

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT HİPOKSİNİN İŞİTME ÜZERİNE ETKİSİ
(Deneysel Çalışma)**

**Dr. Mehmet Turan ÇİÇEK
Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı
(UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa AKARÇAY**

Malatya 2012

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım;

Başta Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof.Dr. Ahmet KIZILAY olmak üzere, Sayın Prof.Dr. Erol SELİMOĞLU'na, Sayın Prof.Dr. Tamer ERDEM'e, Sayın Prof.Dr. M. Tayyar KALCIOĞLU'na, Sayın Doç.Dr. Erkan KARATAŞ'a, Sayın Yrd.Doç.Dr.Tuba BAYINDIR'a, Sayın Yrd.Doç.Dr.Yüksel TOPLU'ya,

Tez çalışmam sırasındaki değerli katkılarından dolayı Sayın Doç.Dr.Mustafa AKARÇAY'a,

İstatistik hesaplamalarında yardımcı olan servis sorumlu hemşiremiz Sayın Nazire BULAM'a,

Asistan eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servis,poliklinik ve ameliyathane ekibine,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: Kalın
Değil, İtalik

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	III
KISALTMALAR	III
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kulak Embriyolojisi	4
2.2. Kulak Anatomisi	5
2.2.1. Aurikula	5
2.2.2. Dış Kulak Yolu	6
2.2.3. Orta Kulak	7
2.2.4. İç Kulak	8
2.2.5. Santral İşitme Yolları	12
2.3. İşitme Fizyolojisi	13
2.3.1. Ses Dalgalarının Özellikleri	13
2.3.2. İşitme	13
2.3.2.1.İletim Fazı	14
2.3.2.2 Dönüşüm Fazı	15
2.3.2.3.Sinir Şifresi Fazı	17
2.3.2.4.Algı ve Birleştirme Fazı	17
2.4. Sıçan Kulağı Anatomisi	17
2.5. Otoakustik Emisyonlar	19
2.5.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar	21

2.5.2. Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar	22
2.5.3. Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar	22
2.5.4. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları	25
2.5.5. Otoakustik Emisyon Ölçümün Tekniği	25
2.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Ve Hipoksi	26
2.6.1. 2.6.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	26
2.6.2. 2.6.2. Apne, Hipoksi ve Hiperkapni	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Trakeotomi Açılması	30
3.2. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Ölçüm Metodu	31
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	37
6. ÖZET	41
7. SUMMARY	42
8. KAYNAKLAR	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kontrol grubu için mean+/_SEM (Std. Error of Mean) değerler	34
Tablo 2. Hipoksi grubu için mean+/_SEM (Std. Error of Mean) değerler	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İç kulak yapıları	8
Şekil 2. Kemik ve membranöz labirent	10
Şekil 3. Membranöz Labirent	11
Şekil 4. İlerleyen Dalga Modeli	15
Şekil 5. Kokleanın farklı bölgelerinde frekans amplitütleri	16
Şekil 6 . Sıçan orta kulağı.	18
Şekil 7 . Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonların Meydana Gelmesinin Şematik Gösterimi	25

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Kontrol Grubu Trakeotomi Öncesi ve Sonrası Ölçümler	34
Grafik 2: Hipoksi Grubu Trakeotomi Öncesi ve Hipoksi Sonrası Ölçümler	36

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 Trakeotomi açılma aşaması, rat trakeası	30
Resim 2 Trakeotomi açılma aşaması, kanülasyon	31
Resim 3 DPOAE ölçümü (hipoksi oluşturulurken)	32

KISALTMALAR

OUAS Obstrüktif uyku apne sendromu

PSG	Polisomnografi
DKY	Dış Kulak Yolu
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
dB	Desibel
İSH	İç Saçlı Hücre
DSH	Dış Saçlı Hücre
ÖT	Östaki Tüpü
SOAE	Spontan Otoakustik Emisyon
EOAE	Evoked Otoakustik Emisyon
TEOAE	Transient Evoked Otoakustik Emisyon
DPOAE	Distorsion Ürünü Otoakustik Emisyon
EcoG	Elektrokokleografi
BAEP	İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Potansiyeli

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İç kulağın fizyolojisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalar bir takım zorlukları da beraberinde getirir. Çünkü odituvar labirent sistemini meydana getiren dokular bir sıvının içinde asılı dururlar. Araştırma amacıyla bu sıvı sistemi açılmaya çalışıldığında sıvılar birbirine karışarak normal fizyoloji ortadan kalkar. Ancak bazı aşağı türler, özelliklede kobaylar, i kulağı saran bir kemik kapsüle sahiptir. Bu zellikler nedeniyle deney hayvanları deneysel çalışmalarda gözde canlılar haline gelmiştir. İç kulak fizyolojisi hakkında bildiklerimizin önemli bir kısmı aşağı formlardan gelir. Elde edilen bilgiler insanlara güvenle uyarlanabilir.

Son 20 yılda, kulağın yüksek duyarlılığını, keskin frekans düzenlemesini ve etkileyici dinamik aralığını ne şekilde başardığı konusundaki bilgimizde büyük gelişmeler olmuştur. Edinilen yeni bilgiler, kokleanın dış ve i titrete tüylü hücrelerinin farklı fonksiyonları hakkında yeni bir anlayış getirmiştir. Geleneksel olarak, akustik bilginin merkezi sinir sistemindeki yüksek analiz merkezlerine taşınmasının, pasif bir işlem olduğu düşünülürdü (1). Buna göre zamanlama, büyüklük ve frekans bölümlerini içeren hafif seslerin, periferde kodlandıktan sonra st sistemlere değişmeden, bir yapıdan diğerine düz olarak iletilmesi gerekirdi. Sağlıklı kulakta akustik emisyonlar formunda sesler rettildiği ve dış titrete tüylü hücrelerin depolarizan uyarana cevaben mekanik olarak titreştiğinin anlaşılmasıyla, akustik sinyallerin analizinde kokleanın aktif bir rolünün olduğu belirlendi (2). Ancak bütün bu işlevlerin yerine getirilebilmesi için öncelikli olarak çalışan organların sağlıklı bir ortamda bulunması gerekir. Bu sağlıklı ortamı bozan hipoksi ve iskemi, işitme kaybına yol açan önemli faktörler olarak bilinmektedir (3).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku esnasında tekrarlayıcı üst hava yolu kollapsı sonucu ortaya çıkan apne atakları, horlama ve gündüz aşırı uykululuk hali ile karakterize bir sendromdur. Hastalar apne atakları boyunca hipoksiye maruz kalırlar. Gerçek anlamda uyku apnesi 1976'da Guilleminault ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (4). Açıklanamayan gündüz aşırı uykululuk hali veya başka faktörler ile açıklanamayan uykuda boğulma-tıkanma hissi, dinlendirici olmayan uyku, uykuda tekrarlayan uyanmalar, gece terlemesi, noktüri, gündüz yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu ve bazı diğer bulgulardan her hangi ikisinin varlığı ile birlikte, polisomnografi (PSG) tetkikinde belirtilen tanı kriterlerinin karşılanması durumunda OUAS tanısı kesin olarak konulabilir (5). Apne ve hipopnelerin toplamının uyku süresine bölünmesi ile hesaplanan apne-hipopne indeksi, uyku apnesinin varlığının ve derecesinin belirlenmesi amacıyla kullanılır (6). Apne ve hipopne indeksinin 5-14 arasında olması hafif OUAS, 15-29 arasında olması orta OUAS, 30 ve üzerinde olması ise ciddi OUAS olarak derecelendirilir.

Horlama ve OUAS tüm toplumlarda oldukça sık olarak görülmektedir. Erkekler kadınlara göre 2-3 kat daha sık etkilenir. Basit horlama ise orta yaş erişkinlerin %15-45'inde bildirilmektedir (7, 8). OUAS'ın görülme sıklığı, erkeklerde %4'den fazla, kadınlarda %2'den fazla olup yaşla artış gösterir ve erkeklerde %28'e, kadınlarda ise %19'a kadar artabilmektedir (9). Cinsiyetler arasındaki bu farklılık, kadınlarda menapoz sonrası azalır ve kadınlarda da erkekler kadar sık görülmeye başlar (8).

Obstrüktif uyku apne sendromu toplumda giderek önem kazanan bir sağlık problemidir. OUAS'ın önemi, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet, obezite ve serebrovasküler hastalık için diğer birçok faktörden bağımsız bir risk faktörü olduğunun belirlenmesi ile daha iyi anlaşılır hale gelmiştir (10, 11, 12, 13). Obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde trafik kazalarının da normal bireylerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (14, 15). Tekrarlayan apne ataklar uyku ve kardiyovasküler sistem arasındaki fizyolojik etkileşimleri bozar (16, 17). Tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu akciğer alveollerindeki etkin kan değişimini engeller. Bunun sonucunda oksijen desatürasyonuna ve karbondiyoksit düzeylerinin artmasına neden olur. Apne esnasında ortaya çıkan hipoksemi ve karbondiyoksit retansiyonu ise kemorefleks döngüsünü tetikleyerek sempatik aktivasyona ve vazokonstriksiyona neden olur (17).

Kollabe olmuş üst solunum yoluna karşı inspirasyon çabası (Mueller manevrası) OUAS'ın ana bulgularındandır ve -80 cm H₂O'ya ulaşan negatif intratorasik basınç artışı ile sonuçlanır (18). Negatif intratorasik basınçtaki bu artış kalp dolununun

azalmasına ve kardiyak atımın azalmasına sebep olur (19, 20). Apne atağı boyunca sempatik aktivasyon giderek artar ve uyanıklık reaksiyonu ile apne sonlanır. Solunumun geri kazanılması ile birlikte kalp atım hacmi ve kan basıncı artar. Artmış olan bu sempatik aktivasyon gün içinde de devam ederek zaman içinde kalıcı değişikliklere neden olur. Kan basıncındaki artış ve apnenin sonlanması neticesinde sempatik aktivasyon da sona erer (17).

Apneler ile birlikte gelişen tekrarlayan arteriyel oksijen desatürasyonları gece içinde birçok defa devam eder ve artmış vasküler oksidatif strese neden olurlar (21, 22). OUAS'nin ciddiyetini ortaya koyan pek çok parametre içinde, yalnızca oksijen desatürasyon değerlerinin önemli ölçüde oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Hipoksemik hipoksi, anemik hipoksi, sirkulatuar hipoksi ve histotoksik hipoksi olmak üzere hipoksi genel olarak dört grupta sınıflandırılır. Çalışmamızda apne atakları esnasında gelişen hipoksi sırasında işitmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hipoksi ve iskemi işitme kaybına yol açan önemli faktörler olarak bilinmektedir. İn vitro ortamda rat kokleasında hipoksi ve iskemi oluşturularak yapılan çalışmada iç titrekle tüylü hücrelerde daha fazla olmak üzere titrekle tüylü hücre kaybı gösterilmiştir (3).

OUAS olan hastalarda odyometri ile işitmeyi değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (24). Ayrıca OUAS olan hastalar, işitsel beyin sapı cevabı ile de değerlendirilmiştir (25).

Çalışmamızda ratlarda apne atağı sonucu oluşan hipoksinin hemen sonrasında yapılan otoakustik emisyon ölçümü ile işitmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Embriyolojisi

Kulağın üç parçasından ilk olarak gelişimini iç kulak tamamlar. Rombensefalon'un her iki yanındaki ektodermden gelişir. Üçüncü haftanın sonunda, embriyo 2-4 mm'e ulaştığında, yüzeyel ektodermin kalınlaşması sonucu otik lamina ortaya çıkar. Lamina otikada derindeki hücrelerin gelişmesi sonucu bu yapı kısa bir sürede içe doğru çöker. Sonuçta nöral oluk ve iki tarafında akustiko-fasiyal tümsek ortaya çıkar. Bunların birleşmesi ile iç kulak taslağı yüzey epitelinden ayrılır ve bir vezikül halini alır (26). Otik vezikül oluşumu sırasında vezikülden ayrılan bir hücre grubu vezikül ile rombensefalon arasında statoakustik gangliyonu oluşturur. Dördüncü ve beşinci haftalarda bu gangliyon üst ve alt olarak ikiye ayrılır. Spiral ve vestibüler gangliyonları yapar. Bir taraf denge duygusu için utrikül ve duktus semisirkularise diğer taraf ise işitme duygusu için korti organının içine doğru ilerler. Embriyo 8 mm'ye ulaştığında vestibüler ve koklear taslaklar birbirinden ayrılır. Ventralde yer alan bölümden korti organı ve koklea gelişir. Dorsalde kalan bölümden ise utrikül, semisirküler kanallar, duktus endolenfatikus ve duktus utrikulosakkularis gelişir. Koklear kanal ise 6. haftada gelişmeye başlar. Kokleanın birinci turu 7. haftada oluşmuştur ve 8. haftanın sonunda 2,5 tur tamamlanır. Bu esnada koklea ile sakkülün geri kalan bölümü arasındaki bağlantı ductus reuniens halini alır. Daha sonra duktus koklearisin skala vestibüliye bakan bölümünde membrana vestibularis (Reissner membranı), skala timpaniye bakan bölümünde ise basiller membranı oluşur (26).

Korti organı bazal turdan apekse doğru olacak şekilde koklear kanalın duvarındaki hücrelerden gelişir. İç titreşim tüylü hücreler, dış titreşim tüylü hücreler, destek hücreleri ve Hensen hücreleri 22. haftada meydana çıkar. Akustikofasiyal ganglion, üst ve alt olarak ikiye ayrılır. Üstten n.vestibularisin superior dalı, alttan ise inferior dalı doğar. VIII. kranial sinirin alt kısmı kalınlaşıp koklear siniri oluşturur (26).

Koklear kanal 6. haftada otik vezikülün ventral bölümünden gelişirken, aynı zamanda dorsal bölümünden iç kulagın denge fonksiyonundan sorumlu kısımları gelişmeye başlar. Bu dönemde endolenfatik duktus, otokistin iç yüzeyinde ortaya çıkar. Altıncı haftada vestibüler parçada poşlar görülmeye başlar ve bunların periferik kısımlarından semisirküler kanallar meydana gelir. Yedinci haftada vestibüler parça

utrükül ve sakküle bölünür ve 8. haftada erişkin iç kulak çaplarına erişir. Vestibüler sistemdeki tüylü hücreler 9. haftada iyice şekillenir ve sinir uçları ile sinapslar yapar (26).

Semisirküler kanallar 6. haftada oluşmaya baslar. Yedinci haftada kanalların ampullalarında zar labirentteki epitelden krista ampullaris meydana gelir. Otolitler, maküladaki duysal epitel ile destek hücrelerinin ayrılması sonucunda 11. haftada oluşur. Makülalar 14. ile 16. haftalar arasında gelişir. Öncelikle otik vezikülün iç yanının kalınlaşması ile ortak maküla oluşur. Sonra maküla ikiye ayrılır. Üstteki parçadan utrikül, süperior ve horizontal kanalların makülaları ve alttaki parçadan ise sakkül ve posterior yarım daire kanalları oluşur. Membranöz labirentin oluştuğu otik vezikülün çevresi başlangıçta mezenşim ile sarılıdır. Mezenşim zaman içinde değişerek ilkin kıkırdak, daha sonra da kemik labirenti (otik kapsül) oluşturur. Zar labirent ile kemik labirent arasında perilenfatik aralık oluşur. Membranöz otik kapsül tam olarak geliştikten sonra, kemikleşmeye baslar. Otik kapsül altıncı ayın sonunda kemikleşmesini tamamlar. Modiolus, otik kapsülden bağımsız gelişir. Koklear kanalın iç ucu çevresindeki mezenşimden, kıkırdak modiolus gelişir ve etrafta oluşan otik kapsül kıkırdağı ile birleşir. Kemik spiral lamina ise 23. haftada bazal turdan gelişmeye baslar (26).

2.2. Kulak Anatomisi

Kulak dış, orta ve iç kulak olmak üzere başlıca üç ana kısımda incelenebilir:

2.2.1. Aurikula

Kulak kepçesi dışta cilt ve içte elastik kıkırdaktan oluşmaktadır. Deri, dış kulak yolu (DKY) kıkırdağı, kas ve bağlar vasıtasıyla kafatasına tutunmaktadır. Konkav olan dış yüzü ve konveks olan iç yüzü vardır. Dış yüzün en derin yeri olan konka, heliksin krusu ile kavum konka ve simba konka olmak üzere ikiye bölünür. Kavum konkayı alttan antitragus sınırlar. Antitragus ile tragus arasında insisura intertrajika bulunur. Konka arka ve üstten antiheliks ile sınırlanır (27, 28).

