

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

Tez Yöneticisi ve Yardımcısı

Doç.Dr. Mahmut DENİZ  
Yrd.Doç.Dr. Tolga ERSÖZLÜ

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI  
HASTALARINDA İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Oral Burak Demirel**

Tekirdağ – 2017

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve asistanlık sürecim boyunca desteğini hissettiğim, tez danışmanım sayın Doç.Dr. Mahmut DENİZ'e, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve manevi katkı sağlayan başta Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı başkanımız sayın Doç.Dr. Erdoğan GÜLTEKİN olmak üzere değerli hocalarım olan Doç.Dr. Zafer ÇİFTÇİ ve tez yardımcı danışmanım Yrd.Doç.Dr. Tolga ERSÖZLÜ'ye, çalışmam sırasında istatistik hesaplamalarında destek olan sayın Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU'ya, verilerin ve hastaların toplanmasında yardımcı olan Aysel NİŞANCI, Özge ÇOBAN SEZER ve Meliha DEMİR'e uzmanlık eğitimim sürecinde hep yanımda olan ve desteğini sürekli hissettiğim Cenay İLERİ'ye, bu süreçte tanıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme

Teşekkürü bir borç bilirim...

Dr. Oral Burak Demirel

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ .....	iv
TABLO .....	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kulak Embriyolojisi.....	3
2.2. Kulak Anatomisi.....	3
2.3. İşitme Fizyolojisi.....	13
2.3.1.Ses dalgasının sinirsel enerji haline dönüştürülmesi(transdüksiyon).....	14
2.3.2.Korti Organı ve Sesin Sinirsel Sinyallere Dönüştürülmesi.....	18
2.3.3.Tüy Hücrelerinde Reseptör Potansiyeli Oluşumu.....	18
2.3.4.Reseptör Potansiyelinin Vestibulokoklear (VIII) Sinire İletilmesi.....	19
2.3.5.İşitme Sinyallerinin Koklear Sinir İçinde İletilmesi.....	19
2.4. İşitme Yolları.....	20
2.5. İşitme Korteksi.....	21
2.6. İşitme Testleri.....	22
2.7. KOAH Tanım.....	28
2.8. Epidemiyoloji.....	28
2.9. Risk faktörleri.....	29
2.10. Patoloji.....	30
2.11. Fiziopatoloji.....	31
2.12. Patogenez.....	30
2.13. KOAH'ta Sistemik İnflamasyon Ve Komorbidite.....	32
2.14. KOAH'ta Tanı.....	34
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇLAR.....	44
7.ÖZETLER.....	46
8.SUMMARY.....	47
9.KAYNAKLAR.....	48

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 : Kulak anatomisi.

Şekil 2 : Membranöz labirent.

Şekil 3 : Kokleanın radial kesiti.

Şekil 4 : Korti organı.

Şekil 5 : Korti organının radyal kesisi ve içerdiği hücreler.

Şekil 6 : İç kulak sıvıları.

Şekil 7 : Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi.

Şekil 8 : İlerleyen Dalga Modeli.

Şekil 9 : Titrek Tüylü Hücrelerde Transdüksiyon.

Şekil 10 : İşitme sistemi mekanizması (Netter, 1998).

Şekil 11 : KOAH fizyopatolojisi.

Şekil 12 : Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arası etkileşim.

Şekil 13 : KOAH komorbidite.

Şekil 14 : Gruplarda 25 dB'den fazla sensörinöral işitme kaybı olan hasta sayıları

Şekil 15 : Gruplarda işitme eşik ortalama değerleri

Şekil 16 : Gruplarda otoakustik emisyon testinde başarısız olan hasta sayıları

## TABLO DİZİNİ

**Tablo 1 :** GOLD Hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması.

**Tablo 2 :** KOAH risk faktörleri.

**Tablo 3 :** KOAH'ta patolojik değişiklikler.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- pO<sub>2</sub>** : Parsiyel oksijen basıncı  
**KOAH** : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
**DKY** : Dış kulak yolu  
**İTH** : İç tüy hücreleri  
**DTH** : Dış tüy hücreleri  
**EP** : Endolenfatik potansiyel  
**SM** : Sumasyon potansiyeli  
**TSAP** : Tüm sinir aksiyon potansiyeli  
**KM** : Koklear mikrofonik  
**BAP** : Bileşik aksiyon potansiyeli  
**DC** : Doğru akım  
**KAY** : Konuşma testlerinin konuşmayı alma eşiği  
**KAE** : Konuşmayı ayırt etme  
**RSS** : Rahatsız edici seviye  
**daPa** : Dakapaskal  
**TM** : Timpanik membran  
**SNİK** : Sensörinöral işitme kaybı  
**OAE** : Otoakustik emisyon  
**SOAE** : Spontan OAE  
**TUOAE** : Transient uyarılmış OAE  
**SFOAE** : Stimulus frekans OAE  
**DPOAE** : Distortion product OAE  
**KLS** : Kontralateral supresyon  
**SGO** : Sinyal gürültü oranı  
**MOK** : Mediyal oliver kompleks  
**GOLD** : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease  
**FEV1** : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim  
**FVC** : Zorlu vital kapasite  
**dB** : Desibel  
**mmol/l** : Milimol/litre  
**msn** : Milisaniye

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoksemi kanda parsiyel oksijen basıncındaki( $pO_2$ ) düşüştür. Hemen hemen bilinen tüm akciğer hastalıklarında gözlemlenir. Parsiyel oksijen basıncı, akciğer fonksiyonlarını göstermede kullanılmaktadır.

Hipoksi ise dokudaki oksijen azalmasıdır ve hipokseminin sonucu olarak ortaya çıkar (1). Dokularda oluşan bu hipoksik durum zaman içerisinde çeşitli olayları tetikleyerek hücrelerde yıkıma yol açar.

Hipokseminin, hemodinamik ve biyokimyasal düzenleyici mekanizmaları bozarak merkezi ve periferik sinir sistemi üzerine önemli derecede olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Kanda kronik olarak düşük oksijen saturasyonu sonucu, merkezi sinir sistemlerinde adenozin seviyelerinde düşüşler ve nöronların nörotransmitter döngüsünde bozukluklar gibi bir takım patolojiler gözlemlenir (2-4). Buna ek olarak, kronik hipoksemiye sekonder tekrarlayan oksidatif strese bağlı mikrosirkülasyonda endotelial disfonksiyon hasarı oluşur ve nöronal fonksiyonda kaçınılmaz bir hasara yol açarak periferik sinirlerin beslenmesini bozduğu ileri sürülmektedir (5,6).

İşitme sistemi, periferik ve merkezi işitme olmak üzere iki mekanizma tarafından oluşturulmaktadır ve hipokseminin etkilerine karşı çok duyarlıdır. İşitmenin uygun bir şekilde olabilmesi için kokleadan işitme korteksine kadar olan iletimin eksiksiz bir şekilde olması ve bu sinirsel sisteme yeterli ve sürekli oksijen desteğinin sağlanması gerekmektedir (7).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) ekspiratuvar akım hızlarında azalma oluşturan bir hastalıktır. Ayrıca hastalarda arteryal hipoksemi ve hiperkapniye sebep olan düzensiz ventilasyon bulunmaktadır. Oluşan bu kronik hipoksemi sonucu dokularda oksijen açlığı meydana gelir ve çeşitli komorbiditeler gelişebilmektedir (8).

Bu yüzden KOAH hastalarında gözlemlenen kronik hipoksemimin işitsel yollardaki dönüştürme ve iletim mekanizmaları için zararlı olabileceği düşünülerek bu çalışma yapılmıştır. Bu araştırma KOAH hastalarında görülen kronik hipoksemimin işitme fonksiyonları üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamış ve bulgularını mevcut literatür kapsamında tartışmak istemiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kulak Embriyolojisi

İç, orta ve dış kulağın embriyojenik gelişimi, üç ayrı yerden ve üç ayrı germ yaprağından olur. İç kulak, dış ektodermden gelişirken dış kulak yolu ve orta kulak üst solunum ve sindirim sisteminin geliştiği brankial ve faringeal yarık ve ceplerden gelişir (9).

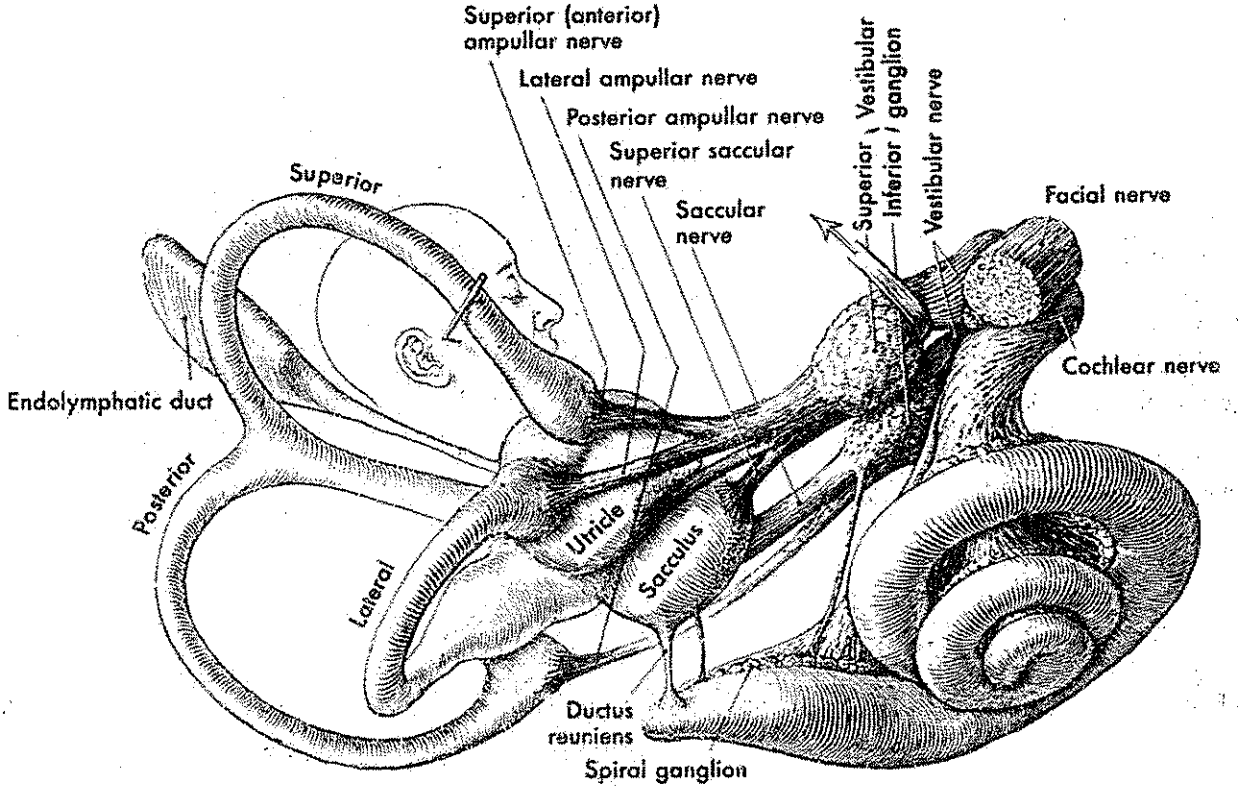
Yüzey ektodermi kökenli epitelyal yapının tümü zar labirenti yapar. Embriyo belli bir büyüklüğe ulaştığında, vestibüler ve koklear yapılar birbirinden ayrılır. Ventralde yer alan sakkulustan korti organı ve koklea gelişir. Dorsalde kalan kısımdan ise utrikulus, kanalis semisirkularis, duktus endolenfatikus ve duktus utrikulosakkularis gelişir. Membranöz labirentin geliştiği otik vezikülün etrafı başlangıçta mezenşim ile sarılır. Mezenşim zamanla değişerek önce kıkırdak, daha sonrada kemik labirenti(otik kapsül) yapar. Kemik labirent ile zar labirent arasında perilenfatik aralık oluşur. İç kulak kemik yapıları embriyonal hayatın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler (9).

### 2.2.Kulak Anatomisi

İşitme ve denge organı olan kulak temporal kemik içerisinde yerleşmiştir. Kulak anatomik ve fonsiyonel olarak üç kısımda incelenir (Şekil 1).

- 1) Dış kulak,
- 2) Orta kulak,
- 3) İç kulak.

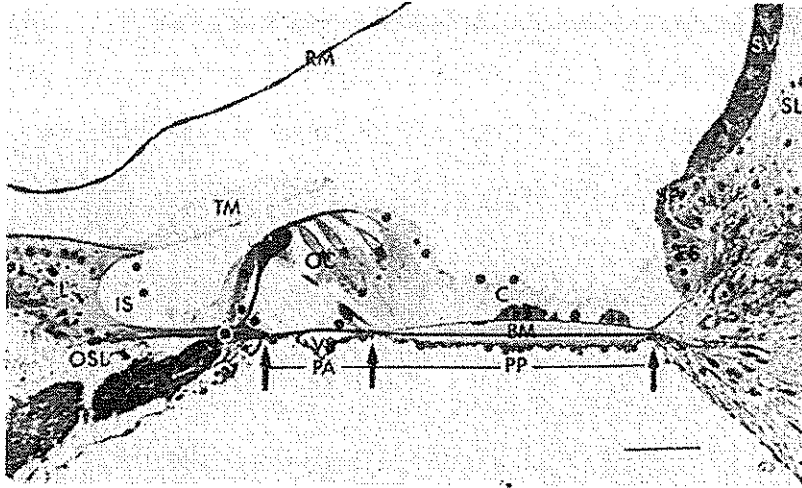




Şekil 2 : Membranöz Labirent.

**Koklea:** Duktus koklearis denilen bir kanaldır. Duktus reuniens ile sakkulusa bağlanır. Modiolus adı verilen koni şeklinde bir yapı etrafında arkadan öne, içten dışa doğru 2,5 defa dönen bir kanaldır. Modiolus kokleanın eksenini oluşturur. İçindeki kanallardan koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin lifleri geçer. Duktus koklearis üçgen biçimindedir. Bu nedenle her duvar ayrı ayrı incelenir (10,11).

Kemik spiral lamina, koklear kanalın içinde spiral biçimde dolanır ve onu ikiye ayırır. Üstte kalan skala vestibüli vestibulumla açılır. Altta kalan skala timpani ise fenestra timpani vasıtasıyla orta kulakla ilişkidir. Kokleanın apeksinde helikotrema denilen yerde skala timpani ve skala vestibüli birbiriyle bağlantılıdır. Kemik spiral lamina, koklear kanalın iç lateral duvarında karşı duvara varmadan serbest kenar olarak sonlanır. Bu serbest kenar ile koklear kanalın dış yan duvarının arasında baziller membran gergin bir şekilde bulunur (Şekil 3). Korti organı bu membran üzerine oturmuştur (11).



**Şekil 3:** Kokleanın radial kesitinde Reissner membranı (RM), spiral ligament (SL), stria vaskularis (SV), spiral prominence (SP), external sulkus (ES), basiller membran (BM), pars arcuata (PA), pars pectinata (PP), Boettcher hücreleri (B), Claudius hücreleri (C), Korti organı (OC), tektoryal membran (TM), iç sulkus hücreleri (IS), spiral limbus (L), habenula perforata (çember), ve osseous spiral lamina (OSL).

Baziller membran, skala media ve skala timpaniyi birbirinden ayırır. Baziller membranda Claudius ve Boettcher hücreleri; Hensen, Deiters ve Pillar hücrelerini, iç sınır hücrelerini, dış tüy hücrelerini ve iç tüy hücrelerini içeren Korti organı; iç sulkus ve spiral limbustaki interdental hücreler ve tektoryal membran bulunmaktadır (12).

**Reisner membranı:** Skala vestibülünün perilenfini ve skala medianın endolenfinden ayırır ve iki kat hücreye sahiptir: Endolenf tarafında epitelyal hücreler ve perilenf tarafında mezotelyal hücreler bulunur. Epitelyal hücreler, endolenf ve perilenf arasında etkili bir bariyer oluşturan sıkı bağlantı noktalarına sahip iken mezotelyal hücreler iyonların ve makromoleküllerin serbestçe geçişine izin verecek şekilde birbirlerine gevşek bağlıdır (13).

**Lateral duvar:** Duktus koklearisin yan dış duvarıdır. Bu tabakanın dışında da otik kapsülün iç yüzeyi bulunur. Spiral ligament dış duvarın en dışta kalan kısmıdır. Gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Baziller membranı geren hücreler otik kapsülle spiral ligament arasında yerleşmiştir. Spiral ligamentin iç tarafında ise stria vaskülaris ile spiral prominens bulunur (12).

**Spiral ligament:** Baziller membran, stria vaskülaris ve Reisner membranının tutunmaları için destek sağlar. Fibroblast benzeri hücrelerden yapılmıştır. Spiral ligamentte Tip I fibroblast hücreleri çoğunluktadır. Tip II fibroblast hücreler ise dış sulkusa ve spiral prominense yakın kısımda çoğunluktadır (10,13).

