoacoustic Emission*): İç kulağın iki ayrı frekansta ses tonu ile uyarılması, iç kulakta yayılan bu iki dalganın birbirleri ile etkileşmesine ve iki dalganın birbirleri ile girişim gösterdiği ses tonlarında, daha düşük amplitüdü bir cevabın oluşmasına neden olur (50).



### 2.6.3. Hipotiroidinin İşitme Üzerine Etkisi

Periferik ve santral sinir sistemi disfonksiyonu konjenital ve kazanılmış hipotiroidizmin önemli klinik bulgularındandır. İşitme kaybı tiroid disfonksiyonuyla birlikte görülen en sık otolaringolojik bulgudur. Sensörinöral işitme kaybı tiroide ait çeşitli hastalıklarda ortaya çıkar. Bunlardan mikşodem, endemik kretinizm ve Pendred sendromu başta gelenleridir. Çeşitli çalışmalar konjenital ve kazanılmış hipotiroidizmin işitme kaybı ile birlikte olabileceğini göstermiştir ve bu oran farklı çalışmalarda %10-%55 olarak hesaplanmıştır (51). İlk olarak Hilger 1956'da kazanılmış hipotiroidi de odyometrik olarak işitme kaybını belgelemiştir(52). Karakuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidi hastalarında odyometrik bulgular tedavi sonrası ötiroid dönem ile karşılaştırıldığında özellikle düşük frekanslarda sensörinöral tipte işitme kaybı saptanmıştır(53).

Erişkinlerdeki mikşodemli hastaların yarısında çeşitli derecelerde işitme kaybı vardır. Bu olgularda izlenen işitme kaybı sensörinöral tiptedir ve nadiren ileri derecelidir. Bazen bu hastalarda iletim ve mikş tip işitme kaybıda izlenebilir. İşitme kaybı olan mikşodemli hastaların tiroid ilaçları ile yarısında işitme kaybında düzelme izlenir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak-Aralık 2014 tarihleri arasında; diferansiye tiroid karsinomu sebebi ile total tiroidektomi yapılmış, sonrasında yüksek doz I-131 ile ablasyon tedavisi almış ve I-131 ablasyon tedavisinin ardından 8-12. aylarda Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'na rutin olarak düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi yapılması istemi ile gönderilen diferansiye tiroid kanserli rh-TSH verilerek hipotiroidi oluşturulan 25 hasta (Grup rh-TSH) ve THR tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilerek hipotiroidi oluşturulan 30 hasta (Grup THR) olmak üzere toplam 55 hasta dahil edildi.

Grup THR de yer alan olgular da TSH stimülasyonu I-131'in oral olarak verilmesinden önceki 4-6 hafta süre ile tiroksin (LT4) alımını bırakılması ile sağlandı. Grup rh-TSH da yer alan olgularda ise TSH stimülasyonu rekombinant TSH I-131'in oral olarak verilmesinden önceki 2 gün rh-TSH i.m. enjeksiyon (1. gün 0.9mg/im-2. gün 0.9mg/im) şeklinde uygulanması ile sağlandı. Bu iki grupta yer alacak olguların belirlenmesinde araştırmacılar primer olarak rol oynamadı. Grupların belirlenmesi rutin tarama sintigrafisi randevuları sırasında Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı'nın önerileri dikkate alınarak, hastalar için en uygun olduğu düşünülen yöntem Nükleer Tıp Anabilim dalında görev yapan aynı hekim tarafından (ZÖH) seçilmiş ve tarama sintigrafisi planı oluşturulmuştur. Bu nedenle çalışmada sağlıklı kontrol grubu olmayıp, rutin takipleri yapılan hastalar arasında 2 grup oluşturuldu. Her 2 grup da yer alan hastalara işitmelerinde ki değişimin değerlendirilmesi amacı ile hem hipotiroid dönem hem de ötiroid dönemde yüksek frekans odyometrik değerlendirme ve otoakustik emisyon testleri uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar rh-TSH alarak hipotiroidi oluşturulan (Grup rh-TSH) ve THR tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilerek hipotiroidi oluşturulan (Grup THR) ve bu iki grubun ötiroid dönemde odyolojik testlerle tekrar değerlendirilmesiyle oluşan kontrol grupları (Grup rh-TSH-ÖT) ve (GrupTHR-ÖT) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Çalışmaya katılan hastaların tümünün tam bir kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesi yapıldıktan sonra tedavi öncesi ve sonrası ötiroid dönemde yüksek frekans odyometri ve otoakustik emisyon testleri ile işitmeleri değerlendirildi. Bu çalışmada kullanılan tetkiklerin hiçbirinde hastaya zarar verebilecek bir uygulama bulunmamaktaydı.

Bu araştırma için Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Karar No: 2014-03/22 Tarih: 18/03/2014). Çalışmaya katılan hastaların tümünden imzalı onay kâğıdı alındı.

Kulak burun boğaz polikliniğine gelmeyi ve işitme testlerinin yapılmasını kabul etmemek ve çalışmaya katılmak için onay vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (Diferansiye Tiroid Ca hariç), daha önce herhangi bir nedenle kulak ameliyatı geçirenler, pozitif kronik otitis media, travma ve işitme kaybı öyküsü, olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bunun dışında çalışmanın yapıldığı dönemde kulak enfeksiyonu bulguları gelişen hastalar, işitme ve hormon seviyelerinin takiplerine gelmeyen ya da çalışmaya devam etmek istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmada rutin olarak bir takip formu kullanılmayarak hastaların her birine ait sonuçlar ayrı ayrı dosyalanarak saklandı.

Hastaların hava ve kemik iletim eşik değerleri, ISO standartlarına göre kalibre edilen klinik odyometri cihazı (INTERACOUSTICS AC 40 Clinical Audiometer) ile ölçüldü. Bütün odyolojik testler diğer kulak maskelenerek yapıldı. 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 16 kHz frekanslarda her bir kulak için saf ses işitme eşikleri ölçüldü. Saf ses işitme eşikleri 0-20 dB'e kadar olanlar normal işitme, 21-40 dB arası olanlar hafif işitme kaybı, 41-60 dB arası olanlar orta derecede işitme kaybı, 61-80 dB arası olanlar şiddetli işitme kaybı, 80-100 dB arası olanlar derin işitme kaybı ve 100 dB'in üzerinde olanlar total işitme kaybı olarak sınıflandırıldı. Ardından tüm hastalara TEOAE cihazı (MAICO ERO-SCAN TEOAE) ile TEOAE testi uygulandı. TEOAE testi ve analizi, çalışmadan önce kalibre edilmiş, ticari bir cihaz (Maico, ERO Scan Analyzer, GmbH Salzufer, 13/14, 10587, Berlin GE) ile yapıldı. Test sırasında kulak kanalını

kapamak için tek kullanımlık prop uçları kullanıldı. Test tamamlandığında TEOAE' ye yanıt varsa sonuç ekranda "PASS" olarak görülürken, herhangi bir yanıt alınamayan kulaklarda "REFER" olarak görüldü. "REFER" sonucu alınan kulaklarda tarama testi tekrarlandı. Klik şeklindeki uyaran 0.7-4 kHz frekans aralığında ve 83 dB / SPL ( $\pm 3$  dB) yoğunluk düzeyinde idi. Bu test her bir seansta sağ ve sol kulak için ayrı ayrı kaydedildi. Sonuçlar 1,5-4 kHz band aralığında ve TEOAE için 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 ve 4 kHz frekanslarda tek tek kaydedildi. 1,5-4 kHz band aralığında, TEOAE ortalama amplitüdü 6dB altında olması otoakustik emisyonu yanıt olmadığı anlamına gelmekteydi.