2.2.2. Dış Kulak Yolu

DKY, “S” şeklinde bir yapıya sahiptir. Tragustan kulak zarına kadar olan mesafede arkada 46 mm, önde 40 mm dir. Konka ile kulak zarı arasındaki mesafe ise ön-alt duvarda 31 mm, arka duvarda 25 mm dir. Aradaki fark timpanik zarın oblik yerleşmesinden kaynaklanmaktadır. DKY'nin kıkırdak parçası lateralde ve arkada, kemik kısım ise medialde ve önde bulunur. Çocuklarda kıkırdak bölüm, yetişkinde ise kemik bölüm daha uzundur. DKY'yi örten cilt kulak zarı ile devam eder. Kıkırdak bölümü örten deri kıl, yağ ve serumen bezleri içerir. Kemik kısımda bunlar yoktur, cilt doğrudan periosta yapışır. DKY'nin duyusunu esasen V. sinir sağlar. Bununla birlikte VII, IX ve X. sinirlerin de dal verdikleri kabul edilir. Kulak kepçesine dal veren arterlerden başka a. maksillaris interna'dan bazı dallar da DKY'ye gelir. Lenfatikleri kulak kepçesi ile aynıdır (27, 28).

Kulak zarı, DKY'nun mediyalinde yer alan ve orta kulak boşluğu ile DKY'yi ayıran bir perdedir. Vertikal uzunluğu 9–10 mm, horizontal uzunluğu ise 8–9 mm'dir. Dış yüzde DKY derisinin devamı olan kutanöz tabaka, iç yüzde mukozal tabaka ve arada fibröz tabakadan oluşur. Kulak zarı Gerlach halkası denen anulus fibrozus ile sulkus timpanikus içine tesbit edilmiştir. Anulus süperiorda tam değildir. Anterior ve posterior malleolar ligamanlarla devam eder. Kulak zarının bu ligamanların üstünde devam eden gevşek parçasına pars flaksida (Schrapnell zar), altındaki gergin kısmına da pars tensa adı verilir. Kulak zarının büyük kısmını pars tensa oluşturur ve ses dalgaları ile asıl titreşen kısımdır. Pars tensa'da bulunan fibröz tabaka, pars flaksida'da yoktur. Ancak Pars tensa, kan damarları bakımından fakirdir. Bu yüzden çevresel etkilere olan dayanıklılığı daha azdır. Pars flaksida'da zengin nöral innervasyon ve bir kapiller ağ bulunur. Pars tensa'nın orta kısmında, malleusun manibrium mallei parçası bulunur. Kulak zarının en çukur noktasına umbo denir (26, 29, 28).

Kulak zarı a. maxillaris interna'nın bir dalı olan a. aurikularis profundus dalı ile beslenir. Membranın laterali V. IX. ve X. kraniyal sinirler tarafından, mediyali ise VII. ve IX. kraniyal sinirler tarafından inerve olur.

2.2.3. Orta Kulak

Orta kulak temporal kemik içerisine sagital planda yerleşmiş bir boşluktur. Bu boşluk anterosuperiorda 15 mm, vertikal planda 15 mm'dir. Transvers planda ise; epitimpanum da 6 mm, umbo seviyesinde 2 mm, hipotimpanumda ise 4 mm'dir. Orta kulak tabanını juguler bulbus ve stiloid proçes oluşturur. Posterior duvarını, piramidal eminens, kordal eminens ve stiloid eminens oluşturur. Anterior duvarını, karotis kanalının petröz bölümü, östaki tüpünün ağızı ve tensör timpani kası yapar. Orta kulağın lateral duvarını, timpanik membran ve skuamöz kemiğın skutum parçası oluşturur. Orta kulak süperior duvarını tegmen timpani yapar. Orta kulaktaki önemli yapılar: Üç adet kemikçik (malleus, inkus, stapes), m. tensör timpani ve m. stapedius kasları ve fasiyal sinirin timpanik segmentidir (28).

Malleus orta kulaktaki kemikçiklerin en büyüğüdür. Malleus baş, boyun ve üç çıkıntıdan oluşur. Malleusun üç tane asıcı ligamenti bulunur: Anterior, lateral ve süperior malleolar ligament. İnkus, gövde ve iki koldan oluşur. İnkusun gövdesi malleus ile uzun kolu ise stapes ile eklem yapar. Mediyal ve lateral inkudomalleolar ligamanlar inkus gövdesi ile malleus başını birbirine bağlar. Vücuttaki en küçük kemik olan stapes: Baş, boyun, iki bacak ve tabandan oluşur. Stapes tabanı ligamentum annulare aracılığın ile oval pencereye yapışır. Malleusa tutunan tensör timpani kası kasıldığın zaman manibriumu ie ve arkaya çekerek kulak zarını tesbit eder. Stapes kas tendonu piramidal eminensden çıkar ve stapesin boynuna ya da başına yapışır. Fasiyal sinir tarafından innerve edilen stapes kası kasıldığında yüksek şiddetteki seslerin iç kulağın iletilmesini engelleyerek koruyucu mekanizmaya yardımcı olur (29).

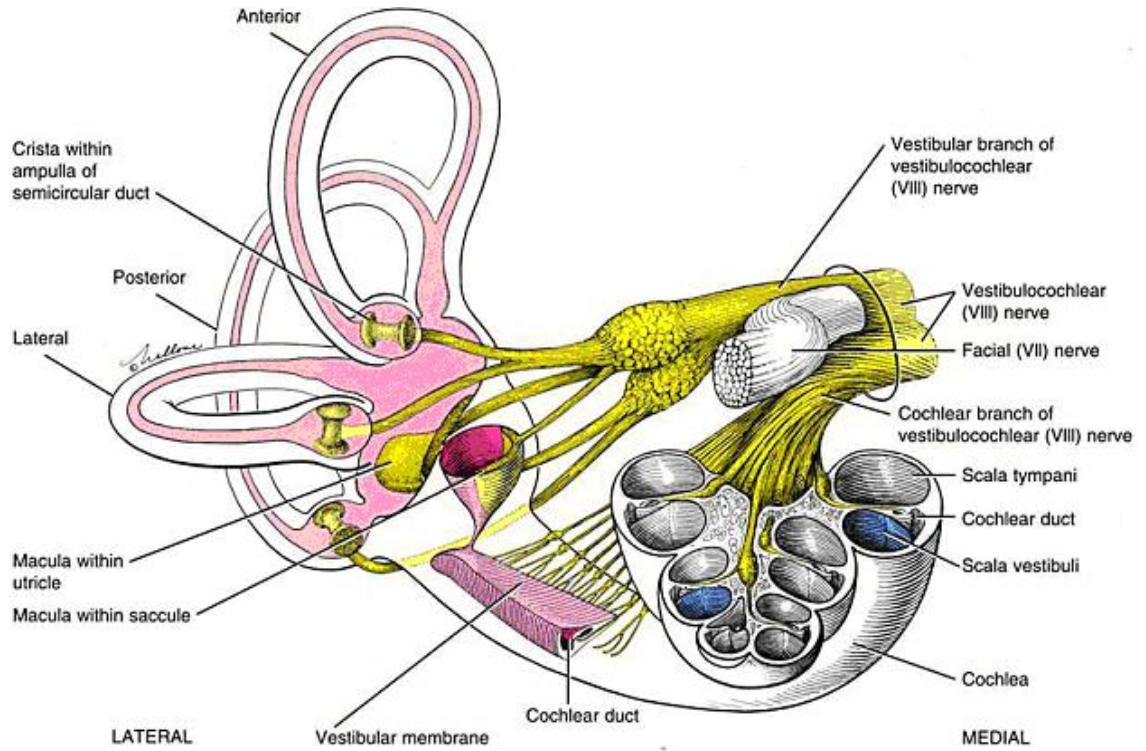
Östaki tüpü, orta kulak ile nazofarenksi birbirine bağlayan ve nazofarenkse doğru anteroinferomediyale seyir gösteren, huni şeklinde bir yapıdır. Orta kulak tarafında kalan 1/3'lük kısmı kemik, nazofarenks tarafındaki 2/3'lük kısmı ise kıkırdaktan oluşur. Östaki tüpünün fonksiyonlarından, m. tensör veli palatini, m. levator veli palatini ve m.salpingopharyngeus kasları sorumludur (29).

Orta kulağın besleyen arterler hem internal hem de eksternal karotid arterden dallar alır. Kulak zarı, malleus, inkus ve orta kulağın ön kısmı a. maxilaris intena'nın dalı olan a. Tympanica anterior tarafından, arka kısmına ve mastoid hava hücreleri ise a. auricularis posterior'un dalı olan a.stylomastoidea tarafından beslenir. İnternal karotid arterin dalı olan a. caroticotympanica orta kulak ön duvarın kanlanmasını sağlar. A. meningia media'dan ayrılan a. petrosus superficialis ise fasiyal sinirin ve genikülat

ganglionun kanlanması sağlar. Venöz drenajı; bulbus jugulare, sinüs lateralis, plexus pterygoideus, sinus petrosus superior ve v. meningeal media ile sağlanır. Orta kulağın sempatik ve duyu sinirleri n. glossofaringeus'un dalı n. tympanicus (Jacobson siniri) ve n. caroticotympanicus'tur. Lenfatik damarları, retrofarengeal ve parotis içindeki lenf nodlarıdır (30, 31).

2.2.4. İç Kulak

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu ve temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiş kısımdır. İçerisinde işitme ve denge organlarını barındırır. Yuvarlak ve oval pencere yoluyla orta kulak ile bağlantı kurar. Koklear ve vestibüler akuaduktuslar yoluyla da kafa içi ile bağlantılıdır. Kemik ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur (26, 32) (Şekil 1).



Şekil 1: İç kulak yapıları

Otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu kemik labirenti oluşturur. Zar labirent ile aralarında perilenf adı verilen sıvı bulunur (33, 34).

Kemik labirent vestibulum, kemik semisirküler kanallar, koklea, aquaduktus vestibuli ve aquaduktus koklea olmak üzere 5 kısımdan oluşur.

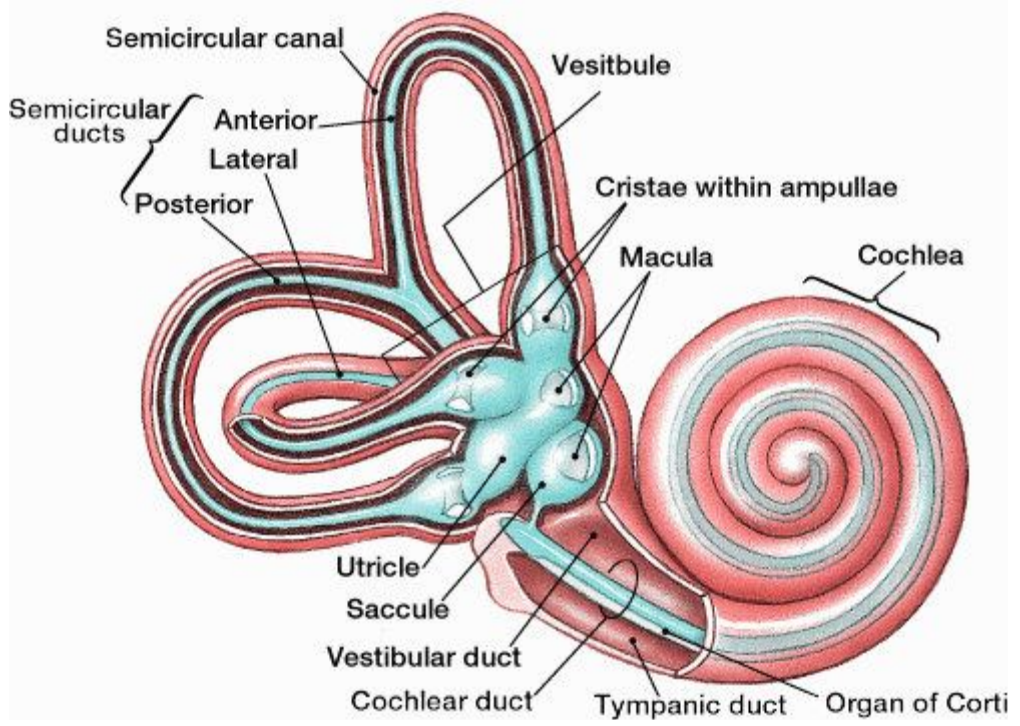
Vestibulum yaklaşık 4 mm çapında ovoid bir kavitedir. Lateral duvarı yuvarlak ve oval pencere vasıtasıyla timpanik kaviteye; ön duvar kokleaya komşudur. Üst ve arka duvar da semisirküler kanallar ile birleşir. Mediyal duvarda ise ön altta sakkülün yerleştiği sferik reses, arka üstte ise utrikülün yerleştiği eliptik reses bulunur (33, 35). Superior, posterior ve lateral olarak adlandırılan üç adet kemik semisirküler kanal uzayın üç ayrı düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadardır ve hepsi vestibüle açılır (33, 35).

Koklea iç kulağın ön bölümünde yer alan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. Modiolus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea'dan oluşur. Kokleanın eksenini oluşturan modiolusun içindeki ince kanallardan koklear damar ve VIII. kraniyal sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthal kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde korti ganglionu bulunur. Kanalis spiralis koklea, modiolusun etrafını iki buçuk defa spiral olarak dönen kemik bir yoldur. Bu yol, vestibülün ön alt kısmından başlar ve kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır. Lamina spiralis ossea, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziler membran denen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalis spiralis kokleayı ikiye böler. Vestibüle açılan üst parçaya skala vestibuli denir. Fenestra koklea vasıtasıyla kavum timpaniye açılan alt parçaya skala timpani denir. Bu iki skala kokleanın tepesinde helikotrema denilen delikle birleşir. Lamina spiralis ossea'nın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasında yerleşen baziller membranının üzerinde, korti organı adı verilen işitme organı bulunur (33, 35).

Aquaduktus vestibuli, vestibülün mediyal duvarından başlayıp petröz kemikte yer alan fossa subarkuata denilen çukurda sonlanır. Bu kanalın içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus mevcuttur (33, 35, 36).

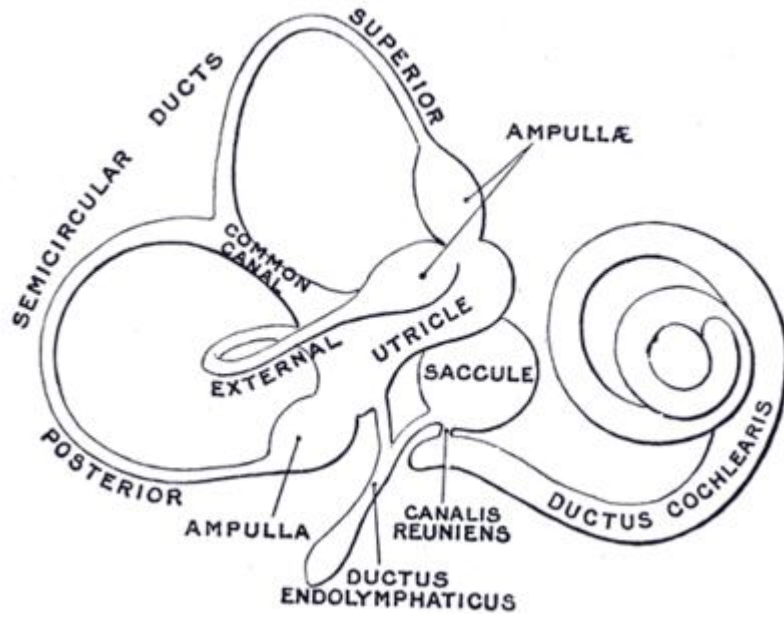
Aquaduktus koklea kemik kanaldır ve skala timpaniden başlayıp petroz kemik alt yüzündeki subaraknoid boşluğa açılır. Bu kanal içinde duktus perilenfatikus ve v. kanalikuli koklea vardır (33, 35, 36).

Zar labirent kemik labirentin içinde yer alır ve aynı şekli alır. Ancak zar labirent kemik labirentin 1/3 kısmını doldurur (Şekil 2). Zar labirent utrikül, sakkül, duktus semisirkularis, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus koklearis ve korti organı olmak üzere 7 kısımdan oluşur.



Şekil 2: Kemik ve membranöz labirent

Utrikül, vestibülün mediyal duvarındaki eliptik reseste bulunur. Makula utrikuli adı verilen kısımda denge hücreleri bulunur. Utrikülde duktus semisirkularis'lerin açıldığı beş ve duktus utrikulosakkularis'in açıldığı bir adet delik bulunur (33, 35). (Şekil 3)



Şekil 3: Membranöz Labirent

Sakkül, vestibulumun mediyal duvarındaki sferikal resseste bulunur. Sakkülün makula sakkuli adı verilen kısmında denge hücreleri vardır (35, 33).

Duktus semisirkularisler kemik yarım daire kanallarının içinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5'ini doldururlar. Geri kalan 4/5'lik kısım perilenf ile doludur. Membranöz kanallarda yer alan ampullaların içinde krista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde duyu epiteli mevcuttur. Bu bölgelerden n. ampullaris anterior, n. ampullaris posterior ve n. ampullaris lateralis başlar. Üç n. ampullaris daha sonra n. utrikularis ve n. sakkularis ile birleşerek n. vestibularis'i oluşturur (33, 35).