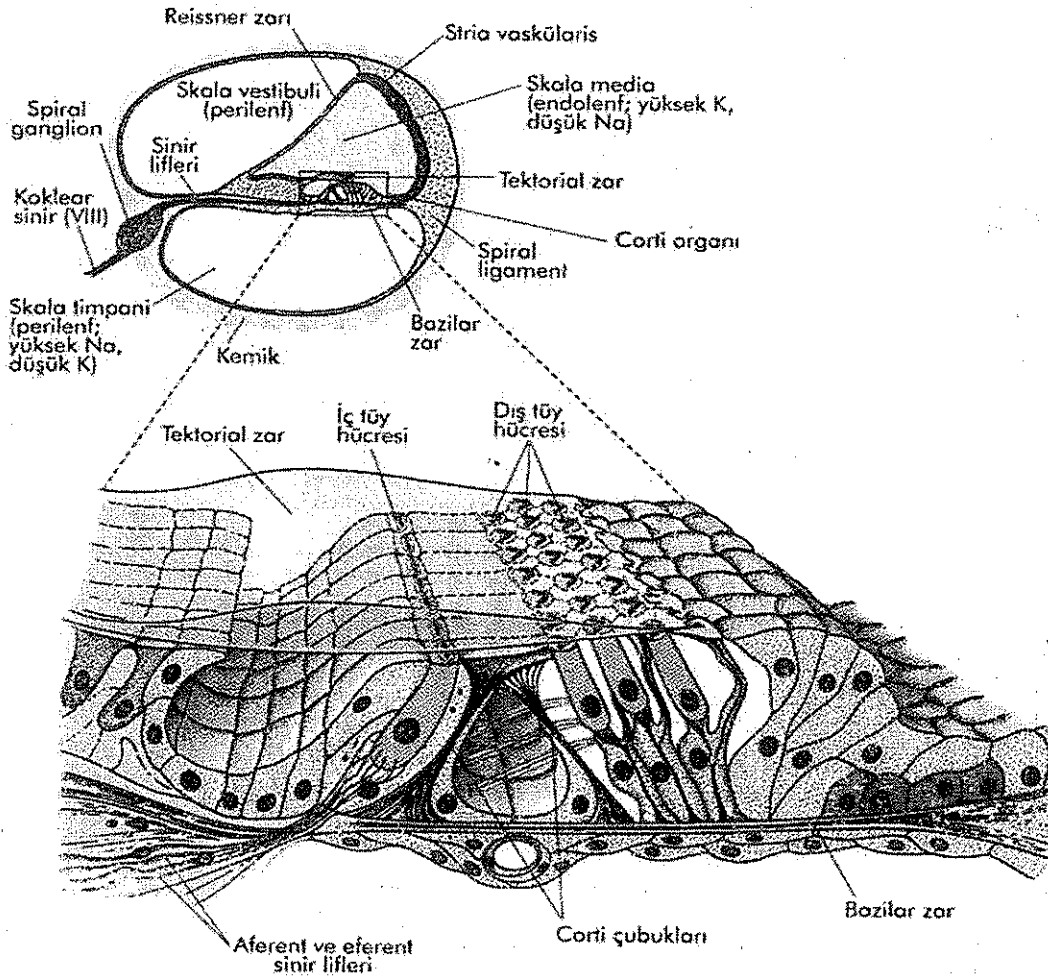
**Stria vaskularis:** Endolenfe komşu hücrelerdir. Reissner membranının bağlanma yerinden spiral prominense uzanırlar. Yüzey genişliği ve kalınlığı bazal membrana doğru azalır. Çok katlı epitelden yapılmıştır. Stria vaskulariste üç çeşit hücre tanımlanmıştır. Bunlar marginal, intermediate ve bazal hücrelerdir. Marginal hücreler stria vaskularisin esas fonksiyonel hücreleridir ve endolenfatik elektriksel potansiyelden sorumludurlar. Endolenfin  $K^+$ 'dan zengin ve  $Na^+$ 'dan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alırlar. Intermediate hücrelerin fagositoz özellikleri vardır. Aynı zamanda karbonik anhidraz enzim aktivitesi içerirler. Bazal hücreler ise bir bariyer görevi görürler (10,14).

**Spiral prominens:** Hücreleri yassı ve küboidal hücre gövdelerine sahiptir. Kokleadaki fizyolojik rolleri kesin bilinmemektedir fakat endolenfin iyon regülasyonu ile ilgili olduğu sanılmaktadır (13).

**Dış sulkus:** Baziller membrandaki Cladius hücreleri ve spiral prominensin oluşturduğu üstü açık kanala dış sulkus denir. Hücreler organelden zengindir ve karbonik anhidraz içerir (11).

**Bazal membran:** Bağ dokusundan oluşur ve skala medianın tabanını oluşturur. Kokleanının bazalinde yaklaşık  $150\mu m$  genişliğinde iken apeksinde yaklaşık  $450\mu m$  genişliğindedir. Aynı zamanda bazal uçta apekse göre daha gergindir. Bazal membranın gerginliğindeki kademeli değişikliğe bağlı olarak kulağa ulaşan sesler bazal membran üzerinde, kokleanın bazalinden apeksine doğru bir dalga oluşturarak ilerler. Bu ilerleyen dalga hareketi, sesler bazal membran üzerindeki sensoriyal hücreleri aktive etmeden önce, bazal membranın sağladığı frekans ayırımının temelini oluşturur. Bazal membranın dış tarafında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bu hücrelerin dış kısmında ise Korti organı yerleşmiştir (10,15).

**Korti organı:** İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Burada perilenfteki mekanik titreşimler sinir liflerini uyaran elektriksel akımlara dönüştürülür. Yani transdüksiyonda rol alır. Korti organı birçok yapıdan oluşur (Şekil 4). Bunları dıştan içe doğru sıralayacak olursak; Hensen hücreleri, dış Korti tüneli, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, 3-4 sıra dış tüy hücreleri, iç tüy hücreleri, iç parmaksı hücreler, iç sınır hücreleridir. Retiküler lamina denen sert tabaka, Korti organı destek hücrelerinin apikal uzantıları ve duyu hücrelerinden oluşur. Korti organı bazal turdan apikal tura doğru bazı değişiklikler gösterir. Örneğin; iç ve dış tüy hücrelerinin uzunlukları, sterosilyaların uzunlukları, Korti organının genişliği, sütun hücrelerinin başlıklarının uzunluğu, Hensen hücrelerinin yüksekliği apikale doğru giderek artar (10).



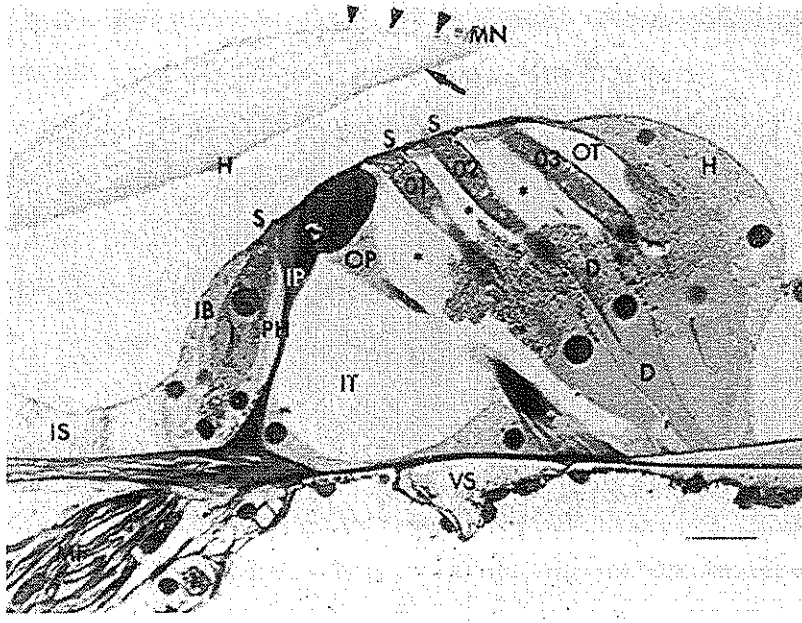
Şekil 4: Korti organı.

**Destek hücreleri:** Deiters hücreleri, Hensen hücreleri ve Pillar(sütun) hücreleri bulunur (Şekil 5).

**Hensen hücreleri:** Korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Dizi halindedirler ve endolenfle temas etmezler. Hensen hücreleri ile dış tüy hücreleri arasında Korti tüneli bulunur (10).

**Deiters hücreleri:** Dış tüy hücreleri tabanında ve apeksinde destekler. Baziller membrana yapışır ve dış tüy hücrelerinin bazal kısmının çevresinde bir kupa benzeri süreç oluşturur. Tabanda afferent ve efferent sinir terminallerinin dış tüy hücrelerle temasına izin vermek üzere açıktır (12).

**Sütun hücreleri (Pillar hücreler):** Dış ve iç olmak üzere iki tiptir. Aktin filamanlar ve mikrotübüllerden oluşur. Pillar hücrelerinin parmakçı çıkıntıları hem dış tüy hücrelerinin, hem de iç tüy hücrelerinin sınırını yapar (10).



**Şekil 5:** Korti organının radyal kesisi ve içerdiği hücreler görülmekte. Hensen hücreleri (H), Korti'nin dış tüneli (OT), Deiters hücreleri (D), Nuel Boşluğu (yıldızlar), üç sıra dış titretili hücre (O3, O2, O1), dış sütun hücreleri (OP), Korti'nin iç tüneli (IT), iç sütun hücreleri (IP), iç titretili hücre (I), tüylü hücre stereocilioları (S), iç parmaklı hücreler (PH), ve iç sınır hücreleri (IB). Ayrıca iç sulkus hücreleri (IS), myelinli sinir lifleri (ME), vasa spirale (VS), tektoryal membran ve Hensen şeriti (H), Hardesty membranı (ok), marjinal net (MN), ve cover net (okbaşları).

**Sensöriyel hücreler:** Korti organının duyu hücreleri tek sıra halindeki iç tüy hücreleri (İTH) ve 3 ila 5 sıra halindeki dış tüy hücrelerinden (DTH) meydana gelir. Hem iç hem de dış tüy hücreleri apikal kısımlarında stereosilyalara sahiptir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutiküler tabaka içine girmiştir. Stereosilyalar gerçek silya değildir. Tüy hücrelerinin kutiküler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. Uzunlukları bazal tardan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç tüy hücrelerinin stereosilyaları dış tüy hücrelerinin stereosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar (10,12).

En uzun dış tüy hücresi stereosilyasının çapı yaklaşık olarak insan saçı çapının onda biri kadardır. Stereosilyalar birbirlerine iki çeşit bağ ile bağlanmışlardır. Bunlardan birisi stereosilyaları birbirine bağlayan yatay bağlardır. Bunların dışında vertikal bağlar da bulunur. Stereosilyaların sertliğini içindeki aktin filamanı sağlar. Bunlar dik bir şekilde kutikular tabakanın içine girerler. Stereosilyaların bir özelliği de kinosilyum içermemeleridir fakat kutikular tabakada bazal cisimcikleri vardır (15).

Dış tüy hücre stereosilyaları V ya da W şeklinde dizilmişlerdir. Her tüy hücresinin apeksinde 6 veya 7 dizi stereosilya vardır. Dış tüy hücrelerinin en uzun stereosilyaları tektoryal membranın alt yüzüne bağlanır. İç tüy hücreler ise 3 ya da 4 stereosilya dizisi ile hafifçe eğilmiş bir demet oluşturur ve tektoryal membranla ilişki kurmaz (10,15).

**Dış tüy hücreleri:** Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmakçı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar. Elektrik stimülasyonu ile kasılıp uzayabilirler. Sayıları insanda 12.000 adet olarak kabul edilmektedir. Dış tüy hücreleri retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apeksine doğru artarak 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzey altı sisternalar vardır (10,12).

Kutikular tabaka altındaki bu sisternalarda Hensen cisimcikleri vardır. Yüzey altı sisternaların arasında boşluklar vardır ve sisterna ile hücre membranı arasında uzunluğu 30-50 nanometre arasında değişen bir lif ağı bulunur. Bu sisternaların görevleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Dış tüy hücrelerinin hareketleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzey altı sisternaları çok sayıda organel ve mitokondri içeren hücrelerde bulunur. Çekirdekleri yuvarlak olup hücrenin tabanının büyük kısmını kaplar. Mitokondriler çekirdek ile hücre gövdesi arasında yerleşmişlerdir ve boyutları hücreden uzaklaştıkça azalır (13).

Deiters hücreleri uzantıları dış tüy hücrelerinin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış tüy hücrelerinin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile işgal edilir. Efferent sinir ucuna komşu sitoplazma, tek bir kat yüzey altı sisterna şeklinde izlenir. Tüy hücrelerinin stereosilyolarındaki bükülmeler, dış tüy hücreleri ve iç tüy hücreleri içerisinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. Dış tüy hücrelerinin sese yanıt olarak uzunluklarını değiştirebilmeleri, aktif işitme sürecinden ve otoakustik emisyon oluşumundan sorumludur (10,12,13).

**İç tüy hücreleri:** Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış tüy hücrelerinden ayrılırlar. Sayıları insanda 3500 adet olarak kabul edilmektedir. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvarlaktır (12,13).

Organelleri sitoplazma içine dağılmıştır. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar. İç tüy hücreleri işitme sinirindeki aksiyon potansiyellerini oluşturan primer duyu hücreleridir ve baziller membranın hareket etmesiyle uyarılırlar (10).

Dış ve iç tüy hücreleri nörolojik inervasyon olarak belirgin farklılıklar gösterir. Her iki hücre hem afferent hem de efferent sinir lifleri alır. Afferent sinir liflerinin %90-95'i iç tüy hücreleri ile sinaps yaparlar. Bunlar Tip I nöron olarak adlandırılır.



Her bir iç tüy hücresi yaklaşık 15-20 Tip I nöron vasıtasıyla inerve edilir. Dış tüy hücreleri geri kalan %5-10 nöron tarafından inerve edilir. Bunlara tip II nöron denir. Her bir Tip II nöron yaklaşık 10 dış tüy hücresini inerve eder (12,13).

Tip I nöronlar myelinli iken, Tip II nöronlar myelinsizdir. Tip I myelinli lifler bipolardır. Spiral gangliondaki hücrelerden çıkan dendritleri iç tüy hücrelerine gider, aksonları ise süperiör olivar komplekse ulaşır. Tip II nöronlar ise monopolar liflerdir. Kokleanın afferent inervasyon paternine ek olarak süperiör olivar kompleks'den kaynaklanan yaklaşık 1800 efferent lif kokleaya ulaşır (12,15).

Dış ve iç tüy hücrelerini inerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmiştir. Myelinli afferent ve efferent sinir lifleri lamina spiralis ossea'yı radyal biçimde geçerler ve spiral laminayı terk ederken miyelin kılıflarını kaybederler. Kemikteki habenula perforata denilen deliklerden çıkarak Korti organına girerler (12,13,15,16).

**İç sulkus:** Spiral limbusun dış kenarı, Korti organının iç kenarı ve yukarıda tektoriyal membran arasında kalan spiral biçiminde üstü açık bir kanaldır. İç sulkus hücreleri, küboidal şekilleri ve boş stoplazmaları nedeniyle Claudius hücrelerini andırmaktadır (12).

**Spiral limbus:** Kemik spiral laminanın iç tarafında bulunan damarsal konnektif doku tabakasıdır. En iç kenarına Reissner membranı tutunur. Dış kenarını, iç sulkus hücrelerinin yaptığı Huschke dişi diye isimlendirilen sivri bir çıkıntı oluşturur. Spiral limbusun endolenfatik yüzü tektorial membranın limbal bölümü diye isimlendirilen ince ekstrasellüler matriksle örtülüdür. Spiral limbus; fibroblast benzeri hücreler, damarsal elementler ve ekstrasellüler filamentler içerir (12).

**Tektoriyal Membran:** Hücre içermez, spiral limbus, iç sulkus ve Korti organını örten ekstrasellüler matrikstir. Fibröz materyalden oluşur ve endolenf tarafından hidrate edildiği düşünülmektedir (12).

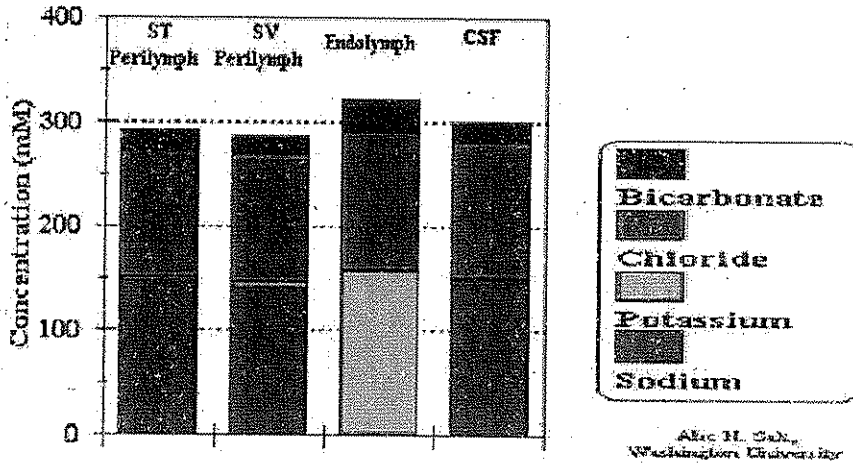
**Lamina Spiralis Ossea:** Modiolustan baziller membranın iç kenarına kadar uzanan ince, spiral bir kemik tabakadır. İçi kanallarla doludur. Bu kanalların içinden sinir lifleri Korti organına girer veya oradan geri döner. Spiral laminanın içi Korti organına giriş çıkış yapabilen sinir liflerinin miyelinizasyonlarını kayıbedip Korti organına girdikleri yerdeki, habenulae perforata denilen kanallarla delinir (10).

