



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**YAŞLI POPÜLASYONDA KRONİK İNFLAMASYONUN
İŞİTME ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nezaket TEKTAŞ

KAYSERİ 2023



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**YAŞLI POPÜLASYONDA KRONİK İNFLAMASYONUN
İŞİTME ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nezaket TEKTAŞ

Danışman

Doç. Dr. Mehmet İlhan ŞAHİN

KAYSERİ 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatını bana öğreten, üstün bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, örnek aldığım önceki Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Yaşar ÜNLÜ'ye ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sedat ÇAĞLI'ya, Tez danışmanlığımı üstlenen, bu süreçte varlığını, anlayışını esirgemeyen, yoğun temposuna rağmen bana vakit ayıran ve yardım eden, dürüst duruşu, bilimsel ve kendini yenileyen akademisyen kimliği ve yüksek ahlaki değerleri ile her daim örnek aldığım, usta-çırak ilişkisinden çok abi-kardeş ilişkisi kurabildiğim değerli hocam Doç. Dr. Mehmet İlhan ŞAHİN'e,

Vizyonu ve tecrübesi ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim KETENCİ'ye, Prof. Dr. Mehmet Akif SOMDAŞ'a, Prof. Dr. İmdat YÜCE'ye, Doç. Dr. Alperen VURAL'a, Doç. Dr. Kerem KÖKOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi İrfan KARA'ya, İstatistiksel analizler sırasında yardımını bizden esirgemeyen Prof. Dr. Ferhan ELMALI'ya,

Verileri toplarken yoğunluğuna rağmen yükümü paylaşan çalışma arkadaşım Asist. Dr. Aslıhan OFLAZ ÇAPAR'a,

Odyolojik testleri yapan ve verileri toparlamamda yardımcı olan Odyoloji Bölümü çalışanlarına,

Yoğun iş yükünü paylaştığımız, çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm Erciyes Üniversitesi KBB Kliniği-Polikliniği personeline,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da desteğini her daim hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, emek vermenin kıymetini, merhameti ve diğergamlığı öğreten kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime,

Büyürken güzel zamanlarına çoğunlukla şahit olamadığım, en çok onun vaktinden çaldığım, varlığıyla ve gülüşüyle yoğun günlerimde bana hep motivasyon olan canparem oğlum Yusuf Talha TEKTAŞ'a,

Sonsuz sevgi ve anlayışı ile hep yanımda olan, desteği ile yükümü her zaman azaltıp bana nefes aldırان sevgili eşim Mehmet Naci TEKTAŞ'a sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Nezaket TEKTAŞ

KAYSERİ, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İç Kulak Anatomisi	3
2.2. İç Kulak Fizyolojisi	4
2.3. Koklear Sinir	6
2.4. Santral İşitme Yolları	7
2.4.1. Koklear nükleuslar	7
2.4.2. Süperior Olivar Kompleks	8
2.4.3. Lateral Lemniscus	8
2.4.4. İnférieur Colliculus	8
2.4.5. Medial Genikulat Cisim	8
2.4.6. İşitme Korteksi	9
2.5. İç Kulağın Damarlanması	9
2.6. Presbiakuzi	10
2.6.1. Geriatrik Popülasyona Genel Bakış	10
2.6.2. Presbiakuzi Tarihçesi ve Tanımı	10
2.6.3. Presbiakuzinin Epidemiyolojisi	12
2.6.4. Presbiakuzinin Fizyopatolojisi ve Etyolojisi	12
2.6.5. Presbiakuzinin Alt Tipleri	13
2.6.5.1. Sensöriyal Presbiakuzi	14
2.6.5.2. Nöral Presbiakuzi	14
2.6.5.3. Strial(Metabolik) Presbiakuzi	14
2.6.5.4. Mekanik(Konduktif) Presbiakuzi	16

2.7. Kronik İnflamasyon	16
3. HASTALAR ve YÖNTEM	19
3.1. Katılımcılar	19
3.2. İşitme Ölçümü.....	20
3.3. Katılımcıların Sınıflandırılması ve Sonuçların İncelenmesi.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37



KISALTMALAR

AHL	: Age-related hearing loss
ALPS	: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi
AS	: Ankilozan spondilit
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca	: Kalsiyum
CAPS	: Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom
CMV	: Cytomegalovirüs
CRP	: C- reaktif protein
dB	: Desibel
DFNA	: Nonsyndromic recessive deafness-A
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein Bar Virüs
FMF	: Familial Mediterranean fever
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HIDS	: Hiperimmünglobulinemi D sendromu
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HT	: Hipertansiyon
Hz	: Hertz
IFN- γ	: İnterferon - γ
Ig	: İmmünglobülin