Duktus endolenfatikus duktus utrikulosakkularis'ten doğar. Aquaduktus vestibuli içinde ilerler. Fossa subarkuata'daki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte sonlanır. Duktus perilenfatikus aquaduktus koklea içinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. Duktus koklearis iki ucu kapalı bir boru şeklindedir. Tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir (33, 35).

İç kulağın damarlarından labirentin arter, genellikle A. cerebelli anterior inferior'dan ayrılır ve labirenti kanlandırır. Labirentin arter, basiller arterden hatta direk vertebral arterden de çıkabilir. İç kulak kanalına VIII. kranial sinirle birlikte girer. Sonra a. vestibularis anterior ve a. cochlearis communis adında vestibülü ve kokleayı besleyecek iki ana dala ayrılır (37, 38, 39)

Koklear arter apekse doğru devam ederken spiral modiolar arter adını alır. Bu bir end arterdir ve obstrüksiyonları sağırlığa yol açabilmesinden dolayı önemlidir (37).

İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden venlerin birleşmesi ile oluşan v. labirentika ile olur. Bu da sinüs petrosus superior ve inferior, sinüs transversus ve v. jugularis interna'ya dökülür. Endolenf ve perilenf lenfatik sistem olarak kabul edilirler ve beyin omurilik sıvısına (BOS) dökülürler (35, 40)

İç kulak sinirsel yapısı: Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalında bulunan spiral ganglionu oluşturur. İki tip sinir hücresi vardır. Myelinli olan tip 1 nöronlar %95'ini oluşturur ve iç saçlı hücrelere dağılırlar. Myelinsiz olan tip 2 nöronlar ise toplamın %5'ini oluştururlar ve dış saçlı hücrelere dağılırlar. Sinir lifleri myelin tabakalarını kaybettikleri yer olan habenula perforata aracılığı ile kemik spiral laminadan korti organına geçerler. Dış saç hücreleri için olan lifler spiral ve baziller membran boyunca kortinin tüneline geçerler. Terminal dallar spiral liflerden kaynaklanır ve dış saç hücrelerinin çoğunu inerve ederler. İç saç hücreleri ise çok sayıda tip 1 lifler ile inerve edilirler. Sinir sonlanmalarının tümü kadeh şeklinde ve vezikülsüzdür (41).

2.2.5. Santral İşitme Yolları

Superior vestibüler sinir, sakküler sinir, inferior vestibüler sinir ve koklear sinir olmak üzere 8. kranial sinir bir kaç daldan oluşur. Bu dallar otik kapsülü farklı kanallardan iç kulak yoluna girerler ve buradan n. facialis ve n. intermedius ile birlikte seyrederek (26).

Koklear çekirdekler bütün işitme sinir lifleri için ilk konaktır ve çekirdekler pontomedüller kavşakta simetrik olarak bulunurlar.

Superior olivary kompleks, ponsun alt kısmında yerleşmiştir. Lateral lemniskus en önemli çıkan yoldur. Beyin sapının yan tarafında bulunur. Superior olivary kompleksi inferior kollikulusa koklear çekirdekler bağlar. Inferior kollikulus ise iki taraflıdır ve mezensefalonda yerleşmiştir. Çıkan işitme lifleri için önemli bir konağı

oluşturur ve akustik bilgileri hazırlar. Alt beyin sapından gelen iletileri üst kısımdaki mediyal genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. Mediyal genikulat cisim talamusta yerleşmiştir. Inferior kollikulus ile işitme korteksi arasında bir ara istasyondur. İşitme korteksi primer işitme korteksi ve ilgili alanlar olmak üzere iki kısma ayrılır. Primer işitme korteksi temporal lobda 41–42 olarak numaralandırılmıştır (26).

2.3. İşitme Fizyolojisi

2.3.1.Ses Dalgalarının Özellikleri

Ses enerjisi yayıldığı ortam moleküllerinin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olan bir titreşimdir. Ses dalgaları hızı, katı ortamlarda hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde, 20°C derece hava tabakasında, sesin hızı 344 m/sn olarak tesbit edilmiştir. Sıvı ortamlarda havaya göre 4 kat daha hızlı yayılır (1437 m/sn). Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sn olarak tesbit edilmiştir. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin tonu, frekansı ya da perdesi denir. Sesin frekansı Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16–20000 Hz aralığındaki sesleri duyar. Sesin şiddet birimi desibel (dB) ile ifade edilir. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına karşı gösterdiği dirence empedans ya da akustik direnç denilmektedir. Akustik direnç, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları bir ortamdan diğerine geçerken, her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise iletilen enerji miktarı da o kadar fazla olur (26).

2.3.2.İşitme

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak tanımlanır. İşitme sistemi olarak adlandırılan geniş bir bölgeyi ilgilendirir. İşitme merkezi dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları tarafından oluşturulur. İşitme birbirini takip eden bir kaç fazda gerçekleşir.

2.3.2.1. İletim Fazı:

İşitmenin gerçekleşebilmesi için ilkin ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığı ile korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik durum sesin kendi enerjisi ile sağlanır. Aurikula ses dalgalarını toplar, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinden sorumludur (43).

Sesin atmosferden korti organına kadarki iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici etkisi vardır. Ancak aurikula, dış kulak yolu ve orta kulağın şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarptığında yansır veya az miktarda da olsa kırılır. Ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında dalgaların basıncı artar, diğer taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu, sesin iki kulağa ulaşma zamanı arasında 0,6 m/sn'lik bir fark oluşturur, böylece sesin geliş yönünü ayırt edebiliriz. Orta kulak, sesin timpanik membrandan iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Ses dalgaları iç kulağa geçerken yani ses, gaz ortamından sıvı ortama geçerken yaklaşık 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak, ses dalgalarındaki enerji azalmasını engellemek için empedans (direnç) denkleştirme görevi üstlenir (43, 44).

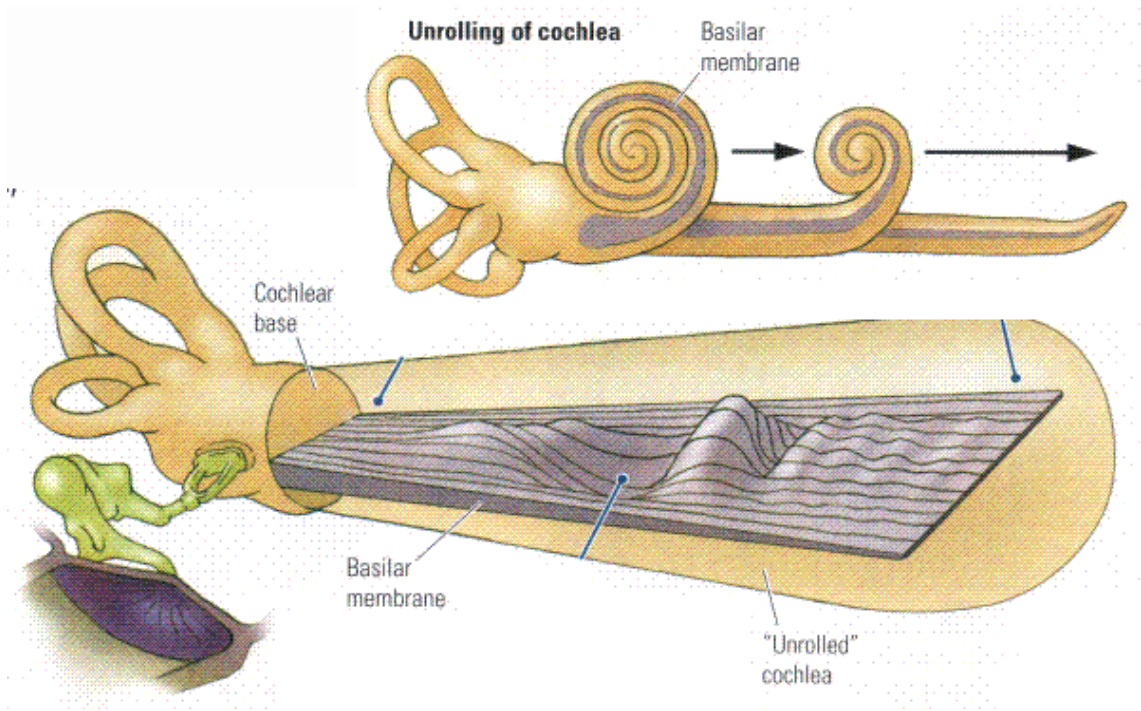
Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç şekilde olmaktadır.

1. Timpanik membranın işitmede rol oynayan pars tensa kısmı, kemik anulus içine sıkıca yerleşmiştir ayrıca manubrium malleiye kuvvetli bir şekilde tutunmuştur. Kulak zarı kemiğe güçlü bir şekilde tutunduğu için anulusta titreşemez, orta kısımda titreşir ve titreşim enerjisi manubrium mallei'de toplanır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar.
2. Orta kulaktaki kemikçikler ise bir kaldıraç gibi etki eder. Manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıracın kollarını, malleus başı da destek noktasını meydana getirir. Ses dalgası ulaştığında inkudo-malleolar kompleks tek bir ünite gibi hareket eder. Bu şekilde ses enerjisi inkudo-malleolar kompleks vasıtasıyla stapesin başına 1.3 kat güçlenerek ulaşmış olur.
3. Timpanik membran ve stapes tabanındaki titreşim alanları arasındaki oran yaklaşık 18/1'dir. Timpanik membranın en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünüldüğünde efektif oran 14/1dir. Ses 14 kat güçlenerek iç kulağa geçer (26, 43, 44, 45).

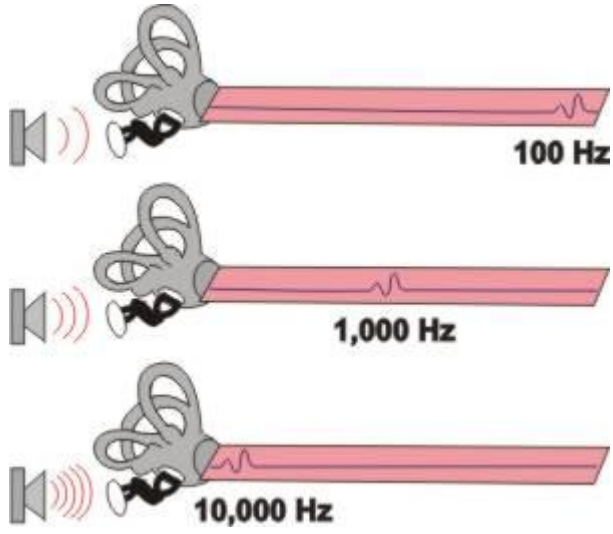
2.3.2.2. Dönüşüm Fazı

İç kulakta frekansların periferik değerlendirilmesi yapılır ve korti organında ses enerjisi sinir enerjisi haline dönüştürülür (44).

Bekesy 1960 yılında kobaylarda stroboskopik aydınlatma yöntemiyle ses dalgalarının baziller membranda oluşturduğu değişiklikleri araştırdı. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi sonucu perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler oluşur. Titreşimler bazal turdan başlayıp apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga “travelling wave” adını vermiştir (Şekil 4). Bazal membran bazal turda gergin ve dar (0.12 mm), apikal turda daha geniş (0,5 mm) ancak gerginliği daha azdır. Bu farklılık neticesinde ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile iletilmiş olur. Bekesy ayrıca baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığını ortaya koymuştur. Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Bazal turdaki bazal membran amplitüdü genellikle yüksek frekanslı seslerde, apikal turdaki bazal membran amplitüdü ise alçak frekanslarda en yüksektir. (Şekil 5)



Şekil 4: İlerleyen Dalga Modeli



Şekil 5 : Kokleanın farklı bölgelerinde frekans amplitütleri

Kokleada yaklaşık olarak 3500 iç saçlı hücre (İSH) ve 13000 dış saçlı hücre (DSH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, sinir enerjisine dönüşümünde görev alırlar. DSH'nin en uzun stereosilyası tektoriyal membranın alt yüzüne bağlanır. Diğer silyalar ve iç saçlı hücre stereosilyasının tektoriyal membran alt yüzüne bağlı olmadığı düşünülmektedir. Bazal membranda oluşan yer değişimi, tektoriyal membran ve retiküler lamina arasındaki DSH'lerini bükerek harekete geçirir. Tektoriyal membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İSH'leri hareketlendirir. Bu şekilde İSH hız, DSH yer değiştirme algılayıcısı olarak çalışır. Her bir saçlı hücrenin titreşim amplitüdünün en fazla olduğu belirli bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitüdüleri için de geçerlidir (40, 43, 44).

Kokleada 3 farklı elektrik potansiyeli vardır.

1. Endokoklear potansiyel: Stria vaskularis oluşturur (40). Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, endokoklear potansiyelin varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır.

2. Koklear mikrofonik: Büyük ölçüde DSH'ler ve bu hücrelerin meydana getirdiği K iyonu akımına bağlıdır. Ses uyarımları ve baziller membran hareketleri ile direkt ilişkilidir. DSH harabiyetinde kaybolur.

3. Sumasyon potansiyeli: İç saçlı hücre içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Ses uyarısına, frekansına ve şiddetine göre değişir (26, 44).

2.3.2.3. Sinir Şifresi Fazı:

İç ve dış saçlı hücrelerin oluşturduğu elektriksel akım, hücrelerle ilişkili sinir liflerini uyarır. Böylece sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur (26, 44).

İnsanlarda işitme siniri 30000 liften oluşmaktadır. Bu liflerin %90-95'i miyelinli, bipolar ve İSH'de son bulan tip I nöron şeklindedir. Diğer taraftan %5-10'u miyelinsiz, unipolar ve DSH'de son bulan tip II nöron şeklindedir. Her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır (40, 42).

2.3.2.4 Algı ve Birleştirme Fazı :

Ayrı ayrı gelen bu sinir iletimleri, işitme merkezinde toplanır ve çözülür. Bu şekilde sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir (46).

Spiral gangliyonda bulunan sinir hücrelerinin aksonları n. koklearis adını alıp ponstaki koklear nukleuslara gider. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olarak iki gruba ayrılmıştır. Düşük frekanslı sesler sonucu meydana gelen uyarılar ventral nukleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarılar ise dorsal nukleusta sonlanır. Bu liflerin birçoğu beyin sapının diğer tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan da lateral lemniskus ve inferior kollikulus'a ulaşırlar. Inferior kollikulustan ayrılan lifler mediyal genikulat nukleus vasıtası ile temporal lobda Sylvian fissürüne yerleşmiş olan işitme merkezine gelirler (42, 44).

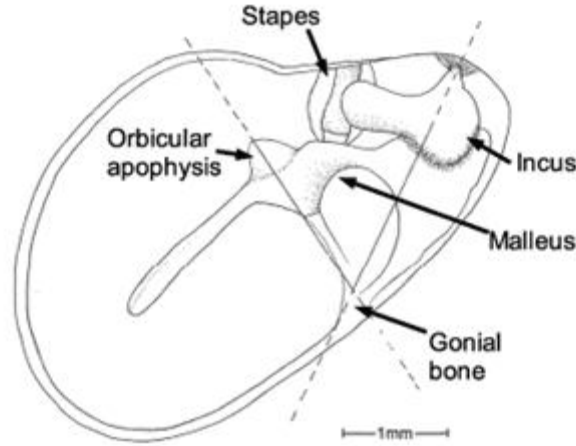
2.4. Sıçan Kulağı Anatomisi

Sıçan orta kulağı insandaki tüm anatomik yapıları içerir. Ancak, sıçandaki kemikçikler insandakilere göre daha küçük olup yaklaşık olarak çeyrek boydadır (46). Sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer tarafından (1978) tanımlanmıştır.

Bu dizaynın iki farklı özelliği vardır:

1) Malleus, gonial bone kısmında timpanik anulusa yapışıktır.

2) Malleus başının üstünde orbiküler apofiz olarak isimlendirilen geniş bir kütle vardır.



Şekil 6 : Sıçan orta kulağı. Lateralden, timpanik membran kaldırılmış halde. Sıçan ve diğer mikrotipler, şekilde gösterildiği gibi, iki adet rotasyon aksına sahiptir.

İnsanlarda, kulak zarı yaklaşık 66 mm^2 'lik alanı sahiptir. Ancak sıçanlarda yalnızca 11 mm^2 'dir (47). Pars tensa ve pars flaksidanın rölatif boyutları da oldukça farklıdır. İnsanlar da timpanik membran, total büyüklüğüne oranla çok küçük bir pars flaksidaya sahip iken, sıçanlar da pars flaksida zarın tamamının 1/4 ila 1/3'ünü oluşturmaktadır.