**İç Kulak Sıvıları:** İç kulak sıvılarındaki elektrolitleri tespit edebilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan en eskisi 1930 yılında Kaieda'ya aittir. Köpekbalıklarının iç kulak sıvılarını analiz etmiş ve sodyum, potasyum ve klorid konsantrasyonlarının farklı olduğunu bulmuştur (17).

Daha sonraki zamanlarda mikrokimya tekniklerinin gelişmesiyle yapılan analizlerde endolenfin, bütün hücre içi sıvıları gibi K<sup>+</sup> iyonları bakımından zengin, Na<sup>+</sup> iyonları bakımından fakir olduğu görülmüştür (18-20) (Şekil 6).

Rauch 1964 yılında ilk kez iç kulak sıvılarının konsantrasyonlarını rapor etmiştir. Endolenfin Potasyum miktarı 145 mmol/l, buna karşılık sodyum 5 mmol/l civarındadır. Endolenfatik aralıkta potasyum iyonlarının yüksek olması nedeniyle pozitif bir elektrik yükü saptanmıştır. Kokleadaki endolenfatik potansiyeli oluşturduğu düşünülmektedir. Endolenf, koklear stria vaskularis ve vestibüler koyu(dark) hücrelerce salgılanır (21).

Endolenfatik keseye lateral intersellüler alan arasında ilişki söz konusudur. İyon pompasının aktive olması ile lateral boşluk büyürken, akım durduğunda kollaps görülür.



Şekil 6 : İç kulak sıvıları

Yüksek sodyum alınımlı lateral intersellüler alandaki miktarını artırır. Na/K ATPaz inhibisyonuna yol açar.

Perilenf iyonik içeriği ekstrasellüler sıvı ve beyin-omirilik sıvısı ile benzerlik gösterir. Potasyum 10 mmol/l, sodyum 140 mmol/l civarındadır. Perilenfatik alan internal akustik kanal distali ve koklear aquaduktus yolu ile subdural boşluk ile ilişki içindedir. Bu nedenle beyin-omirilik sıvısından üretildiği düşünülmektedir.

**İç Kulağın Damarları:** İç kulağın arteryel beslenmesi baziller arterin dalı olan anterior inferior cerebellar arterin labirentin dalı tarafından sağlanır. Bazen labirentin arter (internal auditory arter) direkt baziller arterden ayrılabilir. Labirentin arter, bir end arterdir yani başka arterler ile anastomoz yapmaz. Labirentin arter VIII. kranial sinirle birlikte internal akustik kanala girer ve iki dala ayrılır. Bunlar ana koklear arter ve anterior vestibüler arterdir.

İnsanlarda ana koklear arter iki dal verir: Apikale doğru giden spiral modiolar arter ve alt bazal dönüşü besleyen vestibulokoklear arter. İç kulağın venöz dönüşü ise sinüs petrosus inferior ve sigmoid sinüse olur (12,16).

**Spiral Ganglion:** İç ve dış tüy hücrelerini innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmişlerdir. Otonom sinir sistemine ilişkin lifler de spiral gangliondan geçerler (12).

### 2.3.İşitme Fizyolojisi

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. İç, orta ve dış kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir (22).

a) İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya “iletim-conduction” denir.

b) Korti organında ses enerjisi biokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür. Tıpkı elektrik enerjisinin bir ampülde ışık enerjisine dönüşmesi gibi, Korti organı da ses enerjisini sinir enerjisi haline dönüştürür. Bu olaya “dönüşüm-transduksiyon” denir.

c) İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektrikli akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir iletimi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Korti organında kodlanmış olur.

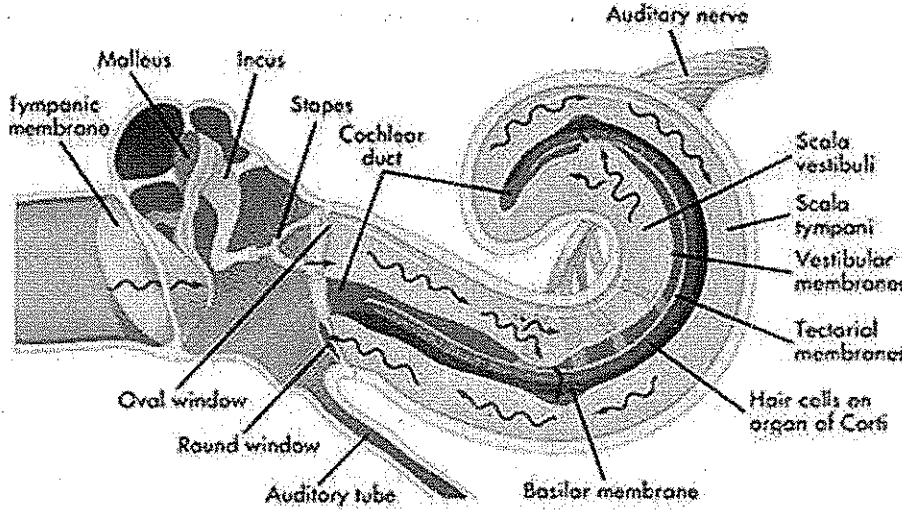
d) Aynı ayrı gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “cognition” veya “association” denir.

Sesin atmosferden Korti organına iletilmesi esnasında başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır yada az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0.6 msn’lik bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu şekilde ayırdedebiliriz (23).

Kulak kepçesi konumu ve yapısı ile çevredeki sesleri toplamaya ve dış kulak kanalına yönlendirmeye yarar. Bu şekilde ses şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır.

Dış kulak yolu ses dalgalarını sadece yönlendirmez aynı zamanda fiziki olarak quarter (çeyrek) rezonatör olarak tanımlanır. Bu özellik sayesinde ses şiddetini 15-20 dB artırır (24).

Orta kulak kendisine gelen ses titreşimlerini iç kulağa iletir (Şekil 7). Bu ileti iki yolla olmaktadır; Ses dalgaları ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile oval pencereden perilenfe geçer. Bu esnada kulak zarı ve kemikçikler 30 dB daha şiddetli iletim sağlar (22,23).

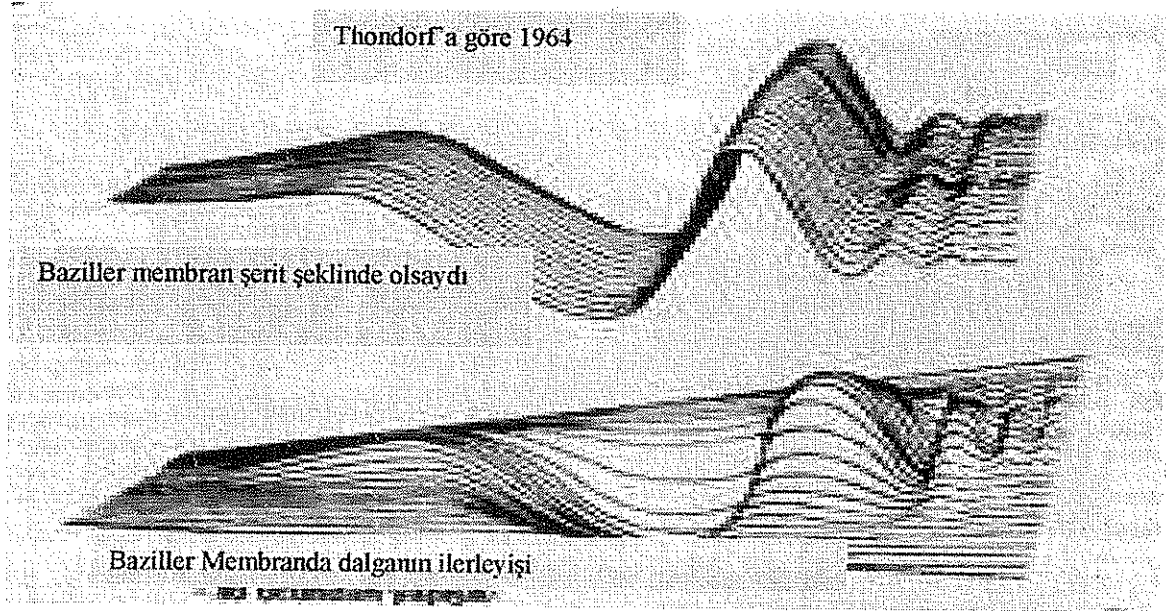


Şekil 7: Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi.

### 2.3.1. Koklear Mekanik; ses dalgasının sinirsel enerji haline dönüştürülmesi (transdüksiyon):

Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi; 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda oluşturduğu değişiklikleri araştırdı. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete gezinen dalga (travelling wave) adını vermiştir (Şekil 8).

Bazal membran bazal turda dar (0.12mm), apikal turda daha geniştir (0.5mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği fazlalaştıkça gerginlik giderek azalır. Bu nedenle ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya çıkardığı diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır (23).



Şekil 8 : İlerleyen Dalga Modeli.

Ses dalgalarının iç kulak yapılarına etkisi: İç kulaktaki yapıların ses titreşimleri ile ilişkisi son yıllarda uzun araştırmalara neden oldu. Bilindiği gibi iç kulağın anatomik yapısında çok değişik elemanlar vardır. İnsan kokleası 35 mm uzunluğunda bir kemik tüptür. Bu tüpün içine ayrıca membranöz labirent de yerleşmiştir (24).

Korti organının belli başlı yapıları; iç ve dış titreşim tüylü hücreler, destek hücreleri, tektoryal membran, retiküler lamina, kutiküler tabaka kompleksidir. Destek hücreleri yapısal ve metabolik olarak Korti organına gerekli desteği sağlarlar. Dış ve iç titreşim tüylü hücreler, ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Bu iki hücre yapıları bakımından birbirinden farklılıklar gösterir (22).

Dış titreşim tüylü hücreler yaklaşık 12000 adet, silindirik şekilli, çok sayıda stereosilya içeren, tektoryal membrana iç titreşim tüylü hücrelerden farklı olarak en uzun stereosilyası tamamen gömülmüş olan, hücre çekirdeğinin tabanda yerleşmiş olduğu, destek hücreleri ile sadece yüzeyden ve tabandan sarılmış (iç titreşim tüylü hücreler tamamen sarılmıştır), afferent innervasyonu tip II ganglion hücresi tarafından sağlanan, efferent innervasyonu medial superior olivatuvar kompleks olan ve postsinaptik sonlanmanın dış titreşim tüylü hücrelerin tabanında olduğu hücrelerdir (23).

Baziller membran hareketleri titreşim tüy hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim tüylerin titreşim amplitüdü arttıkça baziller membran amplitüdü de artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim tüylü hücrelerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Yani, her dış titreşim tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o titreşim tüyün özgül frekansı ya da best frequency adı verilir. Bu baziller membran

amplitüdü içinde geçerlidir. Dış titrekle tüylü hücreler frekans seçme (selectivity) özelliğine sahiptir (24).

**Dönüşüm (Transdüksiyon):** Titrekle tüylerin içinde meydana gelen elektrikli olaylar bir kenara bırakılırsa transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile sinir enerjisinin oluşması kokleada bulunan 4 tane ekstrasellüler büyük elektrikli potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektrikli potansiyeller şunlardır (25,26).

- a. Endolenfatik potansiyel (EP)
- b. Koklear mikrofonik (KM)
- c. Sumasyon potansiyeli (SM)
- d. Tüm sinir aksiyon potansiyeli (TSAP) yaa bileşik aksiyon potansiyeli (BAP)

**Endolenfatik Potansiyel (EP):** 80-100 mv'luk bir doğru akım (DC) akımdır ve kokleadaki stria vasküleristen kaynaklanır. EP, transdüksiyon olayı için mutlaka gereklidir. Ayrıca EP meydana gelişinde Na-K ATPaz'ın rolü vardır. Na-K ATPaz iyon naklinde önemli role sahiptir. EP'nin kaynağının stria vaskülaris olduğu kabul edilmekle birlikte, enerjisinin nasıl ortaya çıktığı konusu hala araştırma konusudur. Endolenfin oluşmasındaki bozukluklar EP'yi etkiler ve metabolik presbiakuzi denen işitme kayıplarına neden olur (22-24).

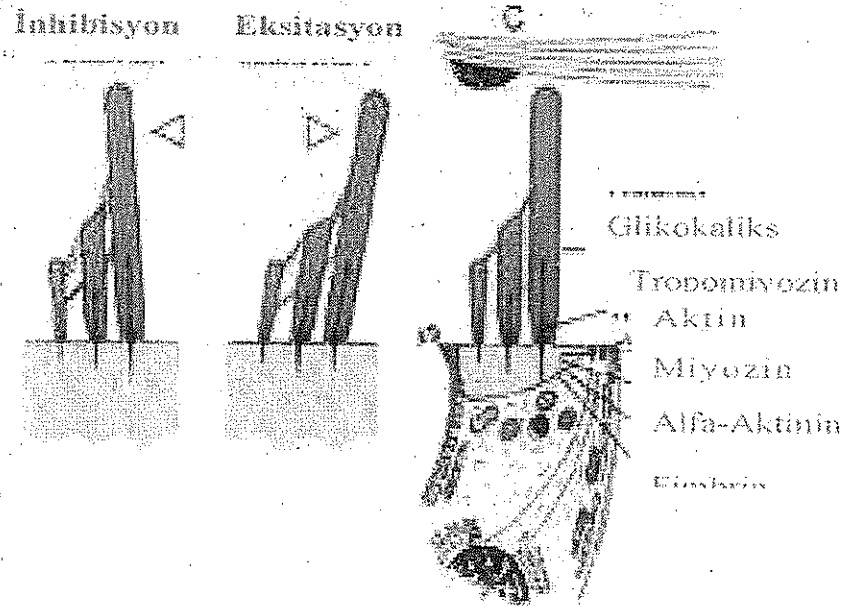
**Koklear Mikrofonik (KM):** koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen AC akımdır. Büyük ölçüde dış titrekle tüylü hücrelere ve bunların ortaya çıkardığı K<sup>+</sup> iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyaranları ile direkt ilişkidedir. Dış titrekle tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titrekle tüylü hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket K<sup>+</sup> iyon hareketlerini ters yönde etkiler. EP' de bu hareketlerden etkilenir. Dış titrekle tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır (22,23).

**Sumasyon Potansiyeli (SM):** SM büyük ölçüde titrekle tüylü hücrelerin içindeki elektrikli potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titrekle tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyaranına, bunun frekansına ve uyarının şiddetine bağlıdır. Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyaranının frekansına ve şiddetine bağlı olarak değişir (23).

**Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP):** TSAP ya da BAP (bileşik aksiyon potansiyeli) işitme siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinirin kendisine koyulan elektrodlar ile ölçülür. Son zamanlarda SP/TSAP amplitüdülerinin karşılaştırılması ile Meniere Hastalığı tanısının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde titrete tüy ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutikular tabaka içine girmiştir. Ayrıca kendi aralarında çaprazlaşmalar da yapmaktadırlar. İç titrete tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Buna karşılık dış titrete tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyonkanalları bulunur. Bakanallar stereosilyaların hareketi ile açılır veya kapanır. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar harekete geçer ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır (23,24) (Şekil 9).

Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titrete tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titrete tüylü hücrelerde -45 mv, dış titrete tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K<sup>+</sup> iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K<sup>+</sup> akımı bir elektriki polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titrete tüylü hücrelerde elektriki akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir (22-26).



Şekil 9 : Titrete Tüylü Hücrelerde Transdüksiyon.

### 2.3.2. Korti Organı ve Sesin Sinirsel Sinyallere Dönüştürülmesi

Korti organı baziler zardaki titreşimlere yanıt olarak sinir uyarıları üreten reseptör organdır. Korti organı, tüy hücreleri ve destek hücrelerinden oluşur. Tüy hücreleri kokleanın medialinden lateraline doğru yerleşimlerine göre 'iç' ve 'dış' tüy hücreleri olmak üzere ikiye ayrılır. Her bir kokleada yaklaşık 3500 iç tüy ve 12000 dış tüy hücresi bulunur (27).

Korti organının üzerinde jelatinimsi yapıdaki tektoryal membran uzanır. Korti organının tüy hücreleri üzerindeki en uzun tüyler tektoryal membrana sıkıca bağlanmış durumdadır. Her bir tüy hücresinin üzerinde stereosilya denilen 30-100 kadar tüy bulunur. Tüy hücrelerinin tabanı baziler membranın üstünde bulunan destek hücrelerine oturur. Üst uçları ise baziler liflerin tabanlarına sıkıca bağlanmış olan üçgen şeklindeki "korti çubukları" ile desteklenerek "retiküler lamina" denen yassı bir plaka şeklindeki sert bir yapıya sıkıca tespit edilmiştir. Böylece baziler lifler, korti çubukları ve retiküler lamina beraber tek bir birim halinde hareket etmektedir. Tüy hücrelerinin üstünde bulunan stereosilyumların boyları bir tarafta uzun iken diğer tarafa doğru kısalmır. Kısa olan uzuna doğru sıralanmış tüyler birbirlerine uç-bağlantı uç-bağlantı (tip-link) adı verilen köprüler yardımı ile tutunmuşlardır (26,27).

