



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ORTA VE İÇ
KULAK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Serpil DEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA, 2016



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ORTA VE İÇ
KULAK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serpil DEMİR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selim Sermed ERBEK

ANKARA, 2016

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Serpil Demir tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/05/2016

Tez Konusu:“Romatoid Artrit Hastalarında Orta ve İç Kulak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi”

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Selim Sermed Erbek

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Adnan Fuat Büyüklü

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Selim Sermed Erbek

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. G. Aydan Genç

Hacettepe Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 13. /06.. / 2016 tarih ve ...071... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde kliniğinin her türlü imkanını sunan, bilimsel ve manevi desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu'na,

Tez danışmanlığımı üstlenerek tez konumun belirlenmesi, çalışmamın planlanması, gerçekleştirilmesi ve sonuçlandırılmasında bana yol gösteren değerli hocam, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Selim S. Erbek'e

Yüksek lisans eğitimimin başından itibaren bana sağladığı akademik bilgi ve klinik tecrübe katkılardan dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Erol Belgin'e,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Prof.Dr. Seyra Erbek'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Serpil DEMİR. Romatoid Artrit Hastalarında Orta ve İç Kulak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Tezi. 2016.

Romatoid artrit (RA), CD4 (+) T hücreleri ve monositlerin, damardan inflamasyonlu sinoviyal dokuya ve sinoviyal sıvıya geçmesiyle karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı; Romatoid artrit hastalarında orta kulak, iç kulak ve eferent işitme sistemini, multifrekans timpanometri, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) ve kontralateral supresyon testi ile detaylı olarak incelemektir.

Çalışmaya 35 romatoid artrit hastası ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 75 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların immitansmetrik ölçümleri yapıldıktan sonra saf ses odyometri ile işitme eşikleri ölçülmüştür. Daha sonra her iki grubun geçici uyarılmış otoakustik emisyon testiyle değerlendirmesi: kontrolateral akustik stimülasyon (KAS) verilmeden önce ve 70 dB dar band KAS verilirken olacak şekilde iki aşamalı olarak ölçülmüştür.

Romatoid artrit hastalarının yaş ortalaması $44,31 \pm 10,4$, Kontrol grubunun yaş ortalaması $41,48 \pm 12,5$ olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,293$). 125Hz-16000 Hz frekansları arasında romatoid artrit ve kontrol grubu saf ses işitme eşikleri karşılaştırıldığında, bütün frekanslarda romatoid artrit hastalarının saf ses işitme eşikleri daha yüksek olarak bulundu. Bu fark, sağ kulakta 2000 Hz, 14000 Hz ve 16000 Hz, sol kulakta 16000 Hz frekansları haricinde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bireylerin tamamında timpanogram sonuçları normal sınırlarda bulundu. Multifrekans timpanometri testinde hasta ve kontrol grubunun sağ kulak rezonans frekansları değerleri sırasıyla $748,86 \pm 188,06$; $830,00 \pm 122,37$, sol kulak değerleri sırasıyla $772,86 \pm 157,80$; $847,50 \pm 140,94$ Hz bulundu. Fark

istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$). Otoakustik emisyon testiyle yapılan değerlendirmede, iki grup TEOAE sonuçları karşılaştırıldığında romatoid artritli hastalardan alınan emisyon yanıtları kontrol grubuna göre 1000 Hz, 2000 Hz, 2800 Hz, 4000Hz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. ($p<0,05$). Kontralateral supresyon seviyelerini değerlendirmek amacıyla, kontralateral akustik uyaran (KAS) verilmeden ve KAS verilirken yapılan TEOAE ölçümleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda 2800 ve 4000 Hz frekansları dışında, kontrol grubunda tüm frekanslarda emisyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$). Her iki gruptaki kontralateral supresyon seviyeleri (dB) karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular, romatoid artrit hastalığında işitsel disfonksiyon varlığını göstermektedir. Romatoid artrit tanısı konulduğunda hastaların odyolojik değerlendirmesi de yapılmalı ve hastalar olası otolojik tutulum hakkında bilgilendirilmelidir. Romatoid artrit hastalarında orta ve iç kulak fonksiyonlarının etkilenimi ve bu olası etkilenimler ile ilişkili olabilecek hastalık özelliklerine yönelik çalışmalara devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, odyometri, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE), multifrekans timpanometri

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease which is characterized by the passage of primarily CD4 (+) T cells and monocytes into the intravenous inflamed synovial tissue and synovial fluid. The aim of our work was to examine middle ear, inner ear and efferent auditory system by using multifrequency tympanometry, transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) and contralateral suppression test in detail.

A total of 75 subjects; 35 patients with rheumatoid arthritis and 40 healthy subjects participated in the study. Immitansmetric measurements of participants were performed, and then their hearing levels were measured applying pure tone audiometry. The evaluation of each group with otoacoustic emission test was performed in two stages: before giving contralateral acoustic stimulation (CAS) and during 70 dB narrow band contralateral acoustic stimulation.

Mean age of patients with rheumatoid arthritis was $44,31 \pm 10,4$, mean age of control group was $41,48 \pm 12,5$ and the difference between groups was not statistically significant ($p=0,293$). By comparison pure tone hearing levels between rheumatoid arthritis and control group at 125Hz-16000 Hz frequency, pure tone hearing levels of rheumatoid arthritis patients at all frequencies were higher. These differences were found statistically significant except for 2000 Hz, 14000 Hz and 16000 Hz in right ear, 16000 Hz in left ear ($p<0,05$). Tympanogram results in all of the subjects were within normal limits. The value of the resonant frequency of the patient and control group were respectively for right ear $748,86 \pm 188,06$; $830,00 \pm 122,37$, for left ear $772,86 \pm 157,80$; $847,50 \pm 140,94$ Hz. The difference was statistically significant ($p<0,05$). When compared two groups' TEOAE results, emission results obtained from rheumatoid arthritis patients were statistically significantly lower than control group at 1000Hz, 2000Hz, 2800Hz and 4000Hz frequencies ($p<0,05$). When TEOAE measurement before and during contralateral acoustic stimulation (CAS) were compared to evaluate the contralateral suppression level, it was detected that there was decline

in emission values except for 2800 and 4000 Hz at all frequencies in study group and there was decline in emissions values all frequencies control group ($p < 0,001$). There was no statistically significant difference between contralateral suppression levels in both groups ($p > 0,05$).

As a result, our findings indicate the presence of auditory dysfunction in rheumatoid arthritis. When the rheumatoid arthritis is diagnosed, the patients should be undergo audiologic evaluation and informed about possible pathological involvement. Future studies should continue about middle and inner ear condition in rheumatoid arthritis patients and potential interactions that may be associated with disease characteristics.

Key words: rheumatoid arthritis, audiometry, transient evoked otoacoustic emission (TEOAE), multifrequency tympanometry

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Romatoid Artrit	3
2.1.1 Romatoid Artrit' in Tarihçesi	3
2.1.2 Romatoid Artrit' in Epidemiyolojisi	3
2.1.3 Romatoid Artrit' in Risk Faktörleri	4
2.1.4 Romatoid Artrit' in Klinik Belirti ve Bulguları	6
2.1.5 Romatoid Artrit' in Patogenezi	9
2.1.6 Romatoid Artrit' in Prognozu	11
2.1.7 Romatoid Artrit' in Laboratuvar Bulguları	11
2.1.8 Romatoid Artrit' in Tanı Kriterleri	12
2.2 İşitme Fiziyojisi.....	14
2.2.1 Periferik İşitme Sistemi	14
2.2.2 Santral İşitme Sistemi	19
2.3 İşitmenin Değerlendirilmesi	20
2.3.1 Saf Ses Odyometri	20
2.3.2 Konuşma Odyometrisi	22
2.3.3 İmmitansmetrik Değerlendirme Yöntemleri	23
2.3.4 Otoakustik Emisyonları	30

2.3.5 Otoakustik Emisyon ve Kontralateral Supresyon Ölçümü	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	50



KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ANSI	: American National Standards Institute
ARA	: American Rheumatism Association
ASHA	: American Speech and Hearing Association
CRP	: C-reaktif protein (CRP)
dB	: Desibel
DİF	: Distal İnterfalengeal
DPOAE	: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
Hz	: Hertz
İTİK	: İletim Tipi İşitme Kaybı
KAS	: Kontralateral Akustik Uyarı
MKF	: Metakarpofalangeal
MOK	: Medial Olivokoklear Kompleks
OAE	: Otoakustik Emisyon
PİF	: Proksimal İnterfalangial
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Rezonans Frekansı
SFOAE	: Frekansa Spesifik Otoakustik Emisyon
SL	: Sensation Level
SNİK	: Sensörinöral İşitme Kaybı
SRT	: Konuşmayı Alma Eşiği
TEOAE	: Transient Evoked Otoacoustic Emission

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kulak Anatomisi

Şekil 2. Timpanogram Tipleri

Şekil 3. Timpanogramın Değerlendirilmesi

Şekil 4. GSI (Grason-Stadler Inc.) Tymptstar Middle Ear Analyzer Version 2



TABLÖLAR

Tablo 1. Yetişkinlerde işitme kaybının dereceleri

Tablo 2. Çalışma olgularının yaş ortalaması

Tablo 3. Gruplar arası sağ ve sol kulak 125Hz-16000Hz saf ses işitme eşik ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun 125Hz-16000Hz sağ kulak saf ses işitme eşik ortalamaları

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun 125Hz-16000Hz sol kulak saf ses işitme eşik ortalamaları

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda rezonans frekansı ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun TEOAE sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 8. Romatoid artrit hastaları için kontralateral akustik stimölasyon öncesi ve kontralateral akustik sitümölasyon sırasında TEOAE değerleri

Tablo 9. Kontrol grubu için kontralateral akustik stimölasyon öncesi ve kontralateral akustik stimölasyon sırasında TEOAE değerleri

Tablo 10. Gruplar arası kontralateral supresyon seviyesinin (dB) karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), çok sayıda sinovial eklemleri etkileyen, etiyojisi ve patogenezi tam olarak belirlenememiş, CD4 (+) T hücreleri ve monositlerin, damardan inflamasyonlu sinoviyal dokuya ve sinoviyal sıvıya geçmesiyle karakterize, kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (1).

Romatoid artrit' in popülasyonda sıklığı yaklaşık % 0,5- %1 kadardır (2). Kadınlar erkeklerden 2,5-3 kat fazla etkilenir. Prevalans yaşla artar ve ileri yaşta cinsiyet ayrımı azalır. Romatoid artrit en çok 20-50 yaş grubunda rastlanır, %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Her yaşta tüm dünyada, her ırkta görülür (3,4).

Türkiye'de romatoid artrit sıklığını araştıran çalışmaların sayısı oldukça azdır. 1968 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada romatoid artrit prevalansı % 0.22 bulunmuştur (5). Diğer çalışmalarda da romatoid artrit prevalansı İzmir bölgesinde % 0.49 (6), Antalya bölgesinde % 0.38 olarak tespit edilmiştir (7).

Romatoid artrit'in hastalar üzerindeki en önemli etkileri sinovit, ilerleyici eklem destrüksiyonu sonucu gelişen deformiteye bağlı inatçı ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Romatoid artrit uzun dönemde artmış morbilite ve mortaliteye neden olmaktadır (8,9). Romatoid artrit'in eklemlerde ve organlarda yaptığı hasarlar sonucu oluşan fonksiyon kaybı, sosyal ve psikolojik problemler nedeniyle hastaların yaşam kalitesi azalmaktadır (10,11).

Romatoid artrit hastalığında temporomandibuler eklem, larinks, servikal omurga ve odiovestibuler sistem, baş boyun bölgesinde tutulum yerleri olabilir (12). Romatoid artrit'in daha çok sinovyal olan diartrodial eklemleri etkilediği bilinmektedir. Orta kulak içinde birbiriyle ard arda eklemleşmiş işitme kemikçikleri olan malleus, stapes ve incus kemikçikleri diartrodial tipte eklemlere sahip olup romatoid artrit hastalığında etkilenebilmektedirler (12,13).

Romatoid artrit'li hastalarda hem sensörinöral işitme kaybı (SNİK) hem de iletim tipi işitme kaybı (İTİK) olduğu bildirilmiş ancak sensörinöral işitme kaybının daha sık olduğu (% 24-60) ve bunun romatoid artrit'in iç kulağı etkilemesi ile meydana geldiği

gözlenmiştir (14,15). İletim tipi işitme kaybı'nın ise daha düşük oranda (% 0-13) olduğu gözlenmiştir (12,15,16). İşitme kaybı ile romatoid artrit arasında ilişkinin olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (17).

Bizim çalışmamızın amacı; orta kulak fonksiyonlarını değerlendirmede yeni bir yöntem olan multifrekans timpanometri, iç kulağın etkilenimine yönelik cevapların araştırıldığı geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) ve romatoid artrit hastalığının medial olivokoklear efferent sistem aktivitesi üzerine olan etkilerinin araştırıldığı kontralateral supresyon testlerini birlikte kullanarak romatoid artrit hastalarında orta kulak, iç kulak ve eferent işitme sisteminin detaylı olarak incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) çok sayıda sinovial eklemleri etkileyen, etiyojisi ve patogenezi henüz tam olarak belirlenememiş, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır (1). Pek çok sistemik bulgusu olmasına rağmen karakteristik özelliği, periferik eklemleri simetrik biçimde tutan inflamatuvar sinovittir. Enflamatuvar sinovitin kıkırdak harabiyetine, kemik erozyonlarına ve sonuçta eklem deformitelerine yol açma potansiyeli, hastalığın önemli özelliğidir (3).

2.1.1 ROMATOİD ARTRİT' İN TARİHÇESİ

Romatoid artrit terimi ilk olarak 1859' da *Sir Alfred Baring Garrod* tarafından kullanılmıştır (18,19). Bu tanım o dönemde sadece inflamatuvar poliartriti değil, poliartiküler osteoartriti de içermektedir. 1922 yılında sadece inflamatuvar poliartriti içeren tanımlama yapılırken, 1972 ve 1987 yıllarında seronegatif artritler de bu kapsamdan çıkarılmıştır (20). RA teriminin *American Rheumatism Association* (ARA) tarafından kabulü 1941 yılında olmuştur. İlk sınıflandırma da 1958'de *American Rheumatism Association* (ARA) tarafından yapılmıştır (21).

RA tanısı halen klinik olarak konan bir hastalıktır. Klinik tanı kriterleri 1987 yılında ARA tarafından belirlenmiştir (22). 1994 yılında ARA veya yeni tanımlaması ile *American College of Rheumatology* (ACR) tarafından eski ve inaktif hastaları da kapsayacak şekilde modifiye edilen tanı kriterleri kullanılmaktadır (23).

2.1.2 ROMATOİD ARTRİT' İN EPİDEMİYOLOJİSİ

RA kronik, sistemik, inflamatuvar bir romatizmal hastalık olup, popülasyonda sıklığı yaklaşık % 0,5- %1 kadardır (2). Kadınlar erkeklerden 2,5 -3 kat fazla etkilenir. Prevalans yaşla artar ve ileri yaşta cinsiyet ayrımı azalır. RA en çok 20-50 yaş grubunda rastlanır, %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Her yaşta tüm dünyada, her ırkta görülür (3,4). Hastalığın tüm dünyada görülme sıklığı %1 iken, bu sıklık, doğu ırkları ve siyahlarda daha düşük (%0,1), bazı Kızılderili toplumlarında %5 gibi oldukça yüksektir. Güney

Afrika kırsal kesimlerinde %0,1, Çin'de %0,3, Japonya'da %0,6 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (24).

Türkiye'de RA sıklığını araştıran çalışmaların sayısı oldukça azdır. 1968 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada RA prevalansı % 0,22 bulunmuştur (5). Diğer çalışmalarda da RA prevalansı İzmir bölgesinde % 0,49 (6) , Antalya bölgesinde % 0.38 olarak tespit edilmiştir (7).

2.1.3 ROMATOİD ARTRİT' İN RİSK FAKTÖRLERİ

RA kronik, ağrılı, eklemlerde ilerleyici yıkıma yol açan, sakatlığa neden olabilen, yaşam kalitesini azaltan ve beklenen yaşam süresini kısaltan bir hastalıktır (2). RA'nın primer nedeni hala bilinmemektedir. Hastalığın patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar (25).

RA sıklığının etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermesi, aynı ailenin bireyleri arasında ve ikizlerde toplumdaki diğer bireylere göre daha sık görülmesi, hastalığın genetikle olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Ayrıca, hastalık için yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden bireylerin, hastalık geliştirme riskini gittikleri bölgelere taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu bulgular, hastalıkta genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (26). Sero-pozitif hastaların birinci derece yakınlarında ciddi RA beklenenden dört kat daha sık görülür. Ayrıca monozigot ikizlerde görülme riski %30, dizigot ikizlerde %5'tir. Genetiğin rolü klas II majör doku uygunluğu kompleksi geninin ürünü olan HLA DR 4' ün gösterilmesiyle ortaya konmuştur (3). HLA-DR4 RA'lı hastaların % 70'inde bulunurken, kontrollerde bu oran % 30'a düşmektedir (27). RA gelişimi ile HLA-DR4 arasında bir ilişki tanımlanmış; fakat daha sonraki çalışmalar HLA-DRB1 alleleri (HLA-DRB*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001, *1402) ile olan ilişkiyi ortaya koymuştur (28). Yapılan çalışmalar genetik katkının hastalığın klinik görünümünü fazla etkilemediğini göstermektedir (29).

Çalışmalardan elde edilen genel popülasyon, aile ve ikizlerdeki prevalans oranları RA'nın polijenik bir hastalık olduğunu ve kalıtsal olmayan etkenlerin de önem taşıdığı sonucunu ortaya çıkarmıştır (30).

Otoimmün bir hastalık olan RA patogenezinde genetik faktörler kadar çevresel faktörler de önemli bir rol oynar. En önemli çevresel faktörlerden biri enfeksiyonlardır. Enfektif organizmalar immün fonksiyonları değiştirebilirler. RA patogenezinde sorumlu pek çok ajan ileri sürülmüştür. *Myobacterium tuberculosis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Epstein-Barr virüs*, *Parvovirüs 19* ve bazı *retrovirüs*ler suçlanmışsa da halen hiçbir organizma sorumlu tutulamamıştır (31).