Sıçan orta kulağının genellikle kapalı olan, horizontale yakın östaki tüpü (ÖT) vardır. ÖT mukozası, büyük çoğunlukta goblet hücreleri, daha az miktarda da muköz glandlar içerir (48). Sıçanlarda östaki açılma basıncı insanlardakine benzer (49).

Sıçan orta kulağı temporal kemik içinde yerleşmiş ve iyi bir şekilde korunmuştur. Ancak timpanik membran muayenesi sıradan bir otomikroskop ile kolayca yapılabilir. Sıçan orta kulağının üç boyutlu yapısına bakıldığında insaninkine benzer. Bunların birlikte mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur (50, 51). Timpanik membran, lateral duvarın büyük kısmını oluşturur. Mediyal duvarda promontoryum, yuvarlak pencere, stapes ile birlikte oval pencere ve ÖT'nin timpanik ağzı bulunmaktadır. Silyalı ve sekretuar iki kanal dışında timpanik kavite, basit, skuamöz-küboidal, silyasız epitel ile döşelidir.

Fleischer'a (1978) göre, mikrotip kulakta, malleusun timpanik anulusa belirgin fiksasyonu olmasına rağmen kompleks halde rotasyon yapabilir. Bu ilişki ve inkus kısa kolunun bağlantısı insanlardakine benzer rotasyonel aks meydana getirir. Sıçanlar ile insanlar arasındaki bir fark da, sıçanlarda manubriumun, rotasyon aksına paralele yakın yerleşmesidir. Fleischer (1978), genişletilmiş model üzerinde yaptığı araştırmalarda orbiküler apofizin oluşturduğu ek kitlenin, malleus-inkus kompleksinin yerini değiştirdiğini bulmuştur. Bu da yüksek frekanslarda malleusun transvers bölümü doğrultusunda ikinci bir rotasyon aksı meydana getirmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda mikrotip kulakların iki tane rotasyon aksı olduğu ve malleusun iki adet net olarak tanımlanmış vibrasyon modu olduğu sonucuna varmıştır.

Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla mediyal duvarının büyük bölümünü oluşturur. Kokleanın dönüş sayısı $2^{1/4}$ veya $2^{1/2}$ olarak belirlenmiştir. Koklear kanalın uzunluğu ise 12,16 mm'dir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir (50).

2.5. Otoakustik Emisyonlar

Kemp'in 1978'de otoakustik emisyonları tanımlamasından beri (2), Kulak Burun Boğaz bilim dalında yeni bir dönem açıldı. Bazı araştırmacılara göre gelecekteki otoloji dalının tanıdığı en önemli silahlarından biri, kimilerine göre ise bir süre uğraşlardan sonra tarihte yerini alacak, ancak kısıtlı bir bölümde kullanılacak ayırntı idi. Kısaca dış tüylü hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyarı olmakta ve bu uyarı sırası ile stapes tabanına, kemikçiklere ve zar yolu ile dış kulak yoluna iletilmekte, buradan da kayıt edilebilmektedir(52, 53, 54).

Herhangi bir ses uyarını, kokleadaki sıvıların, korti organının ve bunları tamamlayan komşu oluşumların meydana getirdiği sistemin hidrodinamiklerine bağlı olarak, korti organında bir harekete yol açar. Korti organının titreşimi, hücrelerin tüysü uzantılarındaki bükülmeler neticesinde, mekano-elektriksel transdüksiyon adıyla bilinen bir işlem sonucu dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücreler içinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımına yol açar. İç tüylü hücrelerin reseptör potansiyeli, hücre içinden işitme siniri liflerine nörotransmitter madde salınımı kontrol eder. Dış tüylü hücrelerde hareketli bir sistem bulunur ve reseptör akımı ile senkron olarak hareket ederler (1983'te Flock dış tüylü hücrelerde kasılabilmeye olanak sağlayan yapılar olan aktin ve miyosini bulmuştur) (55). Ürettikleri titreşimin şiddeti korti organının

vibrasyonunu arttırır ve koklea içinde, ilave bir ses kaynağı gibi davranır (koklear amplifikasyon) (56). Böyle bir güç oluşturan işlem genel olarak elektromekanik transdüksiyon veya kokleaya özel aktif süreç şeklinde isimlendirilir. Kolaylık olması açısından dış tüylü hücrelerin ve korti organının vibrasyonunu içeren sistem motor sistem; iç tüylü hücreleri ve primer afferent işleme siniri nöronlarını içeren sistem ise duyuşal sistem olarak isimlendirilir. Kokleanın lezyonları bu ayırımı göre motor, duyuşal ya da mikst olarak sınıflandırılabilir. Kokleadan kaynaklanan “otoakustik emisyon”lar dış tüylü hücrelerin fonksiyonuna bağılı olarak oluşurlar ve böylece kokleanın sadece motor fonksiyonunu yansıtır.

Dış tüylü hücreler tektoriyal membranın direkt etkisi ile iç tüylü hücreler ise sıvı hareketi ile daha çok uyarılırlar. Bu durum iç ve dış tüylü hücreler arası sensiviteyi açıklar. Akustik travmalar da dış tüylü hücreler daha çabuk ve sık etkilenirler.

Otoakustik emisyonların en sık kullanılan sınıflaması uyarılara göre (57). Bilinen herhangi bir uyarı olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlara spontan otoakustik emisyon (spontan-SOAE) denir. Emisyonları kayıt için başka bir yol ise uyarı göndermektir. Bu şekilde kayıt edilenlere ise uyarılmış otoakustik emisyonlar (evoked-EOAE) denir.

EOAE’ler uyarının tipine göre üçe ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt edilenler geçici uyarılmış akustik emisyonlar (transient evoked- TEOAE), tek bir saf ses uyarı sonrası kayıt edilen stimulus frekans emisyonları (SFOAE), genellikle iki saf ses ile elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (distorsion ürünü-DPOAE) olarak adlandırılırlar. Yaş ile insidansı ve amplitüdüleri değışmektedir (58, 59).

Genel olarak normal işleme seviyelerinde TEOAE’nin de normal olması beklenir (54). Ancak rekürren sekretuar otitis media öyküsü olan normal işleme seviyesine sahip çocuklarda TEOAE düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (60, 61). Orta kulaktaki fonksiyon bozuklukları koklear emisyonların mikrofonlarda kayıt edilinceye kadar katettiğı yolları olumsuz etkileyerek otoakustik emisyonların kaydına engel olur. Hiromi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta kulak izotonik sıvıyla doldurulunca uyarılmış otoakustik emisyonların tümünün kaybolduğı ancak bunun reversibil olduğı bulunmuştur. Ayrıca timpanik membranın küçük perforasyonlarında uyarılmış otoakustik emisyonlarda önemli düşüş olduğı, perforasyon büyüdükçe düşüşün arttığı görülmüştür. Bu düşüşün DPOAE’de daha az olduğı ve perforasyonun kapanmasından sonra tüm uyarılmış otoakustik emisyonların yeniden ortaya çıktığı görülmüştür.

Perfore kulaklardaki ölçümler için DPOAE'nin kullanılmasının daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır (62, 63, 64).

MR görüntülemesi esnasında oluşan 122 ila 131 dB'lik gürültü ile TEOAE seviyelerinde düşme tespit edilmiştir (65). Ayrıca böbrek taşlarını kırmak amacıyla uygulanan ekstrakorporeal şok dalgalarının TEOAE aktivitesinde azalmaya neden olduğu görülmüştür (66). Başka bir çalışma hiperlipoproteinemi veya diabetes mellitusun dış titretilen tüylü hücreleri etkileyebileceğini normal işitmesi olan hastalarda gerçekleştirilen DPOAE ve TEOAE ile göstermiştir (67).

Mitokondriyal miyopati subklinik olarak koklear fonksiyonları etkilemektedir. Bu şekilde normal işitme eşikleri olan ancak TEOAE alınamayan hastalar da gösterilmiştir (68). Günümüzde en çok kullanılan teknoloji haline gelen mobil telefonlardan kaynaklanan elektromagnetik alana kronik maruziyetin işitme üzerine etkisi olmadığı DPOAE ile gösterilmiştir (69, 70). Karşı kulağa verilen akustik uyarıların (dar band beyaz gürültünün) diğer kulaktaki tüm otoakustik emisyonları baskıladığını ve bunun nedeninin mediyal olivo koklear sistemin aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (71, 72, 73, 74).

Otoakustik emisyonun kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken önemli nokta sessizliktir. Bu erişkin hastalar için problem olmasa da bazen yenidoğan ve süt çocuklarında sorunlar yaşatmaktadır.

2.5.1. Spontan Otoakustik Emisyon

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) herhangi bir uyarı olmadan dış kulak yolundan kayıt edilen dar bantlı düşük intensiteli akustik sinyallerdir. Normal işitmesi olan tüm popülasyonun %40-70'inde bulunurlar (54, 57, 75).

Amplitüdüleri normal bireylerde 3-20 dB arasındadır ve yaşla birlikte prevalansları ve amplitüdüleri azalmaktadır (57, 58, 59). SOAE'lar uyarılmış emisyonlara oranla daha duyarlıdır. Bu nedenle ototoksik ilaçlarla ve çevre gürültüsü ile prevalans ve amplitüdüleri azalabilir. Bir kişide SOAE mevcut ise işitmesinin normale yakın olduğunu söyleyebiliriz. Ancak mevcut olmaması işitmenin olmadığı anlamına gelmez.

Önceleri SOAE ve tinnitus arasında büyük bir ilgi olduğu zannediliyordu. Penner 1990'da tinnituslu hastaların %4'ünde SOAE saptamıştır (76). Kayıt edilen

frekanslardaki farklar nedeniyle oranın düşük olduğu ileri sürülmüştür (Genellikle tinnitus 4000 Hz üstünde iken SOAE 4000 Hz'de “-” gözlenir).

SOAE'lere genelde 800-2500 Hz'de rastlanır (1000-2000 en sık). Bununla birlikte Ruggero, Rich ve Freyman 1983 de 7529 Hz'de SOAEs kayıt etmişlerdir (77).

SOAE'ların en sık kayıtları 10 dB ses basınç düzeyinin (SPL) altıdır, amplitüdüleri çok değişkendir ve bu özellikleri nedeniyle klinik kullanımları çok faydalı değildir (78, 79, 80).

SOAE'ler diüurnal ritm göstermektedir. Sabahtan akşama kadar ortalama frekans azalması 3 Hz'i bulur. Ölçümlerdeki bu diüurnal ritm, vücut ısısının sabah en düşük olması ve akşama doğru 1°C artması ile vücuttaki hormonal değişimlere bağlanabilir. SOAE frekansı menstruasyon öncesinde en az iken, ovulasyon sonrasında en fazla hale gelirler. BOS basıncının arttığı yatar pozisyonda SOAE frekansının, dik oturur pozisyondakine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. BOS basıncı, koklear akuadukt kanalıyla kokleadaki perilenfatik basıncı etkiler. Basıncıdaki bu değişiklik, SOAE'lerin frekansını etkileyen önemli bir faktördür (81).

EOAE'lerin üç tipi mevcuttur.

- a) SFOAE (Stimulus frekansı OAE)
- b) TEOAE (Geçici uyarılmış OAE)
- c) DPOAE (Distorsiyon ürünü OAE)

2.5.2. Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar

Pür ton uyarılar verilererek koklea uyarılır ve cevaplar alınır. Cevaplar uyarının sürekli verildiği esnada alınırlar. Bundan dolayı elde edilen cevabı uyarandan ayırmak için özel düzenekler gerekir (82). Klinik uygulamalarına geçilememesinin en önemli nedenleri teknik zorluklar ve ayrıntılardır.

2.5.3. Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar

Kısa 'klik' gibi akustik uyarılarla elde edilir. Kısa akustik uyarılar sonrası, zaman averajlama yöntemini kullanarak kayda geçmektedir. Uyarının özelliği geçici olmasıdır. Ölçüm için çoğunlukla 80 dB SPL şiddetinde bir ses kaynağı ve 260 adet

uyarı kullanılır. TEOAE'lerin zayıf olması (30 dB'in altında) ve uyarı şiddetindeki artışla nonlineer olarak oluşması nedeniyle, sinyallerin değerlendirilmesinde nonlineer metod için yazılımlar kullanılır. Uyarılara göre oluşan cevaplar gecikerek ortaya çıktığı için, 20 milisaniyelik kayıt aralığının ilk 2 milisaniyesi sıfırlanarak çizdirilir. TEOAE'lar tüm kokleayı uyaran ve geniş band sinyale cevap olarak meydana geldikleri için, frekanslar hakkında DPOAE'ler kadar spesifik bilgi verememektedir. TEOAE'ler işitmesi normal olan kişilerin % 98-100'ünde vardır. İşitme kaybı 25-30 dB'i geçtiği zaman saptanamaz (81, 83).

Yaşlanma neticesinde TEOAE cevabı istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmektedir. TEOAE, 60 yaşın üzerinde olan kişilerin yaklaşık % 35'inde saptanabilir (81, 84). Bu azalma, yalnızca yaşa bağlı değil, ayrıca kişilerin işitme düzeyleri ile de ilgilidir.

0-10 dB kayıpta TEOAEs % 100

10-20 dB kayıpta TEOAEs % 99

20-30 dB kayıpta TEOAEs % 11

30-35 dB kayıpta TEOAEs % 8

40 dB üstünde % 0 saptanır (85).

Ayrıca 3500 Hz'den sonra emisyonun elde edilmesi azalmaya başlar. Dış saçlı hücre fonksiyonlarını değerlendirmede TEOAE, elektrokokleografi (EcoG), beyin sapı odyometrisi (BERA) ve konvansiyonel odyometriye göre daha değerlidir (53).

Özellikle kısa süren, objektif ve kolay uygulanan bir metod olarak TEOAE, koklear fonksiyonların genel monitörizasyonu için uygun bir methodtur (62). Özellikle tarama testlerinde kullanılması ile ilgili birçok çalışma vardır ve sensitivitesi % 90'ların üzerindedir. Bunun birlikte laboratuvar hayvanlarında TEOAE kaydı kısa latensi süresi nedeniyle çok güçtür (86).

Sağlıklı bireylerin kokleası, bitonal stimuluslar ile intermodülasyon ürünleri denen ek frekansların oluşması ile sonuçlanan birçok farklı distorsiyon ürünlerine yol açar. Bu emisyonlar pek çok frekansta ortaya çıkar ancak en belirgin emisyon 2f1-f2 frekansı, DPOAE'lerin bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır (33, 57,,87, 88).

Oluşan DPOAE'nin amplitüdü ile stimülasyonda kullanılan tonların şiddetleri arasında yakın ilişki vardır. DPOAE'nin teknik ayrıntıları TEOAE'den çok daha karmaşıktır (88). Kulak yoluna farklı iki frekansta ses vermek için iki minyatür hoparlör

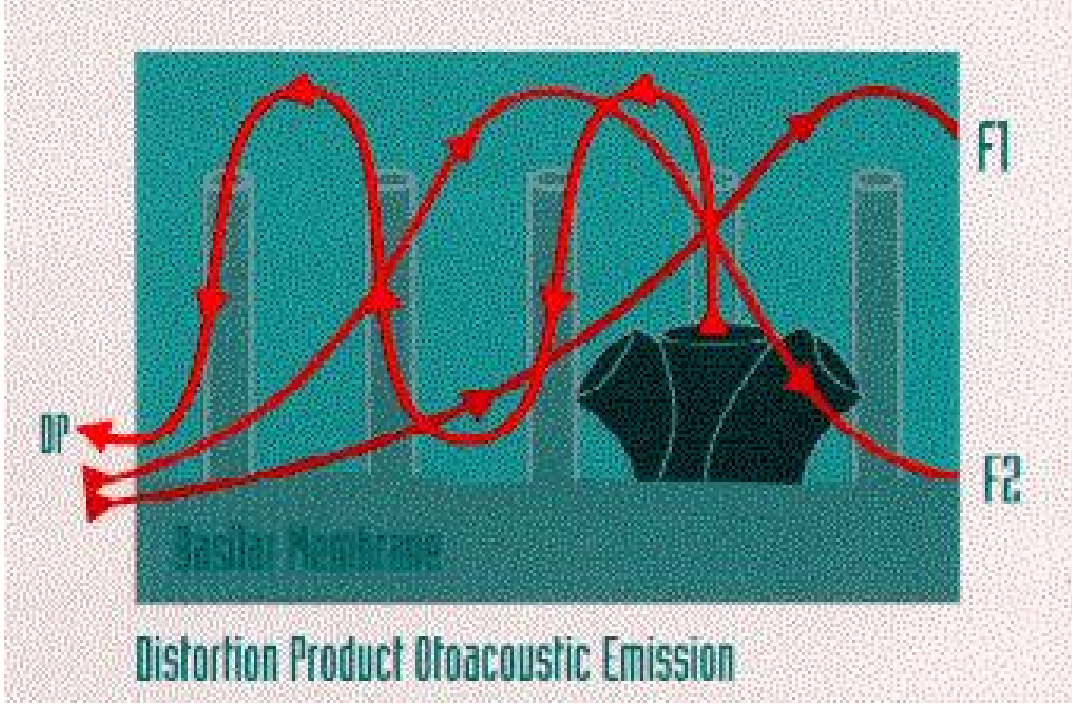
ve bir minyatür mikrofon konması gerekmektedir (89). Uyarıların frekans ve şiddet oranları ölçüm sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara karşın DPOAE'ler periferik işitme sistemi hakkında çok ayrıntılı bilgiler verebilir. Birçok çalışmada, 1 kHz'in üzerindeki frekanslarda; pür ton odyogramla, DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stimulatör tonların f2 şiddetleri azaltılarak DPOAE amplitüdündeki değişiklikler kaydedilir. Bu olay bize yanıtların non-lineer olduğunu yani kokleadan kaynaklandığını, enstrumantasyon artefaktı olmadığını kanıtlar (57, 87)

DPOAE ile kulağı test etmek için kısa süreli geçici bir ses verilir. Verilen uyarıdan kokleanın kendi sesini ayırmak için koklea içindeki tepki, her bir geçici ses sonrasındaki sessiz periyotta ölçülür. Farklı frekanslarda 2 sürekli ses ile DPOAE'nin bir kısmını ele geçirmek kolaydır. 60 dB SPL ve daha üzerinde DPOAE testinin yeterli özelliği ve düşük hassasiyeti, TEOAE testinin yetersiz özelliği ve yüksek hassasiyetini tamamlar. 1 kHz'in altındaki frekanslarda kokleanın yanıtlarını kaydetmede TEOAE daha başarılıdır. DPOAE sinyal çıkarma özelliği 4–5 kHz'den yüksek frekanslarda, TEOAE'dan daha üstündür ve konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı için belirleme yaparken de önemlidir (90).

