



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI DEĞERLERİNİN TİNNİTUS
ETYOPATOGENEZİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Dr Selçuk Yıldız

Doç Dr Sema Zer Toros

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim olmam için tüm bilgi ve birikimlerini sabır ve özveriyle aktaran saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç Dr Sema Zer Toros'a; öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof Dr Suat Turgut, Doç Dr Çiğdem Tepe Karaca ve Doç Dr Ayşegül Verim'e; birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman ağabey ve abla şefkatlerini hissettiğim başasistanım Op Dr Lütfü Şeneldir ve değerli uzmanlarım Op Dr Fatma Gülüm İvgin Bayraktar, Op Dr Önder İhvan, Op Dr Emre Gürkan, Op Dr Özgür Karameşe, Op Dr Taner Özdemir, Op Dr Ömer Çağatay Ertugay, Op Dr Nihal Alkan Taşçı, Op Dr Gökçe Tanyeri Tokar ve Op Dr Süleyman Erdoğan'a; uzmanlık eğitimine aynı gün başladığım ve mesleğimizi beraber öğrenmekten büyük kıvanç duyduğum kıymetli dostum Dr Harun Karaca başta olmak üzere, birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma; aynı ekibin bir parçası olmaktan gurur duyduğum, kliniğimizin tüm odyometrist, hemşire ve personellerine; önüme çıkan her türlü zorlukta hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve bu süreçte her zaman yanımda olan sevgili nişanlım Dr Merve Beyza Çetin'e; ve hayatım boyunca daha güzel günler geçirmem için büyük fedakarlıklar yapan aileme; verdikleri emekler için sonsuz teşekkür ederim.

Dr Selçuk Yıldız

İstanbul-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 KULAK ANATOMİSİ.....	4
2.1.1 Dış kulak	4
2.1.2 Orta kulak	7
2.1.3 İç kulak	9
2.2 İŞİTME FİZYOLOJİSİ	13
2.3 TİNNİTUS.....	17
2.3.1 Prevalans	19
2.3.2 Etyopatoloji.....	20
2.3.3 Sınıflandırma	22
2.3.4 Tinnitusun değerlendirilmesi	24
2.3.5 Tedavi	25
2.4 ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MEAN PLATELET VOLUME, MPV)	28
2.5 NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES RATIO, NLR)	29

3 MATERYAL ve METOD.....	30
3.1 LABORATUVAR TETKİKLERİ	31
3.2 SAF SES ODYOMETRİSİ	32
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4 BULGULAR.....	33
4.1 GRUPLARA GÖRE NLR İÇİN KESME DEĞER BELİRLEME	39
5 TARTIŞMA	42
6 SONUÇ	49
KAYNAKLAR	51

ÖZET

Amaç: Tinnitus, çoğunlukla sebebi belirlenemeyen ve toplumun önemli bir kısmını etkileyen bir rahatsızlıktır. Sebebi belirlenebilen olgular hariç tutulduğunda, etyopatogenezele ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Çalışmamızda tinnitusun vasküler kaynaklı bir hastalık olduğu teorisinden yola çıkarak, etyopatogeneze ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranının rolü araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği'nin veri tabanı kullanılarak, Aralık 2014-Mayıs 2017 tarihleri arasında tinnitus şikayetiyle başvuran hastalarla, işitme taraması için başvuran sağlıklı bireylerin bilgileri retrospektif olarak taranmıştır. Yaşları 18 ile 59 arasında değişen toplam 544 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bireylerin kimlik bilgileri, özgeçmişleri, muayene notları, hemogram sonuçları ve saf ses odyometrilere taranmıştır.

Bulgular: Tinnitus şikayeti bulunan hastaların ortalama trombosit hacmi değerlerinin normalden yüksek olma sıklığı, sağlıklı bireylerdekine göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Tinnitus şikayeti bulunan hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları, sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve nötrofil/lenfosit oranı 2.17'nin üzerinde olanlarda tinnitus sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi varlığı, tinnitus şikayeti bulunan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde sık bulunmuştur.

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler, idiyopatik tinnitusun vasküler patolojilerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Sebebi belirlenemeyen tinnitus olgularında, sistemik sorgulama ve kolay ulaşılabilir tetkiklerle altta yatan sistemik patolojiler tespit edilebilir.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik tinnitus, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı

ABSTRACT

Aim: Tinnitus is a disease that cannot be determined oftenly and affects a significant part of population. When the determined cases are excluded, various theories about etiopathogenesis have been put forward. In our study, the role of mean platelet volume and neutrophil/lymphocytes ratio in etiopathogenesis has been investigated, starting from the theory that tinnitus is a vascular disease.

Materials and Methods: The data of healthy individuals who applied for hearing screening, and patients who complained of tinnitus between December 2014 and May 2017 were scanned retrospectively using the database of HSU Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital ENT Clinic. Total of 544 patients aged 18-59 years were included in the study. Individuals were scanned for identity information, medical history, examination notes, hemogram results, and pure tone audiometers.

Results: The frequency of high mean platelet volumes of patients with tinnitus complaints were found statistically significant higher than healthy individuals. The neutrophil/lymphocytes ratio averages of patients with tinnitus complaints were significantly higher than those of healthy subjects and it was determined that the frequency of tinnitus increased when the neutrophil/lymphocytes ratio was above 2.17. In addition, hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia were found significantly more frequent in the patients with tinnitus.

Conclusion: Our data suggest that idiopathic tinnitus may result from vascular pathologies. Systemic pathologies can be detected by systemic interrogation, and easily accessible blood tests in cases of idiopathic tinnitus.

Key Words: Idiopathic tinnitus, mean platelet volume, neutrophil/lymphocytes ratio

KISALTMALAR

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

FMF: Ailevi Akdeniz ateşi

dB: Desibel

Hz: Hertz

mEq/L: Miliequivalent/litre

mV: Milivolt

fL: Femtolitre

ABR: İşitsel beyin sapı cevabı

OAE: Otoakustik emisyon

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

ENG: Elektronistagmografi

ECoG: Elektrokohleografi

VEMP: Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller

TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu

THT: Tinnitus habituation therapy

HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tinnitus Tedavisi	26
Tablo 2: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 3: Gruplara Göre İşitme Frekanslarının Dağılımları.....	35
Tablo 4: Gruplara Göre Ek Hastalıkların Değerlendirilmesi	36
Tablo 5: Gruplara Göre MPV ve NLR Değerlendirmeleri	37
Tablo 6: NLR İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	39
Tablo 7: Gruplara Göre NLR Değerlendirmesi	40



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kulak anatomisi	4
Şekil 2: Aurikula	5
Şekil 3: Timpanik membran.....	7
Şekil 4: Orta kulak iç duvarında bulunan anatomik yapılar, şematik çizim	8
Şekil 5: Kemikçik zincir.....	9
Şekil 6: Kemik labirent	11
Şekil 7: Membranöz labirent.....	12
Şekil 8: İç kulağın arteriyel dolaşımı	13
Şekil 9: Corti organı.....	17
Şekil 10: Gruplara göre yaş dağılımları	34
Şekil 11: Gruplara göre cinsiyet dağılımları	34
Şekil 12: Gruplara göre MPV düzeylerinin dağılımları	38
Şekil 13: Gruplara göre NLR ölçümlerinin dağılımları	39
Şekil 14: Gruplara göre NLR düzeyine ilişkin ROC eğrisi.....	40

1 GİRİŞ

Tinnitus; işitme ile ilgili herhangi bir uyarı olmaksızın, kişinin anormal bir ses algılamasıdır. Latince'deki “tinnire” kelimesinden köken alan tinnitus, “zil çalmak” demektir. Hastalar çınlamayı türlü şekillerde tarifleyebilirler. Hızlı akım geçmesi, vızıldama, ısıklık sesi, zil sesi ve uğultu bunlardan bir kısmıdır(1,2,3).

Tinnitus genel popülasyonun yaklaşık 1/5'ini etkilemektedir. Yaşlı nüfusun da yaklaşık 1/3'ü tinnitustan yakınmaktadır. Ayrıca Kulak Burun Boğaz Hastalıkları pratiğinde değerlendirildiğinde; kulak şikayetleri ile başvuran hastaların %60'ında tinnitus şikayeti mevcuttur(4,5).

Tinnitusun oluşum mekanizmasına tam olarak hakim olunamamıştır. Tinnitus ile ilgili birçok teori mevcuttur. İşitme sistemindeki herhangi bir bozukluğa eşlik edebilir. İşitme sistemi; Korti organı, afferent ve efferent iletim yolları, kortikal işitme merkezi ve bunların iletişimini sağlayan bağlantılardan oluşan karmaşık bir sistemdir. Sistemin herhangi bir yerinde ortaya çıkan patolojiler, bilinmeyen mekanizmalarla ses algılanmasında artışa sebep olmaktadır(6). Yukarıda da belirtildiği gibi kulakla ilgili herhangi bir patolojisi bulunan hastaların %60'ı tinnitustan yakınmaktadır(5). Otolojik sebeplerin yanı sıra metabolik sebepler de tinnitus etyolojisinde yer almaktadır.

Tinnitus, objektif ve subjektif olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Subjektif tinnitus, sadece hasta tarafından duyulmaktadır ve objektif tinnitusa göre daha sık karşımıza çıkar. Subjektif tinnitus, işitme kaybında görülebileceği gibi işitsel iletim yolunun herhangi bir kısmından kaynaklı olabilir. Başkaları tarafından da duyulabilen objektif tinnitus ise genellikle otolojik olmayan nedenlerden kaynaklanır.

Etyopatogenezi net olarak ortaya koyulamamış bir patoloji olan tinnitus, çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. İşitme sisteminin herhangi bir yerinden kaynaklanan aksaklığın tinnitusa sebebiyet verebileceği düşünülmektedir. Örneğin, ortaya atılmış teorilerden bir tanesinde birbirine komşu sinir liflerinde meydana gelen hasar sonucu patolojik sinapsların kurulması sebep gösterilirken, bir diğer teoride ise iç veya dış tüylü hücrelerde meydana gelebilecek herhangi bir hasarın

spontan aktiviteyi arttırarak tinnitusa neden olabileceği savunulmuştur(7,8). İç kulağın kollaterali bulunmayan kanlanması düşünüldüğünde; şikayetleri ortaya çıkaran hasarların oluşum mekanizmasında mikrosirkülasyon bozukluklarının rol aldığı fikri ortaya atılabilir. Son yıllarda vasküler hasar sonucu oluşan hastalıklar araştırılırken, etyopatogenezi ve prognozu değerlendirmek için ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranı değerleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volume, MPV), mikrovasküler hastalıklarla birlikteliği açısından araştırmalara sıkça konu olmuştur. Trombositlerin boyutunun büyüdükçe trombotik aktivitelerinin daha etkin olduğu ve tromboz potansiyellerinin arttığı düşünülmektedir(9). Periferik kanda dolaşan trombositlerin hacimleri heterojendir. Bunların arasında geniş hacimli olan trombositler, daha fazla granül, daha fazla glikoprotein Ib, glikoprotein IIb/IIIa ve daha fazla tromboksan A₂ içerirler. Bu içeriğe sahip trombositler de trombotik potansiyel açısından daha güçlüdürler(10,11). Koroner arter hastalığı ve tip 2 diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları üzerinde yapılmış çalışmalarda, MPV değerlerinin yüksek olduğu göze çarpmıştır(12,13). Ucuz ve hızlı bir tetkik olan tam kan sayımı ile elde edilebilen MPV değerinin özellikle mikrosirkülasyon bozukluğuyla karakterize patolojilerin etyopatogenezi ve prognozlarında rolü olabileceği teorisi, son yıllarda üzerine dikkat çekilen bir konu olmuştur.

Öte yandan periferik kanda bakılan nötrofil/lenfosit oranı (Neutrophil/Lymphocytes Ratio, NLR)'nın inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi sağladığı ve sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılabileceği, son zamanlarda çalışmalara konu olmuştur. Nötrofillerin toplam sayısının lenfositlere oranlanması ile elde edilen NLR, ilk olarak akut miyokard enfarktüsli hastalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada erken dönem mortalitenin önemli bir habercisi olduğu tezi savunulmuştur(14). NLR etnik köken, nörohumoral aktivasyon, kemik iliği disfonksiyonu, inflamatuvar hastalıklar, kronik veya akut sistemik inflamasyondan etkilenen bir parametredir. Periferik dolaşımdaki fizyolojik stres hakkında bilgi verdiği düşünüldüğünden, mikrovasküler düzeydeki dolaşım bozuklukları açısından değerli kabul edilmektedir. Kronik inflamasyonun olduğu kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, malignite, ailevi

akdeniz ateşi (FMF), hepatik siroz, Behçet hastalığı gibi bazı koşullar ile ilişkili olan NLR artışı, bu hastalıklarda prognostik öneme sahiptir(15).

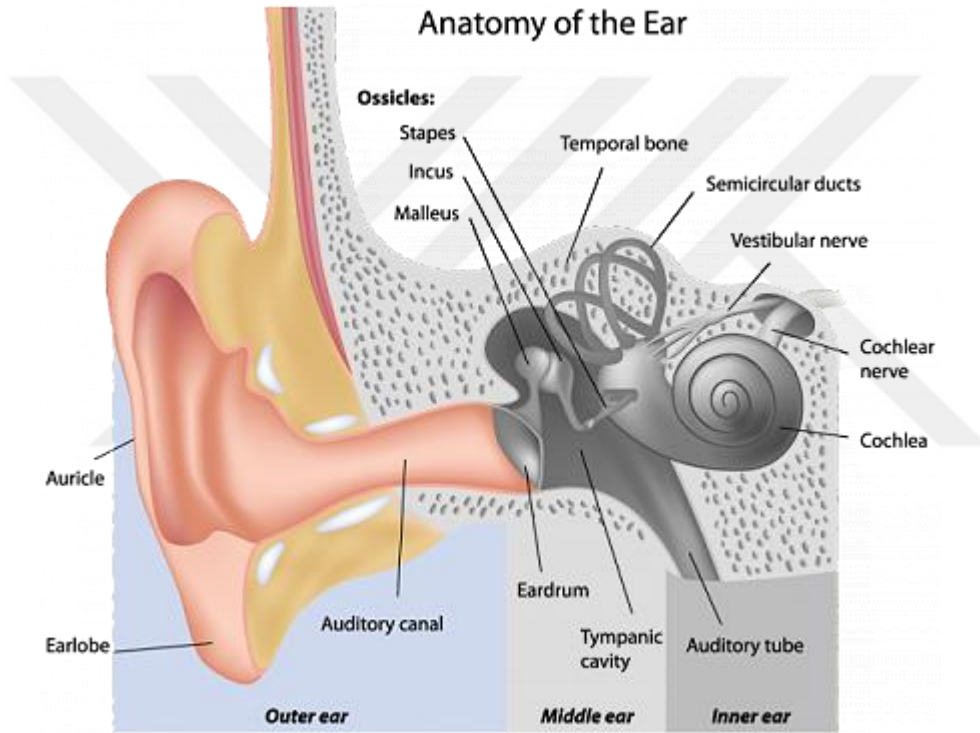
Kardiyovasküler hastalıklarda ve sistemik metabolik hastalıklarda yapılan çalışmalar sayesinde mikrosirkülasyon bozukluğu ile ilişkisi kanıtlanan parametreler olan MPV ve NLR'nin, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları kliniklerine başvuran hastaların önemli bir kısmını kapsayan ve tedavisinde hala net bir protokol oluşturulamamış subjektif tinnitusun etyopatogeneziyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında MPV ve NLR değerleri ile birlikte, kronik dönemde vasküler hasar oluşturan sistemik metabolik hastalıklar karşılaştırılmıştır. Böylelikle tinnitusun mikrosirkülasyon bozukluğu sonucu oluşan bir patoloji olduğu teorisi, elde edilen veriler ve literatür bilgileri ile tartışılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KULAK ANATOMİSİ

Kulak anatomisi üç kısımda incelenmektedir:

- Dış kulak
- Orta kulak
- İç kulak



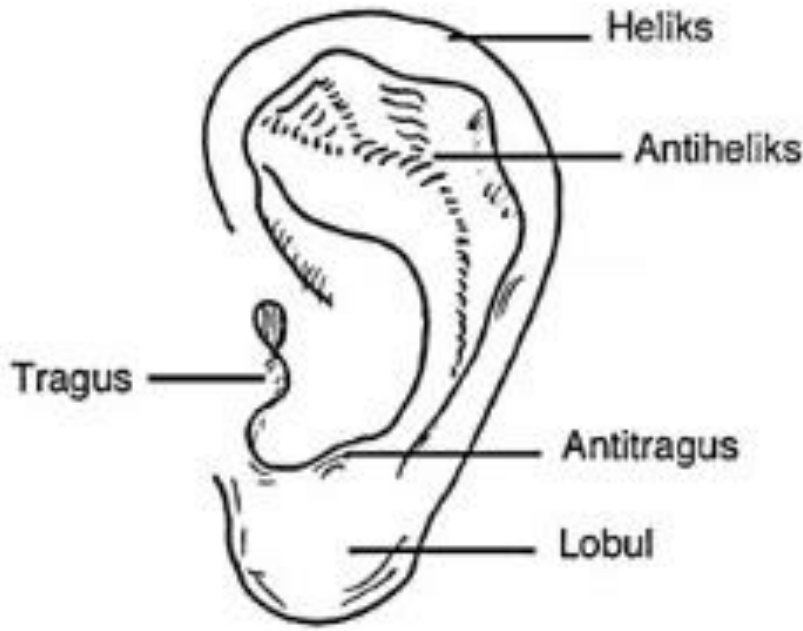
Şekil 1: Kulak anatomisi (Kaynak: <http://kbb.uludag.edu.tr>)

2.1.1 Dış kulak

Dış kulak da üç kısımda incelenmektedir. Dış kulağı oluşturan yapılar; aurikula, dış kulak yolu ve timpanik membrandır.