İnterferon-gama, protein tirozin fosfataz, kortikotropin salgılatıcı hormon, östrojen sentetaz, ve TNF gibi bazı sitokinler ve peptidil arginin transaminaz gibi bazı enzimleri kodlayan genlerdeki değişiklikler ile RA gelişimi arasında ilişkiler bulunmuştur (28).

Kişilerin intestinal florasındaki koruyucu bakterilerin kompozisyonunun birçok hastalık patogenezinde çok önemli olduğu ileri sürülmüştür. RA' lı hastaların intestinal florasındaki bazı koruyucu bakterilerin, *Bifidobacteria*, *Bacteriodes*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteriodes fragilis subgrup*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides*' in daha düşük miktarda olduğu saptanmıştır (32).

Kortizol ve melatonin hormonlarının ritmik sekresyonlarındaki bozulmanın hastalığın etyolojisinde ve şiddetinde etkili olabileceğini gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (33).

Bir viral enfeksiyonu ya da aşığı takiben hastalığın ortaya çıkması mikroorganizmaların tetikleyici faktörler olabileceğini düşündürmektedir. *Parvovirüs*, *Epstein-Barr Virus* ve *Rubella* gibi bazı virüsler etyolojide araştırılmasına rağmen bu virüslerin tek başına hastalığın gelişimine neden olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Sigara ve kahve tüketimi ile romatoid faktör gelişimi arasında ilişki bulunmuş, sigara tüketiminin hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (34).

Hastalığın kadınlarda fazla görülmesi, özellikle gebelik süresince remisyona girmesi ve postpartum dönemde aktive olması, oral kontraseptiflerin yaygın olarak kullanıldığı yıllarda sıklığının azalması gibi gözlemler cinsiyetin ve hormonal faktörlerin etkisini göstermektedir (35).

2.1.4 ROMATOİD ARTRİT' İN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

Eklem Bulguları: RA'da en sık eklem belirtilerine rastlanır. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik fakat başlangıçta asimetric de olabilir ve genellikle gezici değil, eklenici niteliktedir. Temporomandibuler eklem, larinks, servikal omurga ve odyovestibüler sistem, RA'nın baş boyun bölgesindeki tutulum yerleri olabilir (12). RA'nın daha çok sinovyal olan diartrodial eklemleri tercih ettiği bilinmektedir. Orta kulak içinde birbiriyle ard arda eklemleşmiş işitme kemikçikleri olan malleus, stapes ve incus kemikçikleri diartrodial tipte eklemlere sahip olup RA hastalığında etkilenebilmektedirler (12,13).

Hastalıkta en sık görülen semptomlar periferik eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah tutukludur. El bileklerinde ağrı, hareket kısıtlılığı ile birlikte el üstündeki tendonlarda sinovit ve tenosinovitlere bağlı oluşan şişlikler görülebilir (36). Sinovit el ve ayak eklemlerinde simetrik olarak izlenir ancak dominant olan elde bulgular simetriğine göre daha şiddetli olabilir (37). El bileğinin fleksör tendonlardaki tenosinovitlere bağlı olarak median sinir sıkışması (Karpal tünel sendromu) sık görülen bir bulgudur. Geç dönemde *proksimal interfalangial* (PİF) eklemlerdeki hiperfleksiyon ve *distal interfalangeal* (DİF) eklemlerdeki hiperekstensiyon nedeniyle oluşan düğme iliği (*Boutonniere*) deformiteleri ve *metakarpofalangeal* (MKF) eklemlerin fleksiyonu, PİF eklemlerin ekstensiyonu ile birlikte *distal interfalangeal* (DİF) eklemlerin fleksiyonu nedeniyle oluşan kuğu boynu deformiteleri görülebilir. Bu dönemde, ligaman yapılarının zayıflaması ve stabilizasyon fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak MKF eklemlerde ulnar deviasyon gelişir ve MKF eklemlerde subluksasyonlar görülebilir (36). Büyük eklemler daha çok küçük eklemlerden sonra tutulurlar. Torakolomber, sakroiliak ve elin DİF eklem tutulumu RA'da çok nadirdir. Yaşlı hastalarda RA ve osteoartrit birlikte görülebilir (38).

Dirseklerde sinovit ve efüzyon nedeniyle ağrı ve hareket kısıtlılığı gelişir. *Olekranon bursiti* sık görülen bir bulgudur. Dirseğin ekstensör yüzünde romatoid nodüller hastaların % 20-25'inde görülür. Diz eklemlerinin bilateral tutulumu sıktır, bazen ilk tutulan eklemler olabilir. Dizlerde hastalığın erken dönemlerinde efüzyon ve

sinovial hipertrofi nedeniyle şişlik, suprapatellar sıvı artışı, ağrı ve fleksiyonda hareket kısıtlılığı görülebilir. Geç dönemde ise kas atrofileri, eklem aralığında simetrik daralma, ankiloz ve fleksiyon deformiteleri görülebilir (36).

Kalça eklemi daha az sıklıkla tutulan bir eklemdir. Hareket kısıtlılığı abduksiyon ve rotasyon yönlerinde daha belirgindir. Gelişen adduksiyon yönündeki kontraktür nedeniyle tutulan eklem tarafında fonksiyonel kısalık meydana gelir. Kalça tutulumunun geç geliştiği düşünülmekte ve ciddi fonksiyonel yetersizliğe yol açabileceği unutulmamalıdır. Özellikle birçok periferik eklemden destrüktif değişiklikleri olan, kliniği aktif, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ile seyreden kişilerde kalça tutulumu açısından yakın takip uygulanmalıdır (39). Kalça eklemleri tedavide kullanılan steroidlere bağlı olarak gelişen osteonekroz nedeniyle de etkilenebilir. Hastalıkta trokanterik ve iliopsoas bursitleri sık görülür ve eklem tutulumu ile karışabilir (36).

Krikoaritenoid eklem tutulumu ses tonunda kalınlaşma ile kendini belli eder. Eğer eklem tutulumuna ek olarak üst solunum yolu enfeksiyonu gelişirse respiratuar stridor ile birlikte üst solunum yolunun obstrüksiyonu izlenebilir (40).

Birçok RA'lı hastada işitmede azalma söz konusudur. Genel olarak bu durum salisilat toksisitesi olarak yorumlanır ve ilaç kesildiği zaman düzeleceği düşünülür. Kulak içindeki küçük eklemlerin tutulumuna bağlı olarak ilaç yan etkisinden bağımsız işitmede azalma görülebilir. Kokleadaki tutulumla ilgili olarak bilaterale SNİK görülebilir (41). RA'lı hastalarda hem SNİK hem de İTİK olduğu bildirilmiş, ancak SNİK'in daha sık olduğu (% 24- %60) ve bunun RA'nın iç kulağı etkilemesi ile meydana geldiği gözlenmiştir (14,15). İTİK'nin ise daha düşük oranda (% 0- %13) olduğu gözlenmiştir (12,15,16). RA'da arterit ve nöropatiyle (42) otoimmün mekanizma ve tedavisinde kullanılan bazı ilaçların toksik etkisiyle de işitme bozukluğu olabilir. Bu ilaçlar, salisilat ve diğer NSAİİ, antimalarial ve tedavide kullanılan diğer bazı ilaçlardır (43,44). İşitme kaybı ile RA arasında ilişkinin olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (17).

Eklem Dışı Bulgular: Eklem dışı bulgular RA'lı hastaların yaklaşık % 40'ında görülür ve genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Bu hastalarda mortalite belirgin

olarak artmıştır. Romatoid nodüller, dirsek ekstensör yüzü, el sırtı, saçlı derinin oksipital bölgesi ve aşil tendonu gibi basınca daha fazla maruz kalan bölgelerde görülen cilt altı nodülleridir. Genellikle romatoid faktör pozitif hastalarda görülür. Nodüller akciğer, kalp, larenks, sklera ve santral sinir sistemi gibi visseral organlarda da gelişebilir ve hastalığın şiddetinin azalması ile küçülebilirler (45).

Akciğer tutulumu parankim, plevral ve pulmoner arter tutulumu şeklinde olabilir. Plevral tutulum en çok görülen tutulumdur, tek ya da çift taraflı olabilir, otopsi serilerinde hastaların % 50'sinde görülür (36). Ancak klinikte %10 civarında plevral tutulum saptanmıştır. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Plevral hastalık yaygın görülse de genellikle asemptomatiktir. (46,47).

RA'lı hastalarda kardiyak tutulum granümatöz profilerasyon ve vaskülitte bağlı olarak çeşitli formlarda ortaya çıkabilir. Kardiyak hastalık perikardit, miyokardit, endokardiyal inflamasyon, ileti defektleri, koroner artrit, granümatöz aortit ve kapak hastalığı şeklinde görülür (48).

Böbrek tutulumu nadirdir, genellikle mezenşiyal glomerülo nefrit ve amiloidoz gelişimi şeklindedir. RA'da böbrek ve karaciğer bozuklukları, hastalığın kendisinden daha çok tedavide kullanılan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile hastalığı modifiye edici ilaçlara bağlıdır.

RA'da anemi, lökopeni ve trombositopeni/trombositoz görülebilir. Anemi, kronik hastalık anemisi, folik asit metabolizması etkilenimi, demir eksikliği ya da gastrointestinal kanamalara bağlı olarak gelişebilir.

Göz kuruluğu hastalarda en sık görülen göz bulgusudur. Episklerit, keratit, nadiren de üveit görülebilir. Katarakt, glokom ve retinopati riski kullanılan ilaçlar nedeniyle artmıştır.

Santral sinir sistemi tutulumu amiloidoz, vaskülit ve romatoid nodüllere bağlıdır (36).

2.1.5 ROMATOİD ARTRİT' İN PATOGENEZİ

T hücreleri: RA patogenezinde Th-1 hücrelerinin önemli rolleri vardır. Hastalığın başlatılmasında, kısmende devamlılığında T hücre aktivasyonunun anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür. Th-1 hücreleri osteoklastların farklılaşma ve fonksiyonlarını arttırarak kemik destrüksiyonuna da neden olurlar (49). T lenfositlerin ve makrofajların sinovyal inflamasyonunun başlaması ve devamlılığında kritik rol oynadıkları saptanmıştır (50). T helper hücrelerinin hastalıkla ilişkili sitokin profili, Th1 kaynaklı proinflamatuvar sitokin repertuarı kapsamlı olarak açıklanmıştır (51).

RA'da Th1 hücre kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin belirgin etkilerine karşın, koruyucu Th2 fonksiyonları yetersizdir (52). Antijen tanıyan hücreler CD4+T hücreleridir. CD4+T hücrelerinin rolünü destekleyen en kuvvetli kanıt HLA-DRBI ilişkisidir (53). T hücreden bağımsız teoride ise makrofaj aktivitesi ön plandadır. Ancak fibroblast aktivitesi de aynı derecede önemlidir. Sinovyal makrofaj ve fibroblastlar kronik inflamasyonu kendi etkinlikleriyle sürdürürler (54).

B hücreleri: Moleküler biyoloji alanındaki ilerlemeler T ve B hücrelerinin birbirlerinden bağımsız aktivasyon yolları saptanmıştır. B lenfositleri plazmositlere proliferasyon olarak otoantikorları (romatoid faktör ve diğerleri) oluştururlar. Romatoid faktör' ün mevcudiyeti humoral immüitenin kanıtıdır. Antikor yapımı immün komplekslerin yapımına, kompleman aktivasyonuna ve granüosit göçüne neden olur. Aktive olmuş osteoklastlarla birlikte doku yıkımına yol açarlar (55).

Self –reaktif B hücrelerinden oluşan otoreaktif antikorların self proteinlere karşı şekillendiklerine dair önemli kanıtlar elde edilmiştir. Otoreaktif antikorların immün kompleksleri oluşturdukları ve kompleman fikse ettikleri bilinmektedir. Ancak kompleman sisteminde de bir yetersizlik olduğu ileri sürülmüştür. Spesifik kompleman proteinlerindeki yetersizlik otoreaktif B hücreleriyle negatif bir seleksiyona yol açabilir. Kompleman proteinleri immün komplekslerin çözülebilirliklerinde ana elemanlardır. Yetersizlik immün kompleks çözünürlüğünü ve temizlenmeyi etkileyebilir (56).

Sinovyal Makrofajlar: Bu hücrelerin inflamasyonu başlatıcı olmaktan ziyade, inflamasyonu şiddetlendiren hücreler olduklarına inanılmaktadır. Makrofajlar lokal olarak inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda, hücreler arası iletimde, matriks yıkım enzimlerinin sekresyonunda ve neovaskülarizasyonda (anjiogenezis) önemli roller oynarlar. Sistemik olarak ise akut faz yanıtını şiddetlendirirler (57).

Makrofajlar hastalığın erken evresinde antijen sunan hücreler olarak rol oynarlar. Makrofajlar doku destrüksiyon bölgesinde önemli miktarda inflamatuvar sitokinleri (IL-1, TNF- α , GM-CSF) ve proteazları salgılamalarına rağmen doku yıkımında primer etken olmaktan ziyade, fibroblastları aktive ederek katkıda bulunurlar (58).

Sinovial fibroblastlar: Uzun yıllar sinovial fibroblastların pasif hücreler olduğu ileri sürülmüş, ancak daha sonra RA patogeneğinde oldukça aktif rol oynadıkları anlaşılmıştır (59). RA sinoviumunda diğer sinovial hücrelerden farklı olan aktive olmuş fibroblastlara benzeyen sinovial hücreler bulunur. Bu hücreler normal insanların ve osteoartritli hastaların sinovial hücrelerinden daha agresif olmakla birlikte fagositoz yapamazlar ve yüzeylerinde HLA-DR molekülü taşımazlar. Onların aktivasyonu adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. RA sinovial fibroblastları apoptosizi engellemek suretiyle T ve B lenfositlerin ömrünü uzatabilir. Ömrü uzamış T ve B lenfositler patolojik immun mekanizmaların uzun süre etkili kalmasına neden olmaktadır (60).

Otoantikolar: RA'da romatoid faktör gibi IgM ya da IgG yapısındaki otoantikoların oluşturdukları immunkompleksler kompleman sistemini hem klasik hem de alternatif yollardan aktive etmektedir; ayrıca CRP gibi akut faz proteinlerinin kompleman sistemini aktive edebildiği gösterilmiştir. Kompleman sisteminin RA'da etkin olduğunu gösteren önemli bulgular vardır; RA hastalarının serumlarında, sinovial sıvılarında ve sinovial dokularında fazla miktarlarda kompleman proteinlerinin metabolitleri ve immün kompleksler bulunur. Bunların düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir; sinovial dokudaki kompleman proteinleri ve onların reseptörlerinin sayısı artmıştır (61,62).

Matriks Metalloproteinazlar: Matriks Metalloproteinazlar (MMP), normal ve patolojik dokuların yenilenmesinde rol alan çinkoya bağımlı hücre dışı proteolitik enzimlerdir. Sinovial hücrelerden proenzim olarak üretilirler ve hücre dışında aktive olurlar. Hastalığıdaki geri dönüşümsüz kıkırdak ve kemik hasarında önemli rol oynarlar. MMP-3 (*Stromelysin*), sinovial hücrelerden oldukça fazla eksprese edilir. MMP-3'ün sinovial sıvıdaki konsantrasyonu gelişen kıkırdak hasarı ile, serum seviyesindeki yükseklik hastalık aktivitesi ve inflamasyon parametreleri ile korelasyon gösterir (63).

2.1.6 ROMATOİD ARTRİT'İN PROGNOZU

RA oldukça heterojen bir hastalık olup prognozunun önceden belirlenmesi oldukça güçtür. Hastaların yaklaşık % 30'unda ilk 1 yıl içinde, % 70 'inde ise ilk 3 yıl içinde kemik erozyonları gelişmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı on yılın sonunda gelişen sakatlık nedeniyle işini kaybetmektedir (64).

RA'nın hastalar üzerindeki en önemli etkileri sinovit, ilerleyici eklem destrüksiyonu sonucu gelişen deformiteye bağlı inatçı ağrı ve fonksiyon kaybıdır. RA uzun dönemde artmış morbilite ve mortaliteye neden olmaktadır (8,9). RA'nın eklemlerde ve organlarda yaptığı hasarlar sonucu oluşan fonksiyon kaybı, sosyal ve psikolojik problemler nedeniyle hastaların yaşam kalitesi azalmaktadır (10,11).

Romatoid faktörün IgM yapısında olması radyolojik hasar için oldukça yüksek risk getirmektedir; ayrıca, romatoid faktör pozitif hastalarda eklem dışı bulgular daha fazla görülmektedir. Sigara içimi, düşük sosyoekonomik ve kültürel düzey, kadın cinsiyet ve ileri yaş prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalığın erken döneminde şiş ve hassas eklem sayısının fazla olması ve akut faz proteinlerinin yüksek olması diğer kötü prognostik faktörlerdir. Radyolojik hasarın ilk bir yıl içinde gelişmesi hastalığın daha agresif seyirli olacağını göstermektedir (65).

2.1.7 ROMATOİD ARTRİT'İN LABORATUAR BULGULARI

RA tanısını koymak için halen bir laboratuvar altın standardı bulunmamaktadır (66). Romatoid faktör laboratuvar bulguları içinde tanı için en yardımcı tetkiklerden biridir (67). Klasik olarak *Rose-Waaler* yöntemi ile bakılabileceği gibi günümüzde daha

çok sensitivitesi daha yüksek olan *ELISA* yöntemi kullanılmaktadır. *ELISA* yöntemi ile romatoid faktörün IgG, IgM, IgA alt sınıfları da değerlendirilebilmektedir. Romatoid faktörü pozitif olan hastaların çoğunda bu üç grup alt sınıf romatoid faktöre de rastlanmaktadır. IgA alt grubu pozitifliğinin daha eroziv bir seyir ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir.

Anti- nükleer antikorlarda RA'lı hastalarda artmış olarak izlenir. Granulosit spesifik antikorlar hastaların üçte ikisinde pozitiftir. Çözünür bir nükleer antijene karşı oluşan anti-33'ün romatoid artrit için spesifik olabileceği bildirilmiştir(68).