Elde edilen bulguların kaydedilmesinde SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden "Kolmogorov Smirnow Testi", "Friedman Testi", "Mann Whitney U Testi", "Wilcoxon İşaret Testi" ve "Fisher Kesin Khi-Kare Testi" kullanıldı. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı ve yanılma düzeyi 0.05'ten daha küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan Grup rh-TSH da yer alan 25 olgunun yaş ortalaması 45,08±10,95 yıl (min-max: 29-64 yıl) idi. Grup rh-TSH da yer alan olguların %84'i (n=21) kadın, %16'sı (n=4) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen Grup THR de yer alan 30 olgunun ise yaş ortalaması 44,70±9,24 yıl (min-max: 21-63 yıl) idi. grup THR de yer alan olguların 86,7'si (n=26) kadın ve %13,3'ü (n=4) erkek idi. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı (p>0.005).

Grup rh-TSH ve Grup THR'deki olguların hipotiroidi dönemlerindeki tiroid hormonları ve TSH düzeyindeki değişiklikler **Tablo 1**'de gösterilmiş olup istatistiksel açıdan gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

**Tablo 1:** Grup rh-TSH ve Grup THR'deki olguların hipotiroidi dönemlerindeki tiroid hormon düzeyi ve TSH düzeyindeki değişikliklerin karşılaştırılması

	Grup rh-TSH (n=25) X±SD	Grup THR(n=30) X±SD	Sonuç
T3	2,28±0,76	1,20±0,40	t=6,33 p=0,257
T4	1,45±0,76	0,45±0,28	t=5,45 p=0,263
TSH	125,66±33,50	110,64±44,03	t=1,40 p=0,167

Grup rh-TSH, Grup THR, Grup rh TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT'nin sağ ve sol kulak hava yolu saf ses işitme eşik ortalamaları **tablo 2** de verilmiştir.

**Tablo 2:** Grup rh-TSH, Grup THR, Grup rh TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT sağ ve sol kulak hava yolu saf ses işitme eşik ortalamaları

Saf Ses Ortalaması	Sağ Kulak X±SD	Sonuç	Sol Kulak X±SD	Sonuç
Grup rh TSH	20,04± 10,48	P=0,015*	19,24± 7,54	p=0,008*
Grup TRH	24,30± 8,31	p<0,05	26,37± 14,04	p<0,05
Grup rh-TSH-ÖT	19,80± 11,67	P=0,637	19,60± 8,82	p=0,383
Grup TRH-ÖT	18,90± 6,88	p>0,05	22,03± 14,25	p>0,05

Grup rh TSH’de yer alan 25 olgunun sağ kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $20,04 \pm 10,48$  dB, sol kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $19,24 \pm 7,54$  dB olarak bulundu. Grup TRH’de yer alan 30 olgunun sağ kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $24,30 \pm 8,31$  dB, sol kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $26,37 \pm 14,04$  dB olarak bulundu. Grup rh TSH ve Grup TRH saf ses işitme eşik ortalamaları karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi (Sağ kulak  $p=0,015$   $p<0,05$ . Sol kulak  $p=0,008$   $p<0,05$ ).

Grup rh-TSH-ÖT’de yer alan 25 olgunun sağ kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $19,80 \pm 11,67$  dB, sol kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $19,60 \pm 8,82$  dB olarak bulundu. Grup TRH-ÖT’de yer alan 30 olgunun sağ kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $18,90 \pm 6,88$  dB, sol kulak saf ses işitme eşik ortalaması  $22,03 \pm 14,25$  dB olarak bulundu. Grup rh-TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT saf ses işitme eşik ortalamaları karşılaştırıldığında ölçümler arası fark istatistiksel açıdan anlamsız idi (Sağ kulak  $p=0,637$   $p>0,05$ . Sol kulak  $p=0,383$   $p>0,05$ ).

Grup rh TSH’de ve Grup rh-TSH-ÖT’de yer alan 25 olgunun sağ ve sol kulak saf ses işitme eşik ortalaması karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık istatistiksel açıdan anlamsızdı (Sağ kulak  $p=0,610$   $p>0,05$ . Sol kulak  $p=0,890$   $p>0,05$ .) (**Tablo 3**). Grup TRH ve Grup TRH-ÖT yer alan 30 olgunun sağ ve sol kulak saf ses işitme eşik ortalamaları karşılaştırıldığında ise ölçümler arası farklılık istatistiksel açıdan önemli idi (Sağ kulak  $p=0,006$   $p<0,05$ . Sol kulak  $p=0,027$   $p<0,05$ .) (**Tablo 4**).

**Tablo 3:** Grup rh TSH ve Grup rh TSH-ÖT saf ses işitme eşik ortalamaları karşılaştırılması

Saf Ses Ortalaması	Grup rh TSH (n=25)	Grup rh-TSH-ÖT (n=25)	Sonuç
Sağ Kulak	$20,04 \pm 10,48$	$19,80 \pm 11,67$	$P=0,610$ ; $p>0,05$
Sol Kulak	$19,24 \pm 7,54$	$19,60 \pm 8,82$	$p=0,890$ ; $p>0,05$

**Tablo 4:** Grup TRH ve Grup TRH-ÖT saf ses işitme eşik ortalamaları karşılaştırılması

Saf Ortalaması	Ses	Grup TRH (n=30)	Grup TRH-ÖT (n=30)	Sonuç
Sağ Kulak		24,30± 8,31	18,90± 6,88	P=0,006*; p<0,05
Sol Kulak		26,37± 14,04	22,03± 14,25	p=0,027*; p<0,05

Grup rh TSH’de yer alan 25 olgunun farklı frekanslarda ölçülen hava yolu işitme eşikleri Grup TRH’de yer alan 30 olgu ile karşılaştırıldığında sağ ve sol kulakta kaydedilen 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz de Grup TRH’de hava yolu işitme eşikleri daha yüksek ve ölçümler arası farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0,05). 250 Hz, 500 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 12000 Hz ve 16000 Hz de kaydedilen ölçümler arası fark istatistiksel olarak anlamsız idi (p>0,05).

Grup rh-TSH ve Grup TRH’deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri **Tablo 5**’de verilmiştir.

**Tablo 5:** Grup rh-TSH ve Grup TRH’deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup rh TSH (n=25) X ± SD	Grup TRH (n=30) X ± SD	Sonuç
250 Hz	20,80 ± 11,15	18,17 ±7,82	p = 0,392
500 Hz	18,80 ± 13,94	16,50 ±7,21	p = 0,715
1000 Hz	17,00 ± 14,29	22,50 ±7,96	p = 0,001*
2000 Hz	15,40 ± 12,07	23,17±9,33	p = 0,000*
4000 Hz	19,80 ± 15,64	25,67 ±10,56	p = 0,008
6000 Hz	23,60 ± 15,71	25,00 ±13,96	p = 0,423
8000 Hz	25,80 ± 19,93	24,17 ±14,80	p = 0,677
12000 Hz	28,60 ± 21,77	31,83 ±18,36	p = 0,198
16000Hz	33,00 ±2 1,79	41,50 ±18,34	p = 0,073

Grup rh-TSH ve Grup TRH'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri **Tablo 6**'de verilmiştir.