Aurikula; ince elastik kartilaj yapısındadır. Düzensiz yapıda, iç ve dış olmak üzere iki yüzeyi vardır. En derin yerine konka aurikula denir ve derinleşip dış kulak yolu olarak devam eder. Çepeçevre uzanan kabartıya heliks, hemen önündeki diğer kabartıya antiheliks, dış kulak yolu önündeki çıkıntıya tragus, altındaki çıkıntıya

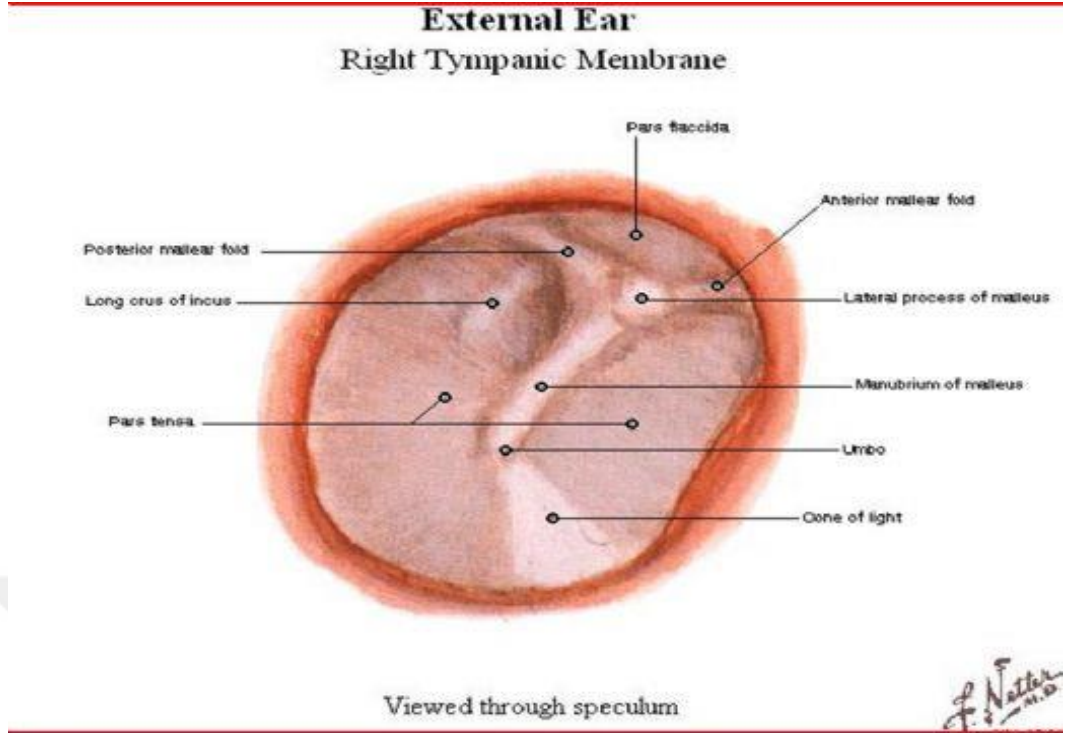
antitragus, alttaki kıkırdak içermeyen yumuşak dokuya lobül denir. İnsanda rudimenter yapıda bulunan kaslar ile kafatasına tutunur. Kanlanması a.temporalis ve a.oksipitalisten gelen dallarla olurken; ön yüzün duyusunu büyük ölçüde n.trigeminalis dalları, az bir kısmını n.facialis dalları, arka yüzün duyusunu C2 ve C3'ten gelen dallar sağlar.



Şekil 2: Aurikula (Kaynak: <http://kbb.uludag.edu.tr>)

Dış kulak yolu; aurikuladan timpanik membrana uzanan, 1/3'lük dış kısmı kıkırdaktan ve 2/3'lük iç kısmı kemikten oluşan kanaldır. Dış kısmında öne ve yukarı doğru yönelen kanal, iç kısımda arkaya ve aşağı doğru ilerleyerek timpanik membranla sonlanır. Kıkırdak parçanın ön duvarında bulunan Santorini fissürleri, kanal fleksibilitesini sağlar. Kıkırdak kısmın cildi daha kalındır ve ter bezleri, kıl folikülleri gibi deri eklerini içermektedir. Dış kulak yolunun komşulukları sıralanacak olursa; üstte kafa tabanı, önde temporomandibüler eklem, arkada mastoid hücreler, altta ise parotis bezi bulunmaktadır. Kanlanması da maksiller arterin aurikular dalı aracılığıyla sağlanmaktadır.

Timpanik membran; orta kulak ile dış kulak yolunu ayıran üç katmanlı zardır. En dışta yer alan kutanöz katman dış kulak yolunu örten derinin devamıdır. Fibröz tabaka ise ortada yer alan radial ve sirküler seyirli liflerden yapılıdır. En içte bulunan mukozal tabaka orta kulak boşluğunu örten mukozanın devamıdır. Sulkus timpanikus adlı oluk içinde yerleşmiştir ve etrafı anulus timpanikus isimli fibröz bir halka ile çevrilmiştir. Manibrumun üst tarafında bulunan çentikten öne ve arkaya uzanan iki adet plika ise zarı anatomik olarak iki kısma böler. Üstte kalan kısma pars flaksida, altta kalan kısma da pars tensa denir. Pars flaksida etrafında anulus timpanikus bulunmaz. Zarın üst kısmından aşağı doğru uzanan kabartıyı manibrum mallei oluşturur ve bunun sonlandığı yerin alt kısmındaki çöküntüye umbo adı verilmektedir. Fizik muayene sırasında lokalizasyon tarif edebilmek için umbo merkez kabul edilerek zar dört kadrana bölünür. Fizik muayenede dikkat edilen Politzer ışık üçgeni ön-alt kadranda yer almaktadır.



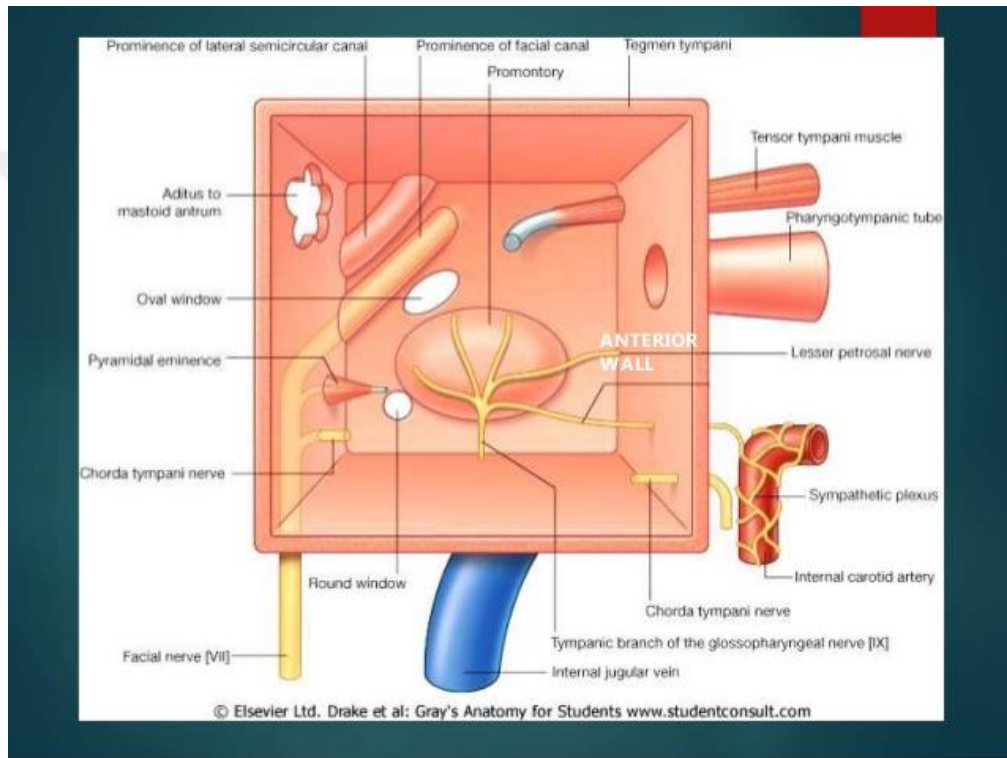
Şekil 3: Timpanik membran (Kaynak: Frank H. Netter Anatomi Atlası)

2.1.2 Orta kulak

Timpanik membran ile kemik labirent arasında yerleşen orta kulak, timpanik membrandan aldığı ses dalgalarını iç kulağa iletmekle görevli boşluktur. Önde östaki tüpü aracılığıyla nazofarenkse bağlanan orta kulak, arkada aditus ad antrum ile mastoid hücrelere bağlanmaktadır. Dış duvarını timpanik membran oluştururken iç duvarını ise kohleanın promontoryumu oluşturmaktadır.

Promontoryum üzerinde; 9.kafa çiftinin dalı olan n.timpanikus, karotid pleksustan çıkan süperior inferior karotiko-timpanik lifler ile birleşerek timpanik pleksusu meydana getirirler. Buradan kaynaklı lifler de fasyal sinirin dalı olan n.petrosus süperficialis minör ile birleşip otik gangliona giderler. Promontoryumun arka tarafında iç kulakla bağlantıyı sağlayan oval ve yuvarlak pencereler yer almaktadır. Oval pencere üzerine stapesin tabanı yerleşmiştir. Yuvarlak pencere de ince bir membranla kapatılmıştır. Oval pencerenin üst kısmında lateral semisirküler kanal ve fasyal sinirin timpanik segmentinin kabartıları yer almaktadır. Ayrıca promontoryumun yukarısında m.tensor timpaninin ligamentinin kaynaklandığı

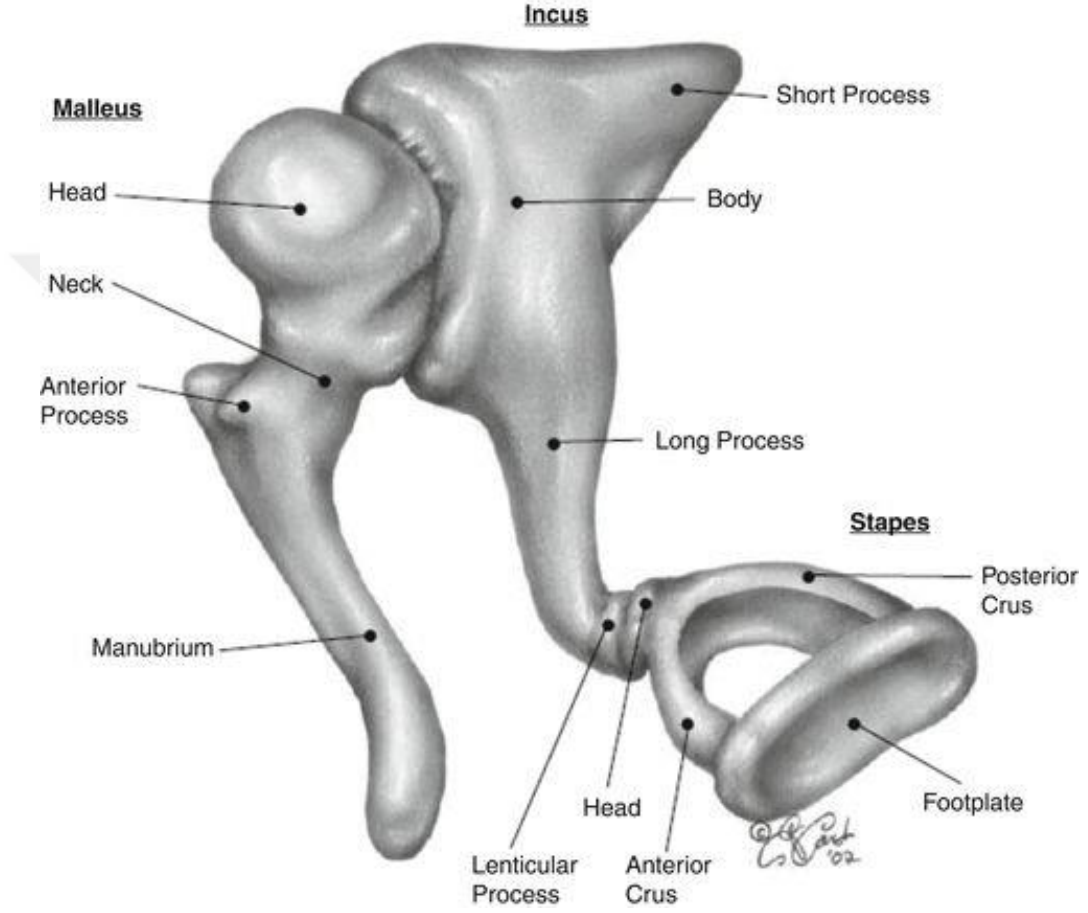
kokleariform çıkıntı ve oval pencerenin arkasında m.stapesin tendonunun kaynaklandığı eminentia piramidarum iç duvarda yer alan diğer çıkıntılardır. Kulak cerrahisinde önemi olan boşluklardan sinüs timpani, eminentia piramidarumun alt kısmında oval ve yuvarlak pencerelerin arkasında yer alır. Bir diğer önemli boşluk olan fasyal reses de fasyal sinirin vertikal segmenti üzerinde yer alır ve dış kenarı dış kulak yolu ile sınırlanmıştır.



Şekil 4: Orta kulak iç duvarında bulunan anatomik yapılar, şematik çizim
(Kaynak: Henry Gray (1821–1865). Anatomy of the Human Body. 20. Edition)

Timpanik membrandan aldığı titreşimi iç kulağa ileten kemikçik zincir; malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç adet kemikçikten oluşmaktadır. Manibrium, kolum ve kaput kısımlarından oluşan malleus, timpanik membran ile temasta olan kemikçiktir. Kolum kısmına kokleariform proresten kaynaklanan tensor timpani kasının tendonu yapışmaktadır. İnkudomalleolar eklem ile titreşim inkusa iletilir. İnkus ise korpus ve biri uzun biri kısa olmak üzere iki koldan oluşur. Korpus, malleus başı ile inkudomalleolar eklemi yaparken, krus brevis fossa inkudise oturur. Krus longusun ucunda yer alan lentiküler çıkıntı ise stapes başıyla inkudostapedial

eklemi oluşturur ve titreşim stapesa iletilir. Stapes de baş, ön ve arka olmak üzere iki bacak ve oval pencereyi kapatan taban kısımlarından oluşmaktadır. Stapes başına da eminentia piramidarumdan kaynaklı stapes tendonu yapışmaktadır. Stapesin görevi inkustan aldığı titreşimi oval pencereye iletmektir.



Şekil 5: Kemikçik zincir

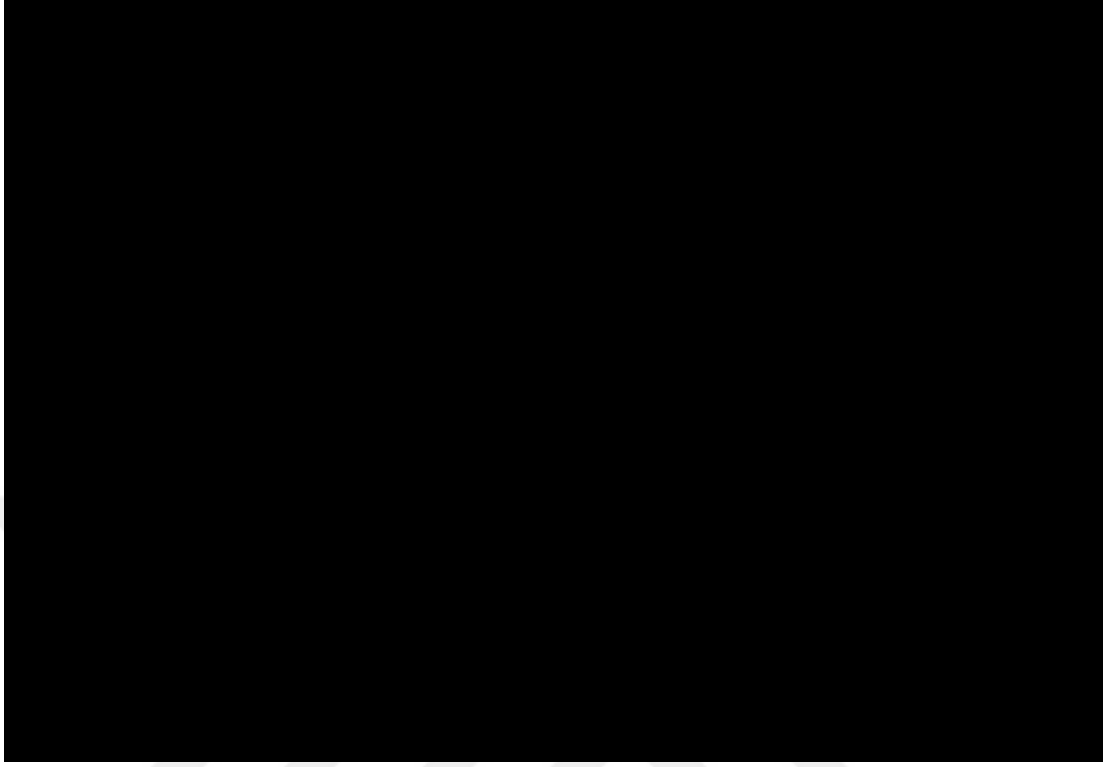
(Kaynak:<https://tr.pinterest.com/stephpalazzolo/audiology/>)

2.1.3 İç kulak

Kemik ve membranöz labirent olmak üzere yapı ve fonksiyon bakımından birbirinden farklı iki kısımdan oluşmaktadır. Membranöz labirent, kemik labirent içerisinde yerleşir. Şekil bakımından kemik labirente benzer. Fakat daha küçüktür. Kemik labirenti tamamen dolduramaz. Kemik ve membranöz labirent arasında kalan

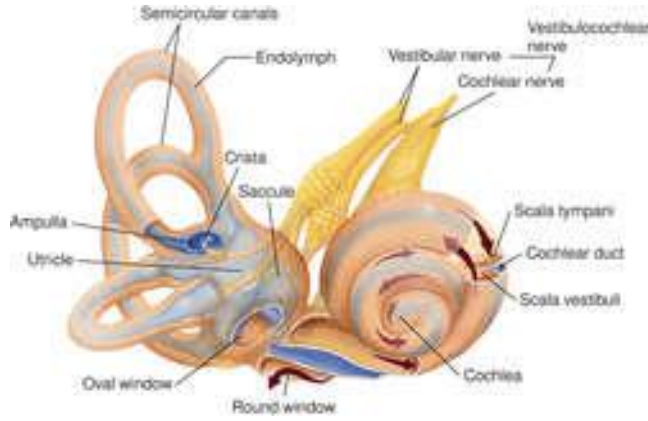
boşlukta perilenf bulunmaktadır. Membranöz labirentin içerisinde ise endolenf bulunur(16).