RA' daki akut faz reaksiyonu çeşitli yöntemlerle saptanabilir. Bunların içinde en sık kullanılanı ve en ucuz olanı eritrosit sedimantasyon hızıdır (ESH). Anemi, eritrosit yapısındaki bozukluklar ve immunglobulinler ESH değerini değiştirebilir. Fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeni ile ESH hızı aktif inflamasyon geriledikten sonra yüksek olarak seyredebilir. Bu nedenle ESH ek olarak serum CRP değerine bakılması çok yararlıdır. CRP yarı ömrü çok kısadır, inflamasyon ile birlikte hızla konsantrasyonu yükselir ve inflamasyon geriledikten sonra hızla konsantrasyonu normale döner. Klinik olarak aktivite saptanmasa da CRP' nin yüksek seyrettiği vakalarda destrüktif hastalıkla korelasyon saptanmıştır (69).

RA' da anemi daha çok kronik hastalık anemisi şeklindedir. Sebep demirin eksikliği değil inflamasyona bağlı olarak eritropoetine cevabın yetersiz olmasıdır. Ancak %30-50 gibi bir orandaki RA'lı hastada demir eksikliği anemisi görülebilir, bu durumda serum demir bağlama kapasitesi artmış olarak izlenir(70).

2.1.8 ROMATOİD ARTRİT' İN TANI KRİTERLERİ

RA'da tanı koydurucu tek bir laboratuvar testi yoktur. Romatoid faktör tanı kriterleri içine alınmış tek laboratuvar testidir. Spesifik laboratuvar testi olmaması nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı konulması güçtür ve kesin tanının konulması gecikebilir. *American Rheumatism Association* (ARA) tarafından 1987 yılında klinik bulgular, radyolojik değişiklikler ve romatoid faktör pozitifliğinin dikkate alındığı RA tanı kriterleri oluşturulmuştur (3). *American Rheumatism Association* RA sınıflandırma kriterleri (1987):

A- Maksimal düzelmeden önce en az bir saat süren eklemlerdeki ve etrafındaki sabah sertliği.

B- Hekim tarafından fark edilen 3 veya daha fazla eklem bölgesinde yumuşak doku şişliği (artrit).

C- *Proksimal interfaringial* (PİF), *metakarpofalengial* (MKF) veya el bileği eklemlerinde şişlik (artrit).

D- Simetrik artrit: El, ayak küçük eklemlerinde absöüt simetri aranmadan eklemlerin simetrik, eş zamanlı artrit

E- Romatoid nodül: Doktor tarafından görülen deri altı nodülleri

F- Romatoid faktör pozitifliği.

G-Radyolojik değişiklikler: Ön-arka ve el bilek grafilerinde periartiküler osteoporoz ve juksta artiküler erozyonlar

RA tanısı için, kriterlerden A-D'nin en az 6 hafta sürmüş olması ve B-E'nin hekim tarafından görülmüş olması gerekir. RA tanısı için hastada 4 veya daha fazla kriter olmalı ve bu kriterlerin en az 6 hafta sürmesi gerekir. RA için 1987 ARA sınıflama kriterleri %92 duyarlılık ve %89 özgüllük göstermektedir(71).

Romatoid Artritte Klinik Olarak Remisyon Kriterleri

Kesin RA tanısı almış olan hastaların, birbirini takip eden en az iki ay boyunca aşağıdaki kriterlerden en az 5'inin bulunması gerekir.

- Sabah sertliğinin 15 dakikadan az olması.
- Yorgunluk olmaması.
- Eklem ağrısının olmaması.
- Eklemdede hassasiyet ya da hareketle birlikte ağrının olmaması.
- Eklemdede veya tendom kılıflarında, yumuşak doku şişliğinin olmaması.

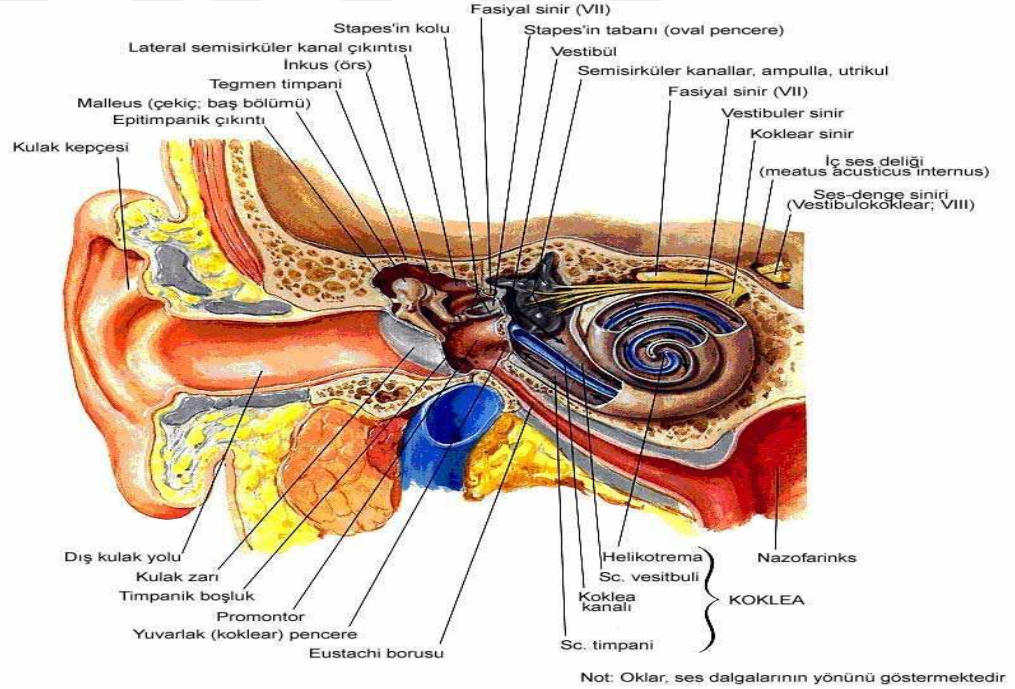
Eritrosit sedimentasyon hızının, kadınlarda 30 mm /saat ve erkeklerde 20 mm / saat'in altında olması (72).

2.2 İŞİTME FİZYOLOJİSİ

2.2.1 PERİFERİK İŞİTME SİSTEMİ

Dış Kulak

Dış kulak 2 yapıdan oluşur; kulak kepçesi ve kulak kanalı. Dış kulak yolunun bittiği yerde, kulak zarı ile orta kulak başlar (73). Dış ortamdan gelen ses dalgalarının karşılaştığı ilk organ kulak kepçesidir. Kulak kepçesinin şekli çevredeki seslere odaklanmaya yardımcı olur, sesin lokalizasyonunda rol oynar. Kulak kepçesi sesleri toplamaya ve dış kulak yoluna iletmeye yarar. Ayrıca yapısal özelliği nedeniyle sesi filtreleme ve yükseltme görevi de vardır (74).



Şekil 1. Kulak Anatomisi (75)

İnsanda baş sesin kırılmasını önleyebilecek yeterli bir büyüklüğe sahiptir. Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya yönlendirmeye yarar. Başın yönüne göre, aşağı yukarı 135 derecelik bir yay içindeki bütün sesleri toplar ve dış kulak yoluna yönlendirir. Bu yayın dışından gelen sesleri ise geri çevirir ve sesin yönünün

belirlenmesinde önemli rol oynar. Konka ise bir megafon görevi yapar ve ses dalgalarını DKY' da yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır (76).

Kulak kepçesine ulaşan karmaşık sesler, farklı frekans ve şiddette birçok saf ses (sinüs dalgası) bileşeni içerir. Alçak frekanslı seslerde gevşeme (*rarefaction*) ve sıkışma (*condensation*) bölgeleri arasında kalan mesafe yüksek frekanslı seslere göre daha uzundur. Buna, her bir saf ses bileşeninin 'dalga boyu' adı verilir. Bu dalga boyu faktörü, kulak kepçesi kıvrımlarının girinti-çıkıntıları arasındaki farklı mesafelerle etkileşime girer ve (yansımalar nedeniyle) bazı seslerin diğerlerine oranla dış kulak kanalına daha iyi aktarılmasını sağlar. Dış kulak kanalı girişine doğru aktarılan frekansların şiddeti hafifçe artarken, kulak kepçesinden geriye doğru yansıtılan diğer frekansların şiddeti dış kulak kanalı girişine ulaşana kadar bir miktar azalabilir. Başın ön kısmından gelen sesler nitelik bakımından, direkt olarak başın üzerinden veya arkasından kaynaklanan seslere göre farklı şekilde algılanır (77).

Dış kulak kanalı ses dalgalarını kulak zarına ileten bir yol ise de, görevi sadece sesi iletmek değildir. Ses enerjisi bu yolda ilerlerken yükseltilerek kulak zarına iletilir. Bu durum dış kulak yolunun bir rezonatör olmasından kaynaklanır. Kulak yolunun rezonans frekansı olan 3000-4000 Hz'lerde bu amplifikasyon en yüksek düzeye, özellikle 4000 Hz'de 12 dB'e kadar ulaşır (74). Ses dalgasının, iç kulaktaki Korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın iletim ve amplifikasyon etkisi vardır. Başın ses dalgalarına yaptığı engelleyici etki başın genişliğine göre değişir. Her iki kulak arasındaki uzaklık (interaural mesafe) başın engelleyici etkisini belirgin hale getiren önemli bir faktördür. Ses yakın kulağa göre 0,6 ms'n'lik (interaural mesafe) bir zaman farkı ile diğer kulağa ulaşır (78).

Başın ses dalgalarının iletilmesinde yaptığı diğer bir etki de gölge etkisi (*Shadow Effect*)' dir. Ses yönünün karşı tarafındaki kulakta, baş ses dalgalarını bloke ederek ses basıncını azaltır. Gölge etkisi sesin frekans veya dalga boyuna bağlıdır. Bu etki yüksek frekanslarda, düşük frekanslara göre daha fazla basınç azalmasına neden olur (79).

Orta Kulak

Orta kulak, kulak zarı, orta kulak kavitesi, orta kulak kemikçikleri, *Eustachi* tüpü, 2 kas ve 2 ligamentten oluşan ve işitme fizyolojisinde iletim ve amplifikasyon fonksiyonu olan bir yapıdır (78). Orta kulağın ilk anatomik bölgesi kulak zarıdır (73). Kulak zarının kalınlığı ortalama 0,1 mm, uzunluğu 10-11 mm ve genişliği 8-9 mm'dir. Kulak zarı, dış kulak kanalında ses dalgalarının oluşturduğu basınç değişikliği ile titreşerek, orta kulaktaki kemikçikleri hareket geçirir (80). Dış kulak ile orta kulağı birbirinden ayıran kulak zarı, dış kulak yolundan gelen ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığı ile oval pencereye iletirken, bu ses dalgalarının yuvarlak pencereye ulaşmasını engeller. Ses dalgalarının orta kulak iletim elamanlarından geçip iç kulak sıvılarında bir dalga hareketi meydana getirebilmesi için oval ve yuvarlak pencere birbirlerine karşıt fazda titreşebilmelidir (74).

Eustachi tüpü dış ortamın hava basıncı ile orta kulağın hava basıncını eşitlemek için çoğu zaman açıktır veya kolayca açılabilir. Bu tüpün adenoid ve tonsillere yakınlığı nedeniyle boğaz enfeksiyonları adenoid ve tonsillerin şişmesine ve östaki tüpünün ağzının tıkanmasına neden olur. Bu, bir dizi patolojik olayı tetikleyerek (orta kulak enfeksiyonları, orta kulak boşluğunda sıvı birikimi, kulak zarının perfore olması, vb.) hastanın işitme seviyesini etkileyebilir (77).

Kulak zarı ve iç kulak arasında yer alan ve kemikçik bir zincir oluşturarak akustik enerjinin kulak zarından iç kulağa geçmesini sağlayan 3 kemikçik bulunmaktadır. Bunlar malleus, inkus ve stapes'tir. Bu 3 kemikçik vücudumuzun en küçük kemik yapılarıdır. Kemikçikler orta kulağa ligamentlerle tutunurlar. Kemikçikleri orta kulağa bağlayan 4 adet bağ ve 2 kas vardır (73,78).

Kulak zarının titreşimi ile orta kulağa gelen ses dalgaları kemikçik zincir (malleus, inkus ve stapes) aracılığı ile oval pencereye iletilir. Kemikçik zincirdeki kopukluklar sesin şiddet ve frekansında değişmelere yol açar. Malleus ve inkusun ağırlıkları yaklaşık olarak aynıdır. Fakat stapes'in kütlesi diğerlerinin ¼'ü kadardır. Bu farklılık yüksek frekansların iletiminde avantaj sağlamaktadır.

Orta kulak kendisine gelen akustik enerjiyi hava dolu bir ortamdan sıvı dolu bir ortama iletmektedir (81). Ses enerjisinin gaz ortamından sıvı ortama iletilebilmesi belli bir oranda enerji kaybına yol açar. Hava, sıvıya göre yoğunluğu daha düşük ve çok daha yumuşak bir ortamdır. Bir ortamdan yoğunluğu ve dolayısıyla doğal rezonans frekansı farklı başka bir ortama enerjinin aktarılması, daha fazla enerji gerektirir. Bu teknik olarak iki ortam arasında impedans uyumsuzluğu şeklinde adlandırılır. Bir başka ifadeyle titreşen hava moleküllerinin enerjisini direkt olarak bir sıvıya aktarmak isteseydik enerjinin sadece %1' ini aktarabilirdik. Enerjinin %99'u gibi çok büyük bir kısmı sıvıdan yansıtılarak kaybolurdu (77). Havadan suya geçen ses enerjisi ortalama 30 dB'e kadar kayıp vermektedir (74).

Orta kulak sisteminin görevi, hava ile sıvı arasındaki impedans uyumsuzluğunun üstesinden gelmektir. Bununla ilgili ileri sürülen görüşlere göre;

Kulak zarı yüzey alanının etkisi: Erişkin bir kişinin kulak zarı yaklaşık 85-90 mm kare olmasına rağmen, sadece 55 mm karelik (2/3'ünden az) bir bölümü etkin olarak titreşmektedir. Stapes tabanının 3,2 mm² olduğu bilindiğine göre; ses enerjisinde, kulak zarının titreşen yüzeyinin stapes tabanına oranı ölçüsünde (55/3.2 buda yaklaşık olarak 17 kat) artış olacaktır (81). Bu değer ses basıncındaki artış oranı olup, desibel olarak hesaplanırsa yaklaşık olarak 24 dB' e karşılık gelir. *Wever* ve *Lawrance* kedilerde orta kulak iletim sistemini çıkararak koklear mikrofoniği kayıtlarla incelemiş ve 30 dB kadar ses kaybı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu değer insan kulağında hesaplanan 24 dB'lik şiddete yakın değerde bulunmuştur (74).

Kemikçik zincir kaldıraç etkisi: Kulak zarının vibrasyonu sonucu; malleus'un ön çıkıntısı kısa çıkıntısı üstünde dikey bir ekseninde rotasyon yapar. Malleus kolunun inkusun uzun prosesinden 1.3 kat daha uzun olması; bir anlamda kaldıraç görevi görerek, stapes tabanına 1.3 kat daha fazla bir güç iletilmesini sağlamaktadır.

Dış ve orta kulağın kendi doğal rezonans frekansı: 500-3000 Hz

Oval pencere–yuvarlak pencere arasındaki faz farkı: Kemikçik zincir akustik enerjiyi hareket enerjisi halinde oval pencereye iletir. Oval pencerede oluşan vibrasyon,

kokleadaki scala vestibüli ve scala timpanide bir dalga hareketinin oluşmasını sağlar. Bu dalga hareketinin her iki pencere arasındaki faz farkı yaklaşık 4 dB' lik küçük bir kazanç sağlamaktadır (81).

Orta kulakta iki tane çok önemli kas bulunur. Bu kaslar;

- *M. Stapedius*
- *M. Tensor tympani*

6 mm uzunluğunda ve 5 mm kare çapında olan stapes kası, normal kulaklarda 70-90 dB'lik ses şiddetinde kasılarak stapes tabanını orta kulağa doğru çeker ve iç kulağı yüksek şiddetteki seslerden korur. Bu kas *N. Facialis*'in (VII. sinir) stapelial dalı tarafından innerve edilir. *M. Stapedius*, insan vücudundaki en küçük çizgili kasıdır.

25 mm uzunluğunda ve 6 mm kare çapında olan *Tensor Tympani* kası ise, tutunduğu malleus hareket ettirerek kulak zarını gerer veya gevşetir. Böylece zarın akustik impedansını değiştirir. Bu sayede zar seslere karşı daha duyarlı veya duyarsız hale gelir. Ayrıca yüksek şiddetteki seslerde zarı gevşeterek iç kulağa aşırı derecede ses basıncı gitmesine engel olur. Bu kas, *N. Trigemini*'un (V. sinir) mandibuler dalı tarafından innerve edilir.

Kemik zincirde yer alan 4 ligament, kemiklerin orta kulak boşluğundaki duvarlara tutunmasını sağlar. Malleusun superior ligamenti epitimpanik çıkıntı ile malleus'un başını tutar. Malleusun anterior ligamenti malleus'un boynunu orta kulağın anterior duvarı ile bağlanmasını sağlar. İnkusun posterior ligamenti epitimpanik çıkıntıya tutunur (73,78,79).

İç Kulak

Hava ile dolu dış kulak ve orta kulak boşluğunun tersine iç kulak tamamen sıvı ile doludur. Bu sıvı beyni çevreleyen serebrospinal sıvıya çok benzer ve perilyen olarak adlandırılır. İç kulakta iki adet sıvı dolu sistem vardır. Bunlardan biri denge fonksiyonlarımızı kontrol ederken (vestibüler sistem), diğeri (koklea) işitme fonksiyonlarımızı kontrol eder (77). Kemik labirent ve membranöz labirentten oluşan iç kulak vestibül, semisirküler kanallar ve koklear kanalı içerir (78,79).

Kokleanın bazalinde (stapes'e yakın olan kısımda) dalga boyu kısa olan yüksek frekans sesler algılanır. Kokleada baziller membrandan başlayıp işitsel kortekse kadar devam eden bu özelliğe tonotopik organizasyon adı verilir (79). Mekanik hareket enerjisi halinde oval pencereye ulaşan ses dalgaları; kokleadaki hidrolik enerjiye ve daha sonra tüy hücreleri tarafından biyoelektrik enerjiye dönüştürülür. Stapes tabanının oval pencereyi ileri-geri hareket ettirmesi sonucu kokleada "ilerleyen bir dalga" oluşur (Bekesy'nin ilerleyen dalga teorisi). Koklea boyunca ilerleyen bu dalga basilar membran ve *tektoriyal* membranda hareketlenmeye yol açar. Bu iki membran arasında var olan farklı bir bileşim sayesinde çapraz yönde bir hareket oluşmakta ve sonuçta tüy hücrelerinin stereosilyaları bükülmektedir. Bu bükülme tüy hücrelerini depolarize ederek, afferent bir nöral elektrik stimulusun oluşmasını sağlamaktadır (81).