**Tablo 6:** Grup rh-TSH ve Grup TRH'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup rh TS (n=25) X ± SD	Grup TRH (n=30) X ± SD	Sonuç
250 Hz	19,20 ± 6,72	21,33±14,85	p = 0,866
500 Hz	16,80 ±6,27	20,00±15,09	p = 0,621
1000 Hz	15,00 ±6,45	23,67±14,68	p = 0,002*
2000 Hz	14,20 ±7,31	24,00±14,88	p = 0,001*
4000 Hz	19,40 ±13,79	28,33±14,76	p = 0,005*
6000 Hz	22,60 ±14,15	27,33±17,01	p = 0,173
8000 Hz	24,60 ±17,61	26,33±17,47	p = 0,440
12000 Hz	28,40 ±19,72	33,50±20,35	p = 0,203
16000Hz	33,20 ±21,93	41,17±19,90	p = 0,109

Grup rh TSH-ÖT'de yer alan 25 olgunun farklı frekanslarda ölçülen hava yolu işitme eşikleri Grup TRH-ÖT'de yer alan 30 olgu ile karşılaştırıldığında sağ ve sol kulakta kaydedilen 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 12000 Hz ve 16000 Hz de kaydedilen ölçümler arası fark istatistiksel olarak anlamsız idi ( $p>0,05$ ).

Grup rh-TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri **Tablo 7**'de verilmiştir.



**Tablo 7:** Grup rh-TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup rh TSH-ÖT (n=25) X ± SD	Grup TRH-ÖT (n=30) X ± SD	Sonuç
250 Hz	19,60±10,98	18,17±7,25	p = 0,645
500 Hz	18,00±14,36	14,83±6,23	p = 0,618
1000 Hz	16,20±14,53	14,83±7,25	p = 0,618
2000 Hz	14,80±12,12	13,83±7,15	p = 0,791
4000 Hz	18,40±16,82	18,33±11,24	p = 0,350
6000 Hz	22,40±15,15	24,33±13,57	p = 0,358
8000 Hz	24,60±15,94	22,17±14,78	p = 0,526
12000 Hz	26,80±19,52	29,50±18,49	p = 0,429
16000Hz	31,60±20,19	39,17±18,48	p = 0,098

Grup rh-TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri **Tablo 8**'de verilmiştir.

**Tablo 8:** Grup rh-TSH-ÖT ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup rh TSH-ÖT (n=25) X ± SD	Grup TRH-ÖT (n=30) X ± SD	Sonuç
250 Hz	18,00±5,77	21,00±14,59	p = 0,740
500 Hz	16,00±6,92	18,00±15,51	p = 0,880
1000 Hz	14,20±6,72	17,17±15,35	p = 0,559
2000 Hz	13,40±7,03	16,67±15,72	p = 0,613
4000 Hz	17,20±14,00	22,50±16,80	p = 0,071
6000 Hz	22,40±14,37	27,33±16,60	p = 0,159
8000 Hz	23,60±13,19	24,50±16,83	p = 0,952
12000 Hz	25,60±16,85	29,67±19,65	p = 0,399
16000Hz	30,60±17,81	39,33±19,77	p = 0,097

Grup rh TSH'de yer alan 25 olgunun farklı frekanslarda ölçülen hava yolu işitme eşikleri Grup rh-TSH-ÖT'de yer alan 25 olgu ile karşılaştırıldığında sağ ve sol kulakta kaydedilen 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz,6000 Hz, 8000 Hz, 12000 Hz ve 16000 Hz de kaydedilen ölçümler arası fark istatistiksel olarak anlamsız idi (p>0,05).

Grup rh-TSH ve Grup rh TSH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri **Tablo 9**'da verilmiştir.

**Tablo 9:** Grup rh-TSH ve Grup rh TSH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup rh TSH (n=25) X ± SD	Grup rh-TSH-ÖT (n=25) X ± SD	Sonuç
250 Hz	20,80 ± 11,15	19,60±10,98	p = 0,565
500 Hz	18,80 ± 13,94	18,00±14,36	p = 0,525
1000 Hz	17,00 ± 14,29	16,20±14,53	p = 0,585
2000 Hz	15,40 ± 12,07	14,80±12,12	p = 0,749
4000 Hz	19,80 ± 15,64	18,40±16,82	p = 0,478
6000 Hz	23,60 ± 15,71	22,40±15,15	p = 0,732
8000 Hz	25,80 ± 19,93	24,60±15,94	p = 0,820
12000 Hz	28,60 ± 21,77	26,80±19,52	p = 0,877
16000Hz	33,00 ±2 1,79	31,60±20,19	p = 0,816

Grup rh-TSH ve Grup rh TSH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri **Tablo 10**'da verilmiştir.

**Tablo 10:** Grup rh-TSH ve Grup rh TSH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup rh TSH (n=25) X ± SD	Grup rh TSH-ÖT (n=25) X ± SD	Sonuç
250 Hz	19,20 ± 6,72	18,00±5,77	p = 0,633
500 Hz	16,80 ±6,27	16,00±6,92	p = 0,531
1000 Hz	15,00 ±6,45	14,20±6,72	p = 0,593
2000 Hz	14,20 ±7,31	13,40±7,03	p = 0,711
4000 Hz	19,40 ±13,79	17,20±14,00	p = 0,459
6000 Hz	22,60 ±14,15	22,40±14,37	p = 0,936
8000 Hz	24,60 ±17,61	23,60±13,19	p = 0,788
12000 Hz	28,40 ±19,72	25,60±16,85	p = 0,649
16000Hz	33,20 ±21,93	30,60±17,81	p=0,807

Grup TRH'de yer alan 30 olgunun farklı frekanslarda ölçülen hava yolu işitme eşikleri Grup TRH-ÖT'de yer alan 30 olgu ile karşılaştırıldığında sağ ve

sol kulakta kaydedilen 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz de Grup TRH'de hava yolu işitme eşikleri daha yüksek ve ölçümler arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). 250 Hz, 500 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 12000 Hz ve 16000 Hz de kaydedilen ölçümler arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p > 0,05$ ).

Grup TRH ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11:** Grup TRH ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sağ kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup TRH (n=30) X ± SD	Grup TRH-ÖT (n=30) X ± SD	Sonuç
250 Hz	18,17 ±7,82	18,17±7,25	p = 0,869
500 Hz	16,50 ±7,21	14,83±6,23	p = 0,404
1000 Hz	22,50 ±7,96	14,83±7,25	p = 0,000*
2000 Hz	23,17±9,33	13,83±7,15	p = 0,000*
4000 Hz	25,67 ±10,56	18,33±11,24	p = 0,004*
6000 Hz	25,00 ±13,96	24,33±13,57	p = 0,898
8000 Hz	24,17 ±14,80	22,17±14,78	p = 0,489
12000 Hz	31,83 ±18,36	29,50±18,49	p = 0,559
16000Hz	41,50 ±18,34	39,17±18,48	p = 0,610

Grup TRH ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri **Tablo 12**'de verilmiştir.