IL	: İnterlökin
IPEX	: İmmüdisregülasyon-endokrinopati-enteropati-X bağlı
ISO	: Uluslararası Standardizasyon Örgütü
K	: Potasyum
KF	: Kistik Fibrozis
kHz	: Kilohertz
KOAH	: Kronik onstrüktif akciğer hastalığı
Na	: Sodyum
NAT	: N-asetiltransferaz
PAPA	: Piyojenik artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne
PCOS	: Polikistik over sendromu
PSS	: Primer Sjögren Sendrom
RA	: Romatoid Artrit
SDS	: Speech Discrimination Score
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TRAPS	: TNF Reseptörü ile İlişkili Periyodik Ateş Sendromu
TUİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
WBC	: White blood cell(beyaz küre sayısı)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Kronik İnflamasyon Yapan Hastalıklar/Durumlar	17
Tablo 4.1.	Hastalıkların Dağılımı	23
Tablo 4.2.	Tüm Katılımcıların Yaşları ile Her bir Frekanstaki İşitme Eşikleri Arasındaki İlişkiyi Gösteren Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları ...	24
Tablo 4.3.	Odyolojik Sonuçların Gruplar Arası Karşılaştırılması	25
Tablo 4.4.	Odyolojik Sonuçların Katılımcıların Hastalık Sayılarına Göre Karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.5.	Katılımcıların Her Bir Frekanstaki İşitme Eşikleri ile Hastalık Süreleri Arasındaki İlişkiyi Gösteren Regresyon Analizi Sonuçları.....	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Koklear Kesit	4
Şekil 2.2.	Bekesy Dalga Modeli	5
Şekil 2.3.	Beyin sapı ve Talamusun Posteriodan Görünümü	7
Şekil 2.4.	Uluslararası Organizasyon Standartlarına Göre Yaşa Bağlı İşitme Kaybı Çizelgesi	11
Şekil 2.5.	Presbiakuzi alt tip örnek odyogramları.....	15
Şekil 4.1.	İnflamasyon sürelerine göre katılımcıların dağılımı	23



YAŞLI POPÜLASYONDA KRONİK İNFLAMASYONUN İŞİTME ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bir ya da birden çok inflamatuvar hastalığın/durumun varlığının ve kronik inflamasyon süresinin yaşlıların işitme üzerine etkilerinin araştırılması.

Katılımcılar ve Yöntem: Çalışmaya 60 yaş üstü otolojik hastalığı ve geçmişte ortaya çıkmış işitme kaybı öyküsü olmayan katılımcılar dahil edildi. Katılımcıların özgeçmişleri sorgulandı, kronik inflamatuvar hastalıkları ile bu hastalıkların süreleri ve işitme kaybına eşlik eden tinnitus varlığı kaydedildi. Ayrıca sigara kullanımı kronik inflamatuvar bir durum kabul edilerek sigara kullanım süresi kaydedildi. Birden fazla inflamatuvar hastalığı olanların en uzun süredir olan hastalığı 1. hastalık, daha sonra tanı konmuş olan hastalığı 2. hastalık ve diğerleri de sırasıyla 3. ve 4. hastalıklar olarak kaydedildi. Katılımcıların 125-18,000 Hz frekanslar arası işitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları (SDS) ölçüldü. Hava kemik arası gapi olan veya 8,000 Hz'e kadar asimetrik işitmesi olanlar çalışmadan dışlandı. Katılımcılardan sigara içmemiş ve inflamatuvar hastalığı olmayanlar sağlıklı kontrol grubu (Grup S) ve sigara içen veya inflamatuvar hastalığı olanlar ise (Grup I) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca, Grup I katılımcıları, sigara kullanımı dahil inflamatuvar hastalık sürelerine ve hastalık sayılarına göre de alt gruplara ayrıldı. Frekansa özgü hava yolu işitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve işitme eşiklerinin yaş ve hastalık süresi ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 368'i (%63) kadın, 215'i (%37) erkek toplam 583 katılımcının yaşları 60-91 yıl arasındaydı ve yaş ortalaması $67,56 \pm 6,08$ idi. Grup S (n=65) ve Grup I (n=518)'daki katılımcıların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$). Grup I'daki katılımcıların 146'sının sadece bir, 192'sinin iki, 114'ünün üç ve 65'nin dört inflamatuvar hastalığı vardı. İki grupta tinnitus görülme oranları Grup S'de %18,46 ve Grup I'da %33,59'du ($P = 0,000$). Grup I katılımcıların yüksek frekans işitme eşikleri Grup S katılımcılara göre daha yüksekti ve iki grup arasındaki farklar 12,500 Hz, 14,000 Hz ve 18,000 Hz'de istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$). Konuşmayı ayırt etme skorları açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P > 0,05$). Katılımcıların inflamatuvar hastalık sayısının işitme eşiklerini ve konuşmayı