Sıvı hareketi sonucu baziler zarın bir yöne doğru eğilmesi, üzerinde bulunan silyumların da kendi ile birlikte hareket etmesine neden olur. Silyumlardan en uzun olanı tektoryal membran ile bağlantılı olduğundan göreceli olarak daha az hareket eden tektoryal membran silyumların bir yöne eğilmesine neden olur. Bu eğilme hareketiyle 200-300 adet katyon iletici kanal mekanik olarak açılır ve yüksek potasyum konsantrasyonu içeren endolenf sıvısından tüy hücrelerine doğru pozitif yüklü potasyum iyonları akar. Bu pozitif yük tüy hücresinin depolarizasyonuna neden olur (25-27).

Timpan zarının her içeri ve dışarı yönde hareketi ile baziler zar da aşağı ve yukarı doğru hareket eder. Baziler membranın aşağı doğru hareketi esnasında tüy hücresi depolarize olurken yukarı doğru hareketi ile silyalar zıt yönde bükülür ve hücre hiperpolarize olur. Bu sayede tüy hücrelerinde değişken bir reseptör potansiyeli oluşturularak hücrenin tabanı ile sinaps yapan koklear sinir hücreleri uyarılmış olunur. Böylece tüy hücreleri mekanik enerjiyi nöral sinyallere dönüştürürler (24,27).

### 2.3.3. Tüy Hücrelerinde Reseptör Potansiyeli Oluşumu

Stereosilyumlardan en uzununu tektoryal membran ile bağlantılıdır. Korti organı ile tektoryal membranın birbirine uymayan hareketi, en uzun stereosilyumun bir yana doğru hareketine neden olur. Uzun stereosilyum ise diğerleri ile bağlantılıdır. Dolayısıyla en uzun



stereosilyumun hareketi, diğlerlerinin de ona eşlik etmesine neden olur. Bu ise stereosilyumlar üzerindeki gerilmeye duyarlı iyon kanallarının açılması ile sonuçlanır (28).

Skala vestibüli ve timpani perilenf ile doludur ve bileşimi beyin omurilik sıvısı ile benzerdir. Buna karşın skala media endolenf ile doludur ve yüksek yoğunlukta K<sup>+</sup>, düşük yoğunlukta Na<sup>+</sup> içermektedir. Bu nedenle, tüy hücresinin reseptör potansiyeli hücre içine doğru meydana gelen K<sup>+</sup> akımı ile başlatılır. Reseptör potansiyelinin oluşturulması ve sonlandırılmasında kalsiyum kanallarının da rolü olduğu bilinmektedir. Tüy hücrelerinde oluşan reseptör potansiyeli diğere reseptörlere benzer şekilde basitçe depolarizasyon ve repolarizasyon şeklinde değildir. Reseptör potansiyeli, tüy hücrelerine özgü bir frekansta salınım osilasyonu oluşturur (28).

#### 2.3.4. Reseptör Potansiyelinin Vestibulokoklear (VIII) Sinire İletilmesi

Tüy hücreleri içinde oluşan reseptör potansiyel, reseptörün duysal sinir lifi ile komşuluk yapan bölgesinden nörotransmitter salınımına neden olur. Glutamat bu hücreler tarafından kullanılan başlıca nörotransmitterdir (29).

Duysal lifler iç kulaktan ayrılmadan önce spiral gangliyonda (koklear gangliyon) toplanır. Dış tüy hücre sayısının iç tüy hücrelerinden çok daha fazla olmasına rağmen, işitme duysal afferentleri %90 oranında iç tüy hücreleri tarafından uyarılırlar. Bununla birlikte, dış tüy hücrelerinin, iç tüy hücreleri üzerindeki etkiyle çeşitli şiddette onların duyarlılıklarını etkiledikleri düşünülmektedir. Örneğin sinir sisteminin sesin yüksek olduğunu anlama yollarından biri, dış tüy hücrelerinin de uyarılmış olmasıdır. Bu kontrol, spiral gangliyon hücrelerinden iç tüy hücrelerine geri dönen sinyaller sayesinde olmaktadır (29). Yani, tüy hücreleri ile spiral gangliyon hücreleri arasındaki haberleşme tek yönlü değil, iki yönlüdür.

#### 2.3.5. İşitme Sinyallerinin Koklear Sinir İçinde İletilmesi

İşitme sinyallerini taşıyan lifler VIII. sinir içinde değişik duraklardan geçerek primer işitme korteksine iletilir (29):

- \*Spiral gangliyon
- \*Koklear nukleuslar → Superior oliver nukleus
- \*Lateral lemniskus nukleusu
- \*İnferior kollikulus
- \*Talamusun medial genikulat nukleusu
- \*Primer işitme korteksi

Baziller membran üzerindeki frekansa duyarlı tonotopik yapı, diğer duysal sistemlerde olduğu gibi primer işitme korteksine kadar korunarak devam eder.

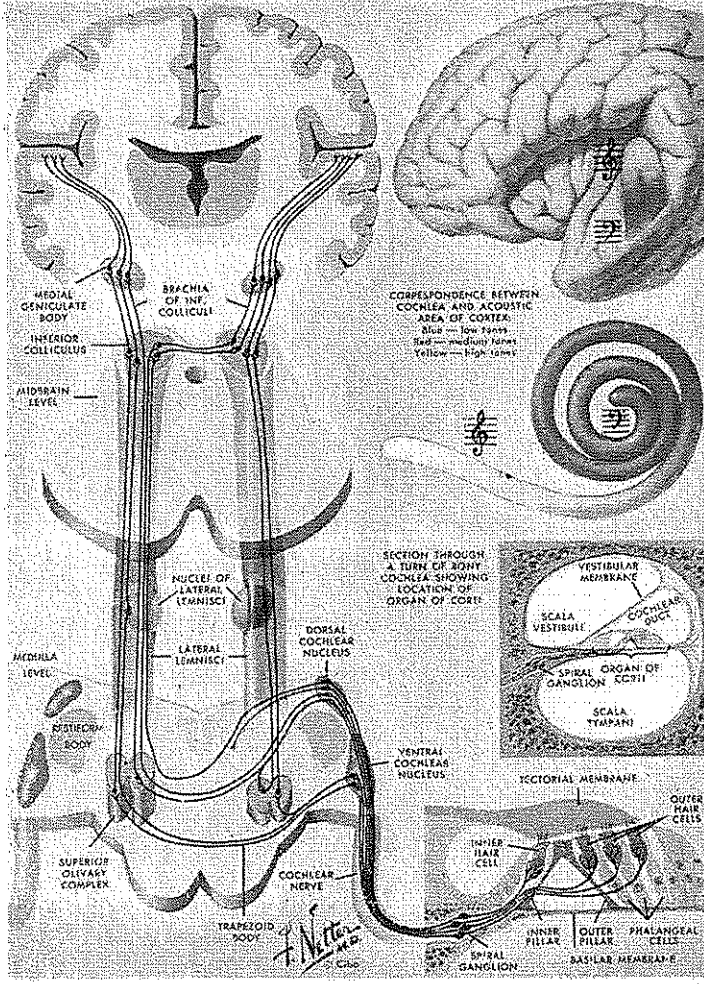
Çıkan yollar, bir çok yerde çaprazlaşarak, her iki kulaktan gelen bilgileri primer işitme kortekslerine götürürler.

Ayrıca bu yoldan ayrılan bir çok kollateral lif retiküler aktive edici sisteme girer.

#### 2.4.İşitme Yolları

Korti organının spiral gangliyonundan çıkan sinir lifleri temelde sırasıyla dorsal ve ventral koklear çekirdekler, süperiyor oliver çekirdek, lateral lemniskus, inferiyor kollikulus, mediyal genikulat nükleus yolunu izlerler (Şekil 10). Farkları sonlanma noktalarıdır; bir kısım ikinci derece nöronlar süperiyor oliver çekirdekte, devam edenlerin az bir kısmı lateral lemniskus nükleusunda, ve diğerleri de inferiyor kollikulusda sonlanır. Hepsi önce dorsal ve ventral koklear çekirdekte; diğerleri ise mediyal genikulat çekirdekte sinaps yaparlar ve işitme yolu işitme radyasyonu ile işitme korteksine ulaşır (28,29).

İşitme yollarında her iki kulaktan liflerin geliyor olması sebebiyle beyin iki yanıda uzanırlar ve genelde kontralateral (karşı yandaki) yolu izlerler. Ayrıca beyin sapının üç bölgesinde çaprazlanırlar (trapezoid cisimde, probst komissüründe ve inferiyor kollikulusları bağlayan komisurda) (29).



Şekil 10: Dr. Frank Netter'in 1962 yılında işitme sistemi mekanizmasını anlattığı çalışma (Netter, 1998)

## 2.5. İşitme Korteksi

Primer işitme korteksi, medial genikulat nukleustan gelen liflerle uyarılır.

Sekonder işitsel kortikal alanlar (asosiasyon korteksi) ise primer korteksten gelen lifler tarafından uyarılır. Primer işitme korteksi tonotopik yapısına uygun olarak özgül seslere yanıt verir. Sekonder asosiasyon alanları ise bu seslerin birleştirilerek değerlendirilmelerini, özellikle ses kalıplarının ayırt edilmesini sağlar. Özellikle birbirini izleyen harflerden veya tonlardan oluşan bir dizgi bu alanlarda tanınır (28,29).

Asosiasyon alanlarından bir olan Wernicke alanı (Broadman 22), bu ses kalıplarının ve diğer işitsel uyarıların birleştirilerek anlam kazandırıldığı alandır. Bu alan özellikle Broca alanı (Broadman 44-45) ile bağlantısı sayesinde konuşmanın da düzgün olarak yönlendirilmesini sağlar (29).

Ses frekansları primer ve sekonder işitme korteksiyle ayırt edilir. Bu işitme korteksleri sesin tonal ve dizgisel kalıplarının birbirlerinden ayrılmasını sağlar. Primer işitme

kortekslerinin birinin zarar görmesi karşı taraftaki kulakta hafif işitme kaybına neden olurken her iki korteksin zarar görmesi işitme duyarlılığını büyük oranda azaltır. Sekonder işitme korteksinin tahribi ise kişinin sesin anlamını yorumlayamamasına neden olur. Sesin geldiği yönün belirlenmesinde ise sesin her iki kulağa giriş zamanları ve her iki kulakta algılanan seslerin şiddetleri arasındaki farktan yararlanır (27-29).

Burada işitme ile ilgili olarak anlatılan olaylar, sadece bu güne kadar saptanabilmiş mekanizmaların küçük bir kısmıdır. Bu sistemin çalışmasında rol alan daha bir çok ilginç ve karmaşık mekanizma mevcuttur ve bilinenlerin, bilinmeyenlerle kıyaslandığında oldukça az olduğu düşünülmektedir.

## 2.6. İşitme Testleri

Kulak muayenesini takiben odyolojik değerlendirme yapılır (30). Odyolojik değerlendirmede temel amaç; İşitme kaybı derecesi, tipi ve yeri hakkında bilgi sahibi olmaktır. Rutin odyolojik test bataryasında odyometri, timpanometri ve akustik refleks ölçümleri kullanılmaktadır (31,32).

**Odyometri:** Ses uyararı vererek işitme sisteminin bu uyarıya cevabını saptayan ve işitme seviyesini bir grafik halinde sunan subjektif bir test yöntemidir. Saf ses odyometri ve konuşma testleri olarak iki grupta incelenir.

**Saf ses odyometri:** Odyologlar için odyometrik değerlendirmede saf ses odyometri tekniği en sık kullanılan yöntemidir (31,33). Testin amacı saf sesin algılanmasındaki duyarlılığın ve işitsel sistemdeki patolojinin yerinin saptanması için veri elde etmektir. Endüstri çalışanlarının ve kemoterapi alan hastaların işitme monitorizasyonu, kulak cerrahisi öncesi ve sonrası işitmenin durumu hakkında bilgi edinmek işitme cihazı endikasyonlarının belirlenmesi amaçlarıyla kullanılmaktadır (33).

Bunların dışında tanısal amaçlı testlerin (işitsel beyin sapı potansiyelleri ve otoakustik emisyonlar) doğru yorumlanabilmesi için hastanın saf ses eşiklerinin bilinmesi gereklidir.

Doğadaki seslerin yükseklik, şiddet ve tını özellikleri varken odyometride meydana gelen seslerin şiddet ve frekans özellikleri vardır (34). Sesin şiddeti birimi desibel(dB) frekans birimi olarak hertz(Hz) kullanılmaktadır (31,32).

Saf ses odyometrisi değişik şiddet (dB) ve frekanslarda (Hz) ses enerjisi oluşturabilen cihazlarla uygulanır. Rutinde 125-250-500-1000-2000-4000-6000-8000 Hz frekanslarında saf ses uyarıları verilerek hava yolu işitme eşikleri, 500-1000-2000-4000 Hz frekanslarında saf ses uyarıları verilerek kemik yolu eşikleri test edilir (32).

**Konuşma testleri:** Stimulus olarak insan sesi kullanılarak odyolojik değerlendirme yapılan testlere konuşma testleri denir. Konuşma testlerinin konuşmayı alma eşiği (KAY), konuşmayı ayırt etme (KAE), rahatsız edici seviye (RSS), en rahat dinleme seviyesi gibi komponentleri olup lezyon yeri ve tipi hakkında fikir verirler. Saf ses odyometrisi ve konuşma odyometrisi subjektif testlerdir (34).

**Timpanometri Akustik Refleks ve Akustik immitans:** İmpedans terimi, bir sistemin üzerinden geçen herhangi bir enerjiye karşı koyma özelliği komplians terimi ise tersine enerji akışının kolaylık derecesini ifade etmek için kullanılır (32,33). Orta kulağa gelen akustik enerjinin iletilen (admittance) ve geri yansıtılan (impedance) miktarına göre orta kulak fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilir. Timpanometri, dış kulak yoluna (DKY) hava basıncı uygulanarak kulak zarı hareketi ve orta kulağın fonksiyonları hakkında bilgi veren objektif bir test yöntemidir.

Timpanometri testinde hastanın DKY'sine sabit frekans ve şiddette (örn. 226 Hz veya 1000 Hz frekansında ve 85 dB şiddetinde) prob ton verilmektedir. Jerger tarafından modifiye edilen sınıflamaya göre 5 tip timpanogram vardır (35).

**Tip A:** Orta kulak basıncı ve kulak zarı hareketliliği normaldir. Tepe noktası 0 dakapaskal (daPa)'da ortaya çıkar. -100 ile +100 arası normal kabul edilir.

**Tip B:** DKY hacmi normal olduğu halde düz veya basık tepeli timpanogram elde edilen tiptir. Orta kulakta sıvı varlığına bağlı mobilite kaybından kaynaklanır.

**Tip C:** Tepe noktası negatif basınç bölgesindedir. Timpanik membran (TM) retraksiyonu veya östaki disfonksiyonu durumlarında gözlenir.

**Tip As:** Tepe noktası çok düşük amplitüdü anormal tip A timpanogramdır. Kemikçik zincir fiksasyonu ya da TM skarları durumunda gözlenir.

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

**Akustik refleks:** Stapes refleksini ortaya çıkaran en düşük ses şiddetinin tespitine dayanan objektif bir test yöntemidir. Akustik test orta kulak patolojileri koklear patolojiler, koklear sinir ve beyin sapı patolojileri, fasial sinir paralizisi gibi birçok klinik antitede tanusal amaçlı geniş kullanımı olan objektif bir test yöntemidir (32). İletim patolojisi ve 65 dB üzeri sensörinöral işitme kayıplarında (SNİK) akustik refleks kaydı alınamaz (31).

Refleks arkının afferenti koklear sinir efferenti ise fasial sinirdir. Refleks arki uyarı-kayıt düzenine göre (31):

- a. Akustik sinir
- b. İpsilateral ventral koklear nukleus
- c. Trapezoid cisim
- d. İpsilateral fasial motor nukleus
- e. İpsilateral fasial sinir
- f. İpsilateral stapes kası

**Otoakustik Emisyonlar (OAE):** İnsan kulağında OAE'lerin varlığı 1948'de Gold tarafından ortaya atılmasına rağmen ilk kez 1978'de Kemp tarafından kanıtlanmıştır (28). Bir akustik uyarana karşı ya da akustik uyarın olmaksızın, dış tüy hücrelerinden kaynaklanan; iç kulak sıvıları, kemikçik zincir ve timpanik membran yoluyla dış kulak yoluna yayılan düşük şiddetli sesler otoakustik emisyon olarak tanımlanmaktadır (37,38).

OAE'ler sinaptik aktiviteden bağımsız olarak prenöral düzeyde oluşurlar. Böylece, iç kulağın objektif ve noninvaziv olarak ölçümünü sağlarlar. Emisyon ölçümü, invaziv bir yöntem olmadığı için kokleanın fonksiyonel durumunu anlamada büyük bir önem taşımaktadır (39).