Kemik labirent; vestibulum, semisirküler kanallar ve kohlea olmak üzere 3 parçadan meydana gelir. Vestibulum; kemik labirentin ortasında bulunur. Önde kohlea, arkada ise semisirküler kanallarla bağlantılıdır. Altı duvarlı ve oval bir boşluktur. İçerisinde membranöz labirentin utrikulus ve sakkulus denen parçaları yer alır. Dış duvarı orta kulak boşluğuna bakar. Bu duvarda oval ve yuvarlak pencereler bulunmaktadır. Semisirküler kanallar; superior (anterior), posterior ve lateral olmak üzere üç adettir. Aynı tarafta bulunan üç kanalın da düzlemleri birbirine dik konumda pozisyon almışlardır. Semisirküler kanalların uçları vestibulumu açılır. Kohlea; vestibulumun ön kısmında bulunur. Salyangoz kabuğuna benzeyen kohleanın tabanına basis kohlea, tepesine apex (cupula) kohlea denir. Kohleayı; modiolus kohlea, canalis spiralis kohlea ve lamina spiralis ossea olmak üzere üç kısım oluşturur. Modiolus kohlea; kohlear eksenini oluşturur. Fakat kohleanın tepesine kadar ilerlemez. Modiolusun içerisinde canalis longitudinalis modioli denen düz kanallar ve canalis spiralis modioli denen spiral kanallar yer almaktadır. Canalis spiralis modiolinin içinde gangliyon spirale bulunur. Gangliyon spiralede %95 büyük, %5 küçük olmak üzere 2 tip hücre yer almaktadır. Bu hücrelerin periferik uzantıları Corti organındaki duyu hücreleri ile bağlantılıdır, santral uzantıları da n.cohlearisi oluşturur. Canalis spiralis kohlea; modiolusun etrafında 2.5 defa spiral şekilde dolanarak kohleanın tabanından tepesine kadar uzanan kemik kanala verilen isimdir. Tepeye doğru gittikçe daralmaktadır. Lamina spiralis ossea ile ikiye ayrılan kanalın üstte kalan kısmına scala vestibuli, altta kalan kısmına da scala timpani denir. Lamina spiralis ossea adı verilen kemik lamel, modiolustan başlayarak canalis spiralis kohleaya doğru uzanmıştır. Canalis spiralis kohleayı kısmen 2 ye böler. Lamina spiralis osseanın sonlandığı çengel ile lamina modioli arasında helikotrema denen bir delik bulunur. Bu delik sayesinde scala timpani ve scala vestibuli birleşir. Lamina spiralis osseanın serbest kenarı ile canalis spiralis kohleanın dış duvarı arasında kalan açıklığı, üzerinde Corti organı bulunan lamina (membrana) basilaris adlı zar kapatır. Kanalikulus kohlea ince bir kemik kanaldır. Bu kanal içindeki aquaduktus kohlea, scala timpanideki perilenfi subaraknoid boşluktaki beyin omurilik sıvısına bağlar(7).



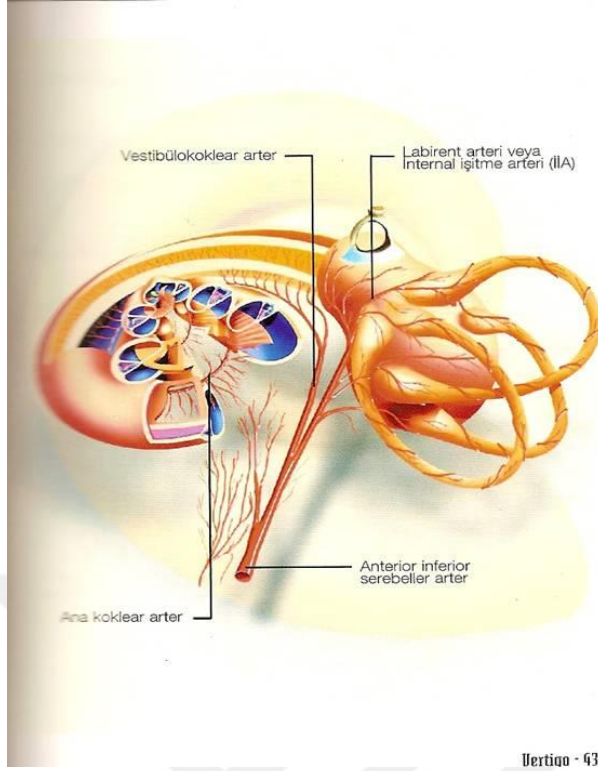
Şekil 6: Kemik labirent (Henry Gray (1821–1865). Anatomy of the Human Body. 20. Edition)

Membranöz labirent; kemik labirent içerisinde yerleşmiştir. Şekil bakımından kemik labirente uymaktadır. Fakat kemik labirentten daha küçüktür. Duktus semisirkularis, utrikül, sakkül ve duktus kohlearis kısımlarından oluşmaktadır. Duktus kohlearis işitme duyusu ile ilgiliyken, diğer kısımlar da denge sağlanmasında görevlidir. Duktus kohlearis (scala media); scala vestibulinin alt dış tarafında küçük bir alanı kaplar. Üst duvarını membrana vestibularis (Reissner Membranı) yapar. Bu membranla scala vestibuliden ayrılmaktadır. Dış duvarın iç yüzünde bulunan damardan zengin çok katlı kübik epitele stria vaskularis denilmektedir ve endolenfin farklı iyon konsantrasyonundan sorumludur. Duktus kohlearisin tabanını membrana basilaris (lamina basilaris) oluşturur. Üzerinde Corti organı bulunan bu membran ile scala timpaniden ayrılır. Corti Organı (organum spirale); duktus kohlearisin alt duvarında, membrana basilarisin üzerinde bulunur, duyu ve destek hücrelerini içermektedir. Membrana tectoria; duktus kohleariste bulunan bir membrandır.



Şekil 7: Membranöz labirent (Kaynak: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com>)

İç kulağın damarları; arteriyel kanlanması a.labyrinthe ve a.stylomastoidea'dan sağlanır. A.labyrinthe, a.basilaris veya a.inferior anterior cerebelliden, a.stylomastoidea, a.aurikularis posteriordan kaynaklanır. Venöz drenajı ise v.spiralis modioli ve vv.vestibularesin birleşerek oluşturduğu vv.labyrinthales'in sinüs petrosus superior veya sinüs transversusa dökülmesiyle sağlanır. Kohleadan çıkan küçük birkaç ven ise canalicus cohleadan geçerek v.jugularis internaya dökülür(16).



Şekil 8: İç kulağın arteryel dolaşımı (Kaynak: <http://kbb.uludag.edu.tr>)

2.2 İŞİTME FİZYOLOJİSİ

İşitme, çevreden gelen ses dalgalarının dış, orta ve iç kulak aracılığıyla beyin sapına yönlendirilmesi ve ardından korteksteki işitme merkezinde algılanması olayıdır.

Dış kulak, sesin iletilmesinde pasif bir role sahiptir. Aurikula, sesleri atmosferden toplayıp dış kulak yolu aracılığıyla orta kulağa iletmekle görevlidir. Başın pozisyonuna göre sesin geldiği tarafta ses basıncı artırılırken, karşı taraftan gelen ses dalgaları baskılanır. Bu şekilde kortekse yönlendirilen seslerin her iki taraftaki iletim farkı ile ses lokalize edilmiş olur.

Orta kulağın görevi ise ses dalgalarının dış kulaktaki hava ortamından iç kulaktaki sıvı ortamına geçişinin sağlanmasıdır. Sıvı ortamının akustik impedansı, havadan çok yüksektir. Ses basıncının, ortamdaki moleküllerin hareket ettirme hızına akustik impedans denir. Bir ortamdaki moleküller ses basıncıyla ne kadar hızlı hareket ediyorsa ses iletimi o kadar iyidir. Yani akustik impedans ile ses iletimi

birbirleriyle ters orantılıdır. Hava ortamının akustik impedansı daha düşük olduğundan dış kulakta ses dalgalarının iletimi daha iyi; sıvıda akustik impedans daha yüksek olduğundan iç kulakta ses dalgalarının iletimi daha kötüdür. Bu nedenle hava yoluyla gelen ses dalgaları, sıvı ortama geçiş esnasında 30 dB civarında kayba uğrar. Orta kulak sesin şiddetini artırarak bu kaybı tolere eder. Bunu sağlayan mekanizmalar ise; timpanik membranın iç bükey olması, timpanik membranın etkin vibrasyon alanının oval pencerenin etkin vibrasyon alanından daha yüksek olması ve kemikçik zincirin kaldıraç etkisidir(17).

İnsan kohleasının scala vestibuli, scala timpani, scala media adı verilen 3 bölümden oluştuğu yukarda belirtilmiştir. Scala vestibuli ve scala timpanide bulunan perilenfin iyonik konsantrasyonu 4 mEq/L potasyum ile 139 mEq/L sodyum şeklindedir. İçerik ekstraselüler sıvıya benzemektedir. Reissner membranı, baziler membran, lamina spiralis ossea ve lateral duvar ile çepeçevre sarılan scala mediada, 144 mEq/L potasyum ve 13 mEq/L sodyum konsantrasyonu olan endolenf bulunmaktadır. Endolenf ise intraselüler sıvı ile benzerdir. Scala mediadaki tabandan apekse doğru yavaşça düşen yaklaşık 80 mV'luk bir pozitif direkt akım dinlenme potansiyeli, endokohlear potansiyel olarak isimlendirilir. Bu endokohlear potansiyel stria vaskularis tarafından meydana getirilmektedir.

Corti organını dış ve iç tüylü hücreler, destekleyici hücreler (Deiters, Hensen, Claudius), tektorial membran ve retiküler lamina oluşturmaktadır. Toplam 16.000 civarında duyu hücresi bulunmaktadır. Bunların yaklaşık %80'ini dış tüylü hücreler oluştururken kalan 3.500 civarındaki duyu hücresi ise iç tüylü hücrelerdir. Dış ve iç tüylü hücreler, stapes tabanının piston benzeri hareketleriyle perilenfe iletilmesini sağladığı mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüştürülmesinde görevlidir. Her bir dış tüylü hücrenin siliyasının en uzun boylu sırasının uçları, tektoriyal membran ile temas etmektedir. Destek hücreleri, Corti organı için yapısal ve metabolik destek sağlamaktadır. Destek hücrelerden Deiters hücreleri tüylü hücrelerin altında bulunurlar. Her bir tüylü hücreye bir Deiters hücresi düşer. Silindrik Deiters hücresinin üst ucundaki çanak şeklinde yapıya tüylü hücrenin tabanı oturur. Dieters hücresinin gövdesi ise baziler membranla temas halindedir. Böylelikle Corti organına, beslenme ve destek sağlanır.

Kohlear sinirin hücre gövdesi olan spiral gangliyon, beyin sapının kohlear nükleusuna akson göndermektedir. Dendritleri ise lamina spiralis ossea aracılığıyla temporal kemikte ilerlemektedir. Kohlear sinire ait 50.000 nöronun %90-95'i direkt olarak iç tüylü hücrelerle sinaps yapan nöronlardır ve tip 1 nöronlar olarak adlandırılırlar. Kalan %5-10'luk kısım ise dış tüylü hücrelerin innervasyonu ile görevlidir. Bunlara da tip 2 nöronlar denilmektedir.

Kohlea içindeki enerji dönüşümü, akustik enerji ile başlayan stapesin piston benzeri hareketlerine yanıt olarak baziler membranın hareketlenmesiyle başlatılmaktadır. Baziler membranın hareketlenmesi, uzunlamasına ilerleyen dalgalar şeklindedir. Bazal kısımda yer alan baziler membran, apikal kısımdakine göre daha gergindir. Uzunlamasına dalgalar sürekli tabandan apekse doğru ilerler. Yüksek frekanslı seslerin etkisiyle beliren dalgalanma hareketi, kohleanın taban bölgesinde maksimum amplitüde ulaşır. Düşük frekanslı seslerle ortaya çıkan dalgalar ise apikal bölgede maksimuma ulaşmaktadır. Sterosilia-tüylü hücre kompleksi, enerjinin dönüşümünde önemlidir. Sterosilialar, kutikuler plakaya sokulan aktin flaman demetleridir ve kendi aralarında çapraz bağlar yaparlar. İç tüylü hücrelerin sterosiliaları membrana tectoria ile temas etmezken, dış tüylü hücrelerin en uzun tüyleri membrana tectoria ile temas ederler. Sterosiliaların ilerleyen dalga ile defleksiyonu, sterosilia ucundaki spesifik olmayan iyon kanallarını açıp kapatarak reseptör hücreye potasyum akımına neden olur. Sonuç olarak ortaya çıkan intraselüler depolarizasyon, kalsiyum içeren bir enzim akışını sağlar. Böylece sinapslardan kimyasal enzimlerin salınması ve sonrasında afferent sinir liflerinin aktivasyonu meydana gelir.

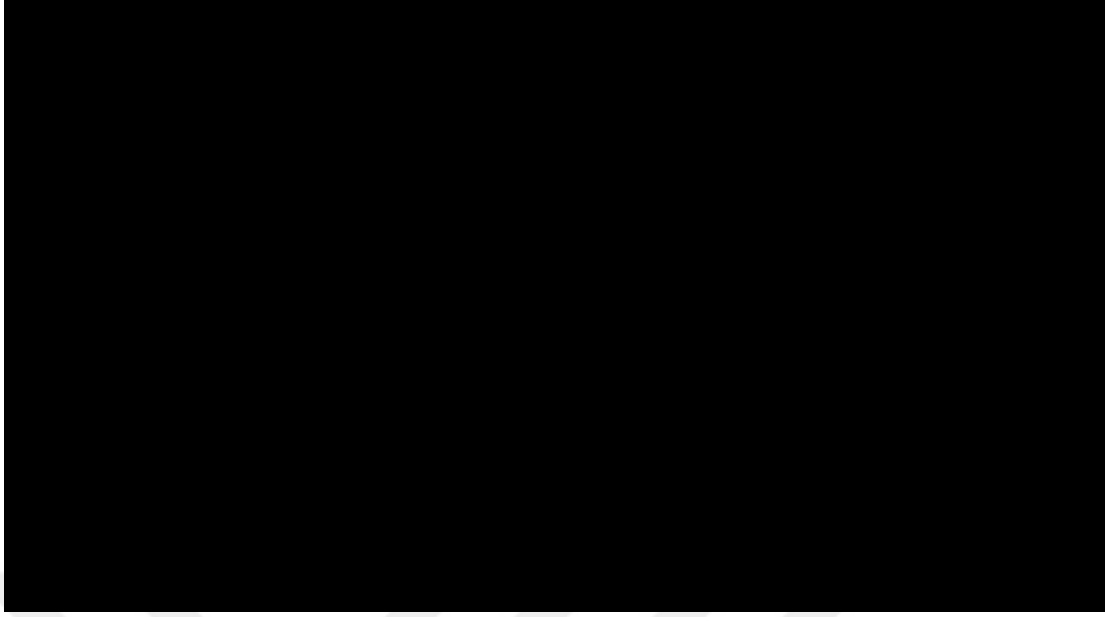
Kohlear amplifikatör etki (kohlear düzenleyici etki); belirli bir kohlea bölümünde, en hassas olduğu frekans civarındaki baziler membran bölümlerinin hareketlenmesinin dış tüylü hücreler tarafından güçlendirilmesi olayıdır. Bu mekanizma, elektriksel uyarıya yanıt olarak dış tüylü hücrelerin prestin adı verilen protein sayesinde kasılma ve uzaması sayesinde gerçekleşmektedir.

Kohlear potansiyeller;

Kohleada dört temel potansiyel kaydedilir. Endolenfatik (endokohlear) potansiyel, kohlear mikrofoni potansiyel, summasyon potansiyeli, birleşik sinir

aksiyon potansiyeli. Endolenfatik potansiyel, stria vaskularis tarafından oluşturulan ve scala mediada kendiliğinden kaydedilen 80-100 mV'luk doğru akım potansiyelidir. Kohlear mikrofoni potansiyel, dış tüylü hücrelerden potasyum iyonunun mevcut akışını temsil etmektedir. Baziler membran hareketiyle değiştirilen dış tüylü hücrelerin elektriksel direnci olarak nitelendirilir. Bu akım potansiyeli dış tüylü hücrelerin varlığına bağlıdır. Baziler membranın hareketini yansıtır. Sumasyon potansiyeli, kohleada sese yanıt olarak kaydedilen doğru akım potansiyelidir ve dış tüylü hücrelerin uyarana yanıt olarak beliren intraselüler potansiyellerinin neden olduğu doğru akım değişikliğini yansıtır. Birleşik aksiyon potansiyeli, kohlear sinir liflerinin ya hep ya hiç şeklinde uyarılmasından doğmaktadır ve en iyi yuvarlak pencere ya da kohlear sinir yakınına yerleştirilen bir elektrot ile kaydedilmektedir.