DPOAE'lerin bu yüksek hassasiyeti ve iyi frekans özelliği, normal duyma fonksiyonuna sahip olanları, dış saçlı hücrede ciddi hasarı olan olgulardan ayırmaya imkan verir (91).

Ancak DPOAE'ler pür ton işitme eşiklerini değerlendirmek için uygun değillerdir. DPOAE'ler normal ve normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını verebilir, fakat işitme eşiklerini yansıtmaz (92). Kemirgenlerde iki tonla uyarın verilmesi esnasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur (93, 94, 95). Yapılan araştırmalar şunu göstermiştir ki 2f1-f2 frekansı koklear monitörizasyonda daha fazla hassasiyet sağlar (96).

Yenidoğanlardaki DPOAE amplitüdüleri erişkinlere oranla daha yüksektir (97, 98). Yenidoğanlarda DPOAE amplitüdüleri frekansa bağlı olarak 3 ila 10 dB SPL arasında farklılıklar gösterebilmektedir (99). DPOAE'ler yenidoğanlarda olduğu gibi sıçanlarda da kolaylıkla saptanabilir (99, 100, 101).



Şekil 7 : Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonların (DPOAE) Meydana Gelmesinin Şematik Gösterimi (viasysheath.com)

2.5.4. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları

1. İnvaziv olmayan, anestezi gerektirmeyen ağrısız bir yöntemdir.
 2. Pasif kooperasyon gereksinimi nedeniyle çocuk ve mental retarde hastalarda kullanılabilir.
 3. Duyarlı bir testtir.
 4. Güvenilirliği yüksektir.
 5. Koklea için spesifiktir ve DSH'lerini değerlendirir.
 6. Test süresinin kısa olması nedeniyle geniş hasta grupları taranabilir.
- (26, 57, 102, 103)

2.5.5. OAE Ölçüm Tekniği

OAE'lerin alınabilmesi için dış kulak yolu, orta kulak ve kokleanın normal olması gerekmektedir. OAE'lerin objektif ve noninvaziv olmasına ilaveten kısa sürede yapılabilmesi nedeniyle odyolojideki kullanım alanı arttırmıştır. Ölçüm sırasında pasif kooperasyon yeterlidir. OAE ölçümü önce otoskopik muayene yapılmalı ve dış kulak

yolu ve kulak zarının normal olup olmadığı değerlendirilmelidir. Dış kulak yolunu tıkayan lezyonlar ve orta kulaktaki basınç değişiklikleri, OAE cevabını önemli ölçüde etkilemektedir (104, 105).

OAE ölçümleri sırasında sessiz bir ortam olmalıdır. Kulağa takılan prob içinde iki adet minyatür hoparlör ve bir tane mikrofon bulunur. Hoparlör aracılığı ile verilen klick şeklindeki ses uyarılarına karşı alınan cevaplar, mikrofon vasıtasıyla kayıt edilir. Kullanılan mikrofonun kalitesi, OAE'ların düşük seviyelerde olduğu durumlarda önem kazanır. İyi bir mikrofon sensitif olmalı ve ortam gürültüsünden az etkilenmelidir.

2.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Ve Hipoksi

2.6.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OUAS'nin tanımı, 19. yy'da obezite ve aşırı gündüz uykululuk hali ile şekillenen klinik vaka bildirimlerine kadar uzanmaktadır (106). Bu vaka bildirimleri, ilk olarak 1835 yılında yayınlanan "Pickwick" yazılarına gösterdiği benzerlikleri ile dikkati çekmiş ve "Pickwickian sendromu" adını almıştır. Günümüzde bu terim, sadece obezite ve uyanıklıkta hipoventilasyonu olan hastaları tariflemek için kullanılmaktadır (107). Solunum durmasının nedenine yönelik bilgi aktarılmamış olmasına karşın, Pickwickian özelliklerinin ilk fizyolojik kaydı 1960'larda Gerardy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (108). Daha sonraları bu durum Gastaut ve arkadaşları tarafından "üst havayolunun tıkanması" olarak tanımlanmış ve böylece "obstrüktif apne" ilk olarak tanınmıştır (109).

Horlama ve OUAS toplumlarda çok sık olarak gözlenir, erkekler kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla etkilenir. Basit horlama orta yaş erişkinlerin %15-45'inde gözlenmektedir (7, 8). OUAS'nin toplumlardaki görülme sıklığı, erkeklerde en az %4 kadınlarda en az %2'dir. Bu oran yaşla artış gösterir ve erkeklerde %28'e, kadınlarda ise %19'a kadar artabilmektedir (9). Cinsiyetler arasındaki bu farklılık, menapoz döneminin başlamasıyla azalır ve kadınlarda da erkekler kadar sık olarak görülmeye başlar (8).

Horlama, OUAS'ın ana bulgularındandır. Hastaların çoğu, horladıklarını fark etmez, ayrıca, horlamanın gerisinde yatabilecek ciddi solunum problemlerinin farkında değildir. Bu sebepten dolayı, sadece hastaların değil, uyku partnerlerinin de sorgulanması gerekir. Özellikle, solunumun durduğu sessiz bir dönem sonrası horlamanın giderek artması ve çok şiddetli bir horlama ile beraber hastanın tekrar nefes

almaya başlaması, olayın basit horlama olmadığını akla getirmelidir. Obstrüktif uyku apne sendromunun diğer bir önemli bulgusu ise gündüz aşırı uykululuk halidir. Hastalar, nadir olarak uykunun kesintiye uğramasından kaynaklanan uykusuzluk şikayeti ile başvurabilir. Gece içi sık uyanma, uykuda anormal motor hareketler, noktürnal terleme, enürez, noktüri, gastro-özafajiyal reflü, göğüs ve sırt kas ağrısı, sabah baş ağrısı, cinsel isteğin azalması, impotans, dikkat eksikliği, hafıza bozukluğu ve depresyon diğer başvuru nedenleri arasında yer alır (110, 111).

'Amerika Uyku Tıbbı Akademisi'nin 2007 yılında yayınladıkları "Uyku ve Uyku ile İlişkili Olayların Sınıflandırılmasında El Kılavuzu" ("The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications") kriterlerine bakıldığında, diğer bir neden ile açıklanamayan gündüz aşırı uykululuk veya diğer bir nedenle açıklanamayan uykuda boğulma-tıkanma hissi, uykuda esnasında tekrarlayan uyanmalar, dinlendirici olmayan uyku, gece terlemesi, noktüri, gündüz yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu ve bazı diğer bulgulardan herhangi ikisinin olması ile birlikte, polisomnografi (PSG)'de belirtilen tanı kriterlerinin oluşması durumunda OUAS tanısı kesin olarak konulabilmektedir (112). Polisomnografik analizde "obstrüktif apne" tanısı için, solunum eforu ile beraber, termal sensörde 10 saniyeden fazla süren %90 ve üzerindeki amplitüd düşüklüğü görülmelidir. "Obstrüktif hipopne" tanısı için, solunum eforu ile beraber nazal basınç sinyalinde 10 saniyeden fazla süren, %30'dan fazla bir düşme ve beraberinde en az %4'lük desatürasyon olması veya %50'den fazla bir düşme ve beraberinde %3'lük bir desatürasyon görülmelidir. Obstrüktif tipteki apne ve hipopnelerin tüm uyku süresine bölünmesi ile hesaplanan apne-hipopne indeksi, uyku apnesinin tanısı ve derecesinin tesbit edilmesi amacıyla kullanılır (113). Apne ve hipopne indeksinin 5-14 arasında olması hafif OUAS, 15-29 arasında olması orta OUAS, 30 ve üzerinde olması ise ağır OUAS olarak derecelendirilir. Hemen hemen her 5 erişkinden birinde hafif OUAS, her 15 erişkinden birinde orta derecede OUAS görüldüğü bildirilmektedir (114).

Obstrüktif uyku apne sendromunun patofizyolojisi çok komplekstir ve halen tam anlamıyla anlaşılammıştır. Bu hastalarda yaygın olarak görülen üst solunum yolunun darlığı genellikle aşikar bir nedene bağlı olmaz, yağ birikimi veya normal dışı morfoloji ile ilgili olabilir (115). Yumuşak dokunun fazla olmasına sebep olan obezite, uzun süre üst solunum yolunu daraltan ana nedenlerden biri olarak kabul görmüştür (116). Bununla birlikte tüm OUAS hastalarının üst solunum yolunda bozukluk

saptanmamaktadır (117). Uyku esnasında, üst solunum yolunu dilate eden kasların tonik ve fazik kasılmalarında azalma olduğunun gösterilmesi ile, solunumun merkezi uyarımındaki düşüşe bağlı olarak azaldığını düşündürmeye başlamıştır (110, 118). Solunumu uyaran mekanizmalardan kimyasal reaktivitenin bozulması, üst solunum yolundaki koruyucu reflekslerin ve inspiratuvar uyaranların azlığı OUAS'ın altında yatan birincil patoloji olarak düşünülmektedir (119). Üst solunum yolunu uyaran beyin sapındaki motor nöronların ana eksitatuvar transmitteri olan seratonin dikkatleri üzerine çekse de, yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamıştır. Ayrıca seratoninin tedavi üzerine etkisi olduğu da gösterilememiştir (120). Genetik çalışmalarda, özellikle genç hastalarda, OUAS ile APOE epsilon-4 arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (121). Obstrüktif uyku apne sendromu toplumda gün geçtikçe önem kazanan ciddi bir sağlık problemidir. Hastalığın önemi, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet, obezite ve serebrovasküler hastalık için, diğer birçok faktörden bağımsız bir risk faktörü olduğunun belirlenmesi ile daha iyi anlaşılır hale gelmiştir (10, 11, 12, 13).

2.6.2. Apne, Hipoksi ve Hiperkapni

Apne atakları uyku ile kardiyovasküler sistem arasındaki normal fizyolojik etkileşimleri bozar (16, 17). Üst solunum yolunun kapalı olmasına karşın devam eden inspirasyon çabası (Mueller manevrası) OUAS'ın ana bulgularındandır ve -80 cmH₂O'ya ulaşan negatif intratorasik basınç artışı ile sonuçlanır (18). İntratorasik negatif basıncın artması kalp dolumunun ve kardiyak atımın azalmasına neden olur (19, 20). İntratorasik negatif basıncın artması, ayrıca sol ventriküldeki transmural basıncı artırıp ventriküler gevşemeyi bozar (20, 122). Bu olay atım hacmini azaltır ve kardiyak çıktının da azalmasına yol açar (123). Tekrarlayan apne atakları alveollerde etkili kan değişimini engeller, oksijen saturasyonunda düşmeye ve karbondioksit düzeylerinde ise artışa yol açar. Apne esnasında oluşan hipoksemi ve karbondioksit retansiyonu ise kemoreflaks döngüsünü uyararak sempatik aktivasyona ve vazokonstriksiyona yol açar (17). Apne esnasında sempatik aktivasyon giderek artar ve uyanıklık reaksiyonu ile sonuçlanır. Solunumun yeniden oluşması ile beraber kalp atım hacmi ve kan basıncı yükselir. Artan sempatik aktivasyon gün içinde de sürerek zamanla kalıcı değişikliklere yol açar. Kan basıncının artması ve apnenin bitmesi ile birlikte sempatik aktivasyon da sona erer (17).

Apneler ile birlikte gelişen tekrarlayan arteriyel oksijen desatürasyonları gece içinde birçok defa devam eder ve artmış vasküler oksidatif strese neden olurlar (21, 22)

Hipoksemik hipoksi, anemik hipoksi, sirkulatuar hipoksi ve histotoksik hipoksi olmak üzere hipoksi genel olarak dört grupta sınıflandırılır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Araştırmaları Etik Kurulunun 2011/A-102 numara izni ile alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 15 adet, ağırlıkları 250-350 g arasında değişen Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Deneysel hayvanları deney süresince 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ışıklandırması olan, ısı ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) ve nemi (%45-50) otomatik olarak ayarlanmış odalarda yaşatıldı. Deneysel sürecinde tüm ratlar polikarbonat şeffaf kafeslerde standart pellet yem ile beslendi ve her gün taze çeşme suyu verildi. Hayvanlara 40 mg/kg Ketamin ve 5 mg/kg Xylazine intramusküler (im) yolla verilerek anestezi sağlandıktan sonra oluşturulan sessiz ortamda işlemler uygulandı.

Tüm hayvanların işitme fonksiyonlarını değerlendirmek için otoakustik emisyon ölçümleri kullanıldı. Otoakustik emisyon ölçümlerinde distorsiyon ürünü otoakustik emisyonu (DP Gram) değerleri kullanıldı. Çalışmaya işitmesi normal olan toplam 15 rat dahil edildi.

Ratlar randomize olarak iki gruba ayrıldı.

Grup 1 (kontrol grubu); Bu gruptaki 5 rata öncelikle genel anestezi altında DPOAE ölçümleri yapıldıktan sonra trakeotomi açıldı. Bu esnada oksijen saturasyon probu (Mindray, MEC-1000, neonatal prob) ile rat takip edildi. Trakeotomi işlemi sonrası hipoksi oluşturulmadan DPOAE ölçümleri tekrar edildi.

Grup 2 (hipoksi grubu); Bu gruptaki 10 rata öncelikle genel anestezi altında **DPOAE** ölçümleri yapıldı, sonra trakeotomi açıldı. Trakeotomi işlemi sonrası en az 10 saniye süre ile trakeotomi kanülünün ucu kapatıldı (bir apne atağı taklit edildi). Bu esnada oksijen saturasyon probu (Mindray, MEC-1000 neonatal prob) ile rat takip edildi. Saturasyonun % 85'in altına indiği anda (hipoksi döneminde) distorsiyon ürünü otoakustik emisyonla ölçümleri tekrar edildi.