**Tablo 12:** Grup TRH ve Grup TRH-ÖT'deki olguların farklı frekanslarda sol kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Grup TRH (n=30) X ± SD	Grup TRH-ÖT (n=30) X ± SD	Sonuç
250 Hz	21,33±14,85	21,00±14,59	p = 0,787
500 Hz	20,00±15,09	18,00±15,51	p = 0,255
1000 Hz	23,67±14,68	17,17±15,35	p = 0,002*
2000 Hz	24,00±14,88	16,67±15,72	p = 0,001*
4000 Hz	28,33±14,76	22,50±16,80	p = 0,024
6000 Hz	27,33±17,01	27,33±16,60	p = 0,922
8000 Hz	26,33±17,47	24,50±16,83	p = 0,648
12000 Hz	33,50±20,35	29,67±19,65	p = 0,406
16000Hz	41,17±19,90	39,33±19,77	p = 0,670

Grup rh-TSH ve grup rh-TSH-ÖT'de yer alan olguların otoakustik emisyon ile yapılan ölçümlerinde 25 hastaya ait 50 kulağın tamamı pass olarak kaydedilmiştir.

Grup TRH ve Grup TRH-ÖT'de yer alan olguların otoakustik emisyon ile yapılan ölçümlerinde 30 hastaya ait 60 kulağın tamamı pass olarak kaydedilmiştir.

## 5.TARTIŞMA

Literatürde hipotiroidi ve işitme kaybı arasında ki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma yer almaktadır (4-7). Psaltakos ve arkadaşları (7) akut hipotiroidinin kohlear fonksiyon üzerine etkisini araştırmışlar ve elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda akut hipotiroidinin işitme eşiklerinde yükselmeye ve kohleada sublinik olarak hasara neden olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Biz literatür taramalarımızda rh-TSH kullanan hastalarda işitmenin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşamadık. Bu nedenle çalışmamızda diferansiye tiroid kanserli olgularda rh-TSH verilerek veya tiroid hormon replasman tedavisi kesilmesi ile oluşturulan hipotiroid ve ötiroid dönemlerinde işitmelerini değerlendirmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçlar bize rh-TSH alan hastaların hipotiroidi döneminde işitmelerinde değişiklik görülmezken, hormon replasman tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilen hastalarda düşük frekanslarda hafif düzeyde sensörinöral işitme kaybı olduğunu; her iki grupta yer alan olguların ötiroid dönemde işitmeleri arasında ise bir farklılık olmadığını göstermiştir. Grup içi karşılaştırmalardan elde ettiğimiz sonuçlar ise hormon replasman tedavisi kesilen grup-TSH da hipotiroid ve ötiroid oldukları dönemlerde tespit edilen işitme eşikleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir.

Tiroid fonksiyon bozukluklarında meydana gelen işitme patolojisi birçok araştırmaya konu olmuştur. İşitsel sistem ve tiroid disfonksiyonu arasında ki ilişki olduğu gerçeği 100 yıl önce kabul edildi. Guatr ve işitme azlığı arasındaki ilişki ilk olarak 1883 yılında Bircher tarafından yayınlanan bir olgu da tanımlanmıştır (54). Bu konuda yayınlanan ikinci olgu ise 1907 yılında Kemp tarafından yayınlanan 53 yaşındaki hipotiroidili bayan hasta olmuştur (55). Ritter ve arkadaşları (56) da 1967 yılında yapmış oldukları bir klinik çalışma da hipotiroidizm de gelişen işitme kaybının, bilateral, hafif ve orta şiddette sensörinöral tipte işitme kaybı olduğunu savunmuştur. Bunu izleyen benzer olgu sunumları literatüre Moehlig, Howarth ve Lloyd ile Friedman'ın çalışmalarıyla eklenmiştir (45-47). Hipotiroidi ve işitme kaybı arasında ki ilişkinin varlığı ilk olarak 1988 yılında Londra Klinik Derneğinin, Miksödematöz Komitesi

tarafından yapılan bir çalışma ile kabul görmüştür. Bu çalışma da ilk kez 69 hipotiroidi hastasından oluşan bir olgu serisinde hastaların 36'sında işitme kaybının varlığı gösterilmiştir (55).

Bu çalışmaları takiben hipotiroidi ve işitme kaybı arasındaki ilişkiye artan bir ilgi söz konusu olmuştur. Non-genetik doğumsal ve edinsel hipotiroidinin işitme kaybına neden olabileceği yapılan pek çok çalışma ile dile getirilmiştir (57-59). Hipotiroidizm ve işitme kaybı arasındaki ilişki pek çok araştırmacının dikkatini çekmiş olmakla birlikte altta yatan mekanizmanın patofizyolojik özellikleri tam olarak hala ortaya konamamıştır (60).

İşitme sisteminin normal gelişimi için tiroid hormonları gereklidir (56). Tiroid hormonlarının orta kulağın, kemikçik zincirinin ve kokleovestibüler sistemin gelişimi üzerine etkileri yapılan çeşitli hayvan çalışmaları ile de ortaya konmuştur (61-63). Sıçanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda tiroid hormonun postnatal ilk 4 haftada aktif olduğu görüşü kabul edilmektedir, bu nedenle tiroksin eksikliğinin ciddi düzeyde hem nöronal hem de morfogenetik koklea gelişim sürecini etkileyebileceği genel olarak kabul gören bir görüştür (64-66). Ayrıca iç kulakta ki tiroid hormon reseptörlerinin ekspresyonunda ve iç kulağın erken dönem gelişiminde fetusun ve bebeğin tiroid bezi fonksiyonlarını aktif olarak yerine getirebilmesi de annenin tiroid hormon düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (67). Sonuç olarak kokleovestibüler sistemin gelişiminde tiroid hormonlarının önemli bir yeri vardır. Ancak aynı şekilde erişkinlerde de işitme sistemi üzerinde bu hormonların eksikliğinin etkin olduğu unutulmamalıdır (68-70).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde tarama programlarına verilen önem nedeni ile tiroid hormonu eksikliği ve işitme kaybına erken tanı konulabilmektedir. Bu neden ile yapılan çalışmalar daha çok replasman tedavileri ile işitme kaybı gelişimindeki aksaklığın önlenip önlenemeyeceği konusunda yoğunlaşmaya başlamıştır. Daha öncede bahsettiğimiz gibi bu konuda ilk bilgiler 1907 de miksödem hastalarında replasman tedavisi ile işitmede ki bozukluklarının düzeltilebileceğini gösterdiği çalışması ile Kemp'e aittir (71). Hilger (72) 1956

yılında hipotiroidizme bağlı işitme kayıplarının T4 tedavisi ile düzeltilebileceğini çeşitli vaka çalışmaları ile göstermiştir. Kemp'in (71) alışmasından 60 yıl kadar sonra Deol (73) konjenital işitme kayıplarında hipotiroidinin erken tedavisine rağmen işitme kaybının kalabileceği görüşünü ortaya atmıştır. Ancak Deol'un (73) bu görüşü takip eden yıllarda yapılan çalışmalarla desteklenememiştir (66).