**OAE kaydı:** Gelişmiş OAE teknikleri için ses azaltıcı kabine ihtiyaç duyulmaktadır; ancak kullanışlı OAE sessiz ofis ortamında da yapılabilir. Arka plan sesi seviyesi 40 dB ve altında önerilmektedir. İyi bir prob yerleşimi ile eksternal gürültü engellenmiş olur. Enstrumentasyonla kayıt yapılabilen kısa tone burst, güçlü sesler (hastayla konuşma ve öksürük gibi); devamlı seslere göre testi daha az etkiler. Hastanın hareket ediyor olması da OAE'yi etkilemez. Ağız, çene hareketi, yutkunma, vokal kord hareketleri kulak kanalı gürültüsüne neden olur ve iyi bir OAE kaydını engeller (40).

Başarılı bir kayıt için kulak kanalı açıklığı temeldir. Yaşlı hastalardaki buşon, yenidoğandaki doğum artıkları ve sekresyon, iletimi engelleyerek OAE kaydının başarısızlığına sebep olurlar. Uyku ve sedasyon OAE üzerinde minimal etkiye sahiptir (40).

En sık kullanılan OAE sınıflaması uyarılara göredir (41).

Otoakustik Emisyon (OAE) sınıflaması;

Spontan OAE

Uyarılmış OAE

- a. Transient uyarılmış OAE
- b. Distortion product OAE
- c. Stimulus frekans OAE

**SOAE:** Uyarı yokken dış kulak yolundan kayıt edilen dar bantlı düşük intensiteli akustik sinyallerdir. Normal popülasyonun yaklaşık %50'sinde bulunur. Yaş ile insidansı değişmektedir. Yaşla birlikte prevalansları ve amplitüdüleri azalmaktadır. SOAE'ların prevalansı kadınlarda erkeklerden, sağ kulakta sol kulaktan yüksektir.

Yenidoğanlar ve yetişkinlerdeki prevalansı hakkında aynı olduğunu bildiren çalışmalar olsa da bazı çalışmalarda yenidoğanlarda prevalansı daha yüksek bulunmuştur (42,43).

SOAE uyarılmış emisyonlara göre daha duyarlıdır. Ototoksik ilaçlarla ve çevre gürültüsü ile prevalans ve amplitüdüleri azalabilir. SOAE mevcut ise hastanın işitmesinin normale yakın olduğunu söylenebilir. Fakat mevcut olmaması işitmenin olmadığı anlamına gelmez. Tinnitusla ilgili birçok çalışmada kullanılmakla beraber klinik değeri kısıtlıdır (40,41,44).

**TUOAE:** Literatürde Kemp tarafından ilk tanımlanan OAE tipidir. Kulağa uygulanan bir klik (transient) veya tone burst uyarandan kısa bir süre sonra ortaya çıkar (31,41,42).

Yenidoğanlarda yetişkinlere göre cevaplar daha yüksek amplitüdüdür. Yetişkin grupta yaşın TUOAE cevapları üzerine olan etkisiyle ilgili çalışmalarda bir fark tespit edilmezken amplitüdülerin hem yenidoğan hem de yetişkin grubunda bayanlarda erkeklerden, sağ kulakta sol kulaktan yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (42,45). İşitmesi düzgün ve normal olanlarda 500- 4500 Hz arasında izlenebilen TUOAE cevapları 1000- 2000 Hz'de daha yüksektir (45). 30 dB den fazla işitme kaybında TUOAE cevapları kaybolmaktadır (46).

Test parametreleri şunlardır (47):

Uyaran spektrumu: 500-5000 Hz

Uyaran stabilitesi > %70

Uyaran seviyesi 82±3 dB

Dalga tekrar oranı >%50

Kulak kanalı gürültü düzeyi > 40 dB

Sinyal gürültü oranı (SGO) >3 dB

**SFOAE:** Kokleada, düşük seviyedeki ve sabit ton akustik stimülasyon ile uyaran frekansında elde edilen akustik enerjileri tanımlar (41,42). Cevaplar stimulus şiddeti ile non-lineer olarak artmaktadır (42). SFOAE, TUOAE ile ortak koklear orijin taşıdığından ve teknik zorluklardan dolayı klinik kullanımı kısıtlıdır (41).

**DPOAE:** İki ayrı frekanstaki pure ton seslerin simültane olarak verilmesi ile ortaya çıkarlar. Bazal membranın titreşiminden sorumlu koklear mikromekanikler tarafından oluşturulur. F1 ve F2 olarak adlandırılan iki saf ses uyaran verildiğinde kokleadan

kaynaklanan tonal sinyaller ortaya çıkar (41,42). Bu emisyonlarda en belirgin ve maksimum cevap 2f1-f2 frekansında ortaya çıkmaktadır (41,42,45,48). DPOAE periferik işitme sistemiyle ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir (41,49). Araştırmalar 1000 Hz üzerindeki frekanslarda saf ses odyogramla DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmekle beraber, işitme eşiklerini yansıtmaz (49).

TUOAEs ve DPOAEs sensitivitesi sayesinde ototoksite ve akustik travma gibi kokleayı etkileyen durumlarda değerli testlerdir. Ayrıca salisilatlar, gentamisin ve sisplatin gibi ototoksik ajanların etkilerini erken dönemde gösterirler. Bazen bu erken tanı odyolojik bulgular ortaya çıkmadan da gözlenebilir. Böylece ototoksik ilaç alımı zorunlu olan hastalarda vakit kaybı olmadan ve belki de odyolojik olarak işitme kaybı oluşmadan takip ve tanı mümkün olabilmektedir (40).

Tüm OAE tipleri kokleadaki durum değişikliklerine karşı oldukça hassastırlar. Kontralateral kulağa uygulanan irregüler akustik stimülasyon veya gürültü sonrası OAE cevaplarındaki hafif düşmeler (0,5-3 dB) belki de en ilginç olanıdır (50). Kontralateral supresyon kaybı beyin sapı lezyonu sonucu oluşabilir (51). Fakat Collet (1990) bazı sağlıklılarda ve uyku evrelerinde olmayabileceğini rapor etmişlerdir (50). Disleksi ve otizmde kontralateral supresyon etkisinde kayıp bildirilmiştir (52-54).

**Kontralateral supresyonun (KLS) TUOAE testi ile ölçümü:** Konuyla ilgili bir çalışmada prospektif OAE ölçümleri ile hayvanlar; zayıf, orta ve güçlü MOK (mediyal olivary kompleks) refleksleri olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Hayvanlar akustik travmaya maruz bırakılmış ve zayıf MOK refleksi olanlar en fazla zararı görürken, en güçlü MOK refleksi olanlar en az zararı görmüşlerdir. MOK efferentlerinin akustik travmadan koruma etkisinin yanında, OAE tabanlı testler ile hassas ve dayanıklı kulakların ayırt edilebilmesine yardım ettiği düşünülmektedir. İyi bilindiği gibi, işitsel sistem kortikal seviyede asimetriktir ve son zamanlarda OAE'larda sol- sağ asimetrisi bildirilmiştir. Pek çok veri, MOK etkilerinde asimetri olduğunu işaret etmekte ancak bunun OAE'larda asimetriye sebep olup olmadığı bilinmemektedir. Kortikal asimetri ile MOK etkileri asimetrisi arasında ilginç bir bağlantının bulunması, sol kortekste sağa göre daha fazla benzodiazepin reseptörü varlığı ile bağdaştırılmış. Benzodiazepin, sağ kulakta MOK supresyonu yaparken sol kulağı çok az etkiler. İnsanlarda belki de koklear efferentlerin kortikal kontrolü de vardır (55).

**İleri binaural OAE ölçümleri:** ILO 292 USB II cihazı ILO Version 6 modeli bilateral ölçüm yapabilen KLS yapmak üzere üretilmiş bir versiyon olup süpresör gürültü vermek için ek bir cihaz gerektirmemektedir. ILO 292 ve ILO296 sistemleri bu ölçümleri mümkün kılar. OAE kaydı boyunca kontralateral stimulus uygulandığında OAE supresyonu



bulunur. Kontralateral stimuluslarda irreguler seslerin daha efektif olduğu düşünölmektedir. Linear TUOAE kayıt modu, diagnostik kullanımda ve rutin görüntölemede uygun olmasa da KLS'de en sensitiftir (56). Versiyon 6 programı semi-otomatik olup KLS için kayıt imkanı sağlamaktadır. Supresif maske test boyunca periyodik olarak açılıp kapatılır ve denetim bilgisi ile karşılaştırılan veri cevapları, karşılaştırmak için ayrıştırılır (55).

Çoğunlukla her iki kulak bağımsız olarak çalışmaktadır. Örneğin: bir kulakta gürültülü ses varken diğer kulakla sessiz bir konuşma ayırt edilebilir. Bunun anlamı OAE'lerin sol ve sağ kulaklardan aynı anda kaydedilerek zaman tasarrufu sağlanabileceğidir. Binaural işitme, sadece sesin yönünü anlamada değil ayrıca arka plan gürültüsündeki spesifik seslere dikkat etmede de önemlidir. Bu "kokteyl partisi" etkisi olarak tanımlanır ve her iki kulaktaki yanıtları karşılaştıran çok güçlü bir nöral işlemci olduğunu gösterir. Bu durum üç boyutlu işitsel çevre oluşturmamızı ve istediğimiz seslere dikkat etmemizi sağlar. 1991 de Collet, bu binaural integrasyonun OAE'de çok az bir etkisi olduğunu keşfetmiştir. Kontralateral gürültü TUOAE'leri, 1 veya 2 dB kadar suprese eder. Bu supresyon, yanıtları değiştirmek için yeterli değildir fakat nöral devrenin aktif olduğunu göstermek için yeterlidir. Diğer kontralateral supresörler denenmiştir fakat gürültünün daha efektif olduğu gösterilmiştir (55).

TUOAE'nin linear modu rutin klinik kullanım için değildir (56). Uyarıya bağlı artefakt kontaminasyonuna karşı daha geniş bir bağımsızlık sağladığından normalde nonlinear TEAOE kullanılır. Linear TUOAE ile özellikle normal ve yüksek stimulus seviyelerinde, TUOAE ile karışık bazı enerji stimulusları bulunur. Linear TEAOE, uzman OAE incelemesidir (55).

Linear ölçüm, zayıf TUOAE ve düşük stimulus seviyesindeki TUOAE'yi kaydedebilir (56). Bu nedenle bazı TUOAE yanıtları normal nonlinear ölçüm yöntemlerinde kaybolurlar. Çok düşük stimulus seviyelerini izleyen TUOAE'de linear stimulus kullanışlı olabilir. 1 numaralı probdan alınan TUOAE cevabı aynı kulaktaki ve prob uyumu olan, 2 numaralı probdan alınan TUOAE cavabından çıkarılırsa artefakt oluşumu önlenir. İki cevap arasındaki farklar net bir şekilde görülebilir. Bu teknik, OAE'lerdeki kontralateral gürültünün (supresyon) etkilerini gözlemlemede başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (55).

## 2.7.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanım

Önlenebilir ve tedavi edilebilir, yaygın bir hastalık olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) persistan ve ilerleyici hava akım kısıtlanması ile karakterizedir. Toksik gaz ve partiküllere bağlı olarak akciğerlerde ve hava yollarında artmış kronik inflamatuvar yanıtla bağlı olarak gelişir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın ağırlığını etkiler. American Thoracic Society (ATS)'nin 1995 yılında yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberi'nde KOAİ'yi kronik bronşit ve amfizeme bağlı progresif hava akımı kısıtlaması olarak tanımlamıştır (57,58).

Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Heart, Lung, and Blood Institute) ve Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği yapılarak, 1998'de Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) oluşturulmuştur. GOLD'a göre KOAİ FEV<sub>1</sub>(% beklenen) değeri esas alınarak dört evreye ayrıldı. Evre 1: Hafif KOAİ, Evre 2: Orta KOAİ, Evre 3: Ağır KOAİ, Evre 4: Çok ağır KOAİ olarak sınıflandırıldı (59) (Tablo 1).

Tablo. 1 GOLD Hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması

FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.70 olan hastalarda

GOLD 1	Hafif	FEV <sub>1</sub> beklenenin >%80'i
GOLD 2	Orta	FEV <sub>1</sub> beklenenin >%50'si ile <%80'i
GOLD 3	Ağır	FEV <sub>1</sub> beklenenin > 30 ile <%50'si
GOLD 4	Çok ağır	FEV <sub>1</sub> beklenenin <%30'u

FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite.

## 2.8.Epidemiyoloji

KOAİ dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve önemli düzeyde ve giderek artan boyutlarda ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır (60,61). KOAİ'ta prevalans, mortalite ve morbidite ülkeden ülkeye, ülkeler içinde de farklı gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. KOAİ on yıllar boyunca maruz kalınan faktörlerin kümülatif sonucudur. Çoğu zaman KOAİ prevalansı doğrudan tütün içme prevalansı ile ilişkilidir ancak, birçok ülkede de KOAİ'ta önde gelen risk faktörleri dış ortamdaki, mesleki ortamdaki ya da yakıt olarak biomas kullanılmasına bağlı iç ortamdaki hava kirliliğidir (62).

## 2.9.Risk faktörleri

KOAH, genetik duyarlılığı olan bireylerde, çevresel iritanlara maruziyet sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (63).

Aktif sigara içimi hastalığın en önemli nedenidir. Mesleki toz ve duman maruziyeti, iç ortam hava kirliliği de önemli risk faktörleridir. Ayrıca, yoksulluk, yetersiz beslenme ve fiziksel inaktivite gibi diğer risk faktörleri ise hastalık gelişimi ve prognoz ile daha dolaylı ilişkilere sahiptir. Tütün dumanına maruziyet ve hava kirliliği KOAH gelişiminde daha az önemli olmakla birlikte hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunur (Tablo 2).

Tablo 2 : KOAH risk faktörleri

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Aktif ve pasif sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Annenin sigara içimi	Genetik faktörler
İnorganik mesleki toz ve kimyasallar	Aile öyküsü
İç ve dış ortam hava kirliliği	Etnik faktörler
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Yaş
Diyetle ilgili faktörler	Hava yolu aşırı yamtlılığı
Yüksek tuzlu diyet	Atopi
Antioksidan vitaminlerin azlığı	Düşük doğum ağırlığı
Doymamış yağ asitlerinin azlığı	Ko-morbiditeler
Enfeksiyonlar	

## 2.10. Patoloji

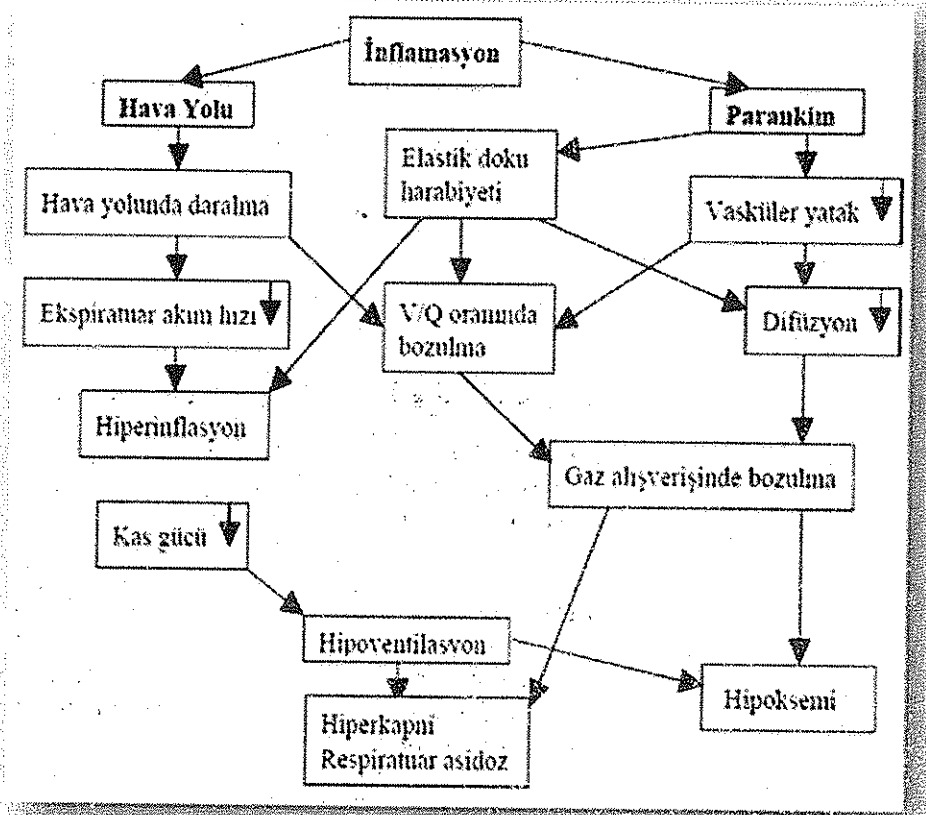
İnhalasyon yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller KOAH gelişen hastaların akciğerlerinde artmış bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Oluşan kronik inflamatuvar yanıt büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde değişiklikler oluşturur. Bu patolojik değişiklikler, hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olur. Ayrıca hastalık ilerlediğinde pulmoner vasküler sistem, kalp, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (64). Hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalık ilerledikçe artar ve sigara içiminin bırakılmasına rağmen devam eder. KOAH'taki patolojik değişiklikler tablo 3'de özetlenmiştir (65).