3.1. Trakeotomi Açılması

Deney hayvanı, sırt üstü pozisyonda, sıcaklığı ılık ve sabit olan diseksiyon tablasına tespit edildi. Cerrahi uygulama bölgesinin %70'lik etil alkol ile temizliği yapıldı. Tüm cerrahi işlemler; steril ortamda ve steril cerrahi aletler kullanılarak gerçekleştirildi. Boyun orta hatta, dikey planda yaklaşık 1,5 cm lik kesi sonrası dokular diseke edilerek trakeaya ulaşıldı (Resim 1) ve trakeada açılan pencereden uygun boyutlarda kanül yerleştirildi.(Resim 2)



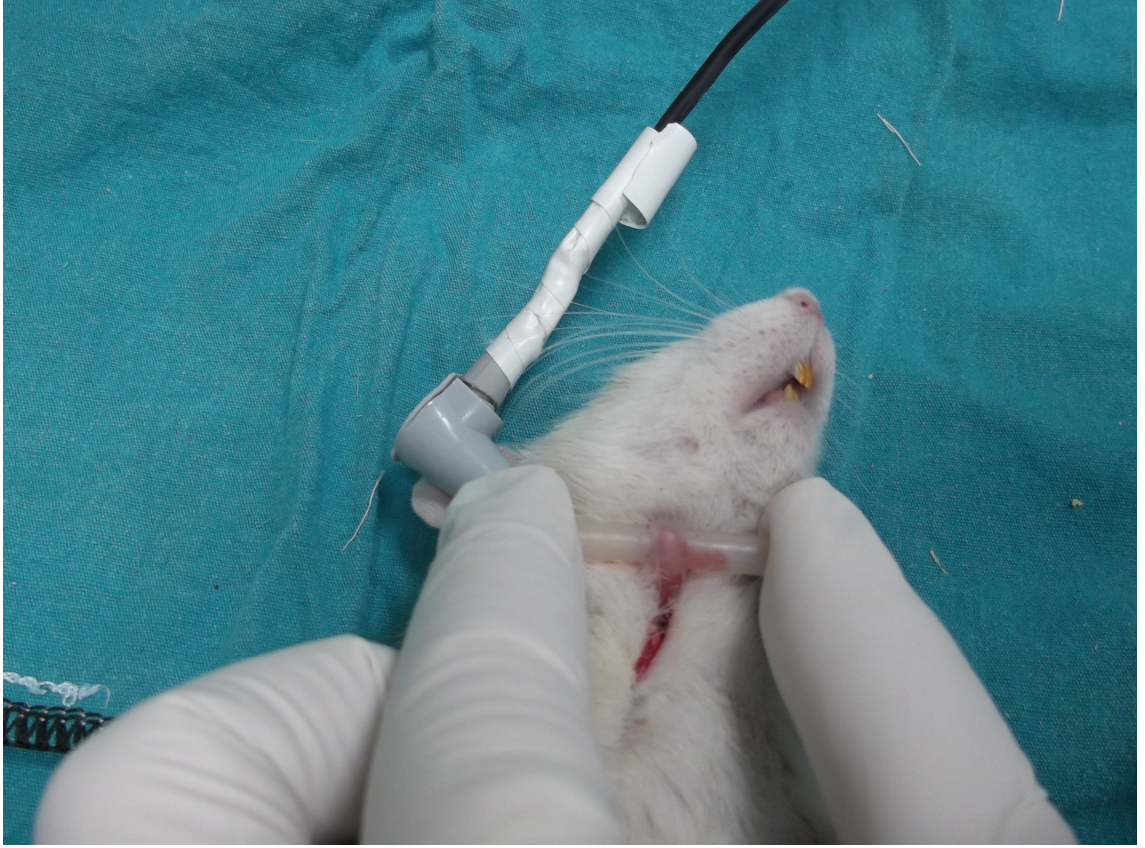
Resim 1



Resim 2

3.2. DPOAE Ölçüm Metodu

DPOAE testi ölçümünde GSI Audera DPOAE (Grason Stadler, Madison, USA) cihazı kullanıldı. Otoakustik emisyon probu, ölçüm yapılan kulakta dış kulak yoluna yerleştirildi (Resim 3). Hayvanların ilk ölçümlerinde iyi işiten kulakları tesbit edilerek tekrarlayan ölçümlerine aynı kulakta devam edildi. Probun yerleşiminin kontrolü ve kalibrasyonu her test öncesinde otomatik olarak ölçüm sistemi tarafından yapıldı. Ölçümler 45 dB SPL'yi geçmeyen ortamda gerçekleştirildi. DP gram ölçümleri için primer stimulus seviyeleri 65 dB'de eşitlendi. ($L1=L2$). İki ayrı frekans ($f1$ ve $f2$) en güçlü yanıtların alınabileceği $f2/f1=1,22$ olacak şekilde düzenlendi. DP gram ölçümü 1019,5 Hz, 1605,5 Hz, 2027,3 Hz, 2566,4 Hz, 3210,9 Hz, 4054,7 Hz, 5121,1 Hz, 6445,3 Hz 8003.9 Hz ve 10078.1 Hz frekanslarında yapılarak sonuçları kaydedildi.



Resim 3 : DPOAE ölçümü (hipoksi oluşturulurken)

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows Version 17.00 programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler Ortalama +/- Standart Deviyasyon olarak sunuldu. Grupların kendi içindeki değişimlerin testinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

1. Grup (Kontrol Grubu):

Beş rattan oluşan kontrol grubuna öncelikle genel anestezi altında DPOAE ölçümleri yapıldıktan sonra trakeotomi açıldı. Bu esnada oksijen saturasyon probu ile rat takip edildi. Trakeotomi işlemi sonrası hipoksi oluşturulmadan DPOAE ölçümleri tekrar edildi. Bu grup sadece DPOAE yanıtları açısından diğer grup ile karşılaştırılmak üzere kullanıldı. DP gram ölçümü trakeotomi öncesi ve sonrası olmak üzere 1019,5 Hz, 1605,5 Hz, 2027,3 Hz, 2566,4 Hz, 3210,9 Hz, 4054,7 Hz, 5121,1 Hz, 6445,3 Hz 8003.9 Hz ve 10078.1 frekanslarında yapılarak sonuçları kaydedildi.

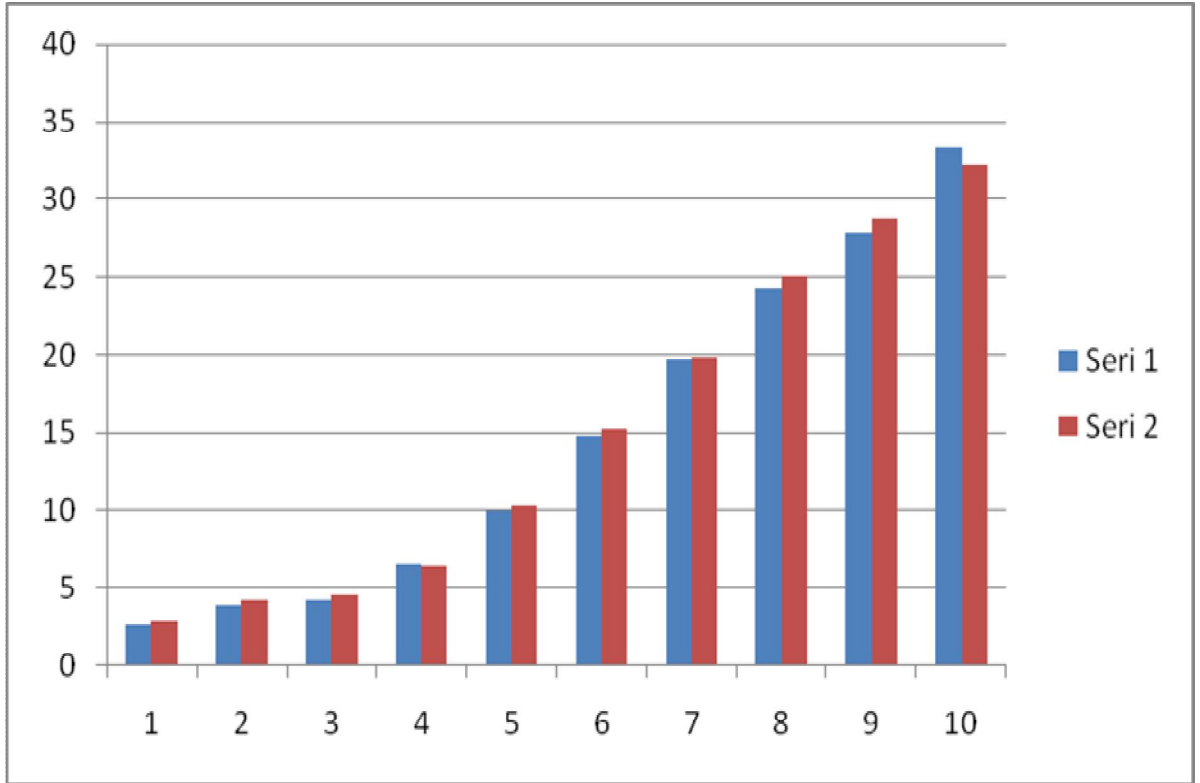
DPOAE trakeotomi öncesi ölçümlerinde ortalama değerler 1019,5 Hz'de 2,68 SPL, 1605,5 Hz'de 3,88 SPL, 2027,3 Hz'de 4,28 SPL, 2566,4 Hz'de 6,54 SPL, 3210,9 Hz'de 9,98 SPL, 4054,7 Hz'de 14,86 SPL, 5121,1 Hz'de 19,76 SPL, 6445,3 Hz'de 24,3 SPL, 8003.9 Hz de 27,84 SPL ve 10078.1 Hz'de 33,36 SPL olarak bulunmuştur.(Tablo 1, Grafik 1)

DPOAE trakeotomi sonrası ölçümlerinde ortalama değerler 1019,5 Hz'de 2,86 SPL, 1605,5 Hz'de 4,18 SPL, 2027,3 Hz'de 4,52 SPL, 2566,4 Hz'de 6,42 SPL, 3210,9 Hz'de 10,38 SPL, 4054,7 Hz'de 15,22 SPL, 5121,1 Hz'de 19,8 SPL, 6445,3 Hz'de 25,06 SPL, 8003.9 Hz'de 28,8 SPL ve 10078.1 Hz'de 32,18 SPL olarak bulundu.(Tablo 1, Grafik 1)

	Fr 1	Fr 2	Fr 3	Fr 4	Fr 5	Fr 6	Fr 7	Fr 8	Fr 9	Fr 10
	1019,5 Hz	1605,5 Hz	2027,3 Hz	2566,4 Hz	3210, 9 Hz	4054 ,7 Hz	5121, 1 Hz	6445, 3 Hz	8003. 9 Hz	10078.1
Trakeotomi öncesi DPOAE	2,68 ±0,87	3,88 ±1,57	4,28 ±3,03	6,54 ±2,41	9,98 ±2,5	14,8 6 ±2,5 2	19,76 ±4,47	24,3 ±3,79	27,84 ±5,97	33,18 ±4,89

Traketomi sonrası DPOAE	2,86 ±0,98	4,18 ±1,82	4,52 ±3,37	6,42 ±2,04	10,38 ±2,55	15,2 2 ±3,0 2	19,8 ±4,07	25,06 ±4,56	28,8 ±6,28	32,18 ±5,62
-------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------------	------------------------	---------------	----------------	---------------	----------------

Tablo 1 : Kontrol grubu için mean ± SEM (Std. Error of Mean) değerler



Grafik 1: Seri 1-mavi renk ; Kontrol grubu trakeotomi öncesi ölçüm grafiği, seri 2-kırmızı renk ; Kontrol grubu trakeotomi sonrası ölçüm grafiği.

Kontrol grubunda 1019,5 Hz, 1605,5 Hz, 2027,3 Hz, 2566,4 Hz, 3210,9 Hz , 4054,7 Hz, 5121,1 Hz, 6445,3 Hz 8003.9 Hz ve 10078.1 frekanslarında trakeotomi öncesi ve sonrası olmak üzere yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

2. Grup (Hipoksi Grubu):

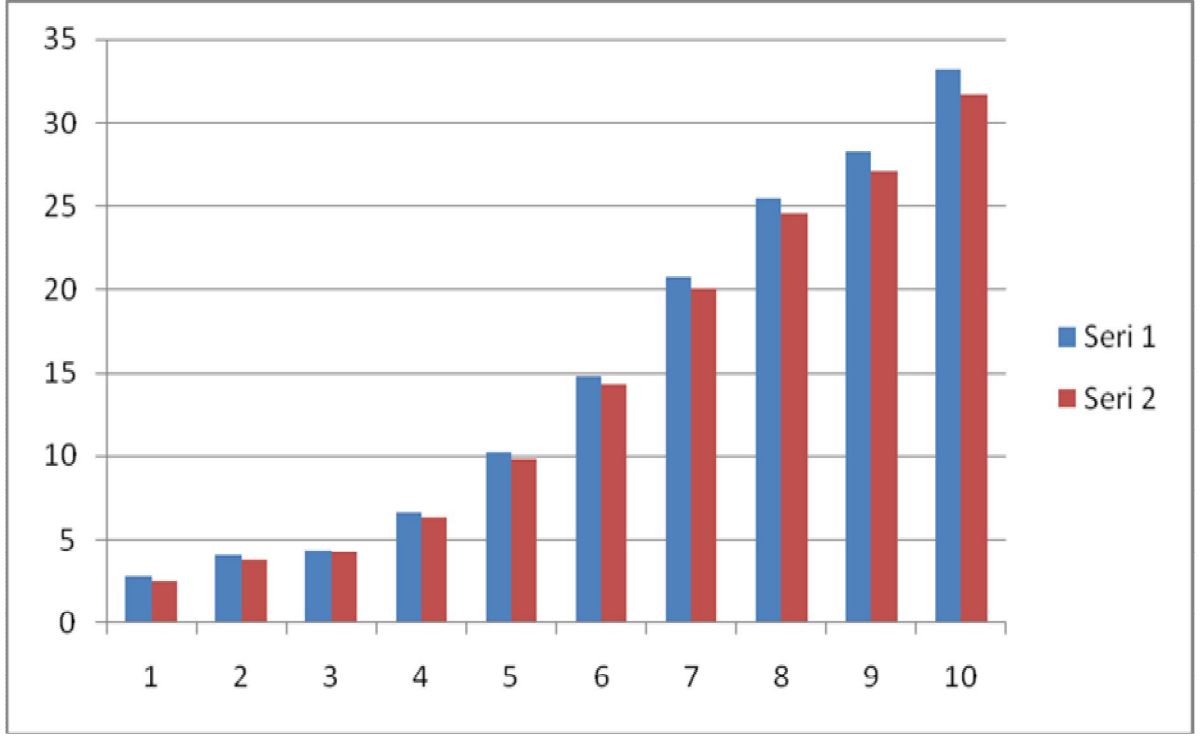
On rattan oluşan hipoksi grubuna öncelikle genel anestezi altında DPOAE ölçümleri yapıldıktan sonra trakeotomi yapıldı. Bu esnada oksijen saturasyon probu ile rat takip edildi. Trakeotomi işlemi sonrası kanül ağzı en az 10 saniye süre ile kapatılarak saturasyonun 85'in altına düştüğü gözlemlendi (bir apne atağı taklit edilerek hipoksi oluşturuldu) ve sonrasında distorsiyon ürünü otoakustik emisyonla ölçümleri tekrar edildi. Bu grup DPOAE yanıtları açısından hipoksi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmak üzere kullanılmıştır. DP gram ölçümü trakeotomi öncesi ve hipoksi sırasında olmak üzere 1019,5 Hz, 1605,5 Hz, 2027,3 Hz, 2566,4 Hz, 3210,9 Hz, 4054,7 Hz, 5121,1 Hz, 6445,3 Hz 8003,9 Hz ve 10078,1 Hz frekanslarında yapılarak sonuçları kaydedildi.

DPOAE trakeotomi öncesi ölçümlerinde ortalama değerler 1019,5 Hz'de 2,79 SPL, 1605,5 Hz'de 4,05 SPL, 2027,3 Hz'de 4,36 SPL, 2566,4 Hz'de 6,67 SPL, 3210,9 Hz'de 10,27 SPL, 4054,7 Hz'de 14,81 SPL, 5121,1 Hz'de 20,74 SPL, 6445,3 Hz'de 25,43 SPL 8003,9 Hz'de 28,29 SPL ve 10078,1 Hz'de 33,18 SPL olarak bulundu. (Tablo 2, Grafik 2)

DPOAE hipoksi esnasındaki ölçümlerinde ortalama değerler 1019,5 Hz'de 2,53 SPL, 1605,5 Hz'de 3,80 SPL, 2027,3 Hz'de 4,26 SPL, 2566,4 Hz'de 6,37 SPL, 3210,9 Hz'de 9,89 SPL, 4054,7 Hz'de 14,37 SPL, 5121,1 Hz'de 20,05 SPL, 6445,3 Hz'de 24,53 SPL 8003,9 Hz'de 27,14 SPL ve 10078,1 Hz'de 31,65 SPL olarak bulundu. (Tablo 2, Grafik 2)

	Fr 1	Fr 2	Fr 3	Fr 4	Fr 5	Fr 6	Fr 7	Fr 8	Fr 9	Fr 10
	1019,5 Hz	1605,5 Hz	2027,3 Hz	2566,4 Hz	3210,9 Hz	4054,7 Hz	5121,1 Hz	6445,3 Hz	8003,9 Hz	10078,1
Trakeotomi öncesi	2,79 ±1,45	4,05 ±1,85	4,36 ±2,97	6,67 ±2,14	10,27 ±2,36	14,81 ±3,35	20,74 ±3,26	25,43 ±4,28	28,29 ±5,47	33,18 ±5,56
Hipoksi Sonrası	2,53 ±1,59	3,80 ±1,43	4,26 ±2,79	6,37 ±2,11	9,89 ±2,19	14,37 ±3,20	20,05 ±3,61	24,5 ±4,04	27,14 ±4,97	31,65 ±5,45

Tablo 2 : Hipoksi grubu için mean ± SEM (Std. Error of Mean) değerler



Grafik 2: Seri 1-mavi renk ; Hipoksi grubu trakeotomi öncesi ölçüm grafiği , seri 2-kırmızı renk ; Hipoksi grubu trakeotomi beraberinde oluşturulan hipoksi esnasındaki ölçüm grafiği.