Literature taramalarımızda hipotiroidi ve işitme kaybı ilişkisini araştırdığımızda bu konuda ki çalışmaların genellikle konjenital işitme kayıpları ile hipotiroidi ve hipotiroidinin kokleovestibüler sistemin gelişimine etkileri üzerinde ağırlık kazandığı dikkatimizi çekti. Kazanılmış ya da konjenital olmayan hipotriodili olguların kokleovestbler etkilenimleri üzerinde ise kısıtlı sayıda çalışmaya ulaşabildik. Literature taramalarımızda bu konuda ulaşabildiğimiz ilk alışma Bhatia ve arkadaşlarına ait olup bu çalışmada 72 hipotiroidili olgunun pure tone odyometrik incelemesinde %43'nde orta düzeyde işitme kaybı olduğu gösterilmiştir (74). Jahnke ve arkadaşlarının (75) alışmasında 56 latent ya da klinik hipotiroidisi olan ve 18 akut hipotiroidisi olan hastanın işitmeleri değerlendirilmiş ve kronik hipotiroidisi olan olguların %45'inde işitme kaybı tespit edilmiştir (75). Bu çalışmada işitme kaybı tespit edilen olguların ikisinde iletim tipi, 7'sinde miks ve 18'in de ise sensörinöral tipte işitme kaybı olup olguların 13'ünde de saçlı hücre hasarı olduğu tespit edilmiştir. Bu olgularda tespit edilen işitme kaybının %90'nın orta-ileri düzeyde olduğu da çalışmanın sonuçları arasında yer almış. Jahnke ve arkadaşlarının (75) alışmalarının belkide en ilginç noktası çalışmada işitme kaybı tespit edilen olguların %50'sinde tiroid hormon replasman tedavisi ile işitmelerinde hafif bir düzelme olabileceği idi. Bizim alışmamızda hormon replasman tedavisi kesilerek hipotiroid konuma aşamalı olarak getirilen olgularımızın işitme eşikleri ötiroid döneme göre istatistiksel açıdan belirgin olarak yükselme göstermesi ve rh-TSH ile akut hipotiroidi oluşturulan hastalarımızın ise işitme eşiklerinin değişmemiş olması Jahnke ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir (75).

Malik ve arkadaşları (76) yaşları 10-57 arasında değişen 45 hipotiroidili olguda T3 ve T4 konsantrasyonlarının azalması ya da TSH konsantrasyonun

yükselmesi ile ilişkili işitme kaybı olabileceğini 2002 yayınladıkları çalışmaları ile göstermişlerdir (76). Ayrıca bu çalışmada T4 ile yapılan replasman tedavisinin de işitme kaybını düzeltebileceği gösterilmiştir.

Hipotiroidizm ve işitme kaybı arasındaki ilişki kabul gördükten sonra, etkilenen bölgenin neresi olduğu yeni çalışmalara konu olmuş ve bu çalışmalarda işitme yollarında endokoklear, retrokoklear veya santral işitme yollarından herhangi bir yerin veya birden fazla yerin etkilenmiş olabileceği kanısına varılmıştır (48, 49). Hipotiroidili olguların ABR değerlendirilmesinde I-V dalga intervallerinde uzama olabileceğine 1963 yılında de Vos dikkat çekmiştir (77). Anand ve arkadaşları (78) 1989 yılında yaptıkları çalışmada hipotiroidi hastalarında V. dalgada, I-III intermik latansında ve I-V intermik latansında uzama kaydetmiş ve hipotiroidi hastalarında görülen işitme kaybının retrokoklear veya santral işitme yollarını etkileyen patolojilerden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Khedr ve arkadaşları (79) hipotiroidi hastalarında tüm dalga latanslarında ve intermik latanslarında uzama saptamış ve hipotiroidide görülen işitme kaybında patolojinin koklear, retrokoklear ve santral işitme yollarının hepsinde birden olduğunu savunmuşlardır. Thornton ve Jarvis (80) 21 hipotiroidi ve 31 sağlıklı olgudan oluşan çalışmalarında ABR ile işitmelerini değerlendirmişler ve hipotiroidili olgularda yüksek frekanslarda işitme kaybı olduğunu (I-V intervalinde uzama) göstermişlerdir. Thornton ve Jarvis (80) bu işitme kaybının tiroid tedavisi ya da vücut ısısının yükseltilmesi ile düzelmesinden dolayı hipotiroidili hastalarda görülen hipotermi'nin bir sonucu olabileceği kanısında olduklarını bildirmişlerdir. Ancak bu spekülatif yaklaşımları çalışmalarında bazı verilerin eksik olması nedeni ile pek kabul görmemiştir. Nitekim aynı yıl Ozisik ve Arman (81) P300 latanslarının hipotiroidili hastalarda yükseldiğini ve bu bulgununda sensörinöral işitme kaybının önemli bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir.

Santos ve arkadaşları (82) kazanılmış hipotiroidisi olan 30 ve sağlıklı 30 olgudan oluşan çalışmalarında hipotiroidi ve işitme kaybı arasında ki ilişkinin patolojisini araştırmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmalarında Santos ve arkadaşları



(82) olguların tümünün kokleovestibüler fonksiyonlarını tonal odyometri, TOAEs ve BERA testleri ile değerlendirmişlerdir. Hipotiroidili 30 olgunun 60 kulağının 22'sinde ve kontrol grubundaki sağlıklı olguların 60 kulağının ise 7 'sinde orta derecede sensörinöral tipte işitme kaybı olduğunu tespit etmişlerdir. Kontrol grubunda yer alan olguların tümünde BERA sonuçları normal iken hipotiroidili olgularda L-V de yükselme olduğu izlenmiş. Gene çalışmada yer alan tüm olguların TOAEs sonuçlarını değerlendirdiklerinde hipotiroidili grupta 12 ve kontrol grubunda ise 4 kulakta yanıt elde edemediklerini çalışmalarında bildirmişlerdir. Elde ettikleri bu sonuçlar doğrultusunda Santos ve arkadaşları (82) hipotiroidili hastalarda kokleovestibüler semptomların daha sık görüldüğünü saf ses eşik ortalamalarının daha yüksek olduğunu, BERA testinde L-V yükseldiğini ve TOAEs amplitüdlerinin kaybolduğunu ya da azaldığını ancak bu değişikliklerin TSH ya da serbest T4 düzeyleri ile ilişkisinin olmadığına dikkat çekmişlerdir.