Ses dalgası, maksimum amplitüd seviyesine ulaşıncaya kadar baziller membranın bazalinden apeksine doğru hareketine devam eder. Baziller membran, uzunluğu boyunca farklı esneklik ve kalınlıkta bölümlerden oluşmaktadır. İlerleyen dalganın baziller membranda maksimum amplitüdle yer değiştirdiği nokta, sesin sahip olduğu frekans yapısı ile baziller membranın fiziksel yapısının en uygun olduğu bölgeye denk gelmektedir. İletilen sinyallerin frekans özelliklerine bağlı olarak dış tüy hücreleri mekanik biçimde hareket etmekte ve kısalıp uzamaktadır. Gelen uyarının güçlü akustik etkisini dengelemek ve iç tüy hücrelerinin sadece gerekli küçük bölümünü maksimum derecede uyarabilmek amacıyla, bazı tüy hücrelerinde aktif bir feedback mekanizması devreye girer. Sonuç olarak bu şekli ile koklea, bir 'amplifikatör' gibi fonksiyon görmektedir. Böylece iç tüy hücrelerinden orijin alan afferent sinir liflerinin en az %95'i aktive olmakta ve nöron cevabı daha büyük oranda tetiklenmektedir (81).

2.2.2 SANTRAL İŞİTME SİSTEMİ

Santral işitme sistemi birçok gelişimsel ve patolojik durumlardan etkilenen, hem basit ve sözel olmayan uyarınları, hemde lisan gibi oldukça karmaşık uyarınları tanımlayan ve ayırt eden birçok nöral yollardan oluşmuş bir sistemdir (82).

Akustik bir uyarı sonucu ortaya çıkan nöral impulslar, kokleadaki modiolus içinde bulunan spiral ganglion hücrelerine gelir. Daha sonra buradan orijin alan 8. kafa

çiftinin koklear fibrilleri aracılığı ile santral işitsel yola gönderilir. Beyin sapının pontomedullar bileşkesinde bulunan koklear nükleuslara gelen bu fibriller, gerçek anlamda ilk santral sinapsı burada yaparlar. Buraya gelen tüm fibriller ipsilateral koklear nükleuslarla sinaps yaparlar. Bu bölgede hem fibriller hemde nükleusun kendisi tonotopik biçimde organize olmuştur. Buradan çıkan liflerin büyük bir kısmı akustik stria ve trapezoid cisimde çapraz yaparak, ponsun alt kısmına yerleşmiş olan kontralateral superior olivar komplekse ulaşırlar. Burası her iki kulaktan gelen uyarıların ilk çaprazlaşma yeridir ve binaural fonksiyonun oluşmasını sağlar. Buradan çıkan lifler ponsdaki lateral lemniscus nükleusa ve orta beyindeki inferior kolliculusa gelir. Fibrillerin korteksten önce son sinaps yaptığı nükleus; talamustaki medial genikulat cisimidir. Fibriller burada işitsel kortekse doğru yayılırlar. Tüm bu yol boyunca tonotopik organizasyon büyük oranda korunmuştur (81).

İşitsel sistemin talamik durağını talamusun dorsal ve kaudal bölgesine yerleşmiş olan medial genikulat cisim oluşturur ve liflerin büyük bir bölümünü inferior kollikulusun santral nükleusundan alır. Medial genikulat cisime kadar uzanan bu santral işitsel kortekse kadar uzanan kısaca ECOLİ (*eight nerve, cochlear nucleus, olivary complex, lateral lemniscus ve Inferior colliculus*) şeklinde formülize edilebilir (81).

Ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili temporal ve frekans bilgisinin daha detaylı olarak analiz edildiği bu bölgenin lezyonlarında, özellikle ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili problemler görülmektedir (82).

2.3. İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.3.1 SAF SES ODYOMETRİ

Saf ses odyometri (*Pure Tone Audiometry*) bireylerin işitmesinin değerlendirilmesinde saf seslerin kullanılması temeline dayanan standart davranışsal testlerden biridir (83,84). Hastanın işitme kaybının derecesini ve tipini belirler (80,85). Subjektif bir testtir.

Yetişkinlerde işitme kaybının dereceleri			
(Goodman, 1965; Jerger and Jerger, 1980; Northern and Downs, 2002)			
İşitme Kaybının Derecesi	Goodman, 1965	Jerger ve Jerger, 1980	Northern and Downs, 2002
Normal işitme	<26	<21	<16
Çok hafif	-	-	16-25
Hafif	26-40	21-40	26-30
Orta	41-55	41-60	31-50
Orta-ileri	56-70	-	-
İleri	71-90	61-80	51-70
Çok ileri	>90	>80	>70

Tablo 1. Yetişkinlerde işitme kaybının dereceleri (80)

Hava Yolu İşitme Ölçümü

Dış kulak yolundan kulaklıklar aracılığı ile verilen saf seslerle, hastanın duyabildiği eşik seviyesinin belirlenmesi için yapılan ölçümlerdir (74,86). Standart odyometreler 125-8000 Hz arasındaki frekanslarda ölçüm yapılmasına olanak sağlarken, 8000-18000 arasındaki yüksek frekansların değerlendirilmesinde yüksek frekans odyometreler kullanılmaktadır (80).

Kemik Yolu İşitme Ölçümü

Kokleanın ikinci uyarı yolu kemik yolu titreşimleri ile sağlanır. Kemik iletimi aurikula'nın arkasındaki mastoid çıkıntı üzerine yerleştirilen özel tasarımlı ve kalibre edilmiş vibratörler aracılığı ile sağlanır. Kemik yolu ölçümü 250-4000Hz arasında gerçekleştirilir.

Kemik yolu değerlendirmeleri sensörinöral sistem, hava yolu ise iletim ve sensörinöral sistemi içine alan total sistem hakkında bilgi verir. Ölçümlerde elde edilen hava ve kemik yolu değerlendirmeleri arası benzerlik ve farklar işitme kayıplarının tanısında belirleyici kıstasları oluşturur.

2.3.2 KONUŞMA ODYOMETRİSİ

Odyolojik değerlendirmenin bir diğer önemli safhası konuşmayı anlama ve konuşmayı ayırt etmenin değerlendirilmesidir. Konuşma odyometrisi olmadan yapılan bir odyolojik değerlendirme eksiktir (87). Konuşma odyometrisinde kullanılan testler şunlardır:

a) Konuşmayı Alma Eşiği (SRT- *Speech Reception Threshold*)

Konuşmayı alma eşiği, belli bir şiddet seviyesinde hastanın kendisine sunulan kelimelerin %50'sini doğru olarak tekrar edebilme becerisini ölçer (88).

b) Konuşmayı Fark Etme Eşiği (SAT- *Speech Awareness Threshold*)

Konuşma varlığının fark edildiği düzey, konuşmayı fark etme eşiği olarak tanımlanır. Konuşmayı alma eşiği ile konuşmayı fark etme eşiği arasındaki fark iletim veya mikst tip işitme kayıplı kişilerde normal işitenlere göre 5 dB veya daha az, hafif derecede sensörinöral kayıplarda ise yaklaşık 8 dB olarak bildirilmiştir (88).

c) Konuşmayı Ayırt Etme (SD- *Speech Discrimination*)

Bu testte eşik üstü sabit bir seviyede tek heceli kelimeler kullanılarak konuşmayı tanıma becerisinin değerlendirilmesi amaçlanır. Kişinin doğru tekrar ettiği kelimeler konuşmayı tanıma veya ayırt etme yüzdesi olarak belirlenir. Konuşmayı ayırt etme testi, en rahat ses seviyesi değerinde uygulanır. Geniş bir yelpazede yer alan (100-6000 Hz) konuşma seslerinin dağılımı nedeniyle gerçek ayırt etmeyi ölçebilmek için fonetik dengeli tek heceli kelime testlerinin kullanılması gerekir. Bu amaçla, günümüzde yaygın olarak kullanılan Türkçe tek heceli fonetik dengeli kelime listeleri 1970 yılında Hacettepe Üniversitesi Odyoloji Bölümü tarafından oluşturulmuştur (89).

İşitme kaybının derecesine ve kayba neden olan patolojinin cinsine göre konuşmayı ayırt etme skoru %0- %100 arasında değişebilir (74).

Konuşmayı ayırt etme yüzdesi, koklear veya retrokoklear patolojilerin tanısında önemli ölçüde bilgi vericidir. Ayrıca sözel iletişimin, işitsel performansın ve santral işitsel fonksiyonların değerlendirilmesinde ve uygun işitme cihazının seçiminde de kullanılmaktadır (90).

d) Rahatsız Edici Ses Seviyesi (*Uncomfortable Loudness*)

Hastanın, konuşma seslerinden rahatsız olduğu işitme eşiğinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir konuşma testidir. Elde edilecek veriler patolojinin lokalizasyonu hakkında bilgi vericidir. Koklear patolojilerde rahatsız edici ses seviyesi düşerken, retrokoklear patolojilerde bu değer genellikle yüksektir (74).

e) En Rahat Ses Seviyesi (*Most Comfortable Loudness*)

Hastanın konuşma sesini en rahat duyduğu ses seviyesidir. Normal işitmeye sahip bir kulağın en rahat duyabildiği ses yaklaşık olarak SRT+40 dB düzeyindedir (80).

2.3.3 İMMİTANSMETRİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Akustik İmmitansmetri

Objektif bir test olan akustik immitansmetri, dış kulak yoluna akustik uyarın verilerek kulak zarının katılığının ölçülmesi sonucu orta kulak fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılır.

Dış kulak yolundan kulak zarı ve orta kulağa gelen akustik enerjiye orta kulak bir direnç gösterir. Bu dirence akustik empedans adı verilir. Akustik empedansın tersi olan akustik kompians (admitans) ise kulak zarı ve orta kulağın akustik enerjiye gösterdiği geçirgenliktir. Hem direncin hem de geçirgenliğin her ikisinin de uygulandığı cihazlarda akustik immitansmetri teriminin kullanılması daha doğrudur (91,92).

“*American National Standards Institute*” (ANSI) 1987 yılında klinik akustik immitans sisteminin özelliklerini tanımlayan ve standartlaştırmayı amaçlayan bir yayın yapmıştır. Bu sistemin üreticileri genellikle standarda uymak için kendi araçlarını tasarlamıştır. Standardın amacı ise; işitsel akustik immitans 226 Hz probe tone kullanarak standart özellikleri karşılayan herhangi bir araç ile ölçüldüğünde eşdeğerlik

sağlayabilmektir. Ayrıca oluşturulan standart ortak, tek yönlü terminolojinin geliştirilmesi ve formatın planlanmasına yardımcı olmaktadır.

ANSI'ye göre immitans kavramını ve kapsadığı unsurlarını, ölçü birimleri ile kısaca ifade edecek olursak:

Akustik İmmitans: Admitans ve Empedansın her ikisini birden ifade eden kolektif terimdir.

Akustik Admitans (Ya): Birimi akustik mmho'dur. Ses enerjisinin bir akustik sistemden geçiş kolaylığını ifade etmektedir.

Akustik Kondüktans (Ga): Birimi akustik mmho'dur. Admitansın reel unsurudur ve rezistans ile karşılıklı ilişki içindedir. Sistemin direnç (rezistans) gösteren unsurlarından enerjinin geçiş kolaylığıdır.

Akustik Suseptans (Ba): Birimi akustik mmho'dur. Admitansın varsayılan unsurudur ve sistemin kütle ve yay özelliği gösteren mekanik-akustik unsurlarından enerjinin geçiş kolaylığını ifade eder. Kütle ve komplians suseptans değerlerinin sayısal çokluklarının cebirsel toplamıdır.

Akustik Empedans (Za): Birimi akustik ohm'dur. Sistemin ses enerjisinin geçişi esnasında, enerjinin geçişine karşı oluşturduğu dirençtir.

Akustik Rezistans (Ra): Birimi akustik ohm'dur. Empedansın reel unsurudur ve enerji geçişine sistemin direncini ifade eder.

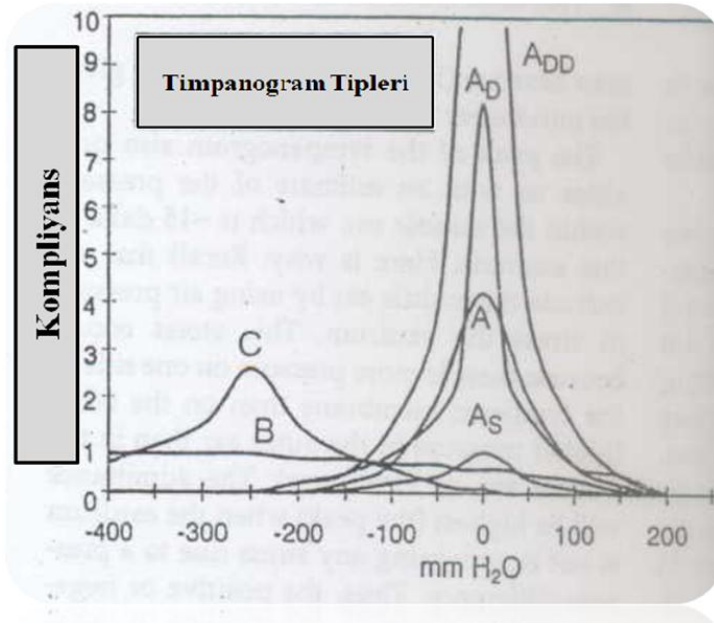
Akustik Reaktans (Xa): Birimi akustik ohm'dur. Empedansın varsayılan unsurudur, kütle reaktansı ve komplians reaktansın sayısal çokluklarının cebirsel toplamıdır (93).

Timpanometri

Timpanometri, dış kulak kanalına (DKK) hava basıncı uygulanarak kulak zarı hareketi ve orta kulağın fonksiyonları hakkında bilgi veren objektif bir test yöntemidir. Timpanometri testinde hastanın DKK'na sabit frekans ve şiddette (226 Hz'de 85 dB SPL şiddetinde) prob ton verilmektedir (94). DKK'daki prob ile kulak zarı arasındaki hava basıncı +200 daPa'dan -400 daPa'a değiştirilirken timpanogram çizdirilir. Dış kulak yolu basıncı ile orta kulak basıncı birbirine eşit olduğu durumda kulak zarının akustik uyararı iletmesi maksimum düzeyde olup, bu basınç bölgesinde timpanogramda tepe noktası oluşur. Tepe noktası dolaylı bir şekilde orta kulak basıncını verir. Timpanogram değerlendirilmesinde 2 önemli kriter vardır:

- Tepe noktasının amplitüdü
- Tepe noktasının basınç değeri

Normal amplitüd 0.3-1.6 ml veya 0.35-1.4 ml, tepe noktasının basınç değeri -100 ile +50 daPa'dır. Timpanogram tiplerini, timpanogramın amplitüdüne ve tepe noktasının bulunduğu basınç değerine göre yapılırlar (80). Jerger (1970) tarafından modifiye edilen sınıflamaya göre 5 tip timpanogram vardır.



Şekil 2: Timpanogram Tipleri (95)

Tip A: Normal basınç alanında normal amplitüdle tepe veren, normal orta kulakta elde edilen timpanogram tipidir.

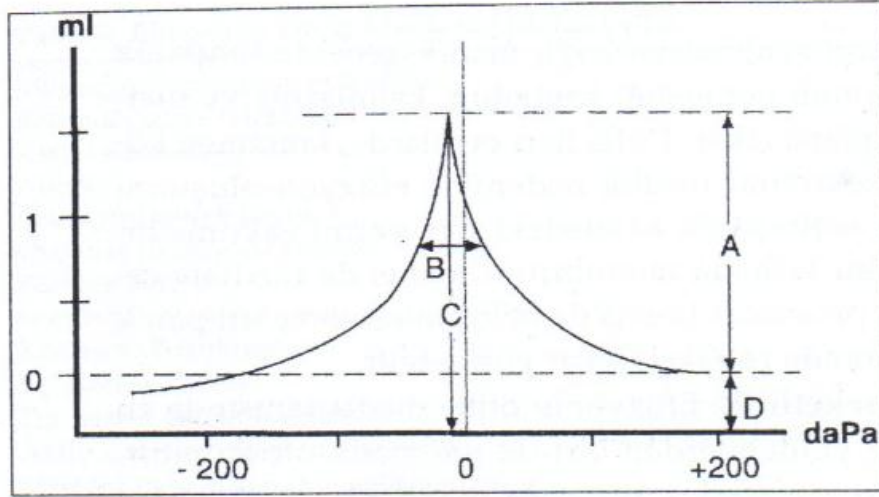
Tip Ad: Tepe noktası çok yüksek amplitüdlü anormal tip A timpanogramdır. Kemikçik zincir dislokasyonu ya da aşırı hareketliliğini gösterir.

Tip As: Tepe noktası çok düşük amplitüdlü anormal tip A timpanogramdır. Kemikçik zincir fiksasyonu ya da timpanik membran skarları durumunda gözlenir.

Tip C: -100 ile -200 daPa'da normal amplitüdle tepe veren timpanogram, orta kulakta negatif basıncı veya *Eustachi* disfonksiyonunu gösterir. -200 ve üzeri orta kulak basıncı ise effüzyonlu otitis mediada gözlenir. Sadece negatif orta kulak basıncında timpanogram keskin bir tepe yaparken, kısmi olarak sıvı varlığında yuvarlanmış bir tepe noktası gözlenir.

Tip B: DKK hacmi normal olduğu halde düz veya basık tepeli timpanogram elde edilen tiptir. Orta kulakta sıvı varlığına bağlı mobilite kaybından kaynaklanır. Kulak kanalının tıkanması, perfore kulak zarı, kolesteatom ve orta kulak tümörlerinde de görülür (94).