Hipoksi grubunda 1019,5 Hz, 1605,5 Hz, 2027,3 Hz, 2566,4 Hz, 3210,9 Hz , 4054,7 Hz, 5121,1 Hz, 6445,3 Hz frekanslarında trakeotomi öncesi ve hipoksi sonrası olmak üzere yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hipoksi grubunda 8003.9 Hz ve 10078.1 Hz frekanslarında trakeotomi öncesi ve hipoksi sonrası olmak üzere yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada apne atakları esnasında oluşan hipoksi döneminin işitme üzerine olan etkisini DPOAE ile araştırdık.

Fizyolojik uyku esnasındaki hemodinamik değişiklikler kısaca şu şekilde özetlenebilir: Uykuda kalp hızı ve kalp basıncı azalır, kardiyak debi azalır veya değişmez. Uykunun REM periyodu esnasında kan basıncı artar, düzensizleşir, ancak yine de uyanıklık dönemindeki seviyelerinin altındadır. Uyku esnasındaki bu hemodinamik değişiklikler, kısmen de olsa otonom sinir sistemindeki dalgalanmalar ile meydana gelmektedir (125). Obstrüktif apneler esnasında sistemik ve pulmoner arteriyel kan basınçlarında büyük dalgalanmalar olduğu ilk olarak 1972'de Coccogna ve ark. tarafından belirlenmiştir (126). Apnenin erken periodunda kan basıncı ve kalp hızı düşer (127). Apnenin ikinci periodunda ise oksijen saturasyonu azalır, plevral basınçtaki dalgalanmalar artar, kan basıncı ve kalp hızı yükselir. Oluşan hipoksi, kan basıncını birçok mekanizma aracılığı ile etkilemektedir (128). Daha şiddetli hipoksinin lokal vasküler sistem üzerine etkisi, arteriyel kan basıncını vazodilatasyon aracılığıyla azaltma şeklindedir. Diğer taraftan akut hipoksemi refleks olarak vazokonstriksiyon meydana getirir, kalp atım hızı artar ve otonom sinir sisteminin aktivitesi artar (129). Apne sonrasında kan basıncındaki yükselme, apne döneminde oluşan hipoksinin şiddetine bağlıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromu olan çocuklarda kısa süreli ve hafif derecede olmasına rağmen oluşan hipokseminin işitme düzeyleri üzerine birkaç etkisinin olduğu ve koklear fonksiyonları etkileyebileceği gösterilmiştir (130).

Obstrüktif uyku apne sendromlularda gözlemlenen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (BAEP)'ndeki değişiklikler, beyin sapında kronik hipoksik-hiperkapnik durumun bir sonucu olarak, apnelere bağlı olabilir (131).

Hipoksi ve iskeminin işitme kaybına sebep olan önemli patogenetik faktörler olduğu düşünülmektedir. Yeni doğan rat kokleası üzerinde in vitro hipoksi ve iskemi modeli oluşturularak yapılan çalışmada iç ve dış tüylü hücrelerdeki kayıp gösterilmiştir (3). Çalışmada ayrıca iç saçlı hücrelerin dış saçlı hücrelere göre hipoksi/iskemiye daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

OUAS'lı hastalarda ABR ile yapılan çalışmalar da OUAS'ın koklea ve beyin sapı yapıları üzerine bazı etkileri olabileceği belirtilmiştir (132).

Yapılan bir başka çalışmada aynı yaştaki OUAS grubunda yaygın ve yüksek frekanstaki eşik, yetişkin grubuna göre daha kötü olarak bulunmuş ve klinik için referans sağlayabilir olarak değerlendirilmiş (133).

Bizim çalışmamızdaki amaç ise apne atakları esnasında oluşan hipoksik dönemde işitmenin değerlendirilmesi idi. Çalışmamızda beş rattan oluşan kontrol grubuna öncelikle genel anestezi altında distorsiyon ürünü otoakustik emisyon cihazı ile ölçümleri yapıldıktan sonra trakeotomi yapıldı. Bu esnada oksijen saturasyon probu ile rat takip edildi. Trakeotomi işlemi sonrası hipoksi oluşturulmadan distorsiyon ürünü otoakustik emisyonla ölçümleri tekrar edildi. Bu grup sadece DPOAE yanıtları açısından diğer grup ile karşılaştırılmak üzere kullanıldı. DP gram ölçümü trakeotomi öncesi ve sonrası olmak üzere 1019,5 Hz, 1605,5 Hz, 2027,3 Hz, 2566,4 Hz, 3210,9 Hz, 4054,7 Hz, 5121,1 Hz, 6445,3 Hz 8003,9 Hz ve 10078,1 Hz frekanslarında yapılarak sonuçları kaydedildi. İkinci grup olan on rattan oluşan hipoksi grubuna, öncelikle genel anestezi altında distorsiyon ürünü otoakustik emisyonla ölçümleri yapıldıktan sonra trakeotomi yapıldı. Bu esnada oksijen saturasyon probu ile rat takip edildi. Trakeotomi işlemi sonrası kanül ağzı en az 10 saniye süre ile kapatılarak saturasyonun 85'in altına düştüğü gözlemlendi (bir apne atağı taklit edilerek hipoksi oluşturuldu) ve sonrasında distorsiyon ürünü otoakustik emisyonla ölçümleri tekrar edildi. Bu grup DPOAE yanıtları açısından hipoksi öncesi ve sonrasını karşılaştırmak için kullanılmıştır. DP gram ölçümü trakeotomi öncesi ve hipoksi sırasında olmak üzere 1019,5 Hz, 1605,5 Hz, 2027,3 Hz, 2566,4 Hz, 3210,9 Hz, 4054,7 Hz, 5121,1 Hz, 6445,3 Hz 8003.9 Hz ve 10078.1 frekanslarında yapılarak sonuçları kaydedildi.

Klinik kullanımda OAE ölçümleri noninvaziv olması, ağrı vermemesi, genellikle anestezi gerektirmemesi, kişinin genel durumundan bağımsız olup mental retarde ve çocuk hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, objektif bir veri oluşturması, hassas bir ölçüm olması, neticenin kesin olması, ölçüm süresinin kısa olması ve bu nedenle geniş hasta gruplarının taranabilmesi gibi avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir.

Yenidoğanlarda kokleanın fonksiyonlarını değerlendirmede özellikle faydalıdır (26, 102, 103, 57). DPOAE küçük deney hayvanlarında bile rahatlıkla alınabilmektedir (100, 134, 135).

Uygun sedasyon ve probun düzgün yerleştirilmesiyle aynı uyaran verilerek meydana getirilen distorsiyon, değişik zamanlarda yapılan kayıtlarda ± 5 dB'lik bir fark oluşturabilir (136).

Normal bir koklea, belli bir uyarı sonucunda akustik enerji yayar. Bu akustik enerji objektif yöntemler ile dış kulak yolundan ölçülebilir. Kokleadaki hasarın en sensitif belirteci olan, kokleanın dış titreşim tüylü hücrelerinin durumu OAE'la monitorize edilebilir (70). Otoakustik emisyonların üretildiği yer dış titreşim tüylü hücrelerdir. Ototoksik ilaçlar, hipoksi ve akustik travma ile dış titreşim tüylü hücrelerin hasarı otoakustik emisyonların meydana gelmesini engelleyecektir. Otoakustik emisyonların ölçülebilmesi için normal bir orta kulak gereklidir. Normal bir orta kulak yapısı olsa bile kokleadan yansıyan enerji yaklaşık olarak 12 dB kayba uğramaktadır (57). Bu nedenle çalışmamıza başlamadan önce sıçanlar DPOAE cihazı kullanarak değerlendirildi. Emisyon değerleri normal olan sıçanlar çalışma grubumuza dahil edildi.

OAE'lerin belirlenmesi normal çalışabilen iç kulağın anatomik ve fizyolojik yapısını doğrular. OAE'lerin varlığı baziller membran, korti organı, stria vaskularis hareketine bağlı endolenfin ve dış saçlı hücrelerin sağlığını gerektirir. Bu sistemler zarar gördüğünde OAE'ler baskılanır. Ancak OAE'ler kullanılarak koklear patolojilerin tipleri arasındaki farklılık anlaşılabilir (44, 137).

Kokleadaki küçük disfonksiyonlar DPOAE ile henüz odyogramda belirlenmeden önce yakalanabilir. Arnold ve ark., koklear fonksiyondaki azalmayı tespit etmek için DPOAE'nin kabiliyetini test ettikleri çalışmada DPOAE ve ultra yüksek frekans işitme arasındaki bağlantıyı araştırdılar. 4–8 kHz'de DPOAE düzeylerinin pür ton ortalaması ile büyük ölçüde ilişkili olduğunu, ayrıca 4–8 kHz için olan pür ton ortalamaların DPOAE düzeylerindeki değişikliklerin yaklaşık %14'ünü açıkladığını belirlediler. Sonuçta ultra yüksek frekans işitmenin DPOAE'leri etkilediğini ve bu alanda pür ton eşikleri ile henüz daha belirlenememiş olan dış titreşim tüylü hücrelerdeki küçük değişimlere emisyonların daha duyarlı olduğunu belirlediler (138). Kim ve ark., kulağın test edilen frekansdaki DPOAE seviyesini pür ton duyma eşiği ile karşılaştırdılar. Kokleanın fonksiyonlarını test etmede DPOAE'nin yararlı frekans özelliği olan objektif bir test olarak kullanılabileceğini bildirdiler (139). Bu

özellikleri göz önünde bulundurarak, biz de çalışmamızda hipoksinin iç kulak ve işitme üzerine etkilerini araştırırken DPOAE'den yararlandık.

OAE'ler kokleadan orijin alıp kemik zincir, kulak zarı ve dış kulak yolu tarafından iletilen enerjidir. OAE'ler kulak zarı hareketi ile birlikte tüm orta kulak kemikçik zincirin, oval pencere ve stapesin normal hareketini gösterir (44, 137). Orta kulaktaki negatif ve pozitif basınç değişikliklerinde ölçüm sonuçlarında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle OAE ölçümü yapılırken ortakulak mutlaka değerlendirilmelidir (63). Çalışmamızda biz de, OAE ölçümü yapmadan önce sıçanlara otoskopik muayene yaptık ve normal zar yapısına sahip ratları çalışmaya dahil ettik. Fakat ratlarda otoakustik emisyon ölçümü uygulamasında karşılaşılan en önemli problem kobay dış kulak yolunun dar olması ve probun yerleştirilmesinde yaşanan zorluklardır. Khvoles ve ark. probun ucuna ince bir tüp uyguladıktan sonra tüpü dış kulak yoluna yerleştirmişler ve hiç bir artefakt oluşmadığını belirlemişlerdir (140). Çalışmamızda probu dış kulak yoluna tam olarak yerleştirebilmek için, E tipi yenidoğan probunun uc kısmına, yaklaşık 1 mm çapında besleme (No:8) tüpünden hazırlanan kanülü ekledik.

Bu çalışmada düzenlenen hayvan modeli ile oluşturulan apne atağı sonrasında meydana gelen hipoksinin işitme üzerine etkileri DPOAE ile değerlendirildi. Hipoksi grubunda 8003.9 Hz ve 10078.1 Hz frekanslarında trakeotomi öncesi ve hipoksi sonrası olmak üzere yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Çalışmamızda elde edilen veriler literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Daha önce OUAS'lı hastalarda yapılan birçok çalışmada OUAS'ın işitme üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. OUAS'ı olan çocuklarda kısa süreli ve hafif derecede olmasına rağmen oluşan hipokseminin koklear fonksiyonları etkileyebileceği gösterilmiştir (130). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile bizim bulgularımız uyumlu bulunmuştur. BAEP ve ABR ile OUAS'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, kronik hipoksik-hiperkapnik durumun, koklea ve beyin sapı üzerine bazı etkileri olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalar da bulgularımızı destekler niteliktedir (131, 132). Bir başka çalışmada aynı yaştaki OUAS grubunda yaygın ve yüksek frekanstaki eşik, yetişkin grubuna göre daha kötü olarak bulunmuştur (133). Bizim bulgularımızda ise hipoksi sonrası yüksek frekansta anlamlı bir fark saptandı. Ancak düşük frekanslarda anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Akut hipoksinin kronik hale gelmesi sonrası bu frekanslarda da benzer farklar oluşabilir.

Sonuç olarak çalışmamız ile ratlarda apne atağı sonucu oluşan hipoksi ile 8003.9 Hz ve 10078.1 Hz'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür. Normoksik duruma döndüğünde ölçümlerin yenilenmesi ile bu düşüşün geri dönüşümlü olup olmadığı ileri çalışmalar ile desteklenmelidir.

6. ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu toplumda giderek önem kazanan bir sağlık problemidir. Apneler ile birlikte gelişen tekrarlayan arteriyel oksijen desatürasyonları gece içinde birçok defa devam eder. Literatürde OUAS'lı hastalarda işitme üzerine çalışmalar mevcuttu. Bu çalışmada OUAS'taki apne atakları sonucunda oluşan hipoksinin işitme üzerine etkisi deneysel olarak araştırıldı.

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulunun 2011/A-102 numara ile izni alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada toplam 15 adet ağırlıkları 250-350 g arasında değişen Wistar albino cinsi, rat kullanıldı. Hayvanlara 40 mg/kg Ketamin ve 5 mg/kg Xylazine intramusküler yolla verilerek anestezi sağlandıktan sonra oluşturulan sessiz ortamda işlemler uygulandı.

Çalışmaya işitmesi normal olan toplam 15 rat dahil edildi. Kontrol grubuna sadece trakeotomi yapıldı. İşlem öncesi ve sonrası DP gram ile işitme ölçümleri yapıldı. Hipoksi grubuna ise trakeotomi işlemi sonrasında en az 10 sn süren apne atağı oluşturularak hipoksi meydana getirildi. Hipoksi grubunda trakeotomi öncesinde ve hipoksi esnasında DP gram ile işitme ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows Version 17.00 programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler Ortalama +/- Standart Deviyasyon olarak sunuldu. Grupların kendi içindeki değişimlerin testinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. P <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilmedi. Hipoksi grubunda yüksek frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Sonuç olarak; Apne atakları ile oluşturulan hipoksi esnasında yüksek frekanslarda koklear cevap azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: OUAS, apne, hipoksi, otoakustik emisyon, rat.

7. SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome is a health problem that has an increasing importance in society. Recurrent arterial oxygen desaturations that develop with apneas occur for many times during the night. In the literature, many studies about audition in patients with OSAS are present. In this study, the effects of hypoxia on audition that develop during the apnea attacks in OSAS were investigated experimentally.

The study was conducted in Inonu University Audiology Laboratory after the approval of Inonu University Medical Faculty Experimental Animal Researches Ethic Committee (Protocol Number: 2011/A-102) In the study, 15 Wistar albino rats with a weight of 250-300 g were used. Anesthesia was performed by 40 mg/kg Ketamine and 5 mg/kg Xylazine through intramuscular administration. Then the processes were applied in the silence.

The study involved 15 rats with normal auditory functions. Only tracheotomy was performed in the control group. Auditory assays were made with DP gram before and after the process. In hypoxia group, hypoxia was created by making apnea attacks that lasted at least 10 seconds after the tracheotomy process. Auditory assays via DP gram were performed before tracheotomy and during hypoxia in the hypoxia group.

In the statistical analysis, SPSS for Windows Version 17.00 program was used. The measurable variants were presented as Mean +/- Standard Deviation. Wilcoxon two-sample paired test was used for the changes within the groups. $P < 0,05$ was accepted as statistically significant.

In the control group, statistically significant values were not found. In the hypoxia group, statistically significant differences were detected in high frequencies.

In conclusion, cochlear reply decreases in high frequencies during hypoxia that was created by apnea attacks.

Keywords: OSAS, apnea, hypoxia, autoacoustic emission, rat

8.KAYNAKLAR

- 1-Ballenger JJ. , Snow JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi 879-900.
- 2- Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. Journal of Acoustic Society of America 1978; 64: 1386-1391.
- 3- Mazurek B, Winter E, Fuchs J, Haupt H, Gross J. Susceptibility of the hair cells of the newborn rat cochlea to hypoxia and ischemia. Hear Res. 2003 Aug;182(1-2):2-8.
- 4- Laviult C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndrome. Ann Rev Med. 1976; 27: 465-84.
- 5- The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL, 2007.
- 6- The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep. 1999;22:667-89.
- 7- Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnoea syndrome among Swedish men – an epidemiological study. J Clin Epidemiol 1988;41:571–6.
- 8- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleepdisordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230–5.
- 9- Wierzbicka A, Rola R, Wichniak P, Richter P, Ryglewicz D, Jernajczyk W. The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. J Physiol Pharmacol 2006;57:385-90.
- 10- Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. Curr Neurol Neurosci Rep 2004;4:164-9.
- 11- Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. Neurology 1992;42:75-81.
- 12- Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. Lancet Neurol 2004;3:333-42.
- 13- Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. Sleep 1999; 22:217-23.
- 14- Lavie P, Hever P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. Sleep 1995;18:149-57.