Kohlear sinir, yaklaşık 30.000 lif içermektedir. Nöronların %90-95'ini oluşturan tip 1 nöronlar iç tüylü hücrelerle, %5-10'unu oluşturan tip 2 nöronlar ise dış tüylü hücrelerle bağlantılıdır. Tüm kohlear sinir aferentleri kohlear nükleusa ulaşır. Buradan çıkan lifler kontralateral ve ipsilateral superior olivar komplekse gelerek sonrasında inferior kollikulusa, oradan da işitsel kortekse gelir(17).



Şekil 9: Corti organı (Kaynak: Henry Gray (1821–1865). Anatomy of the Human Body. 20. Edition)

2.3 TİNNİTUS

Tinnitus, işitme ile ilgili herhangi bir uyarı olmaksızın kişinin anormal bir ses algılamasıdır. Latince'deki “tinnire” kelimesinden köken alan tinnitus, “zil çalmak” demektir. Hastalar çınlamayı türlü şekillerde tarifleyebilirler. Hızlı akım geçmesi, vızıldama, ısıklık sesi, zil sesi ve uğultu bunlardan bir kısmıdır(1,2,3).

Tinnitus ile ilgili ilk yazılı bilgilere MÖ 16.yy'da yazılmış Mısır papirüslerinde rastlanmıştır. Papirüslerde, tinnitusun cadılar tarafından yapılan büyü sonucu olduğu, tedavisi için kulağa çeşitli sıvılar akıtılması ve yılan derilerinin yakılmasıyla oluşan dumanın kulağa üflenerek cadıların kovulması gerektiği tarif edilmiştir. Tedavi ile ilgili ilk döküman ise MÖ 400'de Hippocrates tarafından kaleme alınmıştır(18,19). Hippocrates, tinnitusun venlerin pulsasyonundan kaynaklanan bir sendrom olduğu teorisini üretmiştir. Celsus MS 1.yy'da tinnitus ve sağırılık arasında bir ilişki olduğunu, kulakların kendi içinde zil çalar tarzda gürültü yaptığını ve bu durumda dış seslerin algılanmasını önlediğini belirtirmiştir. Galenus ise MS 2.yy'da tinnitusun gelişmesinde visköz sıvı ve gaz buharlarının kavitelere girmesinin rolü olduğunu ifade etmiştir. Paracelsus 1536'da yüksek seslerin tinnitusun nedeni olduğunu belirtmiştir(2). Duverney ise 1683'te gerçek ve

yalancı iki tip tinnitus olduğunu, gerçek olanın başka kişiler tarafından da duyulduğunu ancak yalancı tinnitusun kişinin subjektif algılaması olduğunu belirtmiş ve tinnitusun otolojik ve nörolojik hastalıklardan kaynaklandığını tarif etmiştir. Rivinus 1717 yılında ve Cotugno ise 1760 yılında, tinnitusun orta kulaktaki kasların kasılmasıyla meydana geldiğini yazmışlardır. 19. yy'dan günümüze kadar geçen sürede, tinnitus ve tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılmaya devam etmektedir(20,21).

Tinnitusun oluşum mekanizmasına tam olarak hakim olunamamıştır. Tinnitus ile ilgili birçok teori mevcuttur. İşitme sistemindeki tüm bozukluklara eşlik edebilir. İşitme sistemi; Corti organı, afferent ve efferent iletim yolları, kortikal işitme merkezi ve bunların iletişimini sağlayan bağlantılardan oluşan karmaşık bir sistemdir. Sistemin herhangi bir yerinde ortaya çıkan patolojiler, bilinmeyen mekanizmalarla ses algılanmasında artışa sebep olmaktadır(6). Otolojik sebeplerin yanı sıra metabolik sebepler de tinnitus etyolojisinde yer almaktadır.

Tinnitus için kesin bir tedavi olmamasının nedeni tinnitus etyolojisindeki belirsizliktir(22).

Hastalar tinnitus şikayetiyle genel olarak uzun süre yaşamaktadır. Bu nedenle hastalar, semptomların niteliği ve yoğunluğu konusunda açıklayıcı bilgi talep ederler. Son yıllarda hastaların, tinnitusu psikosomatik olarak nasıl algıladığını değerlendiren ölçekler ön plana çıkmıştır. Tinnitusun teşhis çabaları bu konu ile ilgilenen araştırmacıları; tinnitus frekansı, şiddeti, minimal maskeleme seviyesi, rezidüel inhibisyon gibi psikoakustik testlere ve çınlamanın hastalar tarafından nasıl algılandığını ve çınlama ile ilgili psikosomatik algılamayı incelemek amacıyla düzenlenmiş olan anketlere yönlendirmiştir. Anketler kullanarak, tinnitusun ciddiyeti hakkında bilgi edinilebilir. Hekime tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma şansı verir. Aynı zamanda tinnitusu değerlendirme anketi ile hekim, tinnitusun semptomları, tedavi yöntemleri ve hastanın memnuniyeti ile ilgili sonuçları kaydedebilir(23,24,25). Odyolojik olarak tinnitusun değerlendirilmesi kohleovestibüler değerlendirmeleri kapsar. Bu değerlendirmeler tinnitus parametreleri olan tını eşleme, gürlük eşlemesi, maskelenebilme özelliğinin araştırılması gibi özelliklerin belirlenmesi, hikaye alımı ve uygun odyometrik testleri içerir. Tinnitus medikal ve odyolojik olarak yorumlanır ve tedavi hastaya özel planlanır(26,27). Tinnitus, özellikle çevre sessiz olduğu zaman ve gece yatarken

hastayı daha çok rahatsız eder. Tinnitusu baskılayacak bir ses, rahatsızlığı azaltır. Bazı hekimler alçak sesle müzik dinlemeyi önerirler. Bazı hastalar rahatlatıcı ses üreten elektronik cihazlar kullanırlar ya da verilen ses kayıt aletleri ile bu sesleri dinlerler(28).

2.3.1 Prevalans

Tinnitus genel popülasyonun yaklaşık 1/5'ini etkilemektedir. Yaşlı nüfusun da yaklaşık 1/3'ü tinnitustan yakınmaktadır. Ayrıca Kulak Burun Boğaz Hastalıkları pratiğinde değerlendirildiğinde; kulak şikayetleri ile başvuran hastaların %60'ının tinnitus şikayeti mevcuttur(4,5). Tinnitusun görülme sıklığı, yaş gruplarına göre farklıdır.

Jastreboff çalışmasında; tinnitusun ABD'de yaklaşık 10 milyon kişiyi ciddi anlamda etkilediğini belirtmiştir. Yine aynı çalışmada gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü nüfusun yaklaşık üçte birinin tinnitus şikayeti olduğundan bahsedilmiştir(1). ABD'de 18-79 yaşları arasındaki yetişkinlerin %32.4'ünde tinnitus hikayesi olduğu kaydedilmiştir(29). Tinnitus sanayileşen ülkelerde çok daha sık izlenen bir rahatsızlıktır. Hesse ve ark çalışmalarında; Almanya nüfusunun %4'ünün tinnitus ile yaşadığı ve %2'sinin günlük yaşamlarında ciddi anlamda etkilendiği belirlenmiştir(30).

Çocukluklarda tinnitus sık görülmemektedir. Tinnitusu olan çocuklar da tinnituslarını rahatsızlık verici olarak nitelemezler. 20'li yaşlardan sonra tinnitusta artış gözlenmeye başladığı ve en yüksek seviyeye 50'li yaşlarda ulaştığı saptanmıştır(27). Tinnitus genel olarak bir yaşlılık semptomu olduğu için prevalansı yaşla ve işitmenin azalması ile birlikte artar(4,5). Dördüncü dekatta görülme sıklığı yaklaşık %7 iken, dokuzuncu dekatta bu oran %21 olarak göze çarpmaktadır(31).

Shulman, çalışmasında erkekler ve kadınlar arasındaki dağılımın eşit olduğunu bildirmiştir(31). Tinnitusun erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(29,32). Alexsson ve Ringdahl'ın çalışmasında 50 yaş altında erkeklerde tinnitusun daha sık olduğu belirtilirken, 50 yaş üzerinde oranların eşitlendiği izlenmiştir(20). Chung ve arkadaşlarının çalışması ise her iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığını belirtmektedir(33). Gurr ve ark gebeliğin tinnitus ile ilişkisini araştıran çalışmada; gebe kadınlardaki tinnitus prevalansının,

doğurganlık çağındaki gebe olmayan kadınların tinnitus prevalansı ile karşılaştırıldığında, gebe kadınlardaki tinnitus prevalansının anlamlı oranda yüksek çıktığını belirlemişlerdir. Bu duruma hamilelik döneminde meydana gelen hormonal değişikliklerle oluşan sıvı retansiyonunun sebep olduğu ve perilenfatik sıvı basıncındaki artış sonucunda ortaya çıktığı şeklinde yorum getirilmiştir(34). Daha sonra yapılan çalışmalarda genç kadınlarda görülen tinnitusun artmış iç kulak basıncı ile ilişkili olduğu ve premenstruel dönemde şiddetlendiği tespit edilmiştir(35).

ABD Ulusal Sağlık İstatistik Merkezinin “The National Study of Hearing” çalışmasında sosyoekonomik düzeyi düşük olan bireylerde tinnitus prevalansının, sosyoekonomik durumu yüksek olanlara göre, daha yüksek olduğu belirlenmiştir(35). Yüksek sese veya gürültüye maruz kalmak da tinnitus prevalansını yükseltmektedir. Coles ve Davis, gürültünün en yüksek düzeyde olduğu iş yerlerindeki popülasyonda erkeklerin daha fazla yer alması, sosyoekonomik statünün gürültüye ek olarak tinnutusa katkı sağladığını belirlemişlerdir(36).

Etnik faktörlerin ise tinnitus oluşumunda rolü olmadığı belirlenmiştir(27).

2.3.2 Etiyopatoloji

Son çalışmalarda, tinnutusun geçici olarak transkranyal manyetik stimülasyonla ayarlanan, işitsel sistemin hiperaktivitesine dayanan bir olay olduğunu teorisi ortaya atılmıştır. Moller; tinnitusun, bir hastalık değil semptom olduğunu, nedeninin kulak yada işitsel sinir sisteminin çok sayıda ve farklı hastalıklardan biri olabileceğini söylemiştir(7).

Tinnitusun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ve genellikle işitsel sistemdeki anatomik veya fonksiyonel değişikliğe bağlı olduğu sanılır. Tinnitusun oluşum mekanizması ile ilgili birçok hipotez kurulmuştur. Tinnituslu hastalarda nöronal spontan aktivite artışı söz konusudur. Tinnitusun patogenizini açıklamak için ileri sürülen varsayımların hepsi bu spontan aktivite artışını esas almaktadır(37).

Moller’e göre; birbirine komşu sinir liflerinin bazılarında bir hasar meydana geldiğinde, bu sinir lifleri arasında doğal olmayan sinapslar oluşur, patolojik iletimler meydana gelir ve spontan aktivite artarak oluşan işitsel uyarı, akustik sinyal olarak yorumlanır(7).

Tonndorf; kokleadaki tüy hücrelerinde herhangi bir neden ile hasar oluştuğunda, stereosilyaların tektoryal membranla olan temasının kesilmesi ve temasın kesilmesi ile tüy hücreleri içindeki moleküllerin hareketlerinin artmasına neden olduğunu belirtmiştir. Artan moleküler hareketin sonucu oluşan uyarılar tinnitus oluşmasının nedenidir(8).

Kiang; kokleada anormal tüy hücrelerinin birbirine yaptığı supresyonu önleyerek spontan aktiviteyi artırmasının tinnitusun nedeni olduğunu ileri sürmüştür(37).

Jastreboff ve Hazell, tinnitus nedeni olarak;

- Kokleada oluşan iyon dengesizliği,
- İ  ve dış tüylü hücrelerinde oluşan hasar,
- Afferent ve efferent koklear liflerde heterojen aktivasyon,
- VIII. kraniyal sinir lifleri arasındaki çapraz bağlantılar,
- Kokleadaki nörotransmitter sistemde fonksiyon bozukluğunu bildirmiştir(1).

Jastreboff ve Hazell, tinnitusun oluşum sürecini 3 evreye ayırarak incelemiştir(1);

- Evre: Oluşum
- Evre: İletim
- Evre: Değerlendirme

Tinnituslu bireylerin çoğunda koklear hasar mevcuttur. Kaynak periferdirdir. Burada oluşan tinnitus subkortikal merkezlere iletdikten sonra algı ve değerlendirme, limbik sistem, prefrontal korteks ve diğer ilişkili kortikal alanların katılımlarıyla işitme korteksinde gerçekleşir. Dış ve i  tüylü hücre sistemindeki hasarlanma, VIII. kraniyal sinir lifleri arasındaki çapraz bağlantılar, kokleadaki iyon dengesizliği, koklear transmitter sistem fonksiyon bozukluğu, efferent sistemin heterojen aktivasyonu, tip I ve tip II koklear afferentlerin heterojen aktivasyonu gibi birbiriyle ilişkili farklı mekanizmalarla tinnitusun oluşumu ve algılanması açıklanmaya çalışılmıştır.

Dış ve i  tüy hücre sistemindeki uyumsuz hasarlanma hipotezi, tinnitusun oluşumunun, i  tüy hücreler korunurken dış tüy hücrelerin zarar gördüğü veya geçici fonksiyon kaybına uğradığı, baziler membran bölgesinde gerçekleştiğini ileri sürmektedir. Bu teori ile işitme kaybı olmayan hastalardaki tinnitus, dış tüylü

hücrelerin %30'dan fazlasını diffüz hasarlanmasına bağlı olduğu ve bununda saptanabilir bir işitme kaybına neden olmadığı ile açıklanmaktadır. Dış ve iç tüy hücrelerindeki uyumsuz hasar nedeni ile kokleanın etkilenen bölümüne yakın frekansta tinnitus hissedilebilir(1,20).

Başka bir modelde tinnitusun, dış uyaran olmadan işitme siniri liflerindeki spontan nöronal aktiveyle ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu modelde, birbirine yakın sinir lifleri tarafından kısa süreli uyarılan bir sinir lifi ya da tüylü hücrelerdeki farklı sinapslarda, eşzamanlı transmitter yayılımına neden olan ve geçici tüylü hücre depolarizasyonu ile sonuçlanan K^+ ve Ca^{++} iyonlarının tüylü hücreler içinde spontan aşırı yayılımı sebep gösterilir. Akustik travma ve ototoksik ilaçların iç kulak tüylü hücrelerinin membranlarında yaptığı hasar sonucu meydana gelen tinnitus bu mekanizma ile açıklanabilir(38).

2.3.3 Sınıflandırma

Öncelikle tinnitus, normal ve patolojik olarak iki gruba ayrılmıştır. Normal tinnitus; birçok insan tarafından, işitme kaybının eşlik etmediği, bir haftadan daha az ve beş dakikadan daha kısa süren tinnitus olarak tanımlanırken, patolojik tinnitus ise; bir haftadan daha fazla ve beş dakikadan uzun süren, genellikle işitme kaybına eşlik eden tinnitus olarak tarif edilmiştir. Aynı zamanda patolojik tinnitus kendi içinde “kabul edilebilen-kabul edilemeyen” ve “sürekli-geçici” olarak da gruplara ayrılmıştır. Kabul edilebilir tinnitus, insanı rahatsız etmeyen tinnitus olarak tarif edilirken, kabul edilemeyen tinnitus ise insanı rahatsız eden tinnitus olarak tarif edilmiştir(35,39,40).

Tinnitus için birçok sınıflandırma vardır. Bu sınıflandırmalardan en yaygın olanı tinnitusun, periferik ve santral olarak ayrılmasıdır. Bir veya her iki kulaktan duyulabilen periferik tinnitusta patoloji dış kulak, orta kulak, koklea veya iç kulak kanalında iken, tinnitusun nereden duyulduğunun tarif edilemediği santral tinnitusta ise patoloji beyin sapı veya kortekstedir. Etiyolojiye göre yapılan sınıflandırmaların içinde en yaygın olanı ise objektif ve subjektif tinnitus olarak sınıflandırmadır(41,42).

2.3.3.1 Objektif tinnitus: Objektif tinnitusların en önemli karakteri hasta tarafından duyulan seslerin başka kişiler tarafından da duyulabilmesidir. Sesin şiddetinin düşük olduğu vakalarda stetoskop ya da sesi amplifiye edici sistemlerden

yararlanılabilir(31). Hastayı rahatsız eden bu seslerin nedenleri vasküler anormallikler, östaki tüpü anormallikleri, palatal ya da orta kulak kaslarının anormal aktiviteleri olabilir.

Objektif Tinnitusun Nedenleri (37)

- Vasküler anormallikler
- Arteriyovenöz şantlar
- Konjenital arteriyovenöz malformasyonlar
- Akkiz arteriyovenöz şantlar
- Glomus jugulare
- Glomus tympanicum
- Arteriyel gürültüler
- Yüksek gürültüler
- Karotis stenozu
- Vasküler Lup
- Venöz vızıltılar

2.3.3.2 Subjektif tinnitus: Subjektif tinnituslar, objektif tinnituslar gibi dışarıdan duyulmazlar ve objektif tinnituslara göre daha sık görülmektedirler. Subjektif tinnitusa yol açan nedenler tam olarak açıklanamamakla birlikte sorunun daha çok akustik sinirde ve iç kulakta meydana gelen lezyonlar sonucu oluştuğu düşünülmektedir(52,53). Tinnitus, dış kulak yolundan işitme merkezine kadar herhangi bir yerden kaynaklanabilir(37).