ayırt etme skorlarını etkilemediği görüldü ($P > 0.05$). Yapılan regresyon analizinde yaştan bağımsız olarak, 4,000 Hz, 8,000 Hz, 10,000 Hz ve 12,500 Hz'deki işitme eşiklerinin hastalık süresiyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif ilişkisi olduğu bulundu ($P < 0.05$).

Sonuç: Kronik inflamasyonu olanlarda yüksek frekans işitme eşikleri sağlıklı katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksektir ve bu grupta tinnitus görülme oranı daha fazladır. İnflamatuvar hastalıkların sayısı işitme eşiklerini etkilememekte, ancak kronik inflamasyonun süresi uzadıkça işitme eşikleri anlamlı şekilde yükselmektedir.

Anahtar kelimeler: İşitme, yaşlanma, presbiakuzi, inflamasyon, odyoloji

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CHRONIC INFLAMMATION ON HEARING IN THE ELDERLY POPULATION

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the impact of inflammatory diseases/conditions and the duration of chronic inflammation on the hearing of elderly individuals.

Participants and Methods: Participants aged 60 years and above, with no history of otological disease or hearing loss, were included in the study. Participants' backgrounds were assessed, and information regarding chronic inflammatory diseases and their durations and presence of tinnitus accompanied hearing loss were recorded. Smoking was also considered as a chronic inflammatory condition, and smoking with its duration was documented. Among those with multiple inflammatory diseases, the longest-lasting disease was labeled as the 1st disease, the subsequent diagnoses as the 2nd disease, and so on. Hearing thresholds between 125 and 18,000 Hz frequency and speech discrimination scores (SDS) were evaluated. Participants with air-bone gap or asymmetrical hearing up to 8,000 Hz were excluded. Non-smokers and those without inflammatory diseases were categorized as the healthy control group (Group S), while individuals who smoked or had inflammatory diseases were assigned to Group I. Additionally, participants who are group I were subclassified based on the duration of inflammatory diseases and the number of diseases, including smoking. Frequency-specific air conduction hearing thresholds and speech discrimination scores were statistically compared between groups, and the correlation between hearing thresholds, age, and disease duration was examined.

Results: The study included a total of 583 participants, consisting of 368 (63%) women and 215 (37%) men, ranging in age from 60 to 91 years, with a mean age of 67.56 ± 6.08 years. There was no statistically significant difference in mean age between Group S (n=65) and Group I (n=518) ($P > 0.05$). In Group I, 146 participants had one inflammatory disease, 192 had two, 114 had three, and 65 had four. The incidence of tinnitus in Group S was 18.46%, while in Group I, it was 33.59% ($P = 0.000$). Participants of Group I exhibited higher hearing thresholds at high frequencies compared to participants of Group S, with statistically significant differences observed at 12,500 Hz, 14,000 Hz, and

18.000 Hz ($P < 0.05$). No significant difference was found between the two groups in terms of speech discrimination scores ($P > 0.05$). The number of inflammatory diseases did not significantly impact hearing thresholds or speech discrimination scores ($P > 0.05$). Regression analysis revealed a statistically significant positive correlation between disease duration and hearing thresholds at 4.000 Hz, 8.000 Hz, 10.000 Hz, and 12.500 Hz, independent from age ($P < 0.05$).

Conclusion: Patients with chronic inflammation exhibit a statistically significant higher hearing thresholds at high-frequencies compared to healthy participants, along with a higher incidence of tinnitus. The number of inflammatory diseases does not affect hearing thresholds, but hearing thresholds significantly increase with longer durations of chronic inflammation.