Orta kulağın fonksiyonunu değerlendirmek için timpanogramın dört özelliğinden yararlanılır. Bunlar statik admitans, gradyan, tepe basıncı ve dış kulak kanalı hacmidir (74,96,97). Şekil 3'de bu dört özellik şematize edilmiştir.



Şekil 3: Timpanogramın değerlendirilmesi (97)

- (A) Statik admitans
- (B) Timpanometrik gradyan
- (C) Timpanometrik tepe basıncı
- (D) Dış kulak kanalı hacmi

Statik Admitans: Timpanogram tepe noktasını ifade eder. Dış kulak yolundaki hava hacminin admitansının toplam admitans değerinden çıkarılmasıyla bulunan değerdir. Yükseklik ölçüsü hastanın ölçüm sırasında nefes almasından veya yutkunmasından etkilenmediği için oldukça güvenilir bir değerdir (95).

Timpanometrik Gradyan: Timpanogramın genişliğini ifade eder. Timpanogram tepe noktasının statik admitansın yarısında ölçülen genişliğidir. Tepe noktasının dikliğini belirleyen açıdır. Bu değer daPa cinsinden elde edilir. Statik admitans normal olmakla birlikte, gradyan yüksekse efüzyon olasılığı yüksektir (95,98).

Timpanometrik Tepe Basıncı: Orta kulağın geçirgenliğinin, dış kulak kanalına ne kadarlık bir basınç uygulandığında maksimum düzeye çıktığını, timpanogramın ne kadarlık bir basınçta maksimum pik yaptığını ifade eder. Timpanogramın pik yaptığı basınç, tam da karşılığı olmamakla birlikte, orta kulak basıncının ölçüsüdür. Normal kulaklarda -100 ila +50 daPa arasında değişkenlik göstermektedir. *Eustachi* tüpü

disfonksiyonu ve efüzyonlu otitlerde tepe basıncı negatif alana kaymaktadır. Akut otit başlangıcında ise tepe basıncı pozitif alanda bulunabilmektedir (95).

Dış Kulak Kanalı Hacmi: Proben medialinde sıkışan hava hacmini ifade eder. Geniş bir hacim, timpanik membran perforasyonunu ya da varsa, ventilasyon tüpünün açık olduğunu gösterir. Bu durumda düz bir timpanogram alınır.

Akustik Refleks Testi

Stapedial refleksi ortaya çıkaran en düşük uyarı şiddetinin bulunmasına dayanan objektif bir ölçüm yöntemidir. Test hem ipsi hem kontralateral hem de bilateral yapılabilir (99). İşitme eşiğinin yaklaşık olarak 70-80 dB üzerinde saf ses uyararı verildiğinde, orta kulakta tensor tympani kası malleusu kulak zarından uzaklaştırırken, stapedius kası stapes tabanını oval pencereden orta kulağa doğru çeker. Orta kulaktaki bu iki kasın ters yöndeki hareketi iç kulağı yüksek şiddetteki seslerden korur. Akustik refleks, orta kulak içindeki istemsiz kas kasılmalarını gösterir. Kulak zarı ve kemikçiklerde fiksasyon ve ayrılma olmadığı sürece akustik refleks alınabilir (100). Akustik refleksler, işitme düzeyine göre elde edilir. Normal işiten kişilerde akustik refleks eşikleri 70 ile 100 sensation level (SL) seviyesinde elde edilir (80).

Akustik refleks testi, orta kulak patolojileri, koklear patolojiler, koklear sinir ve beyin sapı patolojileri, beyin sapı patolojileri, fasial sinir paralizisi gibi birçok klinik antitede tanısal amaçlı geniş kullanımı olan objektif bir test yöntemidir (100).

Multifrekans Timpanometri

Kliniklerde kullanılan klasik timpanometri genellikle 226 Hz probe tonla uygulanır. Fakat multifrekans timpanometri 226 Hz ile 2000 Hz arasında değişik frekanslarda uygulanır ki, bu da ayırıcı tanı için çok önemlidir. Multifrekans timpanometri 226 Hz probe ton ya da 678 Hz'lik probe tonlu timpanometreler ile kesin ayırıcı tanısı yapılamayan durumlarda kullanılmaktadır. Orta kulak sisteminin kitlesel etkisini arttıran patolojilerde esasen yüksek frekanslı prob tonlar tercih edilir.



Şekil 4: GSI (*Grason-Stadler Inc.*) *Tympstar Middle Ear Analyzer Version 2* (101)

Multifrekans timpanometri ile orta kulak sisteminin admitansı ve admitansı belirleyen etkenler ayrı ayrı ölçülebilir. Bu özelliğinden dolayı multifrekans timpanometri orta kulak sistemini ölçen avantajlı bir testtir. Multifrekans timpanometrinin klasik 220/226 Hz probe ton sinyal veren timpanometriden farkı timpanometrik tepe basıncı, timpanometrik gradient, dış kulak yolu hacmi ve statik admitans parametrelerinin ölçümünün yanı sıra 45 derece faz açısında admitans değerlendirmesi, Vanhuyse paterni ve rezonans frekansı hakkında bilgi vermesidir (102). Multifrekans timpanometrenin sunduğu önemli parametrelerden biri rezonans frekansıdır.

$$Y=1/[c+j(2\pi fm-k/2\pi f)].$$

Bu formülde;

m: orta kulak kütlesi,

k: kemikçik ve timpanik membran ligamentlerinin sertliği,

$2\pi fm$: kütle susseptansı (timpan membranın pars flaksidası, orta kulak kemikçikleri gibi komponentlerin kütleli etkileriyle oluşur).

$k/2\pi f$: komplians veya sertlik susseptansı

c: kondüktans (ses enerjisinin timpan zar ve kemikçiklerden geçerken maruz kaldığı absorpsiyon)

$Y=1/c$ olan tek bir frekans vardır ve bu frekansta total suseptans 0 dır. Bu f değeri rezonans frekansı (RF) olarak tanımlanmaktadır. Sonuçta kondüktanstan bağımsız olarak RF'sı olan sistemler yüksek sertliği olan sistemlerdir ve düşük RF'si olan sistemler de yüksek kütleli sistemlerdir (103). RF sistemin doğal frekansında titreştiği frekanstır. Komplians ve kütle aynı fazda hareket ettiği için bu frekansta direnç en düşük seviyededir ve frekanstan bağımsız olduğu için etkisini kaybetmez (85,95).

Özellikle, orta kulak malformasyonları, orta kulak tümörleri, otoskleroz, primer kolesteatom, ossiküler zincirde parsiyel veya total ayrılma, osteogenesis imperfecta ve fibröz displazinin ayırıcı tanısında multifrekans timpanogramın yeri vardır (104).

2.3.4 OTOAKUSTİK EMİSYONLARI

Otoakustik emisyonları (OAE), kokleada dış tüylü hücrelerden kaynaklanan ve dış kulak kanalına yerleştirilen duyarlı bir mikrofonla kaydedilebilen çok küçük şiddetteki ses dalgaları olarak tanımlamak mümkündür (105). Otoakustik emisyon testi odyolojinin objektif testlerindedir. Otoakustik emisyonlar, genellikle kanal içine yerleştirilen bir prob aracılığıyla kulağa sunulan uyarılara yanıt olarak kaydedilir (80).

Otoakustik emisyonlar ortaya çıkış yollarına göre iki sınıfa ayrılır; birincisi akustik bir uyarı ile ortaya çıkan uyarılmış OAE'ler , ikincisi ise akustik bir uyarı olmadan beliren spontan OAE'lerdir (106).

Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

a) Uyarılan Frekanslı Otoakustik Emisyonlar (SFOAE -*Stimulus Frequency Otoacoustic Emissions*)

Uyaran frekansı OAE tekniğinde uyaran olarak kesintisiz saf sesler kullanılır. Bu tip OAE'lerin frekansa spesifikliği yüksek olmasına karşın kayıt sisteminde özelliği, yüksek donanım gerektirmesi ve uyaranla yanıtın zaman bağlamında birbirine yakınlığı dolayısıyla kliniklerde kullanımı yaygınlaşmamıştır (106, 107).

b) Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (TEOAE -*Transient Evoked Otoacoustic Emission*)

Geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE), çok kısa süreli bir uyarının sunumunun ardından ortaya çıkar. Geniş bantlı (klik) veya sınırlı bir frekansa sahip (ton burst) uyaran kullanılabilir. Klik uyaranla ortaya çıkan OAE'lerin frekans aralığı oldukça geniştir. Tonal uyaranlarda ise, frekansa özgü yanıtlar elde edilir (105, 108).

TEOAE tekniği, kliniklerde ve araştırmalarda en fazla kullanılan yöntemler arasındadır. Normal dış, orta ve iç kulak işlevine sahip kulaklarda otoakustik emisyonun gözlenmesi beklenir. Ancak 30-50 dB HL 'i aşan koklear işitme kayıplarında yanıt elde edilemeyebilir. TEOAE, test edilen kulakta orta kulak patolojilerinin varlığında elde edilmeyebilir. Orta kulak patolojilerinde OAE'lerin elde edilip edilememesi, patolojinin tipi ve şiddetiyle ilgilidir (106,108).

c) Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar (DPOAE-*Distortion Product Otoacoustic Emission*)

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) eş zamanlı olarak, farklı frekanslardaki iki saf sesin kokleaya sunulmasının ardından ortaya çıkar. Bu iki saf ses (f_1 ve f_2), temel frekanslar olarak anılır ($f_2 > f_1$). Ortaya çıkan OAE'nin (f_3) frekansı uyaran temel frekanslardan farklı, ancak aritmetik olarak ilişkilidir. Bu ilişkinin fonksiyonu $f_2 - f_1$, $2f_1 - f_2$ ve başka biçimlerde olabilir. DPOAE'lerin elde edilmesinde temel frekanslar arasındaki oranın önemi büyüktür. Ayrıca uyaran şiddetleri (L_1 ve L_2) arasındaki oranın da DPOAE amplitüdüleri üzerine etkisi vardır. İnsanlarda en yüksek amplitüdü DPOAE f_1/f_2 oranı 1.22 ve bu iki primer saf sesler arası farkı ($L_1 > L_2$) 0 ve 15 dB arasında olduğunda kayıt edilir (109).

DPOAE'ler 50 dB HL'i aşan sensörinöral işitme kayıplarında genellikle elde edilemez. TEOAE'lerde olduğu gibi DPOAE'lerde de bu sınır, kullanılan uyarının şiddetiyle bağlantılıdır (80).

Spontan Otoakustik Emisyonlar

Herhangi bir uyarı olmaksızın kaydedilen OAE'lerdir. Uyarılmış otoakustik emisyonların normal dış, orta ve iç kulak fonksiyonuna sahip bireylerin hemen hepsinde gözlenmesi beklenirken spontan otoakustik emisyonlarda bu oran %40-60 kadardır. 30 dB HL'yi aşan işitme kayıplarında elde edilemez (106, 107, 108).

Spontan otoakustik emisyonların amplitüdü genellikle -15 ile 0 dB SPL arasındadır. Spontan otoakustik emisyonlar dış kulak kanalı içindeki mevcut gürültü içinden 800 ve 4000 Hz arasında dar pikler olarak ortaya çıkarlar. Spontan otoakustik emisyonun en fazla ortaya çıktığı frekans aralığı 1-2 kHz arasındadır. Bu orta kulağın ters iletim fonksiyonunun en etkili olarak 1-2 kHz arasında olmasına bağlanabilir (109).

2.3.5 OTOAKUSTİK EMİSYON VE KONTRALATERAL SUPRESYON ÖLÇÜMÜ

Olivokoklear eferent sistem medial ve lateral olivokoklear liflerden oluşan ve işitme sisteminin modülasyonunda rol alan bir sistemdir. Medial olivokoklear lifler miyelinli liflerden oluşur ve kontralateral süperior oliver kompleksin medial nükleusundan başlayıp dördüncü ventrikülün tabanı seviyesinde vestibüler sinir köküne katılarak kontralateral Korti organında dış tüylü hücrelerle sinaps yapar. Gürültülü ortamlarda dış tüylü hücrelerin hiperpolarize olmasını sağlayarak kokleanın ses amplifikasyon özelliğini azaltır. Lateral olivokoklear lifler ise miyelinsiz olup süperior oliver nükleustan başlayarak ipsilateral kokleaya ulaşırlar ve iç tüylü hücrelerin afferent dendritleri ile sinaps yaparlar. Direkt olarak koklear sinir liflerinin uyarılmasını sağlarlar (110,111). Medial efferent sistem yüksek şiddetteki işitsel uyarılara karşı işitme sistemini korur (112).

Medial olivokoklear (MOK) lifler işitmede baziller membran hareketini azaltarak fonksiyon görür (113, 114). İşitme sistemini akustik travmadan korur. Gürültülü ortamda konuşmayı ayırtmayı artırır (113, 115). MOK sistem matürasyonu insanlarda

doğumda tamamlanır ve OAE testleri ile değerlendirilebilir. Periferel işitme duyarlılığını iyi gösteren MOK sistem orta yaştan itibaren gerilemeye başlar (116,117).

Otoakustik emisyonların bir başka kullanım amacı da kontralateral uyarım ile otoakustik emisyonun suprese edilmesi ve bunun ölçülmesinde yardımcı araç olmasıdır (118). MOK etkisini göstermede kullanılacak en iyi yöntem, karşı kulağa sesli uyarım vererek MOK aktivitesini ortaya çıkarmaktır (119,120).

MOK refleksini ölçmek için orta kulak kaslarında kontraksiyon olmamalıdır. Bunun için OAE ölçümleri akustik stapes refleksi oluşturmayacak ses şiddetinde yapılmalıdır (113). Kontralateral kulağa uygulanan irregüler akustik stimülasyon veya gürültü ile OAE cevaplarında hafif düşüş (0,5-3 dB) gözlenir (121). Medial efferent işitsel sistem kontrolü altındaki dış saçlı hücrelerin mikromekanik özellikleri, ipsilateral (122) veya kontralateral ses uygulanarak nöral yolun stimüle edilmesi ile suprese edilebilir ve oluşan amplitüdüdeki değişiklik DPOAE veya TEOAE yoluyla kaydedilebilir (123,124).

Efferent işitsel sistemin fonksiyon bozukluklarını gösteren patolojik olaylarda supresyon oluşmaz (101, 125). Gürkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, işitsel nöropatili olgularda kontralateral akustik uyarı verip supresyon değerlendirdiklerinde anlamlı bir supresyon saptamamışken, kontrol grubunda anlamlı supresyon saptamışlardır. İşitsel nöropatili olgulardaki bu durumu, afferent sistemin işlevsel olmamasından kaynaklanabileceği gibi hem afferent hem de efferent sistemin işlevselliğini yitirmesine bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (126).

Kontralateral supresyon, zamanında doğan bebeklerde erken doğanlara göre istatistik olarak daha yüksek bulunmuştur. Çocuklar ile yetişkinler ve çocuklar ile zamanında doğan bebekler arasında fark bulunamamıştır (127). Kontralateral supresyon kaybı beyin sapı lezyonu sonucu oluşabilir. Fakat Collet bazı sağlıklılarda ve uyku evrelerinde de supresyon kaybı olabileceğini rapor etmiştir (128). Disleksi ve otizmde kontralateral supresyonda kayıp bildirilmiştir (120, 129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: KA15/358).

Örneklem genişliği, yapılmış olan istatistik ön değerlendirme ile belirlenmiştir. Başkent Üniversitesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları Ünitesi'nde, Başkent Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Anabilim Dalı tarafından tanısı konulmuş 20-60 yaş aralığında 35 hasta ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran aynı yaş grubunda 40 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere değerlendirici tarafından aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Her iki gruba kulak burun boğaz fizik muayenesi, 250-500-1000-2000-4000-6000-8000-10000-12000-14000-16000 Hz frekanslar arasında saf ses odyometri, konuşmayı anlama ve ayırt etme testi, orta kulak basıncı, ipsilateral kontralateral akustik refleks, Multifrekans Timpanometri testi, TEOAE testi ve kontralateral supresyon ölçümü yapıldı.

Her iki grup için çalışmaya kabul kriterleri;

- Normal KBB muayene bulgularına sahip olma,
- Elektroakustik immitansmetri testinde tip A timpanogram, ipsilateral ve kontralateral reflekslerin elde edilmesi.

Her iki grup çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- DKY, timpanik membran ve/veya orta kulak patolojisi varlığı,
- Ototoksik ilaç kullanımı,
- Akustik ve/veya fiziksel travma öyküsü,
- İşitme eşiklerini kalıcı olarak etkileyebilecek kulak hastalığı,
- Geçirilmiş kulak cerrahisi öyküsünün olması.

Katılımcılar öncelikle bir Kulak Burun Boğaz uzmanı tarafından otoskopik muayeneden geçmişlerdir. Muayene sonrasında timpanik membranda skar, perforasyon ya da dış kulak yolunda herhangi bir patoloji tespit edilen kişiler çalışma dışında bırakılmışlardır. Muayeneden geçen bireylere daha sonra sırasıyla aşağıdaki odyolojik değerlendirmeler yapıldı.

Saf Ses Odyometri

Ölçümler *Interacoustics-Clinical Audiometer AC40* cihazı ile, “*Industrial Acoustic Company*” (IAC) standardındaki sessiz odalarda yapıldı. Hava yolu işitme düzeyleri 125- 8000 Hz arasındaki frekanslarda TDH-39 *Telephonic* HB-7 kulaklık kullanılarak, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz arasındaki frekanslardaki işitme eşikleri MX 41 kulaklık kullanılarak saptandı. Kemik yolu işitme eşikleri 250-6000 Hz arasındaki frekanslarda Radioear B-71 kemik vibratörü kullanılarak saptandı.

Saf ses ortalaması olarak 500- 1000- 2000 Hz hava ve kemik yolu eşikleri her iki kulak için ayrı ayrı hesaplandı. Saf ses ortalamasınının 0-15 dB (*Northern and Downs, 2002*) arası olması normal işitme olarak kabul edildi.

Konuşma Odyometrisi

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların konuşmayı alma eşiği (*SRT-Speech Reception Threshold*), konuşmayı ayırt etme (*SD-Speech Discrimination*), rahatsız edici ses seviyesi (*Uncomfortable Loudness*) ve en rahat ses seviyesi (*Most Comfortable Loudness*) canlı ses kullanılarak saptandı. Konuşmayı alma eşiği üç heceli kelime listesi, konuşmayı ayırt etme testi Türkçe tek heceli fonetik dengeli kelime listeleri kullanılarak yapıldı.