Subjektif tinnitusun sıklıkla görüldüğü patolojiler; endolenfatik hidrops, ani işitme kaybı, serebellopontin köşe tümörleri, ototoksik ilaç kullanımı, otoskleroz, orta kulak tümörleri, kafa travmaları ve işitme sistemini etkileyen bazı metabolik rahatsızlıklar olarak sayılabilir(31).

Subjektif tinnitusta belki de en sık görülen neden, gürültü nedenli işitme kaybıdır. Bu işitme kaybının, genelde yüksek frekanslarda olduğu bilinmektedir. Gürültülü ortamda çalışan kişilerde daha büyük sıklıkla saptanır. Tinnitusun frekansı da işitme kaybının en fazla olduğu frekansa denk gelmektedir(54).

Tinnitusa neden olan diğer bir etkende, ani işitme kaybıdır. Ani işitme kaybı, oksijen ve beslenme konusunda çok hassas olan tüylü hücrelerde ciddi hasarlar

sonucu oluşabilmektedir. Ani işitme kaybı, iç kulakta çok değişik şekillerde hasara neden olduğu için, meydana gelen tinnitusta çok farklı şekillerde hissedilebilir(31).

Orta kulak yapılarından kaynaklanan tinnitusunun sebeplerinden en sık olanı otosklerozdur. Cerrahi tedaviyi takiben, tinnitus şiddetinde önemli azalmalar görülmektedir(37).

Bazı metabolik bozukluklarda da tinnitus sık görülmektedir. Bunların başında tiroid fonksiyon bozuklukları yer alır. Hipertiroidizm, kardiak debiyi artırarak şiddetli tinnitusa yol açabilmektedir. Hiperlipidemi, kapillerlerin çaplarında meydana gelen daralmalar sonucu kanlanmayı bozarak tinnitus meydana getirebilir(6).

Çeşitli ilaçlar tinnitus sebebi olabilir. En fazla tinnitusa neden olan ilaçlar; aspirin ve aspirin içeren bileşikler, aminoglikozid antibiyotikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, bazı antihipertansifler ve antidepresanlardır. Bunlardan başka kinin, civa, arsenik ve altın gibi ağır metaller de tinnitusa neden olabilen ilaçlar arasındadır(42,43).

Tinnitusun diğer bir nedeni de psikiyatrik bozukluklardır. Psikiyatrik tedavi altındaki kişilerin % 20-50'sinin tinnitustan yakındıkları belirlenmiştir(37).

2.3.4 Tinnitusun değerlendirilmesi

Tinnitus, medikal ve odyolojik olarak yorumlanır. Elde edilen veriler tedavi için bireysel plan yapmada kullanılmaktadır(27). Maalesef tinnitus değerlendirmesi için başarılı standart bir protokol yoktur. Tinnitusun etyolojisi ile ilgili bilgi eksikliği nedeniyle standart bir protokol yerine ancak etyolojiyi aydınlatmak için yardımcı yöntemler kullanılabilmektedir. Değerlendirmede yapılacak işlemler:

- Hikaye: Tinnitusun başlangıç yaşı, odiovestibüler semptomlar, tinnitusun niteliği (şiddeti ve frekansı) ve gün içinde değişimi, sesi nereden duyduğu, aile hikayesi, gürültüye maruziyet, sigara ve alkol kullanımı, sistemik hastalıklar, kafa travması, nörolojik hikaye ve ototoksik ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Tinnitusun ciddiyeti, özellikle semptomların hastanın hayatını nasıl etkilediğine odaklanarak tartışılmalıdır.
- Muayene: Ayrıntılı KBB muayenesi ve sistemik muayene
- Odyolojik değerlendirme: Saf ses odyometrisi, yüksek frekans odyometrisi, konuşma odyometrisi, diapozon testleri, ABR ve OAE

- İmpedansmetrik değerlendirme: Timpanometre, akustik refleksler, statik impedans, refleks decay
- Laboratuvar incelemeleri: Tam kan sayımı, rutin biyokimya, TFT, sedimentasyon, oral glukoz tolerans testi, sfiliz testleri, idrar testi (6)
- Radyolojik İnceleme: Direkt grafiler, BT, MRI, anjiyografi
- Vestibüler testler: Kalorik test, ENG, ECoG, VEMP

2.3.5 Tedavi

Tinnitusun etkilerini hafifletecek yaygın bir tedavi şekli henüz belirlenememiştir. Patogenez net olarak aydınlatıldığında, her hasta için en uygun tedavi şekli seçilecektir. Çoğu vakanın tam anlaşılabilmesi sıklıkla kesin teşhis ve tedaviyi engellemektedir. Fakat bazı tinnitus türleri tedavi edilebilir. Objektif tinnitus olguları, çoğunluğunu vasküler patolojilerin oluşturduğu otolojik olmayan nedenlerden kaynaklandıklarından, altta yatan neden belirlenebilir. Tinnitusun altında yatan tıbbi ve otolojik durumlar öncelikle belirlenip, tedavi edilmelidir.

Sebebi belirlenemiyorsa, öncelikle tinnitusun sağlığına neden olmayacağı konusunda bilgilendirilerek rahatlatılmalıdır. Hastaya kesinlikle hayati tehlikesinin olmadığı net bir şekilde anlatılmalıdır.

Tinnituslu hastaların %35'i tedaviye ihtiyaç duymazken, %53'ü tedaviye gereksinim duymaktadır. Geriye kalan %12'si ise acilen tedavi gereksinimi duyduğunu belirtmişlerdir(44).

Hastaya tinnitusu ortaya çıkarabilecek veya artırabilecek; kafein, sigara, akustik travma ve tinnitusa neden olabilecek ilaçlardan kaçınma uyarısında bulunulmalıdır. Tinnitusta tedavi yöntemleri 6 ana grupta incelenir.

Tablo 1: Tinnitus tedavisi (6)

1. Medikal Tedavi	2. Maskeleme Tedavisi	5. Cerrahi Tedavi
Lokal Anestetikler	İşitme Cihazları	Endolenfatik kese cerrahisi
Antikonvülsanlar	Tinnitus Cihazları	Stellat ganglion blokajı
Prostaglandin agonistleri	Maskerlar	VIII. sinirin kesilmesi
Kalsiyum kanal blokerleri	Masa üstü ses makineleri	Timpanik pleksusun kesilmesi
Trimetazidin	Kaset ve CD'ler	Korda timpaninin kesilmesi
Gingko biloba ekstreleri	3. Elektroterapi	Koklear sinirin vasküler dekompresyonu
Betahistin hidroklorür	Biofeedback	Labirentektomi
Vitaminler	Elektrik stimülasyonu	Stapedektomi
Antihistaminikler	Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)	Koklear implantasyon
Antidepresanlar	Akupunktur	6. Yeni Yaklaşımlar
Antiadrenerjikler	4. Psikolojik tedavi	Lazer Tedavisi
Antikolinerjikler	Psikoterapi	Manyetik stimülasyon
Benzodiazepinler	Hipnoz	
Düz kas gevşeticiler	Meditasyon	
	Tinnitus Habituation Therapy (THT)	

2.3.5.1 Medikal tedavi: Çoğu tedavi, kokleada kan dolaşımını arttırmaya ya da hastanın endişesini hafifletmeye yöneliktir. Papaverine HCl (yumuşak kas gevşetici) kan akışını arttırmayı amaçlamaktadır. Ancak deneyimler tinnitüslü hastalarda çok az başarı elde edildiğini göstermiştir. Diğer kullanılan ajanlar ise vasodilatörler, adrenerjikler, antiadrenerjikler ve antikolinesteraz grubu ilaçlardır. A vitamini, C vitamini, B12 vitamini ve nikotinik asitli besinler ile çinko ve bakır gibi minerallerin vasküler sistem için yararlı olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen bu

vitamin ve minerallerin aşırı kullanımı tam aksine tinnutusa neden olabilir. Ayrıca yaşlı hastalarda ciddi problemlere sebep olabilmektedir.

Tinnutusla bağlantılı anksiyeteyi ve depresyonu hafifletmek için yatıştırıcı (tranklizer) ilaçlar ve antidepresanlar reçete edildiğinde, bazı vakalarda gürültünün hafiflemesini sağlamışlardır. Benzodiazepinler en fazla kullanılan gruptur ve plasebodan daha yararlı olmuştur(44).

2.3.5.2 Maskeleme tedavisi: Günümüzde tinnitus tedavisinde yaygın olarak yer alan bir yöntemdir. Bir akustik uyarının varlığında, ikinci uyarının onu baskılaması ilkesine dayanır. Tinnitusun maskelenmesi; rahatsız edici sesi tümüyle örten ve hastaların tinnitusundan daha kabul edilebilir buldukları bir dış ses ile uyarılması demektir(31). Maskeleme yöntemi sabit bir saf ses kulak çınlaması olan hastalar için daha yararlı olmaktadır.

Maskeleme farklı şekillerde uygulanabilir:

- Hastaya özel hazırlanmış maskeleme kasetleri ve CD'leri
- Tinnitus maskeler
- Birleşik tinnitus cihazları (masker + işitme cihazı)
- İşitme cihazları
- Düşük seviye beyaz gürültü üreteçleri
- Ses yastığı
- Yastık hoparlörleri
- Kulak içi ses jeneratörleri

2.3.5.3 Elektroterapi: Koklear kaynaklı olduğu düşünülen tinnitustalarda, kokleaya yapılan elektriksel stimulusların koklear kan akımını artırması, kokleadan kaynaklı anormal stimülasyonları engellemesi veya stimülasyonun yarattığı plasebo etkisi sayesinde hastaların şikayetlerini azalttığı sanılmaktadır.

2.3.5.4 Psikolojik tedavi: Diğer tedaviler başarısız olduğunda ya da etkisiz olacağına karar verildiğinde tinnituslu hastalara bu problemle yaşaması gerektiği iyice anlatılmalıdır. Psikolojik tedavinin amacı, tinnitusun etkilerinin hastanın yaşam şeklini değiştirmesini engellemektir. Genel olarak psikolojik yaklaşım hastanın tinnitus ile baş etmesine yardımcı olmak için başvurulan bir yöntemdir.

2.3.5.5 Cerrahi tedavi: Tinnitus sıklıkla işitme kaybı ile birlikte dir. Koklear implantın tinnitusun baskılanmasında kullanılmaya başlandığından itibaren başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(45,46). Tinnitus tedavisinde nadiren cerrahi tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır.

Yonehara ve ark, koklear implant olan bazı hastaların şikayetlerinin tamamen geçtiğini ya da kontralateral kulakta kısmen azalma olduğu bildirmişlerdir. Bu supresyon mekanizmasının nasıl oluştuğu belirlenememiştir. Çalışmaya 29 postlingual sensorinöral işitme kayıplı hasta dahil edilmiştir. Cerrahi öncesi 29 hastanın 21'inde tinnitus olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların %67'sinin (14 kişi) şikayetlerinin bilateral olduğu bildirilmiştir. İlk fittingden sonra hastalar anket doldurmuşlardır. Bu hastaların %71'inde pozitif yönde gelişme gözleendiği tespit edilmiştir. Çınlaması olan işitme kayıplı hastaların %33'ü (7 kişi) tinnituslarının tam baskılandığını bildirmiş. %39'u (8 kişi) kısmi olarak hafifleme bildirmiştir(47).

2.4 ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MEAN PLATELET VOLUME, MPV)

Trombosit hacim parametreleri otomatik tam kan sayımı ile belirlenebilmektedir. MPV, ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında hesaplanabilir. Örnek, laboratuvar da antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak çalışılmaktadır. Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunu yansıtmaktadır. Normal değeri 4,5-8,5fL (femtolitre) olan MPV, gençlerde ve çocuklarda daha yüksek olarak ölçülebilmektedir(48). Periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artan MPV, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde ise azalmaktadır. Genç trombositler daha büyük, daha yoğun içerikli ve daha aktiftirler(49). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, makrotrombositoz a neden olmaktadır. MPV, trombosit fonksiyonunu değerlendirmede trombosit sayısından daha değerlidir(50). Diabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV'nin daha yüksek ortalamalarda olduğu belirlenmiştir(48).

- Vasküler hastalıklar: Trombositlerin aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombüs gelişiminde önemli rol almaktadırlar(48). Büyük trombositler

adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır ve bundan dolayı artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

- Hipertansiyon: Hipertansif hastalarda, trombositlerin normotansiflere göre daha aktiftirler(48).
- Hiperlipidemi: Tip-IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositlerinin agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlı olduğu ve normal insan trombositlerine göre daha fazla tromboksan A₂ ürettikleri ileri sürülmektedir. Ayrıca tip-IIa hiperlipidemi tanılı hastalarda daha fazla megatrombosit saptanmıştır. Hiperlipidemili hastalarda, trombositlerin membran lipid konsantrasyonu değiştiğinden dolayı tromboza yatkınlıklarının arttığı düşünülmektedir(51).
- Diabetes mellitus: Diabetes mellitus hastalarında MPV, normal popülasyona göre yüksektir. Bu yüksekliğin nedeni olarak ise diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir(48).

2.5 NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES RATIO, NLR)

Periferik kanda nötrofil/lenfosit oranı (NLR), inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren sistemik inflamatuvar belirteçtir. NLR, nötrofillerin toplam sayısının lenfositlere oranlanması ile elde edilir. İlk olarak akut miyokard enfarktüsü hastalarda erken dönem mortalitesinin önemli bir habercisi olduğu gösterilmiştir(14). NLR etnik köken, nörohumoral aktivasyon, kemik iliği disfonksiyonu, inflamatuvar hastalıklar, kronik veya akut sistemik inflamasyondan etkilenen bir parametredir. Kronik inflamasyonun olduğu kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, malignite, FMF, hepatik siroz, Behçet hastalığı gibi bazı koşullar ile ilişkili olan NLR artışı bu hastalıklarda prognostik öneme sahiptir(15).

3 MATERYAL ve METOD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği'nde tıpta uzmanlık tezi olarak yapılmış olan bu çalışma, Aralık 2014 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastaların taranması ile gerçekleştirilmiştir. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.05.2017 tarihinde ve HNEAH-KAEK 2017/67(HNEAH-KAEK 2017/KK/67) sayılı kararı ile araştırmanın uygulanmasında sakınca görülmediği bildirilmiştir.

Retrospektif tarama şeklinde yapılan çalışmaya; polikliniğimize tinnitus tanısı almış hastalar ile işitme taraması için gelmiş 18-59 yaş arası sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. Hastanemiz Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniği ve Odyoloji ünitesinde kaydedilen anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- 59 yaş ve altı olmak
- Dış kulak ve orta kulak ile ilgili anatomik problem veya hastalık olmaması
- Daha önce kulak cerrahisi geçirmemiş olması
- İşitme kaybı olmaması
- Başvurusunda saf ses odyometrisi yapılmış olması
- Başvurusunda tam kan sayımı yapılmış olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaş altı olmak
- 60 yaş ve üzeri olmak
- Dış kulak ve orta kulak ile ilgili anatomik problemi veya hastalığı olması
- Daha önce kulak cerrahisi hikayesi olması
- İşitme kaybı olması
- Başvurusunda saf ses odyometrisi yapılmamış olması
- Başvurusunda tam kan sayımı yapılmamış olması

Çalışmada, dahil edilme kriterlerine uyularak, tinnitus tanısı alan ve işitme taraması için gelen bireyleri içeren iki grubun dosya taraması yapıldı. Tinnitus olguları hasta grubunu oluştururken, işitme taraması için başvuran sağlıklı bireyler ile kontrol grubu oluşturulmuştur.

Hastaların fizik muayene kayıtları, medikal geçmişleri ve tetkikleri hastane otomasyon sisteminden taranmıştır. Aynı ayrı daha önce kaydedilmiş olan anamnezler, fizik muayeneler ve laboratuvar tetkikleri taranarak uygun olan hastalar ayırt edilmiştir. Seçilen hastaların bilgileri olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

İlk olarak hastaların kimlik bilgileri not alınmış, yaş ve cinsiyete göre gruplandırılmıştır. 18 yaşın altındaki ve 60 yaş ve üzerindeki olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Belirlenen hastaların medikal geçmişleri ve fizik muayene bulguları taranarak otojenik hastalığı olanlar çalışma gruplarına dahil edilmemiştir. Ardından hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipotiroidi ve anksiyete bozukluğu, depresif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarının varlığı araştırılarak kaydedilmiştir. Sonrasında arşivlenmiş saf ses odyometri sonuçları değerlendirilip, bakılan tüm frekanslardaki eşik değerleri kaydedilerek işitme kaybı olmayan bireyler belirlenmiştir. Ardından bireylerin vizitleriyle eş zamanlı bakılan tam kan sayımı tetkikleri taranmış ve “ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume, MPV)” ile “nötrofil-lenfosit oranı (neutrophil-lymphocytes ratio, NLR)” değerleri not alınmıştır.

Tüm kriterler göz önüne alındığında tinnitus şikayeti olan hasta grubunu; 18-59 yaş arası, normal fizik muayene bulguları olan, herhangi bir otojenik hastalığı bulunmayan, başvurusunda saf ses odyometrisi ve tam kan sayımı yapılmış, normal işitmeli bireyler oluşturmaktadır. Kontrol grubunu ise; 18-59 yaş arası, normal fizik muayene bulguları olan, herhangi bir otojenik hastalığı bulunmayan, başvurusunda saf ses odyometrisi ve tam kan sayımı yapılmış, normal işitmeli bireyler oluşturmaktadır.

Bu şekilde oluşturulan hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipotiroidi, psikiyatrik hastalık varlığı ile MPV ve NLR değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.1 LABORATUVAR TETKİKLERİ

Hastane otomasyon sisteminde kayıtlı tam kan sayımı tetkiki içerisinde MPV değeri bakılmış; değer aralığının altında olan değerler düşük, değer aralığı

içerisinde olan değerler normal, değer aralığının üstünde olan değerler ise yüksek olarak kaydedilmiştir. Tam kan sayımında normal MPV değer aralığı 4,5-8,5fL (femtolitre) olarak kabul edilmiştir(48). Ayrıca tam kan sayımı içerisinde hastanın nötrofil ve lenfosit değerleri kaydedilerek oranlanmıştır.