Keywords: Hearing, aging, presbycusis, inflammation, audiology

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaşlanmaya bağlı gelişen işitme kaybı, presbiakuzi olarak adlandırılır ve işitme kaybının en sık görülen nedenlerinden birisidir. Bu durum yaşlılarda izolasyon, depresyon ve demansa neden olabilir (1). Genel olarak presbiakuzinin 50 yaş üzerinde başladığı kabul edilse de 8,000 Hertz (Hz) ve üzeri frekanslar hesaba katıldığında , yirmili yaşlardaki insanların %50'sinde, otuzlu yaşlardaki insanların ise neredeyse tamamında yüksek frekanslarda işitme fonksiyonlarında azalma olmaktadır (2). Yüksek frekanslarda başlayan işitme kaybı zamanla alçak frekanslarda da tespit edilmektedir. Genetik, gürültü maruziyeti, ototoksisite, sigara, metabolik hastalıklar ve inflamasyon presbiakuzinin seyrini ve şiddetini etkileyebilir (3). Bu faktörlerden birisi olan inflamasyon, insandaki hasarlı dokuları ortadan kaldırmak için immün sistem tarafından organize edilen bir süreçtir. Otoimmün ve kronik enfeksiyöz kaynaklı hastalıkların yaptığı vaskülit, tromboz, dokularda immün kompleks birikimleri; metabolik hastalıkların yaptığı nöropati, mikroanjiopati; sigaraya bağlı iskemi, vazospazm, arterioskleroz nedeniyle birçok dokuda çeşitli belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu sistemik inflamasyonun kokleada meydana getirdiği değişiklikler hastalarda klinik veya subklinik sensörinöral işitme kaybı ile sonuçlanabilmektedir ve enflamasyon yaşlanmaya bağlı işitme kaybında rol oynamaktadır (4).

Yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, IL-6(interlökin-6) ve CRP (C-reaktif protein) yüksekliği ile işitme eşiklerinin yüksekliği arasında anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Literatüre bakıldığında, bazı kronik inflamatuvar hastalıklar düşük frekans işitme eşiklerine etki ederken, çoğu hastalığın

yüksek frekans işitme eşiklerini bozduğuna dair veriler yayınlanmıştır. Kronik inflamatuvar hastalık olarak kabul edilen metabolik sendrom tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada özellikle düşük frekans işitme eşiklerinde anlamlı yükselme bulunmuştur (6). SLE (Sistemik Lupus Eritematozus), RA (Romatoid Artrit), Sistemik Skleroz ve Sjögren tanılı hastalardan oluşan heterojen bir grupla yapılan bir çalışmada sensörinöral işitme kaybı (SNİK) prevalansının kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir (7). İnflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili bir literatür taramasında bu hastalarda subklinik SNİK'nın yaygın olduğu saptanmıştır (8). Ankilozan spondilitli(AS) hasta grubunda yapılan bir çalışmada 12-16 kilohertz (kHz) frekans aralığındaki işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu bulunmuştur (9). SLE tanılı 20-60 yaş arasındaki hastalarda yapılan bir çalışmada 8-18 kHz frekanslarda işitme eşiklerinde özellikle 50 yaşından itibaren %70 oranında bozulma tespit edilmiştir (10). Bir prevalans çalışmasında RA tanılı hastaların %94,9'unda, Primer Sjögren Sendrom(PSS) tanılı hastaların ise %100'ünde 10-16 kHz arası frekanslarda sensörinöral işitme kaybı olduğu bulunmuştur (11). Kronik böbrek hastalığı olan 50-59 yaş grubundaki hastalara 9-18 kHz frekans aralığında 1 yıl arayla iki kez odyometrik ölçüm yapılmış ve 1. ölçümde 15-18 kHz frekans aralığında işitme eşikleri tespit edilebilirken, 2. ölçümde tespit edilememiştir (12).