Bizim kliniğimizde de hipotiroidi ve işitme kaybı arasında ki ilişkinin değerlendirildiği daha önceden yapılmış iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki Hasbek ve arkadaşlarının (83) çalışması olup; 75 tiroid karsinomu nedeni ile total ya da totale yakın tiroidektomi yapılan olgu da akut hipotiroidinin kohlear fonksiyon üzerine etkisini pure tone odyometri, timpanometri ve transient evoked otoakustik emission ile araştırmışlardır. Bu çalışmalarında pure tone odyometride olguların % 12'sinde hafif düzeyde sensörinöral işitme kaybı, otoakustik emission cevap oranlarında sonuçlarında belirgin bir değişikliğin olmadığını tespit etmişlerdir (83). İkinci çalışma ise Karakuş ve arkadaşlarının (53) yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada 31 hipotiroidisi olan hastasının hava yolu işitme eşik değerlerine göre yapılan sınıflamasında hipotiroid ve ötiroid dönem işitme düzeyleri kıyaslandığında, hipotiroidi döneminde hafif derece sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiş, verilen tedavinin ardından ötiroid dönemde yapılan ölçümlerde ise hastaların işitme düzeylerinde anlamlı bir düzelme olduğu tespit edilmiş ve hipotiroidinin sebep olduğu işitme kaybının hormon replasman tedavisi ile geri döndürülebildiğini ortaya koymuşlardır. Bu yapmış olduğumuz son çalışmamızda Karakuş ve arkadaşlarının çalışmasının esasları temel alınmış ancak

rh-TSH kullanımının işitme üzerinde olumlu ya da olumsuz bir etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır (53). Bizim literatür taramalarımızdan ulaşabildiğimiz veri tabanlarında rh-TSH kullanılarak akut hipotiroidi geliştirilen hastaların işitmelerinin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşamadık. Ulaşabildiğimiz yayınlar içerisinde sadece Psaltakos ve ark.'nın (7) çalışmasında akut hipotiroidi ve işitme kaybı arasında ki ilişkiye dikkat çekilmekteydi. Psaltakos ve arkadaşları (7) 52 tiroid karsinomu nedeni ile total tiroidektomi yapılan olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında akut hipotiroidinin kohlear fonksiyon üzerine etkisini pure tone odyometri, timpanometri ve transient evoked otoakustik emission ile araştırmışlar ve pure tone odyometride olguların tümünde postoperatif dönemde işitme eşiklerinde anlamlı bir yükselme olduğu, timpanometri sonuçlarında belirgin bir değişikliğin olmadığı ve otoakustik emission cevap oranlarında ise kontrol grubundaki sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında belirgin düşme olduğunu tespit etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda akut hipotiroidinin işitme eşiklerinde yükselmeye ve kohleada subklinik olarak hasara neden olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Psaltakos ve arkadaşları (7) çalışma grubundaki olguların postoperatif dönemde ki OAE cevap oranları ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin sonuçlarını karşılaştırdıklarında belirgin düşme olduğunu saptanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırma yapıldığında OAE ölçümleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz OAE sonuçlarımız ile Psaltakos ve arkadaşlarının (7) sonuçları arasında ki bu farklılığın otoakustik emisyon değerlendirme de kullandığımız yöntem farklılığı ve işitme eşiklerinde ki yükselmenin hafif olması ile ilişkili olabileceği kanısındayız.

Psaltakos ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada postoperatif hipotiroidi dönemlerinde odyometrik ölçümlerinde hava yolu eşik değerleri kıyaslandığında 1000 Hz-6000 Hz'de farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hormon replasman tedavisi bıraktırıılarak akut hipotiroidi oluşturulan hastalarımızda odyometrik ölçümlerinde hava yolu işitme eşikleri kıyaslandığında 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz'de fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Rekombinant TSH verilerek akut hipotiroidi oluşturulan hastaların saf ses eşik ortalamalarında ise benzer bir değişiklik izlenmemiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç bize geçicide olsa replasman tedavisi kesildiğinde odyometrik eşiklerde yükselmeye neden olduğundan işitme açısından risk faktörü taşıyan olgularda I-131 tarama sintigrafilerinde rh-TSH kullanılmasının uygun bir yaklaşım olacağını düşündürmüştür.

Bu çalışmamızda temel hedefimiz hipotiroidi ve işitme kaybı arasında ilişki olduğu literatürde yer alan çalışmalarda gösterilmiştir; ancak rh-TSH kullanımının işitme üzerine etkisinin gösterildiği bir çalışmaya biz literature araştırmalarımızda ulaşamadık. Elde ettiğimiz sonuçlar bize rh-TSH kullandığımız olgularımızda hipotiroidi kısa süre içinde geliştiğinden işitmeleri T3, T4 ve TSH düzeylerinde ki değişimden etkilenmezken aşamalı ya da kronik olarak hipotiroidi gelişen olgularımızın işitme eşiklerinde yükselme olduğunu göstermiştir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada diferansiye tiroid kanseri sebebi ile opere olan ve yüksek doz I-131 ile ablasyon yapılan hastaların, hormon replasman tedavisi aldıkları ötiroid dönemde işitmelerinin normal değerlerde olduğu görüldü. Tüm vücut tarama sintigrafi için hastalarda TSH düzeyi yükselttilerek hipotiroidi yapıldığında; hormon replasman tedavisi kesilmeden rh-TSH verilerek hipotiroidi yapılan hastalarda odyometri sonuçlarında anlamlı değişiklik saptanmazken rh-TSH verilmeden hormon replasman tedavisi 4-6 hafta süre ile kesilen hastalarda özellikle düşük frekanslarda sensörinöral işitme kaybı olduğu saptandı.

Sonuç olarak elde ettiğimiz verilere göre diferansiye tiroid kanseri sebebi ile opere olan ve hayatları boyunca hormon replasman tedavisi kullanmak zorunda olan hastalara takip amaçlı sintigrafi yapmak için 4-6 hafta süre ile hormon replasman tedavisi kesildiğinde metabolik yan etkilerin yanı sıra sensörinöral işitme kaybı da geliştiği görülmüştür. Ancak hormon replasman tedavisi kesilmeden rh-TSH verilerek tarama yapılan hastalarda bu etkiler görülmemiştir. Bu nedenle hormon replasman tedavisi kesilen hastaların işitme düzeyleri odyometrik testlerle yakın takip edilmelidir. Çalışmamızın en güçlü yanı literatürde bu konuda yapılmış ilk çalışma olmasıdır. Ancak bu konuda daha geniş olgu serilerinin kullanıldığı elektrofizyolojik yöntemler ile işitmenin daha ayrıntılı değerlendirildiği çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesinin uygun bir yaklaşım olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak rh-TSH kullanımı ile oluşturulan hipotiroidinin işitme üzerine olumsuz bir etkisini biz çalışma grubumuzda gözlemlemedik. Bu nedenle işitme kaybı açısından riskli olan hasta gruplarında I-131 taramalarında tercih edilmesi gereken yöntemin rh-TSH kullanılarak yapılmasının uygun bir yaklaşım olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Verburg FA, Brans B, Mottaghy F. Molecular nuclear therapies for thyroid carcinoma. *Methods* 2011 doi:10.1016/j.ymeth.2011.06.002
2. Dietlein M, Moka D, Schicha H. Radioiodine therapy for thyroid cancer. Chapter 6. In: Biersack HJ, Grunwald Feditors. *Thyroid Cancer*. Second edition. Springer Science+Business Media, Inc. 2005 :95-126
3. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, Signore A, Papini E. Low-activity (2.0GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol* 2009; (160): 431-36.
4. Ben-Tovim R, Zohar Y, Laurian N, Laurian L, Zohiar S. Auditory brain stem response in experimentally induced hypothyroidism in albino rats. *Laryngoscope*. 1985; (95): 982-6.
5. Vanasse M, Fisher C, Berthezene F, Roux Y, Volman G, Mornex R. Normal brainstem auditory evoked potentials in adult hypothyroidism. *Laryngoscope*. 1989; (99): 302-6.
6. Anand VT, Mann SB, Dash RJ, Mehra YN. Auditory investigations in hypothyroidism. *Acta Otolaryngol* 1989; (108): 83-87.
7. Psaltakos V, Balatsouras DG, Sengas I, Ferekidis E, Riga M, Korres SG. Cochlear dysfunction in patients with acute hypothyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;270(11):2839-48. doi: 10.1007/s00405-012-2332-9. Epub 2012 Dec 25. PubMed PMID: 23266870.
8. Best And Taylor's.: *Physiological Basis of Medical Practice*: J. B. West. *Endocrine System*: Gordon N. Gill., Eleven Edition . Waverly Press. Inc. 1985
9. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In *Surgical Anatomy and Technique*. Springer-Verlag. New York.1995; 31-44

10. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000;(3): 139-152.
11. Singer AP. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. Thyroid Disease (2nd Ed). Philadelphia. Lippincott Raven. 1997;(4): 41-52
12. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;(26): 763-75
13. Silberstein, E.B. The treatment of thyroid malignant neoplasms. In Nuclear Medicine, Vol. II , R.E. Henkin, ed., 2nd edition, Mosby Elsevier, Philadelphia,2006: 1576-1587.
14. Maxon, H.R., Smith, H.S. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid cancer. Endocrinol. Clin. North. Am. 1990;(19): 685-718.
15. Luster, M., Clarke, S.E., Dietlein, M., Lassmann, M., Lind, P., Oyen, W.J.G., Tennvall, J., Bombardieri, E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.2008;(35): 1941-1959.
16. Cooper, D.S. Doherty, G.M., Haugen, B.R., Kloos, R.T., Lee, S.L., Mandel, S.J., Mazzaferri, E.L., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S.I., Steward, D.L., Tuttle, R.M. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;(19): 1-48.
17. Henkin, R.E., Del Rowe, J.D., Grigsby, P.W., Hartford, A.C., Jadvar, H., Macklis, R.M., Parker, J.A., Wong, J.Y., Rosenthal, S.A. ACRASTRO Practice guideline for the performance of therapy with unsealed radiopharmaceutical sources. Clin. Nucl. Med.2011;(36): 72-80.
18. Reiners, C., Dietlein, M., Luster, M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: Indications and procedures. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.2008; (22): 989-1007.

19. Bhattacharyya, N., Chien, W. Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2006; (115): 607-610.
20. Bocker W, Schroder S, Dralle H. Minimal thyroid neoplasia. *Resents Results Cancer Res* .1988;(106):131-8.
21. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al. Changing clinical pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976;(184):541-53.
22. Rosai J. Thyroid gland . In: Rosai J. Acherman's Surgical pathology 8th ed. Mosby, New York 1996 ; 493-567.
23. Best And Taylor's.: Physiological Basis of Medical Practice: J. B. West. Endocrine System: Gordon N. Gill., Eleven Edition . Waverly Press. Inc. 1985
24. Atay -Rosenthal S. Controversies on treatment of well differentiated thyroid carcinoma and factors influencing prognosis. Freeman LM (ed). *Nuclear Medicine Annual*, Lippincott W&W, Philadelphia. 1999; 303-34.
25. Çaplan RH, Abellera RM, Kiskan WA. Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: reassessment of functional capacity. *Thyroid* 1994;(4):243-8.
26. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: Complete rational approach. *World J Surg* 2000;(24):942-41.
27. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma . *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; (19): 545-76.
28. Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J Surg* 1981; (5):39.
29. Mazzaferri EL, Kloos RT: Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; (87): 1490-1498.

30. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP: Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma?. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; (85): 175-178.
31. Robbins RJ, Driedger A, Magner J Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid* 2006;(16):1121-1130.
32. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C: Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; (37): 606-612.
33. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF 2007 L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:839-844.
34. Liepe K. Sensitivity of preparation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal using <sup>131</sup>I-whole body scans to identify metastases of differentiated thyroid cancer. *Int J Surg.* 2015;107-12.
35. Tu J, Wang S, Huo Z, Lin Y, Li X, Wang S Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol*2014;(110) :25-30.
36. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyehoff WL *Otolaryngology* 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. Volume 1 *Dynamic Properties of the Fluids*1991; 206-217.
37. Akyıldız NA. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi.* Ankara, 1998; (İşitme Fiziyojisi ):77-128.
38. Ballenger JJ., Snow JB. *Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi.* 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000;(İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fiziyojisi): 879-900.



39. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Physiology of the Auditory System. 2831-2875.
40. Çelik O, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun cerrahisi. Turgut yayıncılık. İstanbul 2002; 964-984.
41. Cummings C.W, Santi P.A., Mancini P. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. Elsevier Mosby. 4th. ed. 2005; 3373-3401.
42. Belgin, E., Böke, B., Dalgıç, G. Farklı Yaş Gruplarında Yüksek Frekans Odyometri Bulguları. KBB 21994; 40-44.
43. Korkmaz, H. Hiperlipoproteinemili Hastalarda işitme Fonksiyonunun Yüksek Frekans Odyometresi ile incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara 1992.
44. Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ (eds) otoacoustic emissions. 2nd ed., New York : Thieme Medical Publishers Inc., 2002 ; 1-47
45. Hall JW, Bear JE, Chase PA, Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? Otolaringol Head Neck Surg 1994;(110): 22-8
46. Kulak Kayıkçı, E. Tinnituslu Hastalarda Otoakustik Emisyon Cevaplarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara 2000.
47. Katz, J. Handbook of Clinical Audiology. Baltimore USA Lippicott Williams&Wilkin . 5.th ed 2002; 440-451.
48. Kemp, D. T. Stimulated Acoustic Emissions from within the Human Auditory System. Acoustical Society of America. 1978; (55): 1386-1391.
49. Glatke, T. J., Kujawa, S. G. Otoacoustic Emissions. Department of Speech and Hearing Sciences University of Arizona, Tucson 1991; 29-37.
50. Dağlı Ş: Distortion Product Otoakustik Emisyonlar (Uyarı/Cevap Eğrileri). K.B.B ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 4: 2-140-142