Tablo 3 : KOAH'ta patolojik değişiklikler

	<b>İltihabi hücreler</b>	<b>Yapısal değişiklikler</b>
<b>Büyük hava yolları (trakea, bronş ve çapı &gt;2 mm havayolları)</b>	Makrofaj CD8 T lenfosit Polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mucus glandlarında artış Skvamöz metaplazi
<b>Periferik hava yolları (çapı &lt;2mm havayolları)</b>	Makrofaj T lenfosit CD8>CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarında kalınlaşma Peribronşioler fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksuda Hava yollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
<b>Akciğer parankimi</b>	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
<b>Vasküler Yapı</b>	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi Adventisyal inflamasyon

## 2.11. Fiziopatoloji

KOAH'a özgü fiziopatolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, gaz değişim anormallikleri, aşırı mukus sekresyonu ve pulmoner hipertansiyon şeklindedir (Şekil11).



Şekil 11 : KOAH fiziopatoloji

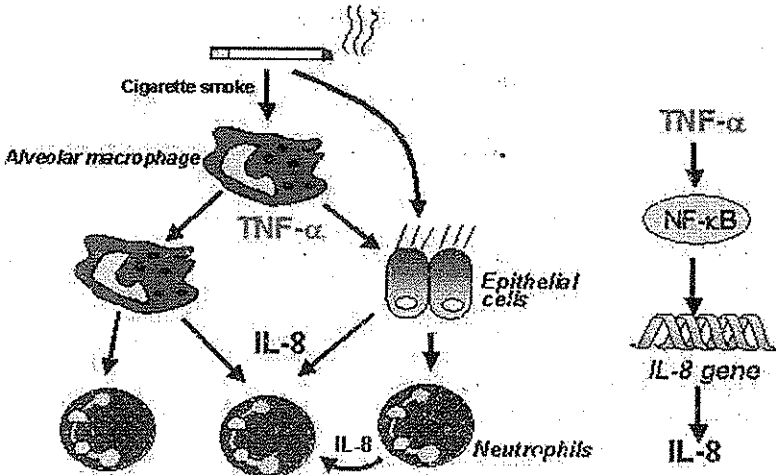
## 2.12. Patogenez

Zararlı partikül ve gazlara karşı hava yollarında ve akciğer parankiminde oluşan anormal inflamatuvar yanıtın, KOAH patogenezinde temel rol oynayan patoloji olduğu kabul edilmektedir. Bu anormal inflamatuvar yanıt, akciğerin normal savunma ve tamir mekanizmalarını etkileyerek, doku hasarına neden olur. Sonuçta KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik anormallikler ortaya çıkar (66,67).

Ayrıca inflamasyon, proteaz/antiproteaz ve oksidan/antioksidan dengesini bozarak da KOAH patogenezine katkıda bulunmaktadır (67).

Oksidan stres ve proteaz/antiproteaz dengesizliği tümüyle inflamasyon nedeniyle olabileceği gibi sigaranın içerisindeki oksidan maddeler nedeniyle oksidatif aktivitenin artışı veya alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik nedenlerle antiproteaz aktivitenin azalması da bu süreçlerin gelişimini etkileyebilir (68).

İnflamasyonda yer alan temel hücreler nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve havayolu epitel hücreleridir (69) (Şekil 12).



Şekil 12 :Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arası etkileşim.

### 2.13. KOAH'ta Sistemik İnflamasyon Ve Komorbidite

KOAH'da akciğerde gözlenen inflamasyona benzer bir inflamatuvar yanıt, sistemik dolaşımda da izlenmektedir ve inflamatuvar medyatörlerin sadece akciğerde değil periferik dolaşımda da arttığı gösterilmiştir (70,71). Ancak KOAH'da gelişen düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı diğer kronik hastalıklardaki kadar iyi anlaşılammıştır (72,73).

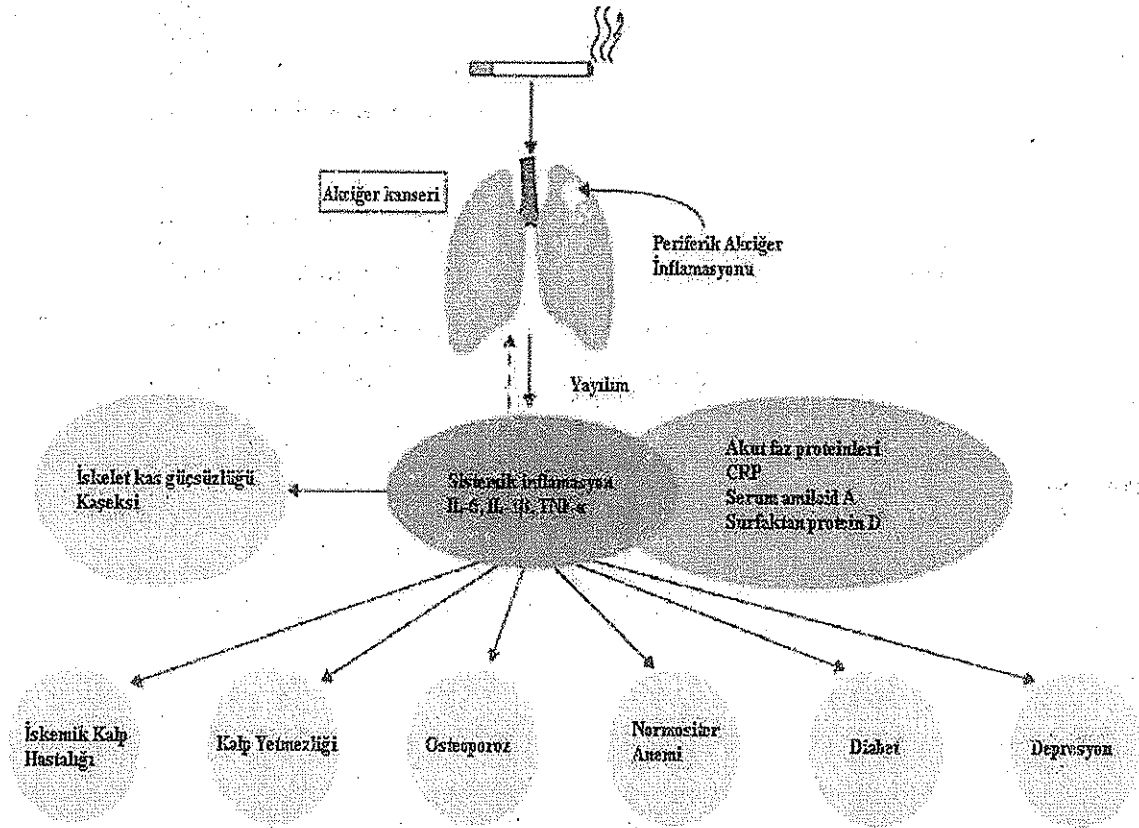
Akciğer periferindeki enflamasyon TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma salınmasına yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir.

Sistemik enflamasyon vücudun vasküler ve sinirsel yapılarındaki ilerleyicidisfonksiyon etkisi ile iskelet kas atrofisi, kaşeksi, osteoporoz, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, diyabet ve depresyon gibi komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır (74,75) (Şekil 13).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ekspiratuvar akım hızlarında azalma oluşturan bir hastalıktır. Ayrıca hastalarda arteryal hipoksi ve hiperkapniye sebep olan düzensiz ventilasyon bulunmaktadır. Bu anormallikler akciğer fonksiyon testleri ve arteriyal kan gazları ile belirlenebilmektedir (8).

Hipokseminin, merkezi ve periferik sinir sistemindeki biyokimyasal ve hemodinamik düzenleyici mekanizmalarda önemli derecede olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Kronik hipoksemi sonucu, sinirsel nörotransmitter döngüsünde bozukluklar ve merkezi sinir sistemlerinde adenozin seviyelerinde düşüşler gibi birtakım patolojiler gözlemlenir (2-4). Buna ek olarak, kronik hipoksemiye sekonder tekrarlayan oksidatif strese bağlı mikrosirkülasyonda endotelial disfonksiyon hasarı oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu durumun periferik sinirlerin damar rezervini zayıflattığı ve sinirsel fonksiyonda kaçınılmaz bir zarara yol açtığı ileri sürülmektedir (5,6).

İşitme duyusu, hipokseminin etkilerine karşı hassas olan periferik ve merkezi işitme mekanizmaları tarafından sağlanmaktadır. Kokleadan işitme korteksine gelen sinyallerin düzgün bir şekilde iletilebilmesi için, bu sinirsel dolaşımın bileşenlerine yeterli ve sürekli oksijen desteğinin sağlanması gerekmektedir (7).



Şekil 13 : KOAH komorbidite

#### 2.14. KOAH'ta Tanı

**Solunum Fonksiyon Testleri:** KOAH başlangıçta sinsi bir seyir izler ve bu dönemde genellikle tanı konmaz. Sigara içimi, tütün dumanı, mesleksel toz ve kimyasal maddeler, evde pişirme ve ısınma amaçlı duman, genetik risk faktörleri gibi çeşitli risk faktörleriyle karşılaşma hikayesi olan orta-ileri yaştaki kişilerde öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı gibi semptomların varlığında KOAH tanısı düşünülmeli ve hava akımı obstrüksiyonunu göstermek için solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır.

KOAH'lı hastalarda ekspiratuar akım hızlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntem spirometredir. Spirometre tanı ve izlemde kullanılmaktadır. Uzlaş raporlarında izlem için yılda bir kez spirometrik inceleme önerilmiştir (76).

Bronkodilatör sonrası yapılan zorlu ekspirasyon volümünün değerlendirilmesi yani, FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 (birinci saniyedeki zorlu vital kapasite) ve FEV1/FVC parametrelerinin ölçülmesi gerekiyor. Postbronkodilatör FEV1/FVC değerinin 0.70 olması tam olarak reversibl olmayan hava akımı kısıtlanmasının varlığını ortaya koyar (77).

Test sırasında hem akım-volüm hem de zaman-volüm grafiklerinin birlikte görsel olarak bakılması optimal kalite kontrolü için yararlıdır. Ölçümün bu evresi, özellikle tepe akımı, bu esnadaki plevral basınç ile korelasyon gösterir. Bu nedenle tepe akımının izlenmesi ekspirasyona başlarken sarfedilen eforu yansıtır.

Buna karşılık FVC manevrasını volüm-zaman grafiğinden izlerken, FVC nin son kısımları hakkında daha iyi bilgi verir.

KOAH'da reversibilite testi genellikle tanı aşamasında önerilmektedir. Astum ile KOAH'ın ayırımında, prognoz ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır. Hastalığın stabil evresinde uygulanmalıdır.

**Arter Kan Gazları:** KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Hipokseminin en önemli fizyopatolojik nedenleri ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozulma ve alveoler hipoventilasyondur. Amfizemde parankim harabiyeti sonucundakapillerlerinde parçalanmasıyla perfüzyon bozulmuştur. Bu durumda ventilasyon/perfüzyon oranının yüksek olduğu alanlar oluşur. Dolayısıyla amfizemin hakim olduğu hastalarda hipoksemi ileri dönemlere kadar hafiftir ve hiperkapni de belirgin değildir. Buna karşılık kronik bronşitte havayolları lümenindeki daralma nedeniyle ventilasyon bozulur ve ventilasyon/perfüzyon oranı belirgin azalır. Bunun sonucunda kronik bronşitin hakim olduğu olgularda erken dönemde hipoksemi belirginleşir ve hiperkapnide eklenir (78).



**Radyolojik Bulgular:** Kronik bronşitte bronş duvarı kalınlaşması kronik bronşite işaret edebilir. PA grafide bronkuslar hilus civarında uzun kesit boyunca tren rayı şeklinde ve enine kesit boyunca görülebilen çizgiler şeklindedir. Duvar kalınlaşması bronş duvar kalınlığının (K) dıştan dışa çapına (Ç) oranının artmasıdır. Bu oran normalde 0.32 olarak kabul edilir.  $K/\Ç = 0.32 \pm 0.08$ . kronik bronşitlilerde bu oran 0.36 veya daha fazladır.

Amfizemde radyolojik bulgular; artmış akciğer hacmi, akciğer harabiyeti ve vasküler yapılarıdaki sekonder değişikliklerdir (79).

**Akciğer Grafisi:** Diyaframın yukarı doğru konkav olması amfizem varlığının mutlak göstergesidir. PA akciğer grafilerde diyaframın tepe noktası, kostofrenik ve vertebrofrenik açıları birleştiren hattın 1.5 cm üzerine çıkamıyorsa diyafram düzleşmiş kabul edilmelidir (80).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, lokal etik kurulunun onayı alınarak (2015/118/11/01) üçüncü basamak araştırma hastanesinde gerçekleştirildi. Kasım 2015 ile Şubat 2016 arasında dispne ön tanısı ile solunum fonksiyon testi(SFT) yapılan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Solunum fonksiyon testi incelemeleri, aynı fakültenin göğüs hastalıkları departmanındaki solunum fonksiyon testi laboratuvarında gerçekleştirildi.

Tüm katılımcıların kapsamlı otorinolaringolojik muayeneleri (0 ve 70 derece endoskoplar ile) yapıldı. İtme mekanizmasında olumsuz etkisi olduğu bilinen durumlar (akut ya da kronik otorinolaringolojik rahatsızlığı olan hastalar, orta kulak iltihabı, östaki borusu problemleri, sino-nazal bozukluklar vs.) ile mikrovasküler sirkülasyondaki bozukluklarla ilişkili olduğu iyi bilinen hipertansiyon (HT), şeker hastalığı (DM) ve kronik kalp hastalığı gibi kronik sistemik hastalıkları olanlar araştırmaya alınmadı. Çalışmada, dört araştırma grubu ve bir kontrol grubu oluşturuldu.

Her bir inceleme grubu, zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve zorlu ekspiratuar volüm/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) oranına göre belirlendi. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplar sırasıyla;

Evre1(Hafif) FEV1/FVC  $< \%70$  ve FEV1  $\geq \%80$ ,

Evre2(Orta) FEV1/FVC  $< \%70$  ve  $\%50 \leq$  FEV1  $< \%80$ ,

Evre3(Ağır) FEV1/FVC  $< \%70$  ve  $\%30 \leq$  FEV1  $< \%50$  ve

Evre4(Çok ağır) FEV1/FVC  $< \%70$  ve FEV1  $< \%30$  KOAH'I olan hastalardan oluştu.

Her bir grup 15 hastadan meydana geldi. Kontrol grubu ise FEV1/FVC >%70 olan 30 hastadan oluştu.

Tüm hastalara saf ses odiyometri ve transient uyarılmış otoakustik emisyon testi (TUOAE) yapıldı. Saf ses odiyometri aynı odyometrist tarafından uluslararası standartlara göre iki kanallı bir odyometri kullanılarak gerçekleştirildi (Interacoustics, A/S, Danimarka). İşitme eşiği 25 dBHL'den yüksek olan hastaların işitme kaybı olduğu kabul edildi.

İşitme kaybı derecesi;

hafif (26 ila 40 dBHL),

orta (41 ila 55 dBHL),

kısmen şiddetli (56 ila 70 dBHL),

şiddetli (71 ila 90 dBHL) ve

çok ileri derece (91+ dBHL) olarak kabul edildi.

TUOAE testi için Madsen AccruScreen TE aleti kullanıldı (Otometrics, Danimarka).

Normal dış saç hücresi fonksiyonu, "Geçti/Net cevap" sonucuna göre belirlendi. "Sevket /Net olmayan cevap" sonucu olan kişiler yeniden test edildi. Yeniden test edilme üzerine, kalıcı bir "Sevket /Net olmayan cevap" sonucu olan bireylerin sensörinöral işitme kaybı olduğu kabul edildi.

Verilerin bilgisayara aktarılmasında ve değişkenlerin analizlerinde SPSS paket programı kullanıldı. Verilerimiz kategorik değişkenlerden oluştuğu için grup karşılaştırmalarında Ki-kare( $\chi^2$ ) analizi kullanıldı. Sonuçlarda  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

90 katılımcının (60 KOAH hastası ve 30 kontrol grubu) yaşları 45 ila 74 arasında (ortalama yaş = 60.6) değişmekteydi. Bunlar içinde 26 (%28,8) kadın ve 64 (%71,2) erkek vardı.

Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında işitme kaybı ve TUAOE sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p = 0.976$ ,  $p = 0.464$ ,  $p < 0.05$ )

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (GOLD)'a göre FEV<sub>1</sub>(% beklenen) değeri esas alınarak;

Evre1(Hafif) KOAH FEV<sub>1</sub>/FVC  $< \%70$  ve FEV<sub>1</sub>  $\geq \%80$ ,

Evre2(Orta) KOAH FEV<sub>1</sub>/FVC  $< \%70$  ve  $\%50 \leq FEV_1 < \%80$ ,

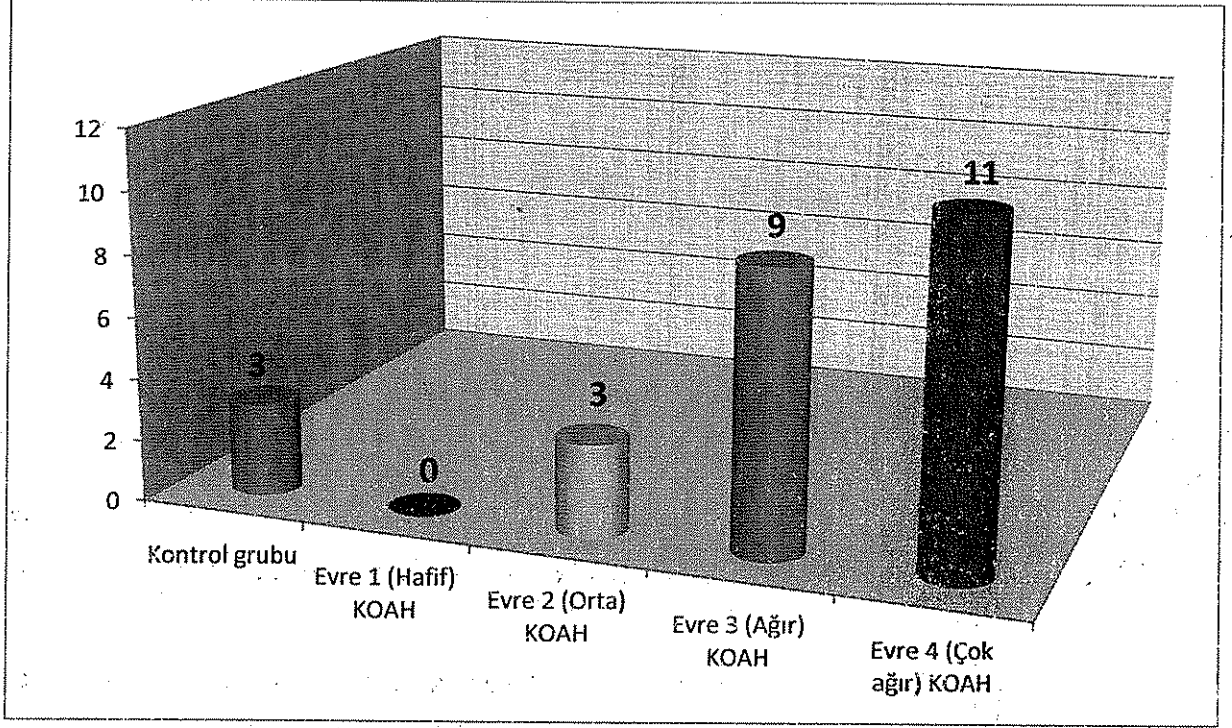
Evre3(Ağır) KOAH FEV<sub>1</sub>/FVC  $< \%70$  ve  $\%30 \leq FEV_1 < \%50$  ve

Evre 4(Çok ağır) KOAH FEV<sub>1</sub>/FVC  $< \%70$  ve FEV<sub>1</sub>  $< \%30$  olan hastalardan oluştu.

Her bir grup 15 hastadan meydana geldi.Kontrol grubu ise FEV<sub>1</sub>/FVC  $> \%70$  olan 30 hastadan oluştu.

Evre1(Hafif) 15 hasta, Evre2(Orta) 15 hasta, Evre3(Ağır) 15 hasta ve Evre4(Çok Ağır) 15 hasta içeren KOAH grupları ve kontrol grubu 30 hasta için yaş ortalaması sırasıyla  $57.86 \pm 7.5$ ,  $59.00 \pm 5.7$ ,  $65.60 \pm 8.1$ ,  $62.13 \pm 6.6$  ve  $59.56 \pm 5.7$  yılıdır.

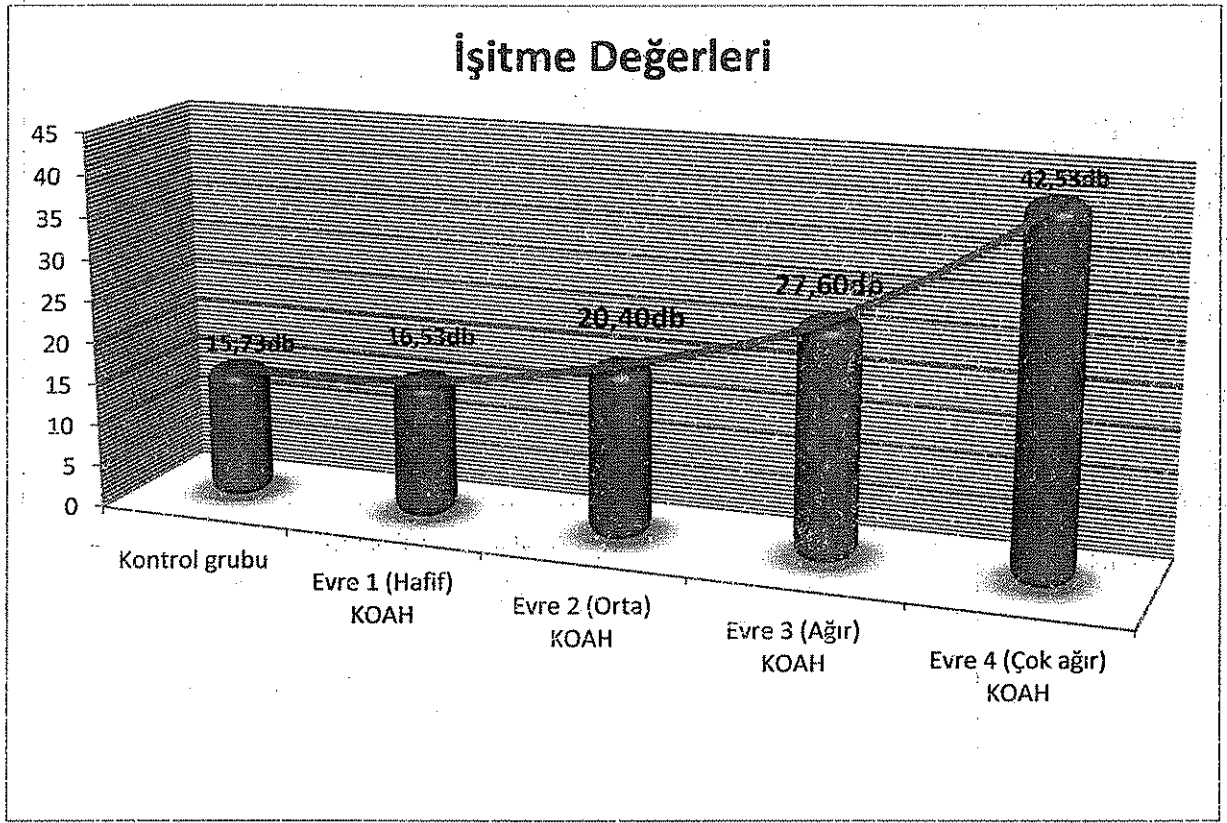
Kontrol grubundaki 30 hastadan 3'ünde, Evre 1(Hafif) KOAH 15 hastadan hiçbirinde, Evre 2(Orta) KOAH 15 hastadan 3'ünde, Evre 3(Ağır) KOAH 15 hastadan 9'unda, Evre 4(Çok ağır) KOAH 15 hastadan 11'inde sensorinöral tip işitme kaybı vardı (işitme seviyeleri 25 dB'den daha fazlaydı) (Şekil 14).



Şekil 14.: Gruplarda 25'dB den fazla sensorinöral işitme kaybı olan hasta sayıları

Kontrol grubu, hafif, orta, ağır ve çok ağır KOAH grupları için ortalama işitme eşikleri sırasıyla  $15.73 \pm 6.0$  dBHL,  $16.53 \pm 5.2$  dBHL,  $20.4 \pm 8.9$  dBHL,  $27.6 \pm 9.7$  dBHL ve  $42.53 \pm 17.4$  dBHL idi (Şekil 15).

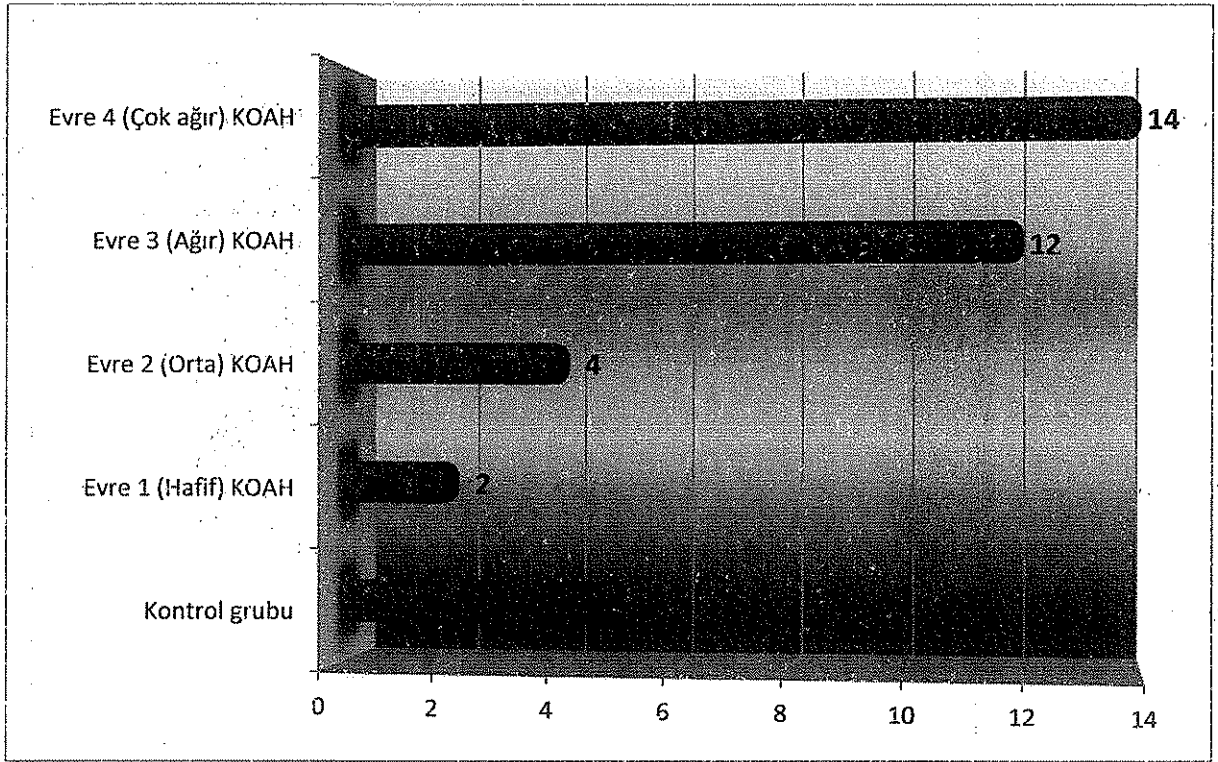
Hastaların odyolojik değerlendirme sonucuna göre, kontrol grubu ile hafif ve orta KOAH grubundaki hastaların sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken, ağır ve çok ağır KOAH grubundaki hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p < 0.001$ ).



Şekil 15 : Graplarda işitme değerleri

TUOAE sonuçları, kontrol grubunda 30 hastadan 5'i TUOAE testinde başarısız olurken KOAH hastalarında ise Evre 1(Hafif) 15 hastadan 2'si , Evre2(Orta) 15 hastadan 4'ü, Evre3(Ağır) 15 hastadan 12'si ve Evre4(Çok ağır) 15 hastadan 14'ü TUOAE testinde başarısız oldu (Şekil 16).

Hastaların TUOAE sonuçlarının değerlendirmesinde kontrol grubu ile hafif ve orta KOAH grubundaki hastaların sonuçları beklenen değerlerin altında iken, ağır ve çok ağır KOAH grubundaki hastaların sonuçları beklenilenden yüksek bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p<0.001$ ).



Şekil 16: Gruplarda TUOAE testinde başarısız olan hasta sayıları

## 5. TARTIŞMA

KOAH, komorbiditeleri olan multisistemik bir hastalıktır (81-83). KOAH başta santral sinir sistemi olmak üzere kognitif fonksiyonlar ve sözel hafıza üzerine belirgin etkiler oluşturur (84).

KOAH'ın bulguları ve komorbiditeleri, KOAH'lı hastaların kronik hipoksik durumunun tetiklemiş olduğu akciğerlerinde ortaya çıkan inflamasyonun yarattığı sistemik yayılımının bir sonucu olup, sürecin çoklu organ bozukluğu ile sonlanmasıyla ortaya çıkar (85,86).

KOAH kaynaklı hipoksemi, literatürde tanımlanan iki hipoksemi durumundan birine girer. Birincisi; OSAS hastalarında da gözlemlendiği gibi kısa aralıklı ve tekrarlayan hipoksemi ataklarıyla karakterize durumdur. İkinci hipoksemi durumu ise yüksek irtifada yaşayanlarda ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında gözlemlendiği gibi kronik devamlı bir hipoksemi durumudur (87,88)

Oksijen saturasyonundaki bu kronik düşüş zamanla dokularda oksijen açlığı oluşturarak hipoksiye neden olur ve end-organ hasarını başlatır. Böylece KOAH'ın sistemik etkilerini tetikler. KOAH hastalarında, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında, dolaşımdaki sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artış veya dolaşımdaki hücrelerin anormallikleriyle ölçülen sistemik inflamasyona dair kanıtlar vardır (87-89).



Hem sistemik inflamasyon hem de kronik hipoksi birbirlerini tetikleyen mekanizmalar oluşturarak periferik sinir kanlanması azalmasına ve oksijen desteğine engel olur.

Bu veriler ışığında yapılan araştırmanın bulguları, Evre 3(Ağır) ve Evre 4(Çok ağır) KOAH'ın sensorinöral işitme kaybına neden olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu, KOAH'ın neden olduğu hipokseminin işitme fonksiyonunda olumsuz bir etkisinin olabileceğini bildiren önceki literatürdeki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (90-92).

KOAH ve işitme sisteminin etkilenmesi arasında ilişkinin değerlendirilmesinde literatürde yapılan araştırmada iç kulaktaki arteriyal taşınım mekanizması ile koklear oksijen rezervinin yakından ilişki olduğu ve oksijen düzeyindeki azalmanın iç kulak hücrelerini büyük ölçüde etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (93-95).

Ayrıca kokleaya olan oksijen desteğindeki azalmaların kokleanın fonksiyonlarına direkt etki ettiği de çoğu çalışmada gösterilmiştir (96-100). Ek olarak hipoksi zemininde distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) ve endokoklear potansiyel (EP) değerlerinde de düşüşler gözlemlenmiştir (101,102).

Çeşitli çalışmalarda hipoksiye maruz kalan deney hayvanlarında auditory brainstem responses (ABR) ve cortical auditory evoked potansiyellerinde de değişiklikler saptanmıştır (103).

Yaptığımız çalışmanın bulguları, KOAH hastalarında Evre 1(Hafif) ve 2(Orta)'de işitsel fonksiyonlarda bozulma olmadığını ancak, hem Evre 3(Ağır) hem de Evre 4(Çok ağır)KOAH hastalarında ise sensorinöral tipte işitme kaybı olduğunu gösterdi. Her ne kadar çalışmamızda böyle bir sonuç bulunmasına rağmen, FEV1 değeri ile KOAH hastalarında işitme kaybı dereceleri arasındaki bağlantıyı tanımlamak için daha büyük katılımlı ve daha fazla klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, KOAH'a sekonder kronik hipoksemi durumundan muzdarip hastalar için vücudun vasküler ve sinirsel yapılarındaki ilerlemiş disfonksiyon riskinin kaçınılmaz olduğuna dair ikna edici kanıtlar bulunmaktadır. Mevcut çalışmanın bulguları, ağır ve çok ağır KOAH hastalarında işitsel mekanizmalarının da etkilenebileceğini göstermiştir. Bu araştırmanın yazarları, kronik hipokseminin işitme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için KOAH hastalarında hastalığın erken döneminde gerekli önlemler alınması gerektiğini savunmaktadırlar.

## 6. SONUÇLAR

Kasım 2015 ile Şubat 2016 arasında toplanan 90 hastanın (60 KOAH hastası ve 30 kontrol grubu) yaşları 45 ila 74 arasında (ortalama yaş = 60.6) değişmekteydi. Bunlar içinde 26 (%28,8) kadın ve 64 (%71,2) erkek vardı.

Tüm katılımcıların kapsamlı otorinolarinolojik muayeneleri yapıldı. Kronik sistemik hastalıkları olanlar araştırmaya alınmadı. Çalışmada, KOAH hastaları GOLD evreleme sistemine göre 15'şer hastadan oluşan dört araştırma grubuna ve 30 hastadan oluşan bir kontrol grubuna ayrıldı.

Tüm hastalara saf ses odiyometri ve transient uyarılmış otoakustik emisyon testi (TUOAE) yapıldı. İşitme eşiği 25 dBHL'den yüksek olan hastaların işitme kaybı olduğu kabul edildi.

Kronik hipokseminin merkezi ve periferik sinir sistemi üzerine etkilerinden yola çıkarak yapılan çalışmada KOAH Evre 1(Hafif) ve 2(Orta)'de işitme eşikleri ortalamasında anlamlı derecede işitme kaybı saptanmazken, Evre 3(Ağır)'te hafif ve Evre 4(Çok ağır)'te orta derecede sensörinöral tip işitme kaybı saptandı. Bu durum hastaların koklear monitorizasyonu için yapılan TUOAE'de de doğrulandı. Hipoksiye bağlı olarak işitsel yollardaki dejenerasyon sonucu evre 3 ve evre 4 teki 30dB'den fazla işitme kayıplı hastaların tamamı TUOAE testinden kalmıştır. Bu çalışmada KOAH hastalarında evre arttıkça orta ve ileri derece sensörinöral işitme kayıplı hasta sayısı artmakta ve bu TUOAE testinden kalan sayısının artışı ile koreledir.