- 15- Haraldsson P, Carenfelt C, Diderichsen F, Nygren A, Tingvall C. Clinical symptoms of sleep apnea syndrome and automobile accidents. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52:57-62.
- 16- Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea: studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med.* 1976;85:714-9.
- 17- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
- 18- Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1991;100:894-902.
- 19- Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1992;72:583-9.
- 20- Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995;79: 455-60.
- 21- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-70.
- 22- Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:859-60
- 23- Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-9.
- 24- Cao Y, Luo Z, Tao Z, Zhu S, Li J, Shu J, Huang Z. Analysis of the hearing of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2006;20:1-3.
- 25- Muchnik C, Rubel Y, Zohar Y, Hildesheimer M. Auditory brainstem response in obstructive sleep apnea patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1995;6:139-48.
- 26- Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2002, s 1-87.
- 27- Akyıldız AN. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 3-7, 22-35, 247-473, 1998.
- 28- Janfaza P, Nadol JB. Temporal kemik. In Janfaza P, Nadol JB, Gala R, Fabian RL, Montgomery WW, editors, Cansız H, çev. ed. Bas Boyun Cerrahi Anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 420–79

- 29- Aslan A, Belgin E. Kulak Anatomisi ve İşitme Fizyolojisi. Koç C, editör. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisinde. Ankara: Günes Tıp Kitapevi; 2004. p. 45–71
- 30- Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3rd ed. St Louis: Mosby-year Book; 1998. p.2533–46.
- 31- Lafreniere D, Smurzynski J, Jung MS, Leonard G, Kim DO. Otoacoustic emissions in full -term newborns at risk for hearing loss. Laryngoscope 1993; 103: 1334-/41
- 32- Karasalihoglu AR. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi. 3. baskı. Ankara: Günes Kitabevi; 2003
- 33- Austin DF. Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. çev. ed.Otolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p. 838–57.
- 34- Sha S, Schacht J. Salicylate Attenuates Gentamicin-Induced Ototoxicity. Lab Invers 1999;79:807–13.
- 35- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. cilt 1, Ankara. Günes Kitapevi; 1997, s752-811
- 36- Ömür M, Dadas B. Klinik Bas ve Boyun Anatomisi.1.cilt. İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi;1996.
- 37- Donaldson JA. The ear: adult anatomy. In: Surgical Anatomy of the Temporal Bone. Donaldson JA, Duckert LG, Lambert PM, Rubel EW, editors. New York: Raven Pres;1992. p.143–75.
- 38- Ickleys OJ. Physiology of the ear. In Wright D, editor. Scott-Brown's Otolaryngology. 5th ed. London: Butterworths – Heinemann; 1998. p. 47–80.
- 39- Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and central auditory pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3 rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. p. 2803– 26.
- 40- Lee KJ. Anatomy of the ear. Essential Otolaryngology. Connecticut: Appleton&Lange Company; 1999.
- 41- Donaldson JA, Duckert L. Anatomy of the Ear. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company;1991. p. 23–58.

- 42- Abbas PJ, Miller CA, Physiology of the auditory system. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. p. 2831–74.
- 43- Bluestone CD. Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 163–97.
- 44- Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK, Luebke AE. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Senocak D, çev. ed. Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 879–929
- 45- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1986.
- 46- Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117: 438–47.
- 47- Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. Anat Rec 1
- 48- Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;91:82–9.
- 49- Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. Acta Physiol Scand 1983; 118: 337–41.
- 50- Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1976.
- 51- Hellström S, Salen B, Stenfors L-E. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. Acta Anat 1982; 112: 346–52.
- 52- Lonsbury-Martin BL. Introduction to Otoacoustic Emissions. American Journal of Otology. 1994; 15: Suppl 1: 1-3.

- 53- Hotz MA., Harris FP., Probst R. Otoacoustic Emissions: An Approach for Monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 1994; 104: 1130-34.
- 54- Nakamura M., Yamaso T., Kaga K. Changes in Otoacoustic Emissions in Patient with Idiopathic Sudden Deafness. *Audiology* 1997; 36: 121-35.
- 55- Flock A. Contractile Proteins in Hair Cells. *Hear. Res.* 1980 Jun; 2 (3-4): 411-412
- 56- Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 1990;11: 82-92.
- 57- Probst R., Lonsbury BL., Martin M., Martin GK. A Review of Otoacoustic Emissions. *Jou. Acous. Som.* 1991; 89: 2027-67.
- 58- Stenklev NC, Laukli E: Transient Evoked Otoacoustic Emissions in the Elderly. *Int. J. Audiology* 2003, 4: 87-94.
- 59- Mazelova J, Popelar J, Syka J: Auditory Function in Presbycusis: Peripheral vs Central Changes. *Exp Gerontol* 2003, 38: 87-94.
- 60- Ryding M, Konradsson K, Kalm O, Prellner K. Auditory Consequences of Recurrent Purulent Otitis Media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002 Mar;111(3 Pt 1):261-6.
- 61- Richter B, Hauser R, Lohle E. Dependence of distortion product emission amplitude on primary-tone stimulus levels during middle-ear pressure changes. *Acta Otolaryngol.* 1994 May;114(3):278-84.
- 62- Kathleen CM, Campbell M, Durrant J. Audiologic Monitoring For Ototoxicity. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 1984; 76: 442-448.
- 63- Owens JJ, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Otoacoustic emissions in children with normal ears, middle ear dysfunction, and ventilating tubes. *Am J Otol.* 1993 Jan;14(1):34-40.
- 64- Hiromi U, Seiichi N, Michitaka H. Effects of Effusion in the Middle Ear and Perforation of the Tympanic Membrane on Otoacoustic Emissions in Guinea Pigs. *Hearing Research* 1998; 122: 41-6.
- 65- Radomskij P, Schmdit MA, Heron CW: Effect of MRI Noise on Cochlear Function. *Lancet* 2002, 359:1485.
- 66- Naguib MB, Badr-El Din M, Madian YT, Iskander NM: Identification of the Auditory Hazards of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *J Laryngol Otol.* 2002, 116: 1-5.

- 67- Erdem T, Ozturan O, Miman MC, Ozturk C, Karatas E. Exploration of the early auditory effects of hyperlipoproteinemia and diabetes mellitus using otoacoustic emissions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Feb;260(2):62-6.
- 68- Korres S, Balatsouras D, Manta P, Economou C, Yiotakis I, Adamopoulos G. Cochlear Dysfunction in Patients With Mitochondrial Myopathy. *ORL J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2002, 64:315-20.
- 69- Ozturan O, Erdem T, Miman MC: Effects of the Electromagnetic Field of Mobile Telephones on Hearing. *Acta Otolaryngol*. 2002, 122:289-93.
- 70-Kizilay A, Ozturan O, Erdem T, Kalcioğlu MT, Miman MC. Effects of Chronic Exposure of Electromagnetic Fields From Mobile Phones on Hearing in Rats. *Auris Nasus Larynx*. 2003 Aug; 30(3): 239-45.
- 71- Kim S, Frisina DR, Frisina RD: Effects of age on Contralateral suppression of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Human listeners With Normal Hearing. *Audiology Neurootol* 2002, 7:348-57.
- 72- Thornton AR. Contralateral and Ipsilateral suppression of Evoked Otoacoustic Emissions at High Stimulation Rates. *Br. J. Audiol*. 1994 Aug-Oct; 28 (4-5): 227-34.
- 73- Tavartkiladze GA, Frolenkov GI, Kruglov AV, Artamasov SV. Ipsilateral suppression effects on transient evoked otoacoustic emission *Br J Audiol*. 1994 Aug-Oct;28(4-5):193-204.
- 74- Wang H, Zhong N. A Study on the Contralateral Suppressive Effects of Distortion Product Otoacoustic Emissions. Abstract. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1997 Nov; 11 (11): 489-92.
- 75- Khovels R, Freeman S, Sohmer H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions Can Be Recorded in the Rats. *Hearing Research*. 1996; 97:120-6.
- 76- Penner MJ. An estimate of the prevalence of tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Apr;116(4):418- 23.
- 77- Ruggero MA, Nich NC, Freyman R. Spontaneous and impulsively evoked otoacoustic emissions: indicators of cochlear pathology? *Hear Res*. 1983 Jun;10(3):283-300.
- 78- McCoy MJ, Franklin D, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Evoked Otoacoustic Emissions Test-Retest Reliability. *ASHA* 1990; 32: 156pp.
- 79- Mcfadden D, Plattsmier HS. Aspirin Abolishes Spontaneous Otoacoustic Emissions *Journal of Acoustic Society of America*. 1984; 76: 443-8.

- 80- Wier CC, Pasonen EG, Mcfadden D. Partial Dissociation of Spontaneous otoacoustic Emissions and Distortion Products During Aspirin Use in Humans. *Journal of Acoustic Society of America*. 1988; 84: 230-37.
- 81- Özturan O, Lew H, Jerger J. Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. *KBB ihtisas Dergisi* 1994; 2: 194–205.
- 82-Barbara M, Hulcrantz M. Vasculer Supply of the Endolymphatic Sac. A Gross and Ultrastructural Study in the Mongolian Gerbil Under Norma and Experimental Conditions. *Acta Otolaryngol*. 1991, 111(4):728-37.
- 83- Erdem T. Otoakustik emisyonların klinikte kullanım alanları (Çesitli tiplerde isitme kaybı gösteren veya isitme taraması yapılan 166 olgunun 287 kulağı üzerinde yapılan çalışma). Uzmanlık Tezi. İzmir, 1998.
- 84- Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: Normative findings. *Ear Hear* 1990;11: 106–20.
- 85- Probst R. Harris FP. Hauser R. Clinical Monitoring Using Otoacoustic Emissions. *British Journal of Audiology*. 1993; 27:85-90.
- 86- Moulin A, Bera JC, Collet L. Distortion Product Otoacoustic Emissions and Sensorineural Hearing Loss. *Audiology* 1994; 33: 305-26.
- 87- Lonsbury-Martin BL, Harris FB, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion product otoacoustic emissions in human 2. relations to acoustic immitance and stimulus frequency and spontaneous emissions in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1990 May;147: 15-29.
- 88- Lonsbury-Martin BL, Martin G. The clinical utility of distortion product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990; 11: 144–54.
- 89- Ricciarelli R, Zingg JM, Azzi A. (2001). Vitamin E: protective role of a Janus molecule. *Faseb J*. 15: 2314–325.
- 90- Haris FP, Probst R. Otoacoustic emissions clinical applications. New York: Stuttgart Thieme; 1997.
- 91- Bonfils P, Avan P. Distortion product otoacoustic emissions alues for clinical use. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 1069–76.
- 92- Robinette MS, Glatke TJ. Otoacoustic Emissions. In Roeser RJ, Valente M, Hosford- Dunn H. *Audiology: Diagnosis*. New York: Thieme Medikal Publishers; 2000. p. 503–26.
- 93- Kemp DT, Brown AM. Ear canal acoustic and round window electrical correlates of 2f1-f2 generated in the cochlea. *Hear Res* 1984; 13: 39–46.

- 94- Larsen H, Angelborg C, Hultcrantz E. The effect of glycerol on cochlear blood flow. *Arch Otolaryngol* 1981; 44: 101–107.
- 95- Whitehead M, Lonsbury-Martin BL, Martin G. Evidence for two discrete sources of 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions in rabbit. Differential dependence on stimulus parameters. *J Acoust Soc Am* 1992; 91: 1587–607.
- 96- Schmiedt RA, Adams JC. Stimulated Acoustic Emissions in the Ear canal of the Gerbil. *Hear Res.* 1981; 5: 295-305.
- 97- Harris FP, Lonsbury-Martin BL, Stegner BB, Coats AC, Martin GK. Acoustic Distortion Products in Humans: Systemic Changes in Amplitudes as a Function of f2/f1 Ratio. *Journal of Acoustic Society of America.* 1989; 85: 220-29.
- 98- Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Humans. I. Basis Properties in Normally Hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1990 May;147:3-14.
- 99- Banfils P, Ava P, Francis M, Troteux J, Norey P. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Neonates. Normative Data. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 739-744
- 100- Brown AM. Acoustic Distortion from the Rodent Ears: a Comparison of Responses from Rats, Guinea Pigs and Gerbils. *Hear Res* 1987; 31:25-38.
- 101- Henley CM, Owings MH, Stagner BB, Martin GK. Postnatal Development of the Ear. *Hear Res.* 1989; 43:141-148.
- 102- Apaydın F, Ege Y, Günhan Ö, Bilgen V. Otoakustik emisyonlarda ilk uygulamalarımız. *Türk Otolaringoloji Arsivi* 1995; 33: 267–72.
- 103- Fabiani M. Evoked Otoacoustic Emissions in the study of adult sensorineural hearing loss. *Br J Audiol* 1993; 27: 131–37.
- 104- Chang KW, Vohr BR, Norton SJ, Lekas MD. External and middle ear status related to evoked otoacoustic emission in neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 276–82.
- 105- Doyle KJ, Rodgers P, Fujikawa S, Newman E. External and middle ear effects on infant hearing screening test results. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000; 122: 477–81.
- 106- Lavie P. *Restless nights: understanding snoring and sleep apnea.* New Haven, CT: Yale University Press; 2003.
- 107- Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-18.

- 108- Gerardy W, Herberg D, Kuhn HM. Vergleichende untersuchungen der lungenfunktion und des elektroencephalogramms bei zwei patienten mit pickwickian-syndrom (in German). *Z Klin Med* 1960;156:362–380.
- 109- Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwickian syndrome. *Brain Res* 1965;2:167–186.
- 110- Kyzer S, Charuzi I. Obstructive Sleep Apnea in the Obese. *World J Surg* 1998;22:998-1001.
- 111- Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ. Severe obstructive sleep apnea: associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1995;38:427-434.
- 112- The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL, 2007.
- 113- The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-89.
- 114- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-39.
- 115- Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computer tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;107:589.
- 116- Shepard JW, Jr, Geffer WB, Gillemainault C, Hoffman EA, Hoffstein V, Hudgel DW, Suratt PM, White DP. Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14:361.
- 117- Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, StoohsR. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545.
- 118- Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 1995;8:1161.
- 119- Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993;103:1325.
- 120- Fenik P, Veasey SC. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:563–569.

- 121- Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, Young T. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004;63:664-68.
- 122- White SG, Fletcher EC, Miller CC. Acute Systemic blood pressure elevation in obstructive and nonobstructive breath hold in primates. *J Appl Physiol* 1995;79:324-330.
- 123- Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992;13:459-479.
- 124- Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:859-60.
- 125- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
- 126- Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* 1972; 8: 1159-72.
- 127- Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin k, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. Mechanisms and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984; 1(8369):126-31.
- 128- Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CF, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Decker; 1994. p.221-39.
- 129- Hedner J, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Decker; 1994. p.823-46.
- 130- Liu SL, Liu WY, Zhang YM, Jiang SM, Zhang L, Wang XH. Influence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children on hearing problem *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2005 Sep;40(9):660-3.
- 131- Cimino A, Speciale R, Gallina S, Cimino M, Chillura M, Lo Presti GM, Ciulla L. Brain stem auditory evoked potentials in obstructive sleep apnea syndrome *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1995 Apr;15(2 Suppl 47):15-7.
- 132- Ni D. Auditory brain-stem response in obstructive sleep apnea syndrome *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 1991;26(5):284-6, 317.

- 133- Cao Y, Luo Z, Tao Z, Zhu S, Li J, Shu J, Huang Z. Analysis of the hearing of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2006 Jan;20(1):1-3.
- 134- Brown AM, Kemp DT. Suppressibility of the 2f₁-f₂ Stimulated Acoustic Emissions in Gerbil and Man. *Hear Res*. 1984; 13: 29-37.
- 135- Horner KC, Lenoir M, Bock GR. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Hearing-Impaired Mutant Mice. *Journal of Acoustic Society of America*. 1985; 78: 1603-11.
- 136- Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic Distortion Products can be Used to Monitor the Effects of Chronic Gentamycin Treatment. *Hear. Res*. 1989; 42:143-156.
- 137- Rahko T, Kumpulainen P, Ihalainen H, Ojala E, Aumala O. A new analysis method for the evaluation of transiently evoked otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol* 1997; Suppl 529: 66–8.
- 138- Arnold DJ, Losbury-Martin B, Martin GK. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 1999; 125: 215–22.
- 139- Kim DO, Paparello J, Jung MD, Smurzynski J, Sun X. Distortion product otoacoustic emission test of sensorineural hearing loss: Performance regarding sensitivity, specificity and receiver operating characteristics. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 3–11.
- 140- Khvoles R, Freeman S, Sohmer H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions in Laboratory Animals. *Audiology*. 1999; 38: 121-6.