3.2 SAF SES ODYOMETRİSİ

Saf ses odyometrisi tetkikleri değerlendirildiğinde; ortalama saf ses eşikleri 20 dB'den yüksek olan olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Ortalama saf ses eşikleri 20 dB altında olan bireylerin ise 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz'teki eşikleri sağ ve sol kulak için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4 BULGULAR

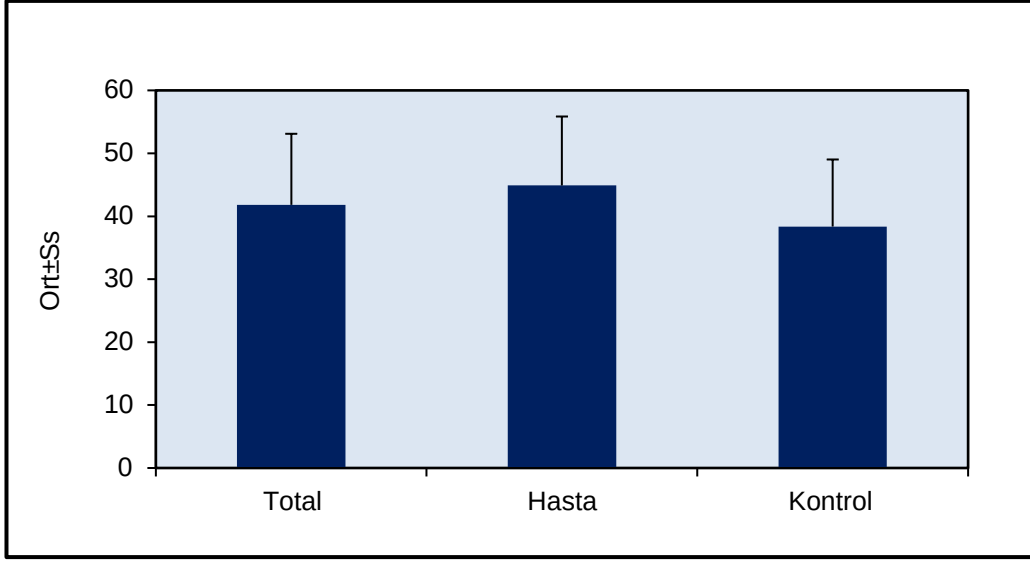
Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği veri tabanı kullanılarak Aralık 2014-Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran hastalarla gerçekleştirilmiştir. %55'i (n=299) kadın, %45'i (n=245) erkek olmak üzere; kriterlere uyan toplam 544 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşları 18 ile 59 arasında değişmekte olup, ortalama $41,81 \pm 11,29$ yıldır (Tablo 2, Şekil 10).

Tablo 2: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Total (n=544)	Hasta (n=287)	Kontrol (n=257)	p
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i>	18-59	18-59	22-59	^a0,001**
	<i>(Medyan)</i>	(42)	(48)	(37)	
	<i>Ort±Ss</i>	41,81±11,29	44,89±10,96	38,37±10,65	
Cinsiyet; n	Kadın	295 (54,2)	168 (58,5)	127 (49,4)	^b0,033*
(%)	Erkek	249 (45,8)	119 (41,5)	130 (50,6)	

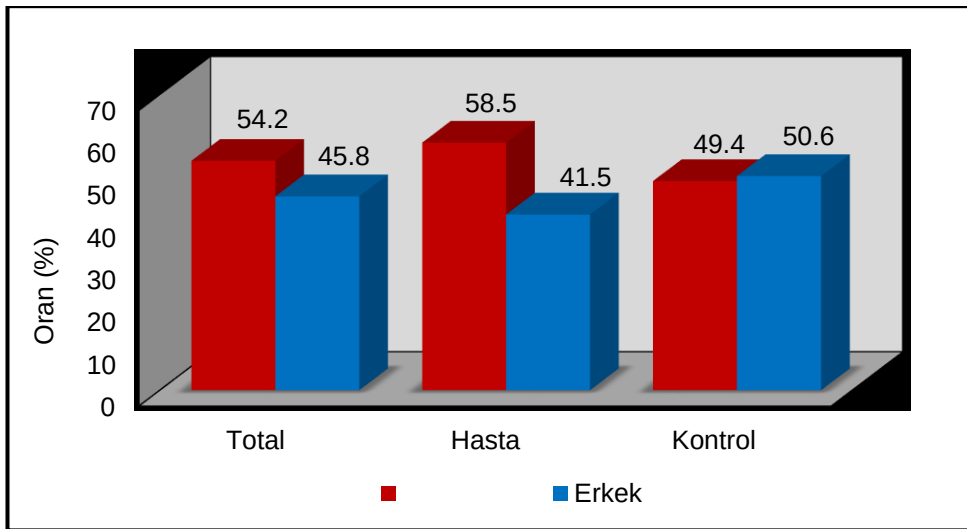
^aStudent t Test ^bPearson Chi-Square Test *p<0,05 **p<0,01

287 olgudan oluşan tinnituslu hasta grubunun yaş ortalaması $44,89 \pm 10,96$ yıl iken, 257 bireyden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması $38,37 \pm 10,65$ yıldır. Gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; tinnituslu hasta grubunun yaşları, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 2).



Şekil 10: Gruplara göre yaş dağılımları

287 olgudan oluşan hasta grubunda 168 kadın, 119 erkek bulunmaktadır. Kontrol grubu ise 127 kadın ve 130 erkekten oluşmaktadır. Hasta grubunda kadın dağılımının daha yoğun olduğu göze çarpmaktadır. Cinsiyet dağılımlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; hasta grubundaki kadın oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,033$; $p<0,05$) (Tablo 2, Şekil 11).



Şekil 11: Gruplara göre cinsiyet dağılımları

İşitme frekanslarına ilişkin dağılımlar Tablo 3'te verilmiştir. Hasta grup değerlendirildiğinde sağ kulak için işitme eşiği 20 dB üzerinde olan kişi oranı 2000 Hz frekansta %20.6, 4000 Hz frekansta %32.8 iken sol kulak için 2000 Hz frekansta oran %20.9, 4000 Hz frekansta %37.3 olarak saptanmıştır. Tinnitusu olan bireylerde, özellikle 2000 ve 4000 Hz frekanslardaki işitme eşiklerinin 20 dB ve üzerinde olma oranının yüksek olduğu göze çarpmaktadır.

Tablo 3: Gruplara Göre İşitme Frekanslarının Dağılımları (n>20 dB)

	Total (n=544)	Hasta (n=287)	Kontrol (n=257)
	n (%)	n (%)	n (%)
250 Hz Sağ	35 (6,4)	20 (7)	15 (5,8)
250 Hz Sol	36 (6,6)	21 (7,3)	15 (5,8)
500 Hz Sağ	40 (7,4)	23 (8)	17 (6,6)
500 Hz Sol	41 (7,5)	25 (8,7)	16 (6,2)
1000 Hz Sağ	55 (10,1)	34 (11,8)	21 (8,2)
1000 Hz Sol	51 (9,4)	33 (11,5)	18 (7)
2000 Hz Sağ	90 (16,5)	59 (20,6)	31 (12,1)
2000 Hz Sol	91 (16,7)	60 (20,9)	31 (12,1)
4000 Hz Sağ	157 (28,9)	94 (32,8)	63 (24,5)
4000 Hz Sol	173 (31,8)	107 (37,3)	66 (25,7)

Tablo 4: Gruplara Göre Ek Hastalıkların Değerlendirilmesi

		Total (n=544)	Hasta (n=287)	Kontrol (n=257)	^b p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Hipertansiyon	Yok	470 (86,4)	231 (80,5)	239 (93,0)	0,001**
	Var	74 (13,6)	56 (19,5)	18 (7,0)	
Diyabetes Mellitus	Yok	468 (86,0)	232 (80,8)	236 (91,8)	0,001**
	Var	76 (14,0)	55 (19,2)	21 (8,2)	
Hiperlipidemi	Yok	487 (89,5)	245 (85,4)	242 (94,2)	0,001**
	Var	57 (10,5)	42 (14,6)	15 (5,8)	
Psikiyatrik hastalık	Yok	491 (90,3)	255 (88,9)	236 (91,8)	0,242
	Var	53 (9,7)	32 (11,1)	21 (8,2)	
Hipotiroidi	Yok	492 (90,4)	255 (88,9)	237 (92,2)	0,182
	Var	52 (9,6)	32 (11,1)	20 (7,8)	

^bPearson Chi-Square Test

**p<0,01

Hasta grubunda hipertansiyon görülme oranı %19.5 iken, kontrol grubunda bu oran %7 olarak belirlenmiştir. Gruplara göre hipertansiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; hasta grupta hipertansiyon görülme oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001; p<0,01) (Tablo 4).

Hasta grupta 287 olgudan 55'i diabetik olarak kaydedilmişken, kontrol grubundaki 257 bireyin 21'inin diabetik olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre diyabetes mellitus görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; hasta grupta diyabetes mellitus görülme oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001; p<0,01) (Tablo 4).

Olguların hiperlipidemi tanısı bulunma sıklığı değerlendirildiğinde ise hasta grubunda oran %14.6 iken, kontrol grubunda bu oran %5.8 bulunmuştur. Gruplara göre hiperlipidemi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmış olup; hasta grupta hiperlipidemi görülme oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4).

Psikiyatrik bozukluk görülme sıklığı, tüm bireyler değerlendirildiğinde %9.7 olarak bulunmuştur. Bu oran hasta grubunda %11.1 iken kontrol grubunda %8.2 saptanmıştır. Gruplara göre psikiyatrik hastalık görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Hipotiroidi görülme sıklığı, tüm bireyler değerlendirildiğinde %9.6 olarak bulunmuştur. Bu oran hasta grubunda %11.1 iken kontrol grubunda %7.8 saptanmıştır. Gruplara göre hipotiroidi görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5: Gruplara Göre MPV ve NLR Değerlendirmeleri

		Total (n=544)	Hasta (n=287)	Kontrol (n=257)	p
MPV	Düşük	40 (7,4)	23 (8,0)	17 (6,6)	^b 0,008**
	Normal	469 (86,2)	237 (82,6)	232 (90,3)	
	Yüksek	35 (6,4)	27 (9,4)	8 (3,1)	
NLR	Min-Mak				^c 0,012*
	(Medyan)	0,6-9,9 (1,6)	0,9-9,9 (1,7)	0,6-3,7 (1,6)	
	Ort±Ss	1,82±0,85	1,95±1,02	1,67±0,57	

^bPearson Chi-Square Test

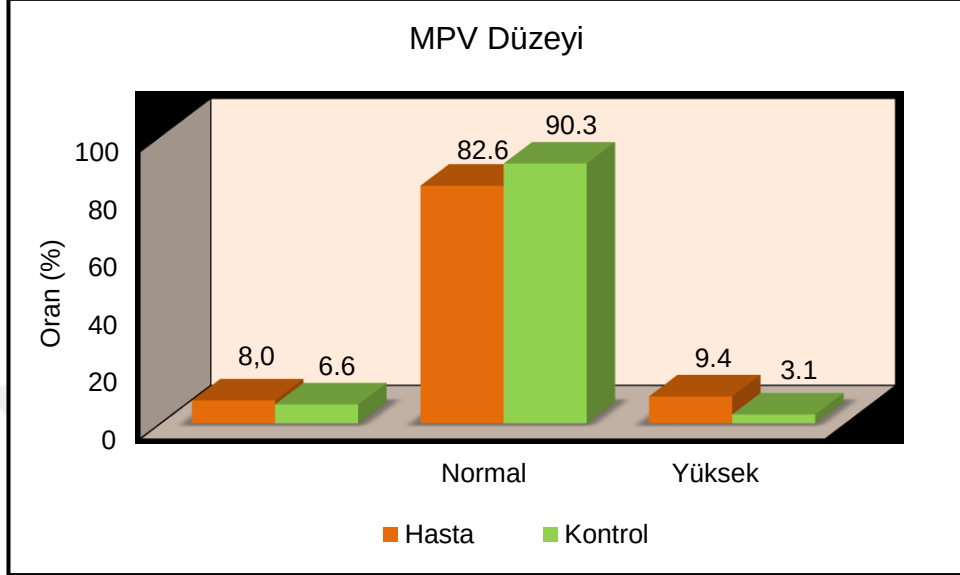
^cMann Whitney U Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

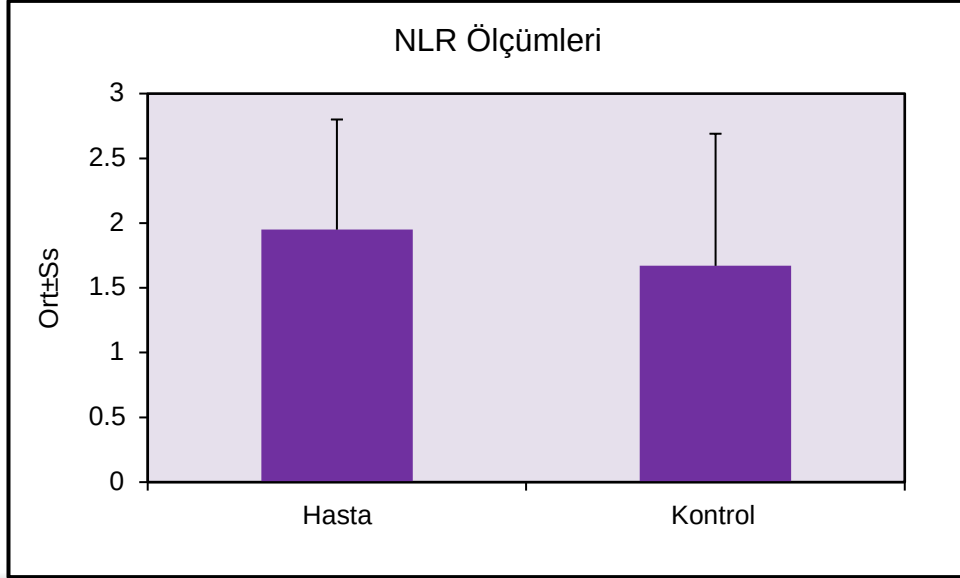
Hasta grubunda 27 olguda MPV değeri normal değer aralığından yüksek saptanmıştır. Kontrol grubundaki 257 birey değerlendirildiğinde ise 8 olgunun MPV değerleri normal değer aralığının üzerindedir. Gruplara göre MPV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; hasta grubunda, MPV değerlerinin yüksek saptanmasının oranı kontrol grubundan anlamlı

düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,01$). Hasta grubunda MPV değerlerinin yüksek saptanma sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 5, Şekil 12).



Şekil 12: Gruplara göre MPV düzeylerinin dağılımları

Tüm bireyler değerlendirildiğinde; hesaplanan NLR ortalaması $1,82\pm0,85$ 'tir. Hasta grubunun NLR ortalaması $1,95\pm1,02$ iken, kontrol grubunda hesaplanan NLR ortalaması $1,67\pm0,57$ 'dir. Gruplara göre NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; hasta grubu ölçümleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,012$; $p<0,05$). Hasta grubunun hesaplanan NLR değerleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (Tablo 5, Şekil 13).



Şekil 13: Gruplara göre NLR ölçümlerinin dağılımları

4.1 GRUPLARA GÖRE NLR İÇİN KESME DEĞER BELİRLEME

Olgularda gruplara göre NLR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p=0,012$; $p<0,05$) ve hasta olgularda NLR düzeyi yüksek bulunmuştu (Tablo 5).

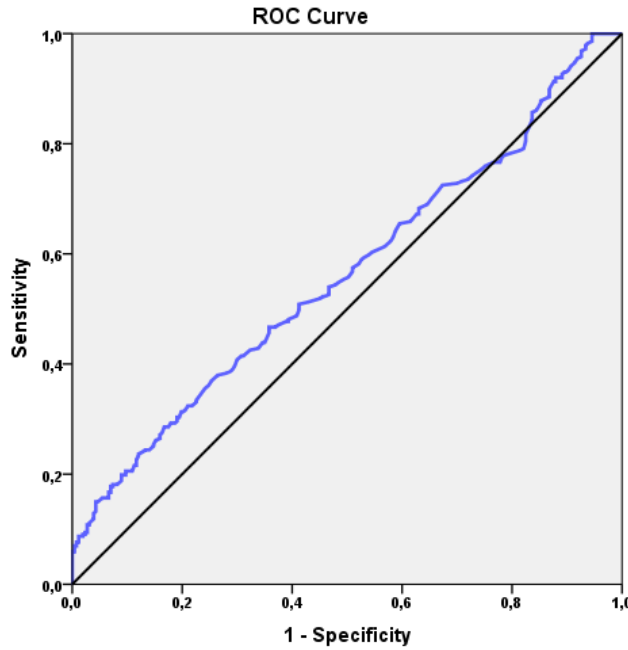
Bu anlamlılıktan yola çıkarak NLR için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Gruplara göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 6: NLR İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

Diagnostic Scan			ROC Curve				p
Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
NLR	28,57	83,27	65,60	51,07	0,563	0,515-0,611	0,011*

Gruplara göre NLR için cut off noktası 2,17 ve üzeri olarak saptanmıştır. NLR 2,17 kesme değeri için; duyarlılık %28,57; özgüllük %83,27; pozitif kestirim değeri 65,60 ve negatif kestirim değeri 51,07'dir (Tablo 6).

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %56,3 standart hatası %2,4 olarak saptanmıştır (Şekil 14).