Sonuç olarak, KOAH'a sekonder kronik hipoksemi durumunun hastalar için vücudun vasküler ve sinirsel yapılarında disfonksiyon riskini artırdığı, sistemik etkileriyle de komorbiditeleri başlattığı bilinmektedir. Mevcut çalışmanın bulguları, Evre 3(Ağır) ve Evre 4(Çok ağır) KOAH hastalarında işitsel mekanizmalarının da etkilenebileceğini göstermiştir. Bu araştırmanın yazarları, kronik hipokseminin işitme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için KOAH hastalarında hastalığın erken döneminde gerekli önlemler alınması gerektiğini savunmaktadırlar.

## 7. ÖZET

**Demirel, B.O. (2017). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Hastalarında İşitmenin Değerlendirilmesi. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği. Uzmanlık tezi. Tekirdağ**

Hipokseminin, hemodinamik ve biyokimyasal düzenleyici mekanizmaları bozarak merkezi ve periferik sinir sistemi üzerine önemli derecede olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. İşitme sistemi, periferik ve merkezi işitme olmak üzere iki mekanizma tarafından oluşturulmaktadır ve hipokseminin etkilerine karşı çok duyarlıdır. İşitmenin uygun bir şekilde olabilmesi için kokleadan işitme korteksine kadar olan iletimin eksiksiz bir şekilde olması ve bu sinirsel sisteme yeterli ve sürekli oksijen desteğinin sağlanması gerekmektedir.

KOAH hastalarında ekspiratuvar akım hızlarında azalma ile arteriyel hipoksemi ve hiperkapniye sebep olan düzensiz ventilasyon bulunmaktadır. Oluşan bu kronik hipoksemi sonucu çeşitli komorbiditeler gelişebilmektedir. Çalışmamızda KOAH hastalarında oluşan kronik hipokseminin işitme üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmada KOAH hastaları GOLD evreleme sistemine göre 4 evreye ayrıldı. Her evrede 15 hasta bulunmaktaydı ve kontrol grubu 30 hastadan oluşturuldu. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilip incelendi. Evre 1(Hafif) ve 2(Orta) KOAH'ta işitme kaybı ortalamaları normal düzeylerde bulunurken, Evre 3(Ağır) KOAH'ta hafif ve Evre 4(Çok ağır) KOAH'ta orta derecede sensörinöral tip işitme kaybı saptandı. TUOAE sonuçlarında da KOAH'ta evre arttıkça kalan sayısının arttığı görüldü.

Sonuç olarak KOAH'ın oluşturduğu kronik hipoksemi çeşitli mekanizmaları etkileyerek sinirlere olan oksijen desteğinin bozulmasına ve işitme sisteminin etkilenmesine yol açmaktadır. Bu etkileşimin Evre 3(Ağır) ve Evre 4(Çok ağır) KOAH hastalarında saptanması, hastalığın erken evrelerde yakalanıp stabil hale getirilmesiyle oluşabilecek olası sensörinöral tipte işitme kayıplarının önüne geçilmesini sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KOAH, kronik hipoksemi, sensörinöral işitme kaybı, otoakustik emisyon, TUOAE

## 8.SUMMARY

**Demirel, B.O. (2017). Assessment of Audition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Namik Kemal University Medical Faculty Hospital Ear Nose Throat Clinic. Master thesis. Tekirdag.**

It is known that hypoxemia significantly distorts the central and peripheral nervous system by disrupting hemodynamic and biochemical regulatory mechanisms. The hearing system is constituted by two mechanisms, peripheral and central hearing, and is very sensitive to hypoxemia effects. In order for the hearing to be appropriate, transmission from the cochlea to the hearing cortex must be complete and adequate and continuous oxygen support must be provided to this nervous system.

In COPD patients, there is a decrease in expiratory flow rates, and arterial hypoxemia and irregular ventilation leading to hypercapnia. The resulting chronic hypoxemia can develop various comorbidities. We aimed to evaluate the effects of chronic hypoxemia on hearing in COPD patients. In this light-based study, COPD patients were divided into 4 stages according to the GOLD staging system. There were 15 patients at each stage and the control group was composed of 30 patients. The obtained results were evaluated statistically. Stage 1 (mild) and 2 (moderate) in COPD, hearing loss averages were found at normal levels but Stage 3 (Severe) mild and Stage 4 (Very Severe) sensorineural hearing loss was detected moderately in COPD. TUOAE results also showed that the number of patients with COPD increased as the stage increased.

As a result, chronic hypoxemia of COPD can affect various mechanisms, leading to impairment of oxygen supply to the nerve, and hearing system impairment. It may be possible the patient may be caught early in the process to prevent sensorineural type hearing loss.

**Key words:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, chronic hypoxemia, sensorineural hearing loss, autoacoustic emission

## KAYNAKLAR

1. R.A. Klocke, Arterial blood gases, G.L. Baum, E. Wolinsky (Eds.), Textbook of Pulmonary Diseases, Little, Brown and Company, Boston/Toronto (1989), p. 147 (Chapter 8).
2. Mazurek B, Haupt H, Georgiewa P, et al. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses* 2006;67: 892-9 [Epub 2006 Jun 6. PubMed PMID:16757123].
3. Carlile S, Paterson DJ. The effects of chronic hypoxia on human auditory system sensitivity. *Aviat Space Environ Med* 1992;63:1093-7.
4. Davis JN, Giron Jr LT, Stanton E, et al. The effect of hypoxia on brain neurotransmitter systems. *Adv Neurol* 1979;26:219-23 [PubMed PMID: 42284].
5. Budhiraja Rohit, Parthasarathy Sairam, Quan Stuart F. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:409-15 [Review].
6. Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2015;20: 889-95.
7. Papandreou C. Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS. *Sleep Breath* 2013; 17:1319-22.
8. D.E. Niewoehner, R.E. Sobonya, Structure-function correlations in chronic airflow obstruction, G.L. Baum, E. Wolinsky (Eds.), Textbook of Pulmonary Diseases, Little, Brown and Company, Boston (1989), p. 913.
9. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi (Vol 1). Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara: 1998: 22-57.
10. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1998. pp.3-73.
11. Yanagisawa K, Lee KJ. Audiology. In: Lee KJ, editor. *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 5 ed. New York: Medical Examination Publishing Company; 1991. pp. 25- 60.
12. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Lee HA, et al., editors. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 3 ed. Baltimore: Mosby; 1998. pp. 2804- 26.

13. Lim DJ. Ultrastructural anatomy of the cochlea. In: Thomas R. Van De Water, Hinrich Staecker, editors. Otolaryngology Basic Science and Clinical Review. New York: Thieme ; 2006. pp. 313- 332.
14. Henderson D, Bielefeld EC, Haris C, et al. The role of oxidative stress in noise induced hearing loss. *Ear & Hearing* 2006;27;1- 19.
15. Moller AR. Hearing: Anatomy, Physiology, and Disorders of the Auditory System. Second ed. London: Elsevier Inc; 2006. pp. 3- 17.
16. Gacek RR, Gacek MR. Anatomy of the Auditory and Vestibular Systems. In: James B. Snow Jr, John Jacob Ballenger, ed. Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Sixteenth Edition. BC Decker Inc 2003. pp. 1- 24.
17. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Otolaryngology 3rd edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Basic Sciences and Related Principles. 199-205.
18. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998.
19. Ballenger JJ., Snow JB. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. Anatomy of the Ear. 1996 838-857.
20. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Anatomy of the Skull Base, Temporal Bone, External Ear and Middle Ear. 2533-2546.
21. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Meniere Disease and Other Peripheral Disorders 2672-2705.
22. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; İşitme Fiziyojisi s:77-128.
23. Ballenger JJ., Snow JB. Otorinolarinolojisi Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fiziyojisi 879-900.
24. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Otolaryngology 3rd edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Dynamic Properties of the Fluids 206-217.
25. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Otolaryngology 3rd edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Electrophysiology of the Peripheral Auditory System 219-253.

26. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Scüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Physiology of the Auditory System. 2831-2875.
27. Guyton, A. and Hall, J., 2000, Medical Physiology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1064.
28. Martinez-Dunst, C., Michaels, R. L. and Fuchs, P. A., 1997, Release sites and calcium channels in hair cells of the chick's cochlea, *Journal of Neuroscience*, 17,(23) p: 9133-9144.
29. Kandel, E., Schwartz, J. and Jessell, T., 2000, Principles of Neural Science, McGraw-Hill Medical; 4 edition, 1414.
30. Rappaport JM, Provençal C. Neuro-otology for audiologists. In: Katz J. Handbook of Clinical Audiology. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2002. 9-32.
31. Peck JE. Lee KJ. Essential Otolaryngology. Budak G, Böke B (çev), 8. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.
32. Çelik O, Şerbetçioğlu B, Göktan C. Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. İçinde: Çelik O, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve baş Boyun Cerrahisi, 2. Baskı. İzmir: Asya Tıp Kitabevi; 2007. 1- 35.
33. Harrel RW. Behavioral tests. In: Katz J. Handbook of Clinical Audiology. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2002. 71- 87.
34. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1.cilt. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.
35. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 1970; 92: 311- 324.
36. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978; 64: 1386- 91.
37. Kemp DT. Otoacoustic emissions, travelling waves and cochlear mechanisms. *Hear Res* 1986; 22: 95- 104.
38. Ceranic B. Otoacoustic Emissions. In: Luxon L, Furman JM, Martini A, Stephens D. Textbook of Audiological Medicine clinical Aspects of Hearing and Balance. First ed. London: Taylor & Francis Group; 2003. 259-270.
39. Bonfils P, Avan P, Francois M et al. Distortion-product otoacoustic emissions in neonates: Normative data. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 739- 44.



40. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *British Medical Bulletin* 2002; 63: 223- 241.
41. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust soc Am* 1991; 89(5):2027- 2067.
42. Prieve A, Fitzgerald TS. Otoacoustic Emissions. In: Katz J. *Handbook of Clinical Audiology*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2002. 440- 461.
43. Bargones JY, Burns EM. Suppression tuning for spontaneous otoacoustic emissions in infants and adults. *J Acoust Soc Am* 1988;83: 1809- 1816.
44. Penner MJ. Aspirin abolishes tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 1989a; 115:871- 875.
45. Hall JW. *Handbook of Otoacoustic Emissions*. Singular Publishing Group, Thomson Learning, 2000: 2- 269.
46. Bonfils P, Uziel A. Clinical applications of evoked acoustic emissions: Results in normally hearing and hearing-impaired subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 326- 331.
47. Musiec FE, Rintelman WF. Otoacoustic Emissions in Clinical Practice, *Contemporary Perspectives in Hearing Assessment* Lonsbury- Martin BL, Martin GK, Telischi FF Ed. Allyn Bacon, USA, 1999; 167-170.
48. Hall JW, Mueller HG. *Audiologists' desk reference*. USA Singular Publishing Group, Thomson Learning. 1997; 235-87.
49. Lonsbury- Martin BL, Martin GK. The clinical utility of distortion product otoacoustic emissions. *Ear and Hearing* 1990; 11, 2: 144- 154.
50. Collet L, Kemp DT, Veuille E, Duclaux R, Moulin A, Morgon A. Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hear Res* 1990; 43: 251- 62.
51. Collet L, Veuille 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* 1992; 31: 1- 7.
52. Perrot X, Micheyl C, Khalfa S, Collet L. Stronger bilateral efferent influences on cochlear biomechanical activity in musicians than nonmusicians. *Neurosci Lett* 1999; 262: 167- 70.
53. Veuille E, Bazin F, Collet L. Objective evidence of peripheral auditory disorders in learning impaired children. *J Audiol Med* 1999; 8: 18- 29.

54. Veuillet E, Khalifa S, Collet L. Clinical relevance of medial efferent auditory pathways. *Scand Audiol Suppl* 1999; 51: 53- 62.
55. ILO 292 Otodynamic Emission Analyzer ILO V6 Clinical OAE Software Manual. Issue 9. May 2006.
56. Bray P, Kemp DT. An advanced cochlear echo technique suitable for infant screening. *British Journal of Audiology* 1987; 21: 191- 204.
57. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013.
58. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 577-120.
59. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006.
60. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al, Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
61. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Med* 2006;3:e442.
62. Salvi SS, Bames PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
63. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD Project. *Eur Respir J* 2012;39:1343-53.
64. O'Bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 41-66.
65. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014.
66. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report; 2009.
67. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1 (ek1): 1-25.

68. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve infl amasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; 2003: 21-33.
69. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPDNHLB/WHO Workshop Report. Update 2004.
70. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*2004;59:574-580.
71. Agusti A.Thomas a Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Pro Am Thorac Soc*2006;3:478-81.
72. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L.Systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J Supply*2003;46:5-13.
73. Wouters EF.Local and systemic inflammation in COPD. *Pro Am Thorac Soc* 2005;2: 26-33.
74. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonarydisease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatoryphenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70.
75. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799.
76. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı. *TürkToraks Dernegi Kitapları. Sayı 6. Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd. Sti* 2008; 23-35.
77. Özlü T, Metintas M, Karadag M, Kaya A; *Solunum sistemi ve hastalıkları temelbasvuru kitabı* 2010; ss: 667.
78. Barbera JA, Ramirez j, et al Lung structure and gas Exchange in mild Chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141: 895-901.
79. Thurlbeck WM, Simon G. Radiologic appearance of chest in emphysema *Am JRoentgenol* 1978; 130:429.
80. Thurlbeck WM et al. A comparison between clinical, roentgenologic, functional andmorphologic criteria in chronic bronchitis, emphysema, astma. *Medicine* 1970;49:81
81. Baty F, Putora PM, Isenring B, *et al* Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS ONE* 2013;8:e63285.
82. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, *et al* Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.

83. de Voogd JN, Wempe JB, Koëter GH, *et al* Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009;135:619–25.
84. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, *et al* Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest* 1997;112:1506–13.
85. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co morbidity – a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70.
86. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799.
87. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
88. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
89. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 626-634.
90. el-Kady MA, Durrant JD, Tawfik S, *et al* Study of auditory function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Hear Res* 2006;212:109–16.
91. Atiş S, Ozge A, Sevim S. The brainstem auditory evoked potential abnormalities in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2001;6:225–9.
92. Gupta PP, Sood S, Atreja A, *et al* Evaluation of brain stem auditory evoked potentials in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2008;3:128–34.
93. Lawrence et al., 1975 M. Lawrence, A.L. Nuttall, P.A. Burgio Cochlear potentials and oxygen with hypoxia *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 84 (1975), pp. 499–512
94. Gafni and Sohmer, 1976 M. Gafni, H. Sohmer Intermediate endocochlear potential levels induced by hypoxia *Acta Otolaryngol. (Stockh)*, 82 (1976), pp. 354–358
95. Sohmer et al., 1986 H. Sohmer, S. Freeman, M. Gafni, K. Goitein The depression of the auditory nerve-brainstem evoked response in hypoxaemia. Mechanism and site of effect *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 64 (1986), pp. 334–338
96. Perlman et al., 1951 H.P. Perlman, R. Kimura, C. Fernández Experiment on temporary obstruction of the internal auditory artery *Laryngoscope*, 69 (1951), pp. 591–613

97. Konishi et al., 1961 T. Konishi, R.A. Butler, C. Fernandez Effect of anoxia on cochlear potentials *J. Acoust. Soc. Am.*, 33 (1961), pp. 349–356
98. Lawrence et al., 1975 M. Lawrence, A.L. Nuttall, P.A. Burgio Cochlear potentials and oxygen with hypoxia *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 84 (1975), pp. 499–512
99. Dallos, 1973b P. Dallos Experimental manipulation of cochlear potentials *The Auditory Periphery*, Academic, New York (1973), p. 355
100. Prazma et al., 1978 J. Prazma, N.D. Fischer, W.P. Biggers, D. Ascher A correlation of the effects of normoxia, hyperoxia and anoxia on PO<sub>2</sub> of the endolymph and cochlear potentials *Hear. Res.*, 1 (1978), pp. 3–9
101. Rebillard and Lavigne-Rebillard, 1992 G. Rebillard, M. Lavigne-Rebillard Effect of reversible hypoxia on the compared time courses of endocochlear potential and 2f<sub>1</sub>-2f<sub>2</sub> distortion products *Hear. Res.*, 62 (1992), pp. 142–148
102. Rebillard et al., 1993 G. Rebillard, J.F. Klis, M. Lavigne-Rebillard, J.L. Devaux Changes in 2f<sub>1</sub>-f<sub>2</sub> distortion product otoacoustic emissions following alteration of cochlear metabolism *Br. J. Audiol.*, 27 (1993), pp. 117–121
103. Lucertini et al., 1993 M. Lucertini, G.C. Appiani, R. Antonini, L. U-bani Effects of hyperbaric hypoxia on the middle-latency and steady-state auditory evoked potentials *Audiology*, 32 (1993), pp. 356–362