Akustik İmmitansmetrik İnceleme

Tüm bireylerin immitansmetrik ölçümleri GSI *Tympstar Version 2* (*Grason Stadler Inc., MN, USA*) elektroakustik immitansmetre kullanılarak yapıldı. İlk olarak 226 Hz’lik prob ton kullanılarak timpanogram grafikleri ve akustik refleksleri kayıt altına alınmıştır. Sonrasında multifrekans timpanometri ölçümüne geçilmiştir. Cihaz, multifrekans timpanometri ölçümünü iki aşamada gerçekleştirmektedir. İlk aşamada, sabit frekansta prob ton vererek +200 ile -400 daPa arasında basıncı değiştirerek statik

admittans, timpanometrik tepe basıncı ve gradient değeri gibi standart timpanometri verilerini araştırmakta ve timpanograma çizmektir. İkinci aşamada basıncı sabit düzeyde tutarak bireyin kulağına 200-2000 Hz frekans aralığında ardışık olarak 50 Hz aralıklarla uyarın vererek orta kulak rezonans frekans değerini tespit etmektedir. Test bitiminde diğeri immitansmetrik değerlerle beraber çıktıları kayıt altına almaktadır.

Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (TEOAE) Ölçümü

Otoakustik emisyonun ölçümü Titan (Interacoustics A/S Assens, Denmark) otoakustik emisyon cihazının TEOAE modu kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler sessiz bir odada yapıldı. Ölçümler sırasında stimulus şiddeti 80 ± 3 dB SPL idi. Ortaya çıkan transient impulslar 260 kez ortalandı. Sonuçlar kaydedildi.

TEOAE ile MOK Refleks Ölçümü

TEOAE ile MOK refleks ölçümü için TEOAE test parametreleri kullanıldı. Ölçüm bilateral olarak yapıldı. Prob kulaktan çıkarılmadan kontralateral kulaktan *Interacoustics-Clinical Audiometer AC33* cihazı ile 70 dB dar band gürültü verilirken ölçüm tekrarlandı. Sonuçlar kontralateral supresyon olup olmadığını değerlendirebilmek amacıyla kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (*Statistical program for social sciences*) 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm SS (standart sapma), olarak ifade edildi. Sayısal verilerin ortalamalarının gruplar arasındaki farkı ise normal dağılıma uyuyorsa "*Student t testi*" ile, normal dağılıma uymuyorsa "*Mann-Whitney U testi*" ile karşılaştırıldı. Kontralateral akustik stimülasyon (KAS) öncesi ve KAS sırasında kaydedilen TEOAE değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılmasında "*paired t test*" kullanılmıştır. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılan 35 RA hastalarının yaş ortalaması $44,31 \pm 10,44$ yıl, 40 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması $41,48 \pm 12,50$ yıl olarak hesaplandı (Tablo 2).

	N	Yaş Ortalaması	Standart Deviasyon	P değeri *
RA grubu	35	44,31	10.44	0,293
Kontrol grubu	40	41.48	12.50	

* Student t testi

Tablo 2. Çalışma olgularının yaş ortalaması

Odyolojik Bulgular

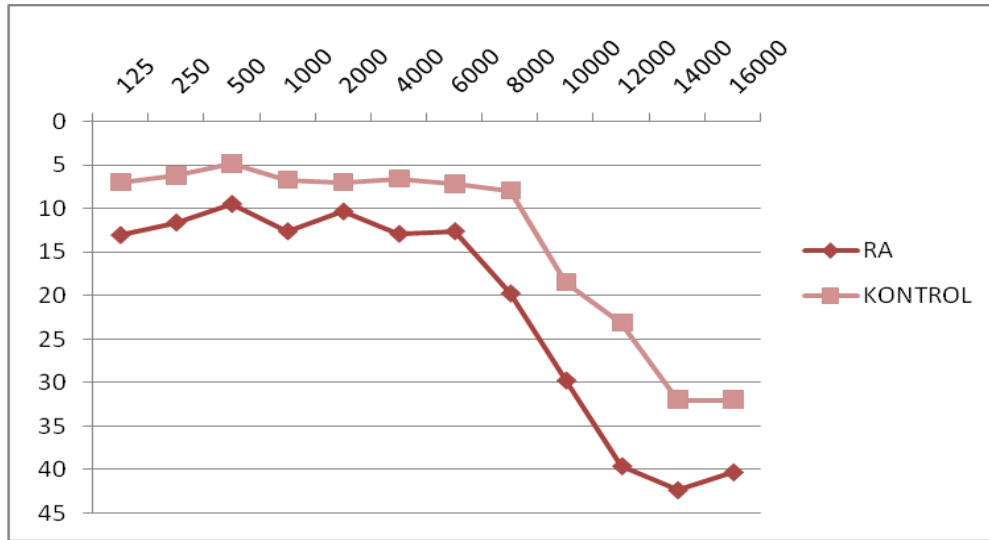
Hasta grubunda 70 kulak, kontrol grubunda 80 kulak olmak üzere toplam 150 kulak değerlendirildi. RA hastalarının ve kontrol grubunun sağ ve sol kulak saf ses işitme eşikleri 125Hz-16000Hz' de ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5).

RA'lı hasta grubumuzda hava ve kemik yolu işitme eşiklerine bakıldığında 4 kişide (8 kulak) bilateral (%11,42) SNİK, 3 kişide (3 kulak) unilateral (%4,28) SNİK, olmak üzere toplamda 7 kişide (11 kulak) %15,71 oranında işitme kaybı saptanmıştır. 125 Hz-16000 Hz frekansları arasında RA ve kontrol grubu saf ses odyometri ve yüksek frekans odyometri değerleri karşılaştırıldığında, bütün frekanslarda RA hastalarının saf ses işitme eşikleri daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu fark, sağ kulakta 2000 Hz, 14000 Hz, 16000 Hz, sol kulakta 16000 Hz frekansları haricinde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

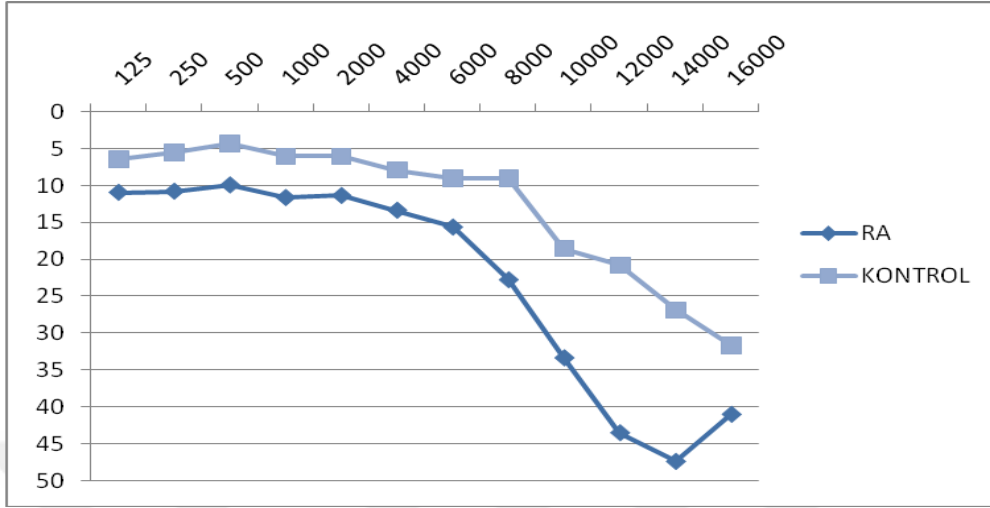
		RA	Kontrol	P değeri	RA	Kontrol	P değeri
		Sağ	Sağ		Sol	Sol	
125Hz	(Ort ± SD)	13,00±8,15	7,00±6,07	0,001*	10,86±8,86	6,38±5,062	0,008
500Hz	(Ort ± SD)	9,43±8,55	4,88±3,48	0,003	9,86±9,66	4,25±4,16	0,001*
1000Hz	(Ort ± SD)	12,57±11,90	6,75±4,46	0,005	11,57±10,55	6,00±4,83	0,004
2000Hz	(Ort ± SD)	10,29±10,91	7,00±5,63	0,100	11,29±11,46	6,00±4,69	0,009
4000Hz	(Ort ± SD)	12,86±14,76	6,63±8,65	0,027	13,29±14,34	7,88±8,38	0,047
6000Hz	(Ort ± SD)	12,57±12,38	7,25±7,92	0,028	15,57±14,18	9,00±10,07	0,007
8000Hz	(Ort ± SD)	19,71±17,27	8,00±9,59	<0,001**	22,71±18,72	9,00±10,07	<0,001**
10000Hz	(Ort ± SD)	29,71±25,05	18,50±15,07	0,020	33,29±24,16	18,50±15,32	0,002
12000Hz	(Ort ± SD)	39,55±29,21	23,13±21,88	0,008	43,44±28,01	20,75±23,73	<0,001**
14000Hz	(Ort ± SD)	42,31±25,89	31,97±23,89	0,106	47,32±27,13	26,84±22,37	0,001*
16000Hz	(Ort ± SD)	40,26±18,36	31,94±18,37	0,126	40,94±20,67	31,67±18,73	0,123

* Student *t* testi **Mann-Whitney U testi

Tablo 3.Gruplar arası sağ ve sol kulak 125Hz-16000Hz saf ses işitme eşik ortalamalarının karşılaştırılması



Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun 125Hz-16000Hz sağ kulak saf ses işitme eşik ortalamaları



Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun 125Hz-16000Hz sol kulak saf ses işitme eşik ortalamaları

Multifrekans Timpanometri Bulguları

Tablo 6' da her iki kulak için rezonans frekans değerlerinin karşılaştırılması verilmektedir. RA hasta grubunun rezonans frekans değerleri ile kontrol grubu rezonans frekans değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p>0,05$).

	RA	Kontrol	RA	Kontrol
	Sağ		Sol	
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD
Rezonans Frekansı Değeri	748,86 ± 188,06	830,00 ± 122,37	772,86 ± 157,80	847,50 ± 140,94
P Değeri	0,028		0,034	

* Student t testi **Mann-Whitney U testi

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda rezonans frekansı ortalamalarının karşılaştırılması

Otoakustik Emisyon ve Kontralateral Supresyon Bulguları

Hasta ve kontrol grubunun TEOAE sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7'te verilmiştir. Her iki grupta TEOAE sonuçları karşılaştırıldığında, RA'lı hastalardan alınan emisyon yanıtlarında 1400 Hz frekansı dışında amplitüd değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Frekans	RA	Kontrol	P Değeri*
1000 Hz	18,10 ±6,34	20,86 ± 5,49	0,005
1400 Hz	19,09 ± 6,61	20,91 ± 5,42	0,067
2000 Hz	15,130 ± 4,99	16,77 ± 4,27	0,031
2800 Hz	11,40 ± 4,99	13,57 ± 4,40	0,005
4000 Hz	11,68 ± 4,22	13,49 ± 4,96	0,018

* Student t testi

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun TEOAE sonuçlarının karşılaştırılması

RA hasta grubunda, hastalığın medial olivokoklear efferent sistem aktivitesi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, kontralateral akustik uyarın (KAS) verilmeden ve KAS verilirken yapılan TEOAE ölçümleri sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Kontralateral akustik uyarın verilirken yapılan ölçümde 2800 ve 4000 Hz dışında tüm frekanslarda daha düşük değerlerde emisyon elde edilmiştir (Hasta grubumuzda 1000Hz, 1400Hz, 2000Hz’de supresyon oluşmuş ancak 2800Hz ve 4000Hz’ de supresyon oluşmamıştır). Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Frekans	KAS öncesi TEOAE	KAS sırasında TEOAE	P değeri*
1000 Hz	18,10 ± 6,34	14,74 ± 6,47	<0,001
1400 Hz	19,09 ± 6,61	18,16 ± 5,93	<0,001
2000 Hz	15,13 ± 4,99	14,59 ± 5,38	<0,001
2800 Hz	11,40 ± 4,99	11,77 ± 5,06	<0,001
4000 Hz	11,68 ± 4,22	12,38 ± 4,45	<0,001

*Paired Samples t test

Tablo 8. Romatoid Artrit hastaları için kontralateral akustik stimülasyon öncesi ve kontralateral akustik stimülasyon sırasında TEOAE değerleri

Kontrol grubunda, medial olivokoklear efferent sistem aktivitesi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, kontralateral akustik uyarın (KAS) verilmeden ve KAS verilirken yapılan TEOAE ölçüm sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Kontralateral akustik uyarın verilirken yapılan ölçümde tüm frekanslarda daha düşük değerlerde emisyon elde edilmiştir (Kontrol grubumuzda bütün frekanslarda supresyon elde edilmiştir). Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Frekans	KAS öncesi TEOAE	KAS sırasında TEOAE	P değeri*
1000 Hz	20,86 ± 5,49	16,20 ± 5,35	<0,001
1400 Hz	20,91 ± 5,42	18,88 ± 5,36	<0,001
2000 Hz	16,77 ± 4,27	16,00 ± 4,57	<0,001
2800 Hz	13,57 ± 4,40	12,51 ± 4,53	<0,001
4000 Hz	13,49 ± 4,96	13,24 ± 4,04	<0,001

*Paired Samples t test

Tablo 9. Kontrol grubu için kontralateral akustik stimölasyon öncesi ve kontralateral akustik stimölasyon sırasında TEOAE değerleri

Her iki gruptaki kontralateral supresyon seviyelerini (dB) karşılaştırdığımızda (Tablo 10), istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Frekans	RA (dB)	Kontrol (dB)	P değeri*
1000 Hz	4,55±3,78	5,09±3,87	0,408
1400 Hz	2,80±3,55	2,58±4,20	0,74
2000 Hz	1,44±2,98	1,10±3,50	0,543
2800 Hz	1,33±3,13	1,25±3,31	0,879
4000 Hz	0,87±2,94	0,98±11,15	0,191

* Student t testi

Tablo 10. Gruplar arası kontralateral supresyon seviyesinin (dB) karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

RA, baş boyun bölgesinde temporomandibuler eklem, larenks, servikal omurga ve odyovestibuler sistemi tutabilmektedir (12). RA orta kulaktaki kemikçikler arasındaki inkudostapedial eklem ve inkudomalleolar eklemlerde pannus formasyonu oluşturarak disk ve artiküler yüzeyde sinovial tip elementlerin birikmesine yol açarak İTİK'ya yol açabilmektedir (43,44,130). Bununla ilgili direk referanslar olmamakla birlikte otoimmün hastalıkların korti organında dejeneratif değişikliklere yol açarak işitme kaybına yol açtıkları da bilinmektedir (131). Koklear hücre harabiyeti veya iç kulakta immün kompleks depozitlerin birikmesi ile sonuçlanan otoimmün süreçte yol açarak işitme kaybına yol açabilir (15,42-44). RA tedavisinde kullanılan ilaçlar iç kulağı etkileyebilmektedir (132,133). Bir çalışmada 8000 Hz'deki işitme kaybının sensörinöral olduğu ve akustik refleks kaybının orta kulağın etkilenmesine bağlı olduğu belirtilmiştir (134).

Biz çalışmamızda RA hastalarında 7 kişide (11 kulak) %15,71 oranında SNİK tespit ettik. 125 Hz-16000Hz frekansları arasında bütün frekanslarda RA hastalarının saf ses işitme eşiklerini daha yüksek bulduk. RA hasta grubunun rezonans frekans değerleri ile kontrol grubu rezonans frekans değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptadık. Her iki grupta TEOAE sonuçları karşılaştırdığımızda, RA'lı hastalardan alınan emisyon yanıtlarında 1400 Hz frekansı dışında amplitüd değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüş saptadık. Her iki grupta da kontralateral akustik uyarın verilirken yapılan ölçümde hasta grubunda 2800 ve 4000 Hz dışındaki frekanslarda supresyon oluşurken, kontrol grubunda tüm frekanslarda supresyon oluştuğunu gördük. Her iki gruptaki kontralateral supresyon seviyelerini karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir farklılık bulamadık.

RA ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalara baktığımızda, hastalığın hem SNİK'e hem de İTİK'ya sebep olduğu yönünde bulgular vardır. Sıklıkla SNİK'e (15,16,135,136,137) yol açtığı bildirilmiş olup bu oran birçok çalışmada farklı bildirilmiştir. Magarro ve ark. (41) %55, Öztürk ve arkadaşları (138) %48,6, Reiter ve arkadaşları (139) %48, Heyworth ve ark. (131) %36,4, Callejo ve ark. (140) %38,6, Yılmaz ve ark. (141) %27,9 oranında SNİK tespit etmişlerdir. SNİK'nin

koklear değişikliklere bağlı olduğu belirtilmiş (13,139,142) ancak RA'nın retrokoklear etkisine dair bulgu yazarların çoğunluğu tarafından saptanamamışken Magaro tarafından saptanmıştır (15,16,42).

RA'nın daha az oranda da İTİK'na neden olduğu gösterilmiştir (13,15,139). Salvinelli ve ark. (143) RA'lı hastalarda iletim tipi ve sensörinöral işitme kaybının birlikte görüleceğini belirtmiştir. şahin ve ark.(144) RA'lı hastalarda düşük oranda da olsa sensörinöral, iletim ve mikst tip işitme kaybı tespit etmekle birlikte kontrol grubu ile anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Bozkurt ve ark.(145) 50 RA'lı 34 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada RA'lı hastaların %14'ünde kontrol grubundaki hastalarda %8,8'nde olmak üzere her iki grupta da en sık SNİK saptamışlar ve bu farkı hastaların yaş ortalamalarından kaynaklanabileceğini savunmuşlardır. Casellini ve ark. (146) 22 AS'li, 19 RA'lı ve 31 sağlıklı kişiden oluşan çalışmasında AS'li hastaların %68,2'sinde, RA'lı hastaların %68,4 ve kontrol grubundakilerin %51,6'sında işitme kaybı saptamışlardır. Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Casellini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde kontrol grubu ile RA'lı hastalar arasında işitme kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. RA hastalarında mikst tip işitme kaybıyla ilgili çalışmalarda bulunmaktadır. Kakani ve ark. (137) yaşları 30-50 olan 25 RA'lı 25 sağlıklı katılımcı ile yapmış oldukları çalışmada RA'lı hastaların % 4'ünde mikst tip işitme kaybı bulmuşlardır. Bunun dışında işitme kaybı ile RA hastalığı arasında ilişkinin olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (146,132).