Şekil 14: Gruplara göre NLR düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Tablo 7: Gruplara Göre NLR (Kesme Değeri 2,17) Değerlendirmesi

		NLR				^b p
		<2,17				
		n	%	n	%	
Grup	Hasta	205	48,9	82	65,6	0,001**
	Kontrol	214	51,1	43	34,4	

^bPearson Chi-Square Test

**p<0,01

Hesaplanan kesme değeri incelendiğinde 2.17 ve üzerinde NLR değeri olan olgular hasta grubunun %65.6'sını oluşturmaktadır. Kontrol grubunun ise %34.4'ünün NLR değeri 2.17 ve üzerindedir. NLR değeri 2.17'nin üzerinde olan tinnituslu hasta sayısı ve kontrol grubu birey sayısı arasında istatistiksel olarak

anlamli iliŖki saptanmıŖtır ($p=0,001$; $p<0,01$). NLR düzeyi 2,17 ve üzeri olan olgularda hastalık görülme riski 1,991 kat fazladır diyebiliriz. NLR için ODDS oranı 1,991 (%95 CI: 1,314-3,017)'dir (Tablo 7).



5 TARTIŞMA

Tinnitus, genel olarak bir yaşlılık semptomu şeklinde göze çarpmaktadır. Görülme insidansı dördüncü dekatta %7 civarında saptanmışken, dokuzuncu dekata gelindiğinde tinnitusun görülme sıklığı %21 civarına çıkmaktadır. Buna sebep olarak ise ilerleyen yaşa bağlı işitme kaybı sıklığının artması ve buna bağlı olarak da tinnitus sıklığının arttığı savunulmuştur(4,5,31). Yapılan çalışmalarda tinnitus sıklığında üçüncü dekattan itibaren artış belirlenmiş, 50 yaş ve üzerinde en sık dağılımı gösterdiği saptanmıştır(27,55). Kim ve ark, tinnitusun risk faktörlerini araştırmak için yaptığı çalışmada artan yaşla birlikte tinnitus sıklığının arttığını saptamışlardır(56). Bizim çalışmamızda presbiakuzisi olan bireyleri dışlamak için üst yaş sınırı 59 olarak belirlenmiş; ardından taranan bireyler arasından, saf ses odyometrisi sonuçları da incelenerek, erken başlangıçlı bilateral sensörinöral işitme kaybı olanlar çıkarılmıştır. Yaşları 18 ila 59 arasında değişen 544 olgunun yaş ortalaması $41,81 \pm 11,29$ yıldır. Vaka grubunu oluşturan 287 olgunun yaş ortalaması $44,89 \pm 10,96$ iken, kontrol grubunu oluşturan 257 bireyin yaş ortalaması $38,37 \pm 10,65$ yıldır. Mevcut yaş ortalamalarıyla değerlendirildiğinde hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır($p=0,001$; $p<0,01$). Literatürdeki çalışmaların büyük kısmı üst yaş sınırı koymaksızın, presbiakuzisi bulunan bireyler de dahil edilerek yapılmıştır. Belirlenen yaş dağılımı ise ilerleyen yaşlarda artan işitme kaybına bağlı olarak tinnitus sıklığının arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Ancak çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçla şunu söyleyebiliriz ki; ilerleyen yaşlarda, yaşa bağlı işitme kaybı gelişmemiş olsa bile, tinnitus sıklığı artan bir şikayettir. Önceki yapılmış çalışmalarda tinnitusun yaşla birlikte daha sık görülmesi, işitme kaybı sıklığının artışına bağlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuca göre işitme kaybı olguları çıkarıldığında da yaşla birlikte tinnitusun sıklığının artmasına neden olan başka bir faktör aramak gerekecektir.

Schulman ve ark, yaptıkları çalışmalarında dağılım açısından erkek ve kadınlarda farklılık izlenmediğini bildirmişlerdir(27). Bir başka çalışmada ise cinsiyet dağılımı göz önüne alındığında; genç hastalarda erkeklerde sıklığın arttığı fakat yaş ilerledikçe oranların eşitlendiği belirtilmiştir(33). Martines ve ark ise tinnitus sıklığının 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde anlamlı derecede artış gösterdiğini

saptamışlardır(55). Vernon ve ark ise elde ettikleri verilere göre tüm yaş gruplarında erkeklerde sıklığın daha fazla olduğunu belirtmişlerdir(32). Kim ve ark, 19.290 olguda yaptığı çalışmada ise kadınlarda sıklığın arttığı saptanmıştır(56). Bizim çalışmamızda ise 287 olgunun oluşturduğu hasta grubunun %58.5'i kadın, %41.5'i erkektir. 257 bireyden oluşan kontrol grubunun ise %49.4'ü kadın iken %50.6'sı erkektir. Hasta ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı göz önüne alındığında; hasta grubundaki kadın oranının kontrol grubundaki kadın oranından anlamlı derecede yüksek bulunduğu saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda genel olarak sonuçlar arasında kesin bir fikir birliği saptanamamıştır. Çalışmalar eşit dağılımla cinsiyet farkı bulamamış, kadınlarda sıklığın fazla olduğunu bildirmiş veya erkeklerde tinnitus sıklığının arttığını iddia etmişlerdir. Çalışmamızda hasta grubu, literatürdeki bazı örneklerde olduğu gibi, yaş gruplarına göre ayrılmadan bakılmıştır. Bu şekilde düşünüldüğünde tüm yaş gruplarındaki dağılımın kadınların lehine olduğu bulunmuştur($p=0,033$; $p<0,05$).

Gibrin ve ark, yaşlı insanlarda tinnitus ile hipertansiyon ve diabetes mellitus birlikteliği araştırmışlardır. Elde edilen verilere göre tinnitusun hipertansiyonla birlikteliğinin ve hipertansiyon ile diabetes mellitusun her ikisinin birlikte bulunması durumunun kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır(68). Son yıllardaki çalışmalara bakıldığında, genel olarak hipertansiyonun tinnitus sıklığını artırdığı savunulmuştur(55,58,59). Bizim çalışmamızda ise 287 olgudan oluşan hasta grubunda hipertansiyon sıklığı %19.5 saptanırken, 257 bireyden oluşan kontrol grubunun hipertansiyon sıklığı %7 olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da elde edilen verilere göre; hipertansiyon sıklığı açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur. Hipertansiyon, tinnitüslü hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık görülmektedir($p=0,001$; $p<0,01$). Çalışmamız da hipertansiyonun tinnitus sıklığını arttırdığı hipotezini desteklemektedir. Figueiredo ve ark, kan basıncındaki değişikliklerin kohlear mikrosirkülasyonu etkileyerek tinnitus oluşabileceği veya bu hastalarda verapamil, enalapril gibi antihipertansiflerin kullanımına bağlı olarak da tinnitus meydana gelebileceğini belirtmişlerdir(59). Çalışmamızda da yalnız hipertansiyon varlığı not edilip, olguların hipertansiyon için hangi ilaçları kullandıkları gibi bilgiler sorgulanmamıştır. Hipertansif hastalarda tinnitus yapan

ilaçların kullanımı gibi bilgiler sorgulanıp, bu hastalar çalışmaya katılmadığı takdirde hipertansiyonun tinnitusu etkisi net olarak ortaya koyulabilir. Böylelikle hipertansiyonun kohlear mikrosirkülasyonu bozarak etyolojide yer alabileceği hipotezini aydınlatmak için daha faydalı veriler elde edilebilir.

Gibrin ve ark, tinnitusun diabetes mellitusla birlikteliğinin ve tinnitusun hipertansiyon ile diabetes mellitusun her ikisiyle birlikte bulunması durumunun kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır(57). Somogyi ve ark, tip 2 diabetin tinnitusun sıklığını artırdığını belirlemişlerdir. Ancak artmış HbA_{1C} düzeylerinin tinnitus sıklığı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Çalışmada tip 2 diabetes mellitus tanısının tinnitus şikayetini daha erken yaşta ortaya çıkardığı kanısına varılmıştır(60). Bizim çalışmamızda ise diabet tanılı hastalar tiplerine göre ayırt edilmeden bakıldığında; 287 olgudan oluşan vaka grubunda diabetes mellitus tanılı hastaların oranı %19.2, 257 bireyden oluşan kontrol grubunda ise diabetes mellitus tanılı hastaların oranı ise %8.2 saptanmıştır. Elde ettiğimiz verilere göre; tip ayırımı yapmadan diabetes mellitus varlığı açısından değerlendirildiğinde, tinnitüslü hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış izlenmektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Çalışmamızda bilindiği üzere üst yaş sınırı koyularak yaşa bağlı işitme kaybı olan hastalar dışarda bırakılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda yer alan yaşa bağlı artan işitme kaybı, tinnitusun sıklığını arttırmakta olduğu bilgisine rağmen işitme kayıplı hastalar dışlandığında da çalışmamızda ilerleyen yaşlarda tinnitus sıklığının arttığı saptanmıştı. Diğer muhtemel etyolojik faktörlerden diabetes mellitus, yukarıda belirtilen literatür örneklerinde de görüldüğü üzere tinnitusun daha erken yaşlarda görülmesine neden olmaktadır. Kohlear mikrosirkülasyon üzerine etkisi olduğunu düşündüğümüz diabetes mellitus, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz yaş dağılımının da sebebi olabilir.

Martines ve ark, çalışmalarında tinnitus sıklığının hiperkolesterolemi olan olgularda anlamlı derecede artış gösterdiğini saptamışlardır(55). Kim ve ark da hiperlipidemiye alt gruplarına ayırmadan yaptıkları çalışmada, hiperlipideminin tinnitus için risk faktörü oluşturduğunu saptamışlardır(56). Bizim çalışmamızda da lipid profilleri detaylandırılmadan veriler değerlendirilmiştir. 287 olgudan oluşan hasta grubunda hiperlipidemi insidansının %14.6, 257 bireyden oluşan kontrol grubunda ise insidansın %5.8 olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak hiperlipideminin,

literatürdeki çalışmalarla paralel olarak, tinnitus açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Kronik dönemde ateroskleroza sebep olan hiperlipideminin, kollaterali bulunmayan kohlear dolaşımı da etkileyerek işitme sistemi elemanlarında hasar oluşturduğunu düşünmekteyiz(6).

Kim ve ark çalışmalarında stres ve depresyon varlığının tinnitus için risk faktörü oluşturduğunu saptamışlardır(56). Fetoni ve ark, tinnitus şiddeti ile depresyon ve anksiyete derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada, olguların depresyon-anksiyete derinliği arttıkça tinnitus engellilik anketi skorunun da yüksek olduğunu izlemişlerdir(61). Ziai ve ark ise hastalıkları ayırmadan literatürü taradıklarında; psikiyatrik bozukluklarla tinnitusun birlikteliğini anlamlı saptanmıştır(62). Bizim çalışmamızda da depresyon, anksiyete bozukluğu ve somatoform bozukluk gibi patolojiler psikiyatrik bozukluklar olarak tek grup altında toplanmış ve tinnitus ile birlikteliği araştırılmıştır. 287 olgudan oluşan vaka grubunda psikiyatrik bozuklukların sıklığı %11.1, 257 bireyden oluşan kontrol grubunda psikiyatrik bozuklukların sıklığı ise %8.2 olarak saptanmıştır. Bu veriler göz önüne alındığında; literatürdeki çalışmaların çoğunun aksine, bizim çalışmamızda psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığı, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Tinnitusla ilgili daha önce kurgulanmış teorilerden yola çıkarak, tinnitusun öncelikle organik patolojiler açısından değerlendirilmesi gerektiği fikrine ulaştık.

Kim ve ark yaptıkları çalışmada tiroid hastalığı öyküsünün tinnitus için risk faktörü oluşturduğunu saptamışlardır. Ancak yazarlar, çalışmalarında faktörü detaylandırmamışlardır. Tiroid hastalığı öyküsü varlığı açısından pozitif saydıkları hastaların içerisinde otoimmün tiroidit, hipotiroidi, hipertiroidi ve diğer tüm tiroid patolojilerini içermektedir(56). Bizim çalışmamızda ise hipotiroidinin mikrovasküler dolaşımı glikozaminoglikan birikimi sebebiyle bozabileceğinden yola çıkılarak vaka ve kontrol grubunda hipotiroidi varlığı araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre 287 hastadan oluşan vaka grubunda hipotiroidi insidansı %11.1 iken, kontrol grubunda bu oran %7.8 olarak saptanmıştır. Literatürün aksine bizim çalışmamızda hipotiroidinin tinnitus açısından risk faktörü oluşturmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Son yıllarda ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume, MPV), mikrovasküler hastalıklarla birlikteliği açısından araştırmalara sıkça konu olmuştur. Trombositlerin boyutunun büyüdükçe trombotik aktivitelerinin daha etkili olduğu ve tromboz potansiyellerinin arttığı düşünülmektedir(9). Trombositlerin hacimleri heterojendir. Bunların arasından geniş hacimli olanları daha fazla granül, daha fazla glikoprotein Ib, glikoprotein IIb/IIIa ve daha fazla tromboksan A₂ içerirler. Bu şekildeki trombositler de daha yüksek trombotik potansiyellidirler(10,11). Metabolik sendromun bileşenlerini oluşturan hipertansiyon, diabetes mellitus gibi mikrovasküler dolaşımın etkilendiği patolojilerde MPV değerlerinin yüksek saptandığı dikkati çekmektedir. Buch ve ark 300 tip 2 diabetes mellitus tanılı hasta ve 200 kontrolden oluşan çalışmalarında; özellikle tip 2 diabetes mellitus mikrovasküler komplikasyonlarının geliştiği bireylerde MPV değerlerinin, komplike olmamış tip 2 diabetes mellitus tanılı hasta grubuna ve diabetik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Diabetik retinopati, diabetik nefropati ve diabetik ayak gibi bütün mikrovasküler komplikasyonların geliştiği hasta grubunda MPV değerlerinin anlamlı derecede artmış olduğunu izlemişlerdir. Çalışmada sonuç olarak MPV değerindeki artışın mikrovasküler komplikasyonlar açısından bir haberci olabileceği kanısına varılmıştır(12). Kılıç ve ark akut koroner sendrom hastalarıyla yaptıkları çalışmada, MPV-lenfosit oranı artmış hastalarda akut koroner sendrom riskinin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Koroner arter hastalığında da MPV değerlerinin artışına dikkat çekilmektedir(13).

Sarıkaya ve ark çalışmalarında, kontrol grubuna göre karşılaştırdıklarında subjektif tinnitus hastalarının MPV değerlerinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Öte yandan trombosit sayılarında anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Yine MPV ile şikayetin süresini karşılaştırdıklarında; değerlerdeki yükselmenin şikayetin süresi ile herhangi bir ilişkisi olmadığını tespit etmişlerdir(63). Kemal ve ark, hasta grubunda MPV değerlerini anlamlı derecede yüksek saptamışlardır(64). Bizim çalışmamızda ise 287 olgudan oluşan tinnitüslü hasta grubunda %9.4 olgunun MPV değerleri yüksek saptanmışken, olguların %82.6'sının MPV değeri normal, %8'inin MPV değeri düşük bulunmuştur. 257 bireyden oluşan kontrol grubunda ise olguların %3.1'inde MPV değeri yüksek, %90.3'ünde MPV değeri normal, %6.6'sında ise MPV değeri düşük saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; MPV değerinin yüksek olmasının tinnitus sıklığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$). Makrotrombositlerin yukarda belirtildiği üzere, içerikleri sayesinde trombotik potansiyellerinin fazla olduğu düşünülmektedir(9). Bu bilgi ışığında, MPV değerleri yüksek olan bireylerde kollaterali bulunmayan iç kulak kanlanması, daha yüksek tromboz potansiyeli bulunan trombositler tarafından kolaylıkla etkilenebilecektir. Bu durumda da kohlear mikrosirkülasyon bozularak işitme sisteminde mikroyenfarktlar meydana gelebilir. Daha önce de belirtilen teorilere göre düşünüldüğünde; tüylü hücre hasarı meydana gelirse artmış spontan aktivite, nöron hasarı meydana gelirse kurulmuş anormal sinapslar işitsel kortekse yanlış bilgiler gitmesine sebep olabilir. Bu durumda da hasta aslında olmayan bir ses işitebilir.

Tam kan sayımında elde edilen nötrofil sayısı ile lenfosit sayılarının oranlanmasıyla bulunan nötrofil/lenfosit oranı (neutrophil/lymphocytes ratio, NLR), periferik kandaki inflamatuvar durum ile ilgili bilgi vermektedir. Akut miyokard enfarktüsülü hastalarda, akut dönemde prognostik belirteç olarak kullanılabileceği gösterildikten sonra bir çok çalışmaya, inflamatuvar durum ile ilgili bir belirteç olarak kullanılabileceği şeklinde konu olmuştur(14). Birçok vasküler ve romatolojik hastalık için inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Periferik dolaşımdaki fizyolojik stres hakkında bilgi verdiğinden mikrovasküler düzeydeki dolaşım bozuklukları açısından değerlidir. Sharma ve ark koroner arter hastalığı tanımlı olgularda yaptıkları çalışmada; özellikle 40 yaş üstü erkeklerde NLR değerinin yüksek olmasının hastalık riskini artırdığını belirlemişlerdir. NLR için bir eşik değeri hesaplamışlar ve bu değeri aşan olgularda koroner arter hastalığı riskinin arttığını savunmuşlardır(65).