51. Thornton A.R.D., Jarvis S.J. Auditory brainstem response findings in hypothyroid and hyperthyroid disease. *Clinical Neurophysiology* 2008;(119): 786- 790.
52. Anjana Y, Vaney N, Tandon O.P, Madhu S.V. Functional status of auditory pathways in hypothyroidism: Evoked potential study. *Indian J Physiol Pharmacol* 2006; 50(4): 341-349.
53. Karakuş C, Altuntaş E, Kılıçlı F, Durmuş K, Hasbek Z. Is sensorineural hearing loss related with thyroid metabolism disorders. *Indian Journal of Otolaryngology* 2015;(21):138-143.
54. Bircher H (1883) Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus (Endemic Goitre in Relation to Deaf-mut) *Kemp WR (1907) Deafness in myxoedema. Br Med J* 1:375
55. Kemp WR (1907) Deafness in myxoedema. *Br Med J* 1:375
56. Ritter F. N. The effects of hypothyroidism upon the ear, nose and throat. A clinical and experimental study. *Laryngoscope* 1967;(77):1427–1479.
57. Anand VT, Mann SBS, Dash RJ, et al. Auditory investigations in hypothyroidism. *Acta Otolaryngol* 1989;(108): 83 – 87.
58. Bhatia PL, Gupta OP, Agrawal MK, et al. Audiological and vestibular function test in hypothyroidism. *Laryngoscope* 1977;(87): 2082 – 2089.
59. Melse-Boonstra A, Mackenzie I. Iodine deficiency, thyroid function and hearing deficit: a review. *Nutr Res Rev.* 2013;26(2):110-7. doi:10.1017/S0954422413000061. Epub 2013 Jun 12. Review. PubMed PMID: 23759468.
60. Santos KT, Dias NH, Mazeto GM, Carvalho LR, Lapate RL, Martins RH. Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(4):478-84. English, Portuguese. PubMed PMID: 20835535.

61. Fang Q, Longo-Guess C, Gagnon LH, Mortensen AH, Dolan DF, Camper SA, Johnson KR. A modifier gene alleviates hypothyroidism-induced hearing impairment in Poulf1dw dwarf mice. *Genetics*. 2011 Oct;189(2):665-73. doi:10.1534/genetics.111.130633. Epub 2011 Aug 11. PubMed PMID: 21840860; PubMed Central PMCID: PMC3189808. Fang Q, Giordimaina AM, Dolan DF, Camper SA, Mustapha M. Genetic background of Prop1(df) mutants provides remarkable protection against hypothyroidism-induced hearing impairment. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2012 Apr;13(2):173-84. doi: 10.1007/s10162-011-0302-3. Epub 2011 Dec 6. PubMed PMID: 22143287; PubMed Central PMCID: PMC3298611.
62. Cordas EA, Ng L, Hernandez A, Kaneshige M, Cheng SY, Forrest D. Thyroid hormone receptors control developmental maturation of the middle ear and the size of the ossicular bones. *Endocrinology*. 2012 Mar;153(3):1548-60. doi: 10.1210/en.2011-1834. Epub 2012 Jan 17. PubMed PMID: 22253431; PubMed Central PMCID: PMC3281545.
63. Dettling J, Franz C, Zimmermann U, Lee SC, Bress A, Brandt N, Feil R, Pfister M, Engel J, Flamant F, Rüttiger L, Knipper M. Autonomous functions of murine thyroid hormone receptor TR $\alpha$  and TR $\beta$  in cochlear hair cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Jan 25;382(1):26-37. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.025. Epub 2013 Sep 6. PubMed PMID: 24012852.
64. Uziel A., Legrand C., Ohresser M., Marot M. Maturation and degenerative processes in the organ of Corti after neonatal hypothyroidism. *Hear. Res.*1983;(11):203–218.
65. Uziel A., Legrand C., Rabie A. Corrective effects of thyroxine on cochlear abnormalities induced by congenital hypothyroidism in the rat. I. Morphological study. *Dev. Brain Res.*1985;(19):111–122.
66. Uziel A., Marot M., Rabie A. Corrective effects of thyroxine on cochlear abnormalities induced by congenital hypothyroidism in the rat. II. Electrophysiological study. *Dev. Brain Res.* 1985;(19):123–127.

67. Bradley D. J., Towle H. C., Young W. S. Alpha and beta thyroid hormone receptor (TR) gene expression during auditory neurogenesis: evidence for TR isoform-specific transcriptional regulation in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; (91):439–443.
68. Goldey E. S., Crofton K. M. Thyroxine replacement attenuates hypothyroxinemia, hearing loss, and motor deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 in rats. *Toxicol. Sci.* 1998;(45):94–105.
69. Parving A. Hearing problems and hormonal disturbances in the elderly. *Acta Otolaryngol. Suppl. Stockh.* 1990;(476):44–53.
70. Knipper M, Zinn C, Maier H, Praetorius M, Rohbock K, Köpschall I, Zimmermann U. Thyroid hormone deficiency before the onset of hearing causes irreversible damage to peripheral and central auditory systems. *J Neurophysiol.* 2000; 83(5): 3101-12. PubMed PMID: 10805704.
71. Kemp W. R. (1907) Deafness in myxedema. *Br. Med. J.* 1:355.
72. Hilger JA Otolaryngologic aspects of hypometabolism. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1956;(65): 395 – 413.
73. Deol M. S. (1973) An experimental approach to the understanding and treatment of hereditary syndromes with congenital deafness and hypothyroidism. *J. Med. Gen.* 1:235–242.
74. Bhatia PL, Gupta OP, Agrawal MK, et al. Audiological and vestibular function test in hypothyroidism. *Laryngoscope* 1977;(87): 2082 – 2089.
75. Jahnke K, Maas B, Mödder G. [Hypacusis in acquired hypothyroidism (author's transl)]. *HNO.* 1979 Jan;27(1):1-6. German. PubMed PMID: 759409.
76. Malik V, Shukla GK & Bhatia N (2002) Hearing profile in hypothyroidism. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;(54): 285 – 290.
77. De Vos JA. Deafness in hypothyroidism. *J Laryngol Otol.* 1963 May;77:390-414. PubMed PMID: 14026117.

78. Anand VT, Mann SB, Dash RJ, Mehra YN. Auditory investigations in hypothyroidism. *Acta Otolaryngol* 1989; (108):83-87.
79. Khedr EM, El Toony LF, Tarkhan MN, Abdella G. Peripheral and central nervous System alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. *Neuropsychobiology* 2000 Jan; 41(2): 88- 94.
80. Thornton AR, Jarvis SJ. Auditory brainstem response findings in hypothyroid and hyperthyroid disease. *Clin Neurophysiol.* 2008 Apr;119(4):786-90. doi: 10.1016/j.clinph.2007.12.008. Epub 2008 Feb 20. PubMed PMID: 18282741.
81. Ozisik HI & Arman F Evaluation of auditory event- provoked potentials in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Endocrinologist* 2008;(18): 286 – 289.
82. Karlos Thiago Pinheiro dos Santos, Norimar Hernandes Dias Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(4):478-84.
83. Hasbek Z, Karakuş C, Altuntaş E, Kılıçlı F. Effects of acute thyroxine depletion on hearing in differentiated thyroid carcinoma patients. *Indian Journal of Otology* 2014;(20):191-195.

**ÖZGEÇMİŞ**

**Ad Soyad** : Mehtap DOĞAN

**Doğum yeri** : Çayboyu

**Doğum tarihi** : 07.11.1986

**Medeni hali** : Bekar

**Telefon** : 0 536 726 35 90

**E-posta** : drm\_dogan@hotmail.com

**Eğitim:**

**İlköğretim** : Gazi Osman Paşa İlköğretim Okulu

**Ortaöğretim** : Yavuz Selim İlköğretim Okulu

**Lise** : Sivas Selçuk Anadolu Lisesi

**Üniversite** : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Yabancı dil** : İngilizce