RA hastalarında yüksek frekans odyometri ile ilgili de çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Öztürk ve ark. (138) alışmalarında 74 RA'lı hastanın işitme testlerini 45 sağlıklı kişi ile karşılaştırmışlar. 250-16.000 Hz arasında ölçüm yaparak RA'lı hastalarda özellikle yüksek frekansları tutan SNİK tespit etmişlerdir. Dikici ve ark. (132) RA'lı 20 hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunu saf ses odyometri ve yüksek frekans odyometri (250-16.000Hz) değerlerini karşılaştırmışlar. Saf ses ve yüksek frekans odyometri ölçümlerinde RA hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Biz de alışmamızda 125 Hz-16000 Hz frekansları arasında RA ve kontrol grubu saf ses ve yüksek frekans odyometri ölçümlerinde, bütün frekanslarda RA

hastalarının saf ses işitme eşiklerini daha yüksek olarak bulduk. Bu fark, sağ kulakta 2000 Hz, 14000 Hz, 16000 Hz, sol kulakta 16000 Hz frekansları haricinde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlıydı. RA'lı hasta grubumuzda hava ve kemik yolu işitme eşiklerine baktığımızda 4 kişide (8 kulak) bilateral (%11,42) SNİK, 3 kişide (3 kulak) unilateral (%4,28) SNİK, olmak üzere toplamda 7 kişide (11 kulak) %15,71 oranında işitme kaybı saptadık. Bu bulgulara göre kokleanın RA hastalığında bir hedef organ olduğu sonucuna varabiliriz.

Normal bir kulakta genellikle OAE kaydedilebilir (147,148). Eğer normal bir kulakta OAE kaydedilemiyorsa gürültüye ve ototoksik ilaç kullanıma bağlı bir işitme kaybı olabileceği düşünülür (149). OAE yokluğu OAE işitme kaybının erken dönemini gösterebilir. RA'lı hastalarda OAE'nin yokluğu uzun süreli ve yüksek doz NSAİİ alımına bağlı erken dönem bir işitme kaybını gösterebilir (133).RA hastalarında OAE ile ilgili çalışmalara baktığımızda RA hasta grubunda kontrol grubuna göre emisyon yanıtları ya düşük elde edilmiş ya da çoğunluk olarak hiç elde edilememiştir. Dikici ve ark. (132) TEOAE 1,0 -2.0 kHz ve 1.5-3.0 kHz amplitüd değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüş, ipsilateral stapes refleksi 1,0 kHz eşik değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseliş bulmuşlardır. Bunun sonucunda RA'lı hastalardaki işitme kaybının iç kulaktaki hasara bağlı olduğu sonucuna varmışlar ve koklear hasarın başlangıcını saptamak için RA'lı hastalara OAE yapılmasını önermişlerdir. Murdin ve ark.(133) RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda TEOAE'lerin olmadığını görmüşlerdir. Bu durumun erken asemptomatik işitme kaybının göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir. Ashok ve ark. Romatoid faktör ve işitme kaybını inceledikleri araştırmalarında, romatoid faktör pozitif olan hastaların %27' sinde DPOAE alamamışlardır (150). Biz çalışmamızda ise her iki grupta TEOAE sonuçlarını karşılaştırdığımızda RA'lı hastalardan alınan emisyon yanıtları 1kHz, 2kHz, 2,8kHz, 4kHz amplitüd değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulduk. Buna göre RA hastalığında dış tüylü hücreler hastalık sürecinde etkilenebilmektedir sonucuna vardık.

Multifrekans timpanometri 226 Hz probe ton ya da 678 Hz'lik probe tonlu timpanometreler ile kesin ayırıcı tanısı yapılamayan durumlarda kullanılmaktadır. Orta kulak sisteminin kütleli etkisini arttıran patolojilerde esasen yüksek frekanslı prob tonlar tercih edilir. Multifrekans timpanometri orta kulak malformasyonları,

primer kolesteatom, orta kulak tümörleri, ossiküler zincir patolojilerinin ayırıcı tanısında önem taşır. Multifrekans timpanometrinin ölçtüğü parametrelerden olan rezonans frekansını ve farklı hastalıklarda, tanı ile rezonans frekansları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Lutman (151) normal kulaklarda yapmış olduğu çalışmada ortalama rezonans frekansını 871 Hz olarak bulurken, Wada (152) ortalama 1000 Hz civarında bulmuştur. Sezin (104) 60 gönüllü ile yaptığı normalizasyon çalışmasında 120 kulak değerlendirmiş ve RF değerlerinin ortalaması 999,6 Hz, sağ kulaklardan elde edilen değerlerin ortalaması 1020,8, sol kulak ortalamaları ise 978,3 Hz olarak belirlenmiştir. Dağ ve arkadaşlarının 46 gebe (27-40 hafta) ve 43 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada gebelerdeki rezonans frekansları değerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (153). Colletti ve ark. (13) 30 RA'lı hasta ve 48 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada multifrekans timpanometri ile rezonans frekansını değerlendirmişler ve kontrol grubunda normal rezonans frekansını 900-1250 aralığında elde etmişlerdir. 12 RA'lı hastada (%40) anormal rezonans frekansları değeri elde etmişlerdir. Biasi ve ark. (154) 30 hasta ve 48 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada kontrol grubunda normal rezonans frekansını 800-1250 arasında bulmuşlar ve RA'lı hastaların 11' inde anormal rezonans değerleri saptamışlardır. Bu çalışmalarda RA'lı hastalarda anormal rezonans frekansları değerlerini inkudo-malleolar ve inkudo-stapedial eklemlerdeki tutulumla bağlı ossiküler mekaniklerin bozulmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (155,156). Biz de çalışmamızda hasta grubunun rezonans frekansları değerlerini, kontrol grubunun rezonans frekansları değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulduk. Hasta grubundaki rezonans frekansları değerinin kontrol grubuna göre düşük olması yumuşak doku, ligaman yapıların enflamasyonu ile ilgili olduğu düşünülebilir. Ancak RA hastalarında düşük rezonans frekansının fizyolojisini değerlendirmeye yönelik ileri çalışmalara gerek vardır.

Eferent olivocochlear sistem santral sinir sisteminden kokleaya doğru çalışan inhibitör bir yoldur. Bu sistemin bir parçası olan medial olivocochlear sistem basiller membranın hareketlerini yavaşlatarak işitmede görev alır. Böylece akustik travmaya karşı işitme sistemini korur, gürültüde konuşmayı anlamayı artırır. Maturasyonunu doğumla birlikte tamamlayan eferent olivocochlear sistem değerlendirilmesi için

yapılan çalışmalar daha çok otoakustik emisyon ölçümü ile değerlendirilen medial olivokoklear (MOC) refleksi üzerine yoğunlaşmıştır (157).

Literatürde MOC refleksini etkileyebilecek parametreler ve hastalıklar üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Parthasarathy (158) çalışmasında, işitmesi 20 dB HL veya daha iyi olan 20-79 yaş arası 30 sağlıklı katılımcıda TEOAE kullanarak yaş ve kontralateral supresyon değerleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Katılımcıları yaşlarına göre 5 kişilik 6 gruba ayırmıştır. 20-59 yaş arasındaki grupların kontralateral supresyon değerleri, 60-70 yaş arasındaki gruplara göre önemli ölçüde daha büyük bulmuştur. Sonucu yaşla birlikte medial oliver kompleks aktivitesinin azaldığı ve yaş ilerledikçe gürültüde anlamamanın zorlaşmasının bunun bir sonucu olabileceği şeklinde yorumlamıştır.

Kim ve ark. (159) MOC refleksi ile yaş arasındaki ilişkiyi DPOAE kullanarak incelemiştir. DPOAE düzeylerinin yaşla birlikte azaldığını, bunun yanında bütün yaşlarda ama özellikle yaşlı grupta kontralateral supresyonun 1-2 kHz aralığında 4-6 kHz aralığından daha büyük olduğunu bulmuşlardır.

Özbilen ve ark. (160) tinnitus olgularında kontralateral supresyon değerlendirmişler ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha az bulmuşlardır. Bu sonuçları; tinnitus olgularında koklear seviyede, dış tüylü hücre fonksiyonunda bozukluk olduğu ve ayrıca bu olgularda efferent işitsel sistem ile ilişkili olan kontralateral supresyon yeteneğinin de bozulduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Medial olivokoklear refleksi üzerine literatürde birçok çalışma olmasına rağmen, RA'lı hastalarda yapılmış bir araştırmaya rastlanmamıştır. Oysaki RA hastalarında dış saçlı hücrelerin fonksiyonlarının etkilendiğini gösteren bulgular mevcuttur. Çalışmamızda, kontrol grubumuzda bütün frekanslarda kontralateral supresyon oluştu. Ancak RA'lı grupta 1000Hz, 1400Hz, 2000Hz' de supresyon oluşurken, 2800 ve 4000Hz' de supresyon oluşmadığını gördük. Bu bulgulara göre, RA'lı hastalarda 2800 Hz ve 4000Hz'de efferent işitsel sistem ile ilişkili olan kontralateral supresyon yeteneği bozulur ve RA hastalığının işitsel efferent sistem fonksiyonu üzerine etkisi vardır denilebilir. Ancak RA hastalarında periferik işitme sisteminin duyarlılığını gösteren çalışmalara devam edilmelidir.

Sonuç olarak çalışmamızda RA'lı hastalarla kontrol grubumuzu karşılaştırdığımızda, RA hastalarında, saf ses işitme eşiklerinde yükselme ve 7 kişide (11 kulak) %15,71 oranında SNİK olduğunu, rezonans frekansı değerinin düştüğünü, emisyon yanıtlarında 1400 Hz frekansı dışındaki frekanslarda düşük amplitüd elde edildiğini ve 2800Hz ve 4000Hz frekansında supresyon oluşmadığını bulduk. Bu bulgular RA hastalarında işitsel disfonksiyon varlığını desteklemektedir. Bundan dolayı RA tanısı konulduğunda hastaların odyolojik değerlendirilmeleri yapılmalı ve hastalar olası otolojik tutulum hakkında bilgilendirilmelidir. RA hastalarında orta ve iç kulak işitme fonksiyonlarının etkilenimi ve bu olası etkilenimler ile ilişkili olabilecek hastalık özelliklerine yönelik çalışmalara devam edilmelidir.

Çalışmamızın limitasyonları;

1. Hastalık süresi ve klinik özelliklerinin sınıflandırılmamış olması, hastaların hastalık öncesi ve süresince bir kez işitme değerlendirmelerinin yapılabilmesi,
2. Çalışmanın belli bir toplumsal kesiti içermesi, çalışmaya alınan olgu sayısının nispeten az olmasıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Romatoid Artrit hastalarında orta ve iç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesi adlı çalışmamıza katılan 35 RA hastası, 40 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 75 katılımcıya otoskopik muayeneden sonra odyolojik testler uygulanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir:

1. Yaşları 20-60 arasında, RA hastalarının yaş ortalaması RA hastasının yaşları ortalaması $44,31 \pm 10,4$ yıl, kontrol grubunun yaşları ortalaması $41,48 \pm 12,5$ yıl olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,293$).
2. Bireylerin tamamında timpanogram sonuçları normal sınırlarda bulunmuştur. Multifrekans timponometri testinde ise rezonans frekansları değerlerinde hasta ve kontrol grubunun sağ kulak değerleri sırasıyla $748,86 \pm 188,06$; $830,00 \pm 122,370$, sol kulak değerleri sırasıyla $772,86 \pm 157,80$; $847,50 \pm 140,945$ 'tir. Fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. ($p>0,05$).
3. RA hastalarında 7 kişide (11 kulak) %15,71 oranında SNİK tespit edilmiştir. 125 Hz-16000 Hz frekansları arasında RA ve kontrol grubu saf ses işitme eşikleri karşılaştırıldığında, bütün frekanslarda RA hastalarının saf ses işitme eşikleri daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu fark, sağ kulakta 2000 Hz, 14000 Hz, 16000 Hz, sol kulakta 16000 Hz frekansları haricinde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).
4. Her iki grupta TEOAE sonuçları karşılaştırıldığında, RA'lı hastalardan alınan emisyon yanıtlarında 1400 Hz frekansı dışında amplitüd değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).
5. RA hasta grubunda, hastalığın medial olivokoklear efferent sistem aktivitesi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, KAS verilmeden ve KAS verilirken yapılan TEOAE ölçümleri karşılaştırıldığında; 2800 ve 4000 Hz dışında tüm frekanslarda emisyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$).

6. Kontrol grubunda, KAS verilmeden ve KAS verilirken yapılan TEOAE ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında; tüm frekanslarda emisyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$).
7. Her iki gruptaki kontralateral supresyon seviyeleri (dB) karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).
8. Elde edilen bulgular RA hastalarında işitsel disfonksiyon varlığını desteklemektedir.
9. RA tanısı konulduğunda hastaların odyometrik değerlendirmesi yapılmalı, hastalar olası otolojik tutulum hakkında bilgilendirilmelidir.
10. RA hastalarında orta ve iç kulak fonksiyonlarının etkilenimi ve bu olası etkilenimler ile ilişkili olabilecek hastalık özelliklerine yönelik çalışmalara devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H et al. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol*, 26:755–761,2005.
2. Wordsworth P, Kevin P: Rheumatoid Arthritis- etiology. In: *Rheumatology*, Edited by Klippel J, Dieppe P, Mosby, St Lois, 3:8.1-8.9,1994.
3. Tuna N. Romatoid Artrit (10.bölüm),Romatizmal Hastalıklar, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 310-311,313-323, 2014.
4. Dilşen N: Romatoid artrit. *Klinik Romatoloji*, Edit: Karaaslan Y, Ankara, Medicographics Ajans ve Matbaası, 86-112,1996.
5. Yenil O, Lâv I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumaforsch*, 27:215-223,1968.
6. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol*, 25:560-561,2006.
7. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arıkan V. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol*, 24,212-214,2005.
8. Allred A,Emery P.Leflunomide: a novel DMARD for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother*, 2.125–37,2001.
9. Van Doornum S,Brand C,King B,Sundararajan V.Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 54,2061,2006.
10. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1968–1977,2005.
11. Aydeniz A, Şendur F, Gürer G. Erken romatoid artrit. *Romatizma*, 20 (3):27–30,2005.
12. Rigual NR. Otolaryngologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Ear Nose Throat J*, 66:18–22,1987.
13. Coletti V, Fiorino FG, Bruni L, et al. Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. *Audiology*, 36:136–146,4,1997.
14. Frade C, Martin C. Diagnostic value of the multi-frequency tympanometry in active rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx*, 25:131–136,1998.
15. Elwany S, El Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 13:878–881,1986.
16. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 8:487–490,1990.
17. Casellini C, Citera G, RosemVet M, Ruggeri S, Saviotti A, Maldonado Cocco JA. Audiovestibular disorders in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*, 11:81–85, 2005.
18. Isenberg D, Maddison P., Woo P., Glass D., Breedveld F.Oxford Textbook of Rheumatology (Third edition),677, 2004.
19. Hochberg M, Silman A.Rhemotology (third edition vol: 1), 754, 2003.
20. ACR; Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis *Rheum*, 31.315–324, 1988.

21. Tolgöz G. Kas- iskelet ve kollajen doku hastalıkları İliçin G.(Ed) Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara,1929–1932, 1996.
22. Emery P, Symmons D P M: What is early rheumatoid arthritis? defination and diagnosis. *Babilliere's Clin Rheumatol*, 11: 13-26, 1997.
23. Pincus T, Callahan If. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*, 1385–1389, 2004.
24. Halberg P: History,Rheumatoid arthritis. İn:Rheumatology. Edit by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby, London, 1-4-2.1-6, 1998.
25. Okamoto H, Cüjec TP, Yamanaka H,et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis : role of transcription factors. *FEBS J*,275:4463-70, 2008.
26. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res ;4 (Suppl 3):S265-272*, 2002.
27. Boki KA, Drosis AA, Tzioufas GA, et al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann RHEUM Dis*, 52: 517, 1993.
28. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*, 60:656-662, 2006.
29. Edmonds JP: Rheumatoid arthritis, in *Clinical Rheumatology*. Edited by Howe HS. Singapore, National Arthritis Foundation, 54-111, 1997.
30. Maini KN, Feldman M: Rheumatoid arthritis, in *Oxford Textbook of Rheumatology*. Edited by Maddison PJ, Isenberg DA. Newyork, Oxford University Press, 5.4,1-983-99, 1998.
31. Chistopher J.E, Commensal Gut Bacteria and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rhematol*, 35:1477-14797, 2008.
32. Vaahtovno J, Munukka E, Korkeamaki M,et al. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 35:1500-5, 2008.
33. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Seriollo B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev*, 4:497-502, 2005.
34. Wolfe F.The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 27:630-637, 2000.
35. Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17:717-727, 2003.
36. Hatemi G, Yazıcı H. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Sci*, 2: 12-17, 2006.
37. Ahern MJ, Smith MD: Rheumatoid arthritis. *MJA*, 166: 156-161,1997.
38. Brasington RD Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. İn: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*, Philadelphia, 5th ed. Mosby Elsevier, 2011.
39. Lehtimaki MY, Kautianinen H, Hamalainen MM et al: Hip involvement in seropostive rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 27: 406-409,1998.
40. Duncan AG, Hastings DE: Clinical features of early, progressive and late disease in *Rheumatology* edited by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-Wolfe, 5.3.1-5.3.14, 1998.
41. Joffe I, Epstein S: Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. *Semin Arthritis and Rheum*, 20: 256-272, 1991.

42. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, et al. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol*, 109:713–718, 1995.
43. Jung TT, Rhee C-K, Lee C, et al. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and quinine. *Otolaryngol Clin North Am*, 26:791–812, 1993.
44. Toone E, Hayden D, Ellman H. Ototoxicity of chloroquine. *Arthritis Rheum*, 8: 475–476, 1965.
45. García-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg*, 26:100-117, 2007.
46. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 24:242-54, 1995.
47. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans pneumonia. *N Engl J Med*, 312:152-158, 1985.
48. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*, 62:722-7, 2003.
49. Sato K. Th17 cells and rheumatoid arthritis. From the standpoint of osteoclast differentiation . *Allergol Int*, 57:109-14, 2008.
50. Al- Shukaili AK, AL-Jabri AA. Rheumatoid arthritis, cytokines and hypoxia. What is the link? *Saudi Med J*, 27:1642-9, 2006.
51. Goronzy JJ, Weyand CM: T- cell regulation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 16:212-7, 2004.
52. Vervoordel donk MJ, Tak PP. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Rheum Rep*, 4:208-7, 2002.
53. Cope AP, Schulze-Koops H, Aringer M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheuma*, 25(5); Suppl 46:4-11, 2007.
54. Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*, 36:372-378, 2004.
55. Wislowska M. Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Prezegl Lek*, 53:755-60, 1996.
56. Low JM, Moore TL. A role for the complement system in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des*, 11:655-70, 2005.
57. Kinne R.W, Brauer R, Stuhlmüller , et al. Macrophage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 189-202, 2002.
58. Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW: Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Master-mind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum*, 40:5-18, 1997.
59. Pap T, Müller-Ladner U, Gay RE , Gay S. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. (Review) *Arthritis Res*, 2:361-7, 2000.
60. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, 11(Suppl 3):S39-44, 2005.
61. Molenaar ET, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BA, Hack CE. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum*, 44:997-1002, 2001.

62. Neumann E, Barnum SR, Turner IH, Echols J, Fleck M, Judex M, et al. Local production of complement proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*, 46:934-945, 2002.
63. Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol*, 17:403-408, 2007.
64. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum*, 50:55-62, 2004.
65. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 15:762-784, 2008.
66. Di Giovane FS, Ralston SH, Duff GW: Laboratory and radiological investigations in the diagnosis and evaluation of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatol* 2:450-457, 1990.
67. Williams RC Jr: Rheumatoid factors: historical perspective, origins and possible role in disease. *J Rheumatol suppl* 132:42-45, 1992.
68. Eberhardt KB: Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgM, IgA rheumatoid factor. *Annals of Rheum Dis* 49:906-909, 1990.
69. Wolheim FA: Rheumatoid arthritis in Oxford Textbook of Rheumatology edited by Isenberg DA, 1004-1009, 1998.
70. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB: the pathogenesis of the elderly. *Exp Gerontol*, 34: 463-471, 1999.
71. Harrison BJ, Symmonds DPM, Barrett EM, Silmon AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patient with early inflammatory polyarthritis. American Rheumatism Association. *J Rheumatol*, 25:2324-30, 1998.
72. Haris ED, Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelly W, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB.(Eds). *Textbook of Rheumatology* fifth edition. WB Saunders Company. London, 899-923, 1997.
73. Seikel J.A, King , D.W, Drumright, D.G. *Anatomy & Physiology for Speech, Language and Hearing* ,Fourth Edition, Delmar , 2010.
74. Gerçeker M, Odyolojik Değerlendirme, (Belgin E, ed), *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* , Akademisyen Tıp Kitapevi, 2014.
75. www.koklea.tripod.com-işitme sisteminin anatomisi-erişim tarihi:02.05.2016
76. Akyıldız N, İşitme ve Denge Fizyolojisi. *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi*. 79, 1998.
77. Hızal E, Odyolojinin Temelleri Titreşimlerden Seslere. *İşitsel Sinir Sisteminin Fonksiyonel Anatomisi* (Yılmaz İ,ed.), 17-46,2010.
78. Lee, K.J, *Essential Otorhinolaryngology. Head and Neck Surgery, Audiology*, Tenth Edition, McGraw-Hill Companies, 24-65, 2012.

79. Moller, M. Hearing its physiology and Pathophysiology, ch.3. Academic Press, California, 75-74, 2000.
80. Belgin E, Şahlı S, Temel Odyoloji, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 69-75,105-111,113-121, 2015.
81. Lee, K.J. Essential Otorhinolaryngology, Baş ve Boyun Cerrahisi , (Önerci M, Korkmaz H, ed.) sekizinci baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 27-28-29,39, 2004.
82. Pickles, CF, James O, An Introduction to the Physiology of Hearing(4th ed.), Bingley, UK: Emerald Group Publishing Limited, 215-238, 2012.
83. American Speech and Hearing Association(ASHA). Working group on auditory processing disorders. (Central) auditory processing disorders. Technical Report, 2005.
84. Cooper J, Lightfoot G.A, modified pure tone audiometry technique for medico-legal assessment, British Journal of Audiology, 34(1):37-46, 2000.
85. Katz J, Medwetsky L, Burkard R, Hood L, Handbook of Clinical Audiology (8. baskı) Baltimore: Williams and Wilkins, 80-114, 157-184, 2009.
86. Dowson, S.P, McNeill, H.A, Torr, G.R. The performance and calibration of TDH39 earphones fitted with Model 51 and MX41/AR cushions. British Journal of Audiology, 25(6):419-422, 1991.
87. Hart, LA. Development of Thai Speech Audiometry Materials for Measureing Speech Recognition Thresholds..Prova, Brigham Young University, Master of Science Thesi, 1-54, 2008.
88. Pendrod, JP. Speech threshold and Word recognition /discrimination testing. In: Katz J, Editor. Handbook of clinical audiology. Fourth Edition USA, Williams&Wilkins,147-164, 1994.
89. R.Israel, E.Belgin, F.Akdaş, N.Madanoğlu, A.Erdil, 1970.
90. Tsai, K.S, Tseng, L.H., Wu, C.J., Young ST. Development of a Mandarin Monosyllable Recognition Test. Ear & Hear, 30(1):90-99, 2009.
91. Martin FN. Introduction to Audiology. Boston: Allyn and Bacon, 177-81, 1997.
92. Block Mg, Wiley TL. Overview and basic principles of acoustic immitance, chapter 19. In: Katz J. Editör. Handbook of Clinical Audiology. 4 th ed. Baltimore: Williams& Wilkins, 271-82, 1994.
93. Shanks, E. Janet & Diğerleri. (1988). “Tympanometry”, American Speech-Language-Hearing Association, August, 1987.
94. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. Arch Otolaryngol, 92: 311-324, 1970.
95. Gelfand S.A, Essentials of Audiology, New York, Thieme, 226-236, 2001.
96. Shahnaz N, Polka L, Standard and multifrequency tympanometry in normal and otosclerotic ears, Ear Hear,18:326– 341, 1997.
97. Hızalan İ, Efüzyonlu Otitis Media, (Çelik O, ed), Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, İzmir: Asya Tıp Kitapevleri, 127-153, 2007.
98. Nozza RJ, Bluestone CD, Kardatzke D, Bachman R, Identification of Middle Ear Effusion by Aural Acoustic Admittance and Otoscopy, Ear Hear, 15, s. 310-323, 1994.
99. Northern JL, Gabbard SA. The acoustic reflex. Chapter 21.In:Katz J. Editor.Handbook of Clinical Audiology.4 th ed. Baltimore:Williams&Wilkins,300-16, 1994.

100. Çelik O, Şerbetçioğlu B, Göktaş C, Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2. Baskı. İzmir, Asya Tıp Kitabevi, 1-35, 2007.
101. Maison SC, Collet L, The Medial Olivocochlear Efferent System in Humans: Structure and Function of Noise, Scandinavian Audiology, 28(51),78-84, 1999.
102. Margolis RH., Van Camp KJ., Wilson RH. & Creten WL. Multifrequency Tympanometry in Normal Ears, J. Audiology, Sayı 24, 44-53, 1985.
103. Nishihara S, Aritomo H, Goode RL. Effect of changes in mass on middle ear function. J Oto Head Neck Surg, 109:899-910, 1993.
104. Sezin K, Normal işitmeye sahip yetişkinlerde multifrekans timpanometri normalizasyon değerleri. Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2011.
105. Kemp DT. Otoacoustic Emissions: Concepts and Origins. In: Manley GA, Fay RR, Popper AR, eds. Active Processes and Otoacoustic Emissions in Hearing. 1 st ed. New York: Springer, 1-38, 2008.
106. Norton SJ, Stover LJ. Otoacoustic emissions: An emerging clinical tool. In: Katz J, ed. Handbook of Clinical Audiology . 4th ed. USA: Williams and Wilkins, 448-450, 1994.
107. Probst R, Brenda L, Lensbury-Martina, Glen K, Martin A, Review of Otoacoustic Emissions. J. Acoust. Soc. Am, 89(5), 1991.
108. Prieve B, Fitzgerald T. Otoacoustic Emissions. In: Katz J, Burkhardt R, Medwetzky L, Hood L, eds. Handbook of Clinical Audiology. 6th ed. USA: Williams and Wilkins, 497-528, 2009.
109. Dhar S, Hall JW, Otoacoustic Emissions: Principles, Procedures and Protocols, 8,17,28,33,41,55,88-90, 2009.
110. Oysu Ç, Külekçi, M, Kavak L, Kontralateral Akustik Uyarının Spontan Otoakustik Emisyonlar Üzerine Etkileri. Türk Otolarengoloji Arşivi, 39(2): 96-101, 2001.
111. Schuknecht HF, Pathology of the Ear, Boston, Harvard University Press, 69-72, 1974.
112. Canlon B, The effects of sound conditioning on the cochlea, In Salvi RJ, Henderson D, Fiorino F, Colletti V(eds), in Auditory system plasticity and regeneration, Thieme Medical Publishers, New York, 118-27, 1996.
113. Guinan JJ. Olivocochlear efferents: Anatomy, physiology, function and the measurement of efferent effects in humans. Ear Hearing, 27: 589-607, 2006.
114. Cooper, N. P. and J. J. Guinan, Jr. Separate mechanical processes underlie fast and slow effects of medial olivocochlear efferent activity. J Physiol, 548(1): 307-312, 2003.
115. Wagner W, Heppelmann G, Kuehn M, Tisch M, Vonthein R, Zenner H. Olivocochlear activity and temporary threshold shift-susceptibility in humans. The Laryngoscope, 115: 2021-2028, 2005.
116. Chabert R, Guitton MJ, Amram D, Uziel A, Pujol R, et al. Early maturation of evoked otoacoustic emissions and medial olivocochlear reflex in preterm neonates. Pediatric Research, 59,2: 305-308, 2006.

117. Varghese GI, Zhu X, Frisina RD. Age-related declines in distortion product otoacoustic emissions utilizing pure tone contralateral stimulation in CBA/CaJ mice. *Hearing Research*, 209: 60-67, 2005.
118. Angeli De S, Almedia ML, Sens PM, Comparative study between school performance on first grade children and suppression of transient otoacoustic emission, *Otorrinolaringol*, 74, 112-117, 2008.
119. Lauer AM, May BJ, The medial olivocochlear system attenuates the developmental impact of early noise exposure, *J Assoc Res Otolaryngol*, 12(3): 329- 343, 2011.
120. Zhao W, Dhar S, Frequency tuning of the contralateral medial olivocochlear reflex in humans. *J Neurophysiol*, 108(1): 25-30, 2012.
121. Collet L, Kemp DT, Veuillet E, Duclaux R, Moulin A, Morgon A. Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hear Res*, 43: 251-62, 1990.
122. Tavartkiladze G, Frolenkov G, Kruglov A, Artamasof S, Ipsilateral suppression of Transient Evoked Otoacoustic Emissions. Robinette M, Glatke T (eds.), in *Otoacoustic Emissions: Clinical Application*, Thieme, New York, 110-29, 1997.
123. Williams, EA., Brookes, G., Prasher, DK, Effects of contralateral acoustic stimulation on otoacoustic emissions following vestibular neurectomy, *Scand Audiol*, 22: 197-203, 1994.
124. Ryan S, Kemp DT, Hinchcliffe R, The influence of contralateral acoustic stimulation on click-evoked otoacoustic emissions in humans. *Br J Audiol*; 25: 391-97, 1991.
125. Hall JW, *Handbook of Otoacoustic Emissions*, Singular Publishing Group, Thomson Learning, 2-269, 2000.
126. Gürkan S, Şerbetçioğlu B, Kırkım G, Mutlu B, Aktaş M, Durankaya MS, İşitsel Nöropatili Olgularda Kontralateral Supresyon Uygulayarak Efferent Sistemin Değerlendirilmesi. *Türk Otorinolarenoloji XXXV. Ulusal Kongre Özetleri*, 2013.
127. Clarke EM, Ahmed A, Parker D, Adams C. Contralateral suppression of otoacoustic emissions in children with specific language impairment. *Ear Hearing*, 27: 153-160, 2006.
128. Collet L, Veuillet E, Bene J, Morgon A. Effects of contralateral white noise on click-evoked emissions in normal and sensorineural ears: Towards an exploration of the medial olivocochlear system. *Audiology*, 31: 1- 7, 1992.
129. Perrot X, Micheyl C, Khalfa S, Collet L. Stronger bilateral efferent influences on cochlear biomechanical activity in musicians than non-musicians. *Neurosci Lett*, 262: 167- 70, 1999.
130. Gussen R. Atypical ossicle joint lesions in rheumatoid arthritis with sicca syndrome (Sjogren syndrome). *Arch Otolaryngol*, 103(2):284-6, 1977.
131. Heyworth T, Liyanage SP: A pilot survey of hearing loss in patient with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1(1):81-3, 1972.
132. Dikici O. Romatoid Artritli Hastalarda Odyolojik Testler ve Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar. *Uzmanlık tezi, Kırıkkale*, 2008.
133. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 27: 637-40, 2008.

134. Baradaranfar MH, Doosti A. A survey of relationship between rheumatoid arthritis and hearing disorders. *Acta Med Iran*, 48: 371-3, 2010.
135. Ozcan M, Karakus MF, Gunduz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 22(1):16-9, 2002.
136. Reiter D, Konkle DF, Mayers AR. Middle ear immitance in rheumatoid artritis, *Arch Otolaryngol*, 106: 114-7, 1980.
137. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mehta S. Audiovestibular functions in Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Otolaryngology*, 19: 100-2, 1990.
138. Öztürk A, Yalçın Ş, Kaygusuz İ, Şahin S, Gök Ü, Karlıdağ T, Ardiçoğlu Ö, High-Frequency Hearing Loss and Middle Ear Involvement in Rheumatoid Arthritis, *Am J Otolaryngol*, 25(3): 411-7, 2004.
139. Callejo FJG, TobíasNC, NM Fernández, CP Vernetta, IA Castañeira, JM Algarra. Hearing Impairment in Patients With Rheumatoid Arthritis, *Acta Otorrinolaringol Esp*, 58: 232-8, 2007.
140. Yılmaz S, Erbek SS, Erbek HS, Ozgirgin N, Yucel E, et al, Abnormal electronystagmography in rheumatoid. *Auris Nasus Larynx*, 307-311, 2006.
141. Raut VV, Cullen J. Hearin Loss in Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Otolaryngology*, 30: 289-94, 2001.
142. Salvinelli F, D'Ascanio L, Casale M, Vadacca M, Rigon A, Afeltra A. Auditory pathway in rheumatoid arthritis. A comparative study and surgical perspectives, *Acta Otolaryngol*, 126: 32-6, 2006.
143. Şahin L, Özdemir İ, Çallı Ç, Kopar A, Sezgin K, Pınar E. Romatoid Artritte Orta Kulak Eklemlerinin Tutulumunun Odyometrik Açıdan Değerlendirilmesi, *Turkish Archives of Otolaryngology*, 42: 204-9, 2004.
144. Bozkurt M, Gün R, Gür A, Uçar D, Nas K, Sensorineural hear-loss in patients with rheumatoid arthritis, *Dicle Tıp Dergisi*, 38 (2): 184-188, 2011.
145. Casellini C, Citera G, RosemVet M, Ruggeri S, Saviotti A, Maldonado Cocco JA. Audiovestibular disorders in patients with ankylosing spondylitis, *J Clin Rheumatol*, 11(1):81-5, 2005.
146. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Ünlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors aVecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266(12): 1719-26, 2009.
147. Robinette M Clinical observations with transient otoacoustic emissions with adults, *Semin Hear*, 13(1):23-36, 1992.
148. Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions: normative data and presbyacusic. *Audiology*, 27(1):27-35, 1988.
149. Desai A, Reed D, Cheyne A Richards S, Prasher D. Absence of otoacoustic emissions in subjects with normal audiometric thresholds implies exposure to noise, *Noise Health*, 1(1):58-65, 1999.
150. Ashok Murthy V, Mohan Kumar J. Rheumatoid factor and hearing loss. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*; 64:364-5, 2012.
151. Lutman ME, Phasor admittance measurements of the middle ear. I. Theoretical approach, *Scand Audiol*, 13: 253-64, 1984.
152. Shahnaz N, Polka L, Standard and multifrequency tympanometry in normal and otosclerotic ears, *Ear Hear*, 18: 326- 341, 1997.

153. Dag E.K, Gülümser C, Erbek S, Decrease in middle ear resonance frequency during pregnancy *Audiology Research*, volume 6:147, 2016.
154. Biasi D, Fiorino F, Carletto A, Caramaschi P, Zeminian S, Bambara LM, Middle ear function in rheumatoid arthritis: a multiple frequency tympanometric study. *PubMed*, May-Jun;14(3):243-7, 1996.
155. Pascual-Ramos V, Hearing impairment in a tertiary-care-level population of Mexican rheumatoid arthritis patients, *J Clin Rheumatol*. 18(8):393-8, 2012.
156. Vittorio C, Francesco G. Middle ear function in rheumatoid arthritis: a multiple frequency tympanometry study *Rheumatoid Arthritis. Audiology*. (36) 3; 136-146, 1997.
157. Karabulut İ, Karabulut H, Eferent olivocochlear system ve medial olivocochlear refleksi. *Anatolian Journal of Clinical Investigation Vol. 8 Issue 1*, p49, 2014.
158. Parthasarathy TK, Aging and contralateral suppression effects on transient evoked otoacoustic emissions, *J Am Acad Audiol*, 12: 80- 85, 2001.
159. Kim SH, Frisina DR, Frisina RD, Effects of age on contralateral suppression of distortion-product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing, *Audiol. Neurootol*, 7: 348–357, 2002.
160. Özbilen S, Kemaloğlu Y.K, Bayazıt Y, Gündüz B, Orçan E, Sarıdoğan Ç, Tinnitus Olgularında Otoakustik Emisyon Bulguları Ve Kontralateral Supresyon Varlığının İncelenmesi. *Türk Otorinolarenoloji XXIX Ulusal Kongre Özetleri S-3*, 2007.