Özbay ve ark, tinnitus engellilik anketi uygulayarak belirledikleri, şiddetli tinnitusu bulunan olgularla yaptıkları çalışmada; vaka ve kontrol grubu arasında karşılaştırdıkları NLR değerinin, vaka grubunda anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır(66). Bizim çalışmamızda; 287 hastadan oluşan vaka grubunda, 0.9-9.9 arasında değişen NLR değerlerinin ortalaması $1,95\pm1,02$ saptanmıştır. 257 bireyden oluşan kontrol grubunda ise 0.6-3.7 arasında değişen NLR değerlerinin ortalaması ise $1,67\pm0,57$ saptanmıştır. NLR'ye göre değerlendirildiğinde hasta grubu için ölçülen değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. ROC

analizi ve tanı tarama testleri kullanılarak gruplara göre cut off değeri 2.17 bulunmuştur. Çalışmamıza göre; gruplar ile NLR düzeyinin 2,17 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). NLR düzeyi 2,17 ve üzeri olan olgularda hastalık görülme riski 1,991 kat fazla olarak belirlenmiştir. Daha önce kardiyovasküler sistem hastalıkları çalışmalarına konu olmuş NLR'nin, uç organ hasarıyla sonuçlanan mikrosirkülasyon bozukluğuyla karakterize durumlarda etyolojik ve prognostik faktör olarak kabul edilebilecek bir parametre olduğu ileri sürülmüştür. Akut koroner sendromlarda da bakıldığında hakkında önemli ilişki kurulmuş olduğundan, kohlear mikrosirkülasyonun da bir belirteci olabileceğini düşündük. Tinnitus hastalarında da anlamlı bir ortalama artışı saptanması, tinnitusun mikrosirkülasyon bozukluğu sonucu oluşan bir patoloji olduğu teorisini desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda tinnituslu hastalarda, hipertansiyon diabetes mellitus ve hiperlipidemi görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazladır. Ayrıca tinnituslu hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; yüksek MPV ve NLR değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda sık bulunmuştur.

6 SONUÇ

Tinnitus tanılı hastalar ve kontrol grubu ile yaptığımız çalışmada; mikrovasküler patolojiler meydana getiren metabolik hastalıklar ve hematolojik parametrelerin etyopatogenezdeki rolünü araştırdık. 287 olgudan oluşan tinnitus hasta grubunu 257 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdık. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında; yaş ve cinsiyete göre dağılım, toplumda sık görülen hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipotiroidi ve psikiyatrik hastalıkların sıklığı ile MPV yüksekliği ve NLR değerlerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır.

Elde edilen verilere göre; literatürle uyumlu olarak ilerleyen yaşla birlikte tinnitus şikayetinın arttığı saptanmıştır. Ancak çalışmamızda, literatürün çoğunluğunda kabul gören hafif erkek baskınlığı veya eşit dağılım bilgisinin tersine, kadınlarda tinnitusun daha sık rastlanan bir durum olduğunu saptadık. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi hastalıklarının, tinnitus olgularında daha sık izlendiği belirlenmiştir. Ancak hipotiroidi ve psikiyatrik hastalıkların sıklığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Öte yandan MPV yüksekliği açısından karşılaştırmada; hasta grubunun değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. NLR değerlerinde ise hasta grubunun ortalamalarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Kesme değeri hesaplanarak NLR değeri 2.17 ve üzerinde olan olgularda tinnitus görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

İşitme kaybı olmadan da tinnitusun, kontrol grubuna göre daha ileri yaşlarda meydana gelen bir şikayet olduğunu tespit ettik. Mevcut yaş dağılımını sadece yaşa bağlı işitme kaybına bağlamak yerine; metabolik hastalıkların varlığının ilerleyen yaşlarda daha sık görülmesi ve mikrovasküler dolaşımı etkilemesi neticesinde tinnitusa sebep olabileceği teorisiyle açıklayabiliriz. Ayrıca literatür bilgileri referans alınarak belirtildiği üzere MPV değerleri yaşa bağlı olarak da artmaktadır. Bu durum da yaşın ilerlemesiyle tinnitus sıklığının artması durumuna açıklama olarak sunulabilir. İlerleyen yaşlarda mikrovasküler düzeyde endotel hasarı yapabilecek sebepler daha sık görüldüğünden tinnitus ilerleyen yaşlarda daha sık izlenebilir. Hatta yaşa bağlı işitme kaybı ile ilgili aynı etyolojik sebepler de araştırılabilir.

Tinnitus şikayeti olan hastalarda metabolik hastalıkların sık görüldüğü göz önüne alınacak olursa öncelikle sistemik değerlendirme, eğer hasta tanı almadıysa, bu hastalıkların erken tanısı açısından önemli bir avantaj sağlayacaktır. Tinnitus şikayetiyle Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvurmuş normal fizik muayene ve odyolojik incelemesi olan hastalarda metabolik hastalıkların olabileceği düşünülerek, risk faktörü bulunanlarda buna yönelik sorgulama ve laboratuvar tetkikleri yapılarak, hastalar erken dönemde ayırt edilebilir. Etiyolojik neden için erken dönemde gerekli kliniklere yönlendirilip tedavisi yapılan hastaların şikayetlerinde geri dönüş sağlanabilir. Hasta, şikayetlerini anlattığında bazen somatizasyon olarak değerlendirilebilmektedir. Çalışmamızda da birlikteliğini değerlendirdiğimiz üzere tinnitus şikayetinin psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülme sıklığı anlamlı değildir. Çalışmamız bize göstermektedir ki tinnitus şikayeti ile gelen bir hastanın anlattıkları dikkatlice dinlenmeli, fizik muayenesi ve sistem sorgulaması titizlikle yapılmalı, gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki tinnitus, otojik bir şemptom olsa da önemli bir sistemik hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

MPV ve NLR değerleri, hızlı sonuçlanan ve az maliyetli bir tetkik olan tam kan sayımı ile belirlenebilmektedir. Rutin değerlendirmesi yapılan tinnitus hastalarında, ayrıca tam kan sayımı tetkiki yapılarak mevcut değerler ortaya koyulabilir ve riskli grup kolayca ayırt edilebilir. Otojik sebepler dışlandıktan sonra MPV ve NLR değerleri yüksek olan olgularda, kohlear mikrosirkülasyon bozukluğu olabileceği akla getirilebilir. Bu duruma sebep olabilecek altta yatan nedenler araştırılarak ortadan kaldırılması amaçlanabilir. Ayrıca tanısı bulunan hastaları kapsayan daha geniş vaka grupları ile tinnitus engellilik anketi ve tedaviye cevap da değerlendirilerek söz konusu hematolojik parametrelerin prognoza etkisi saptanabilir. Tüm sonuçlar göstermektedir ki; tinnitus, otojik hastalıklar hariç tutulduğunda, sistemik bir hastalığın habercisi olabilmektedir ve anamnez, fizik muayene ve kolay ulaşılabilir tetkiklerle altta yatan sebepler tespit edilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jastreboff PJ, Hazell JW. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br J Audiol*. 1993;27:7-17.
2. Meyerhoff W, Cooper J. Tinnitus. In: Paperalla M, Shumrick D, Gluckman J, Meyerhoff W (eds), *Otolaryngology* (3th ed) Pa: WB Saunders Co, Philadelphia 1991,pp. 1169-79.
3. Noell CA, Meyerhoff WL. Tinnitus. Diagnosis and treatment of this elusive symptom. *Geriatrics*. 2003;58:28.
4. Jastreboff P, Gray W, Mattox D. Tinnitus and hyperacusis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;165:3198-222.
5. Çelik O., Tinnitus, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, İstanbul 2013
6. Gedikli Y. Tinnitus Tedavisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. KBB Kliniği; 2005.
7. Moller AR. Pathophysiology of Tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984; 93: 39-44.43.
8. Tonndorf J, Stereocilia Dysfunction. a Cause of Sensory Hearing Loss, Recruitment, Poor Speech Discrimination and Tinnitus. *Acta. Otolaryngol*. 1981; 91: 469-479.
9. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301–6
10. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Relationship between mean platelet volume and mitral annular calcification. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:189–93
11. Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br J Haematol* 1983;53:503–11
12. Buch A, Kaur S, Nair R, Jain A. Platelet volume indices as predictive biomarkers for diabetic complications in Type 2 diabetic patients. *Journal of Laboratory Physicians*. 2017 Aug
13. Kılıç A, Kurtul A. Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio as a Novel Marker for Severity and Complexity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2017
14. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
15. Dogru M, Evcimik MF, Cirik AA. Is neutrophil-lymphocyte ratio associated with the severity of allergic rhinitis in children? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;273(10):3175-8.
16. Sancak Bedia, Cumhuriyet Meserret, Kulak Anatomisi,Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç organlar 2. Baskı,Ankara , 2002 ;88-94
17. Byron J.Bailey& Jonas T. Johnson, İştmenin Anatomi Ve Fizyolojisi, Periferik ve Santral İştisel İşlevlerin Değerlendirilmesi, Baş ve Boyun Cerrahisi Otolaringoloji , 4. Baskı , Ankara 2011; 1883-1903,1927-1942

18. Lockwood HA, Salvi JR, Burkard FR, Tinnitus. *N Engl J Med*. 2002; 347 12: 904-10.
19. Marion MS, Cevette MJ. Tinnitus. *Mayo Clin Proc*. 1991;614-20.
20. Bayındır T. İntravenöz Lidokain Enjeksiyonun Tinnitus Üzerindeki Etkisinin Otoakustik Emisyon Ölçümleri İle Değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2004.
21. Vernon JA, Aage RM. Mechanisms Of Tinnitus. *ORL*. 2006; 68:6
22. Plewnia C, Reimold M, Najib A, et al. Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:152-6.
23. Davies WE. Mechanisms of tinnitus. *Br Medical Bulletin*. 2002;63:195-212.
24. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development Of The Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryn Head Neck Surg*. 1996;122(2):143-148.
25. Aksoy S, Fırat Y, Alpar R. The Tinnitus Handicap Inventory: A Study of Validity and Reliability. *Int Tinnitus J*. 2007; 13(2):94-8.
26. Clark JG, Yanick P. Tinnitus And Its Management. *Neurosurgery*. 1984; 3-13.
27. Shulman A. Tinnitus Medical Evaluation. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1991; (36) 239-292.
28. Paglialonga A, Fiocchi S, Parazzini M, Ravazzani P, Tognola G. Influence of tinnitus sound therapy signals on the intelligibility of speech. *J Laryngol Otol*. 2011 Jun 10:1-7.
29. Orçun E. Tinnitun Ölçülebilir Değerlerinin (Frekans, Amplitüd, Minimal Maskeleye Seviyesi ve Rezidüel İnhibisyon) Epidemiyolojik, Klinik, Odyolojik Ve Psikosomatik Veriler İle İlişkinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
30. Hesse G, Schaaf H, Laubert A. Specific Findings In Distortion Product Otoacoustic Emissions and Growth Functions With Chronic Tinnitus. *Int Tinnitus J*. 2005; 11(1):6-13.
31. Özlüoğlu LN, Ataş A, Tinnitus. Çelik O. Editors. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş –Boyun Cerrahisi*. Basım 1. İstanbul: Turgut Yayıncılık 2002; 94-103.
32. Vernon JA, Moller AR, Shulman A, Epidemiology of Tinnitus. *Tinnitus Diagnosis and Treatment*. Philadelphia, Lea and Febiger Press. 1991; 237-245.
33. Hazell JWP, William GR, Shaldrake JB. Tinnitus Maskers-Success
34. Gurr P, Owen G, Reid A, Canter R. Tinnitus In Pregnancy. *Clin Otolaryngol*. 1993; 18: 294-7.
35. Tyler SR, Davis A, Refaie A. editors. *Tinnitus Handbook*. San Diego: 2000
36. Davis AC. The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol*. 1989;18 (4): 911-7.
37. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi II.1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002, 67-77.
38. Eggermont JJ. On the Pathophysiology of Tinnitus; A Review and A Peripheral Model. *Hear Res*. 1990;48:111-23.
39. Hazell JW, Management of tinnitus; a discussion paper. *J R Soc Med*. 1985; 78:56-60.
40. Courtney A, Noel MD. Tinnitus Diagnosis And Treatment Of This Elusive Symptom. *Geriatrics*. 2003; 58, 2.

41. Dauman R, Tyler RS. Some Considerations On The Classification Of Tinnitus. In: Proceedings of The Fourth International Tinnitus Seminar. Ed. Aran JM, Dauman R, France, Bordeaux, 1992; 225-9.
42. Mitchell SM, Mitchael JC. Tinnitus. Mayo Clin. Proc. 1991; 66: 614-620.
43. Charles W, Cummings MD. Tinnitus and Hiperakuzi. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2002; 2832-2845.
44. Courtney A, William L. Tinnitus Diagnosis And Treatment Of This Elusive Symptom. Geriatric. 2003; 131: 58, 2.
45. Juichi I, Junji S. Suppression of Tinnitus By Cochlear Implantation. Am J Otolaryngol. 1994; 15 (2): 145-8.
46. Juichi I, Tinnitus suppression in cochlear implant patients, Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Dec;117(6):701-3.
47. Yonehara E, Mezzalira R, Porto PR. Can Coclear Implants Decrease Tinnitus? Brazil. Int Tinnitus J. 2006; 12 (2): 172-4.
48. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosit 2000;11: 379-87
49. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24:405-408.
50. Lamparelli RD, Baynes RD, Atkinson P, Bezwoda WR, Mendelow BV: Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. S Afr Med J 1988;73:36-39
51. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, Coppo M, Abbate R, Gensini GF et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. Thrombosis Research 1988;50:593-604.
52. Bucking ED, Vrabec J, Quinn J. Tinnitus. Resident Physician. 1999;20: 134-26.
53. Vernon JA, Moller AR. Mechanisms of Tinnitus. Brain A Journal Of Neurology. 2008;131: 35-48.
54. Andersson G, Porsaeus D. Treatment Of Tinnitus In The Elderly: a Controlled Trial Of Cognitive Behavior Therapy. International Journal of Audiology. 2005; 44:671-675.
55. Martines F, Sireci F, Cannizzaro E, Costanzo R, Martine E, Mucia M, Plescia F, Salvago P. Clinical observations and risk factors for tinnitus in a Sicilian cohort. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Sept
56. Kim HJ, Lee HJ, An SY, Sim S, Park B, Kim SW, Lee JS, Hong SK, Choi HG. Analysis of the Prevalence and Associated Risk Factors of Tinnitus in Adults. PLOS ONE. 2015 May
57. Gibrin PCD, Melo JJ, Marchiori LLM. Prevalence of tinnitus complaints and probable association with hearing loss, diabetes mellitus and hypertension in elderly. Tinnitus and probable associated factors. 2012 Oct. 2013;25(2):176-80
58. Yang P, Ma W, Zheng Y, Yang H, Lin H. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between Hypertension and Tinnitus. International Journal of Hypertension. 2015 Nov.
59. Figueiredo RR, Azevedo AA, Penido NO. Tinnitus and arterial hypertension: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Aug

60. Somogyi A, Klara R, Tibor V. Hearing impairment and tinnitus in patients with type 2 diabetes. *Beérkezett*. 2013 Jan;154(10): 363–368.
61. Fetoni AR, Lucidi D, Corso ED, Fiorita A, Conti G, Paludetti G. Relationship between Subjective Tinnitus Perception and Psychiatric Discomfort. *International Tinnitus Journal*. 2016;20(2):76-82.
62. Ziai K, Moshtaghi O, Mahboubi H, Djalilian HR. Tinnitus Patients Suffering from Anxiety and Depression: A Review. *International Tinnitus Journal*. 2017;21(1):68-73.
63. Sarıkaya Y, Bayraktar C, Karataş M, Doğan S, Olt S, Kaskalan E, Türkbeyler İH. Increased mean platelet volume in patients with idiopathic subjective tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Feb.
64. Kemal Ö, Müderris T, Başar F, Kutlar G, Gül F. Prognostic value of mean platelet volume on tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology* (2016), 130, 162–165.
65. Sharma K, Patel AK, Shah KH, Konat A. Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? *International Journal of Inflammation*. 2017, 4136126,8
66. Özbay I, Kahraman C, Balıkcı HH, Kucur C, Kahraman NK, Özkaya DP, Oghan F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with severe tinnitus: prospective, controlled clinical study. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2015,129, 544–547.
67. Jerger J, Jerger S. Measuring of hearing in adults, In paparella MM, Shumrick DA, eds, *Otolaryngology*, 2nd ed, Philadelphia, 1980;1226
68. Adams PF, Hendersot GE, Marano MA. Current Estimates From The National health Interview Survey. National Center for Health Statistics. 1996; 10:81-103.
69. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of Tinnitus By Tinnitus Patients. *J Speech Hear Disord*. 1990; 55: 439-53.
70. Maffei G, Miani P. Experimental Tobacco Poisoning. Resultant Structural Modifications of The Coclea and Tuba Acustica. *Arch Otolaryngol*. 1962; 75: 386-92
71. Brown RD, Penny JE, Henley CM, Hodges KB, Kupetz SA, Glenn DW, Jobe PJ. Ototoxic Drugs And Noise. Lavrenson G. Proceedings of the CIBA Foundation Symposium. London 1981; 151-65.
72. Kemp S, George RN. Diaries of Tinnitus Sufferers. *Br J Audiol*. 1992; 26: 381-6.
73. Erlandsson SI, Rubinstein B, Axelsson A, Carlsson SG. Psychological Dimensions In Patients With Disabling Tinnitus and Craniomandibular Disorders. *Br J Audiol*. 1991; 25 (1): 15–24.
74. Folmer RL, Shi Y. SSRI Use By Tinnitus Patients: Interactions Between Depression and Tinnitus Severity. *Ear Nose Throat J*. 2004;83:107–108.
75. Tyler RS, editors. *Tinnitus Handbook*. Iowa City Iowa, A Singular Audiology Textbook; 2000.
76. Aygener N. Servikal Patolojilerde Tinnitus'un Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2005.
77. Ridder DD, Mulder GD. Primary and Secondary Auditory Cortex Stimulation For Intractable Tinnitus; *ORL*. 2006; 68: 48-55
78. Perlman H, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope* 1959; 69: 591-612.

79. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Histopathology of sudden hearing loss. Laryngoscope 1990; 100: 707-15.
80. Belal A. Pathology of vascular sensoririeural hearing impairment. Laryngoscope 1980; 90: 1831-9.
81. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. JLab Clin Med 1983;101:205-13.
82. Cihan G, Yılmaz MB, et al. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabil angina pektorisli hastalardan daha yüksektir. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2003; 10: 529