Yukarıda bir kısmı özetlenmiş olan ve inflamasyonun işitme üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde; inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği ile işitme kaybı ilişkisinin araştırılmıştır. Ayrıca bazı inflamatuvar hastalıkları olan hasta grupları ile sağlıklı kontrol gruplarının işitme işlevlerinin karşılaştırıldığı görülmektedir. Öte yandan kronik inflamasyonun süresinin ve bir veya birden çok inflamatuvar hastalık varlığının yaşlanmaya bağlı gelişen işitme kaybı üzerine etkilerini kapsamlı şekilde inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

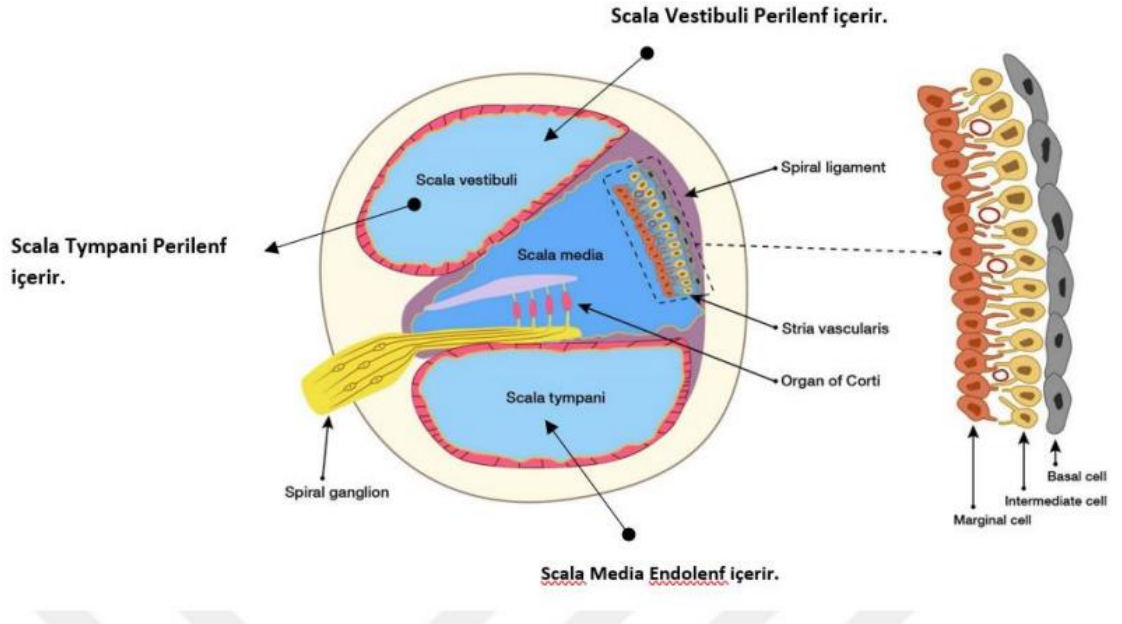
Bu çalışmada, bir ya da birden çok inflamatuvar hastalığın/durumun varlığının ve kronik inflamasyon süresinin yaşlılarda işitme işlevleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İç Kulak Anatomisi

Alphonso Corti 1851’de aldığı koklea kesitlerine bakarak çizimler yapmış ve corti organını tanımlamıştır. Sonrasında Reisner, Deiters, Boetcher, Cladius, Hensen ve Retzius tarafından daha ayrıntılı çizimler yapılmıştır. Koklea, Yunanca’da ‘cochlos’ kelimesinden köken alır ve salyangoz anlamına gelmektedir (13). Koklea, modiolus adı verilen kemik spiral yapı etrafında 2,74 dönüş yapan ve ortalama uzunluğu 30-35 mm olan, üzerinde işitme reseptör organını taşıyan bir organdır. Orta kulak ile ilişkisini promontorium üzerinde oval pencere ve kemik nişle örtülü yuvarlak pencere aracılığıyla sağlar. Koklear ve vestibüler akuaduktuslar aracılığıyla da kafa içi ile bağlantı sağlar. Koklea kemik labirent ve membranöz labirent olarak 2 yapıdan oluşur. Membranöz labirentin histolojik kesitlerinde 3 bölümden oluştuğu görülür. Oval pencere vestibüle açılır, vestibül sarmal içinde scala vestibüli olarak devam eder. Scala vestibüli koklea apeksinde helikotrema kadar uzanır, helikotrema aracılığı ile scala timpaniyle bağlantılıdır. Scala timpani ise yuvarlak pencereden başlar ve apekse kadar uzanır. Perilenf içeren bu iki scala arasında endolenf ile dolu scala media(duktus koklearis) mevcuttur. Scala media, medialde kalınlaşmış periost olan osseöz bir spiral ligaman ile kemik labirente tutunur. Scala medianın, scala vestibüli ile arasında Reissner membranı, scala timpani ile arasında baziler membran vardır. Scala medianın lateralinde stria vaskularis mevcuttur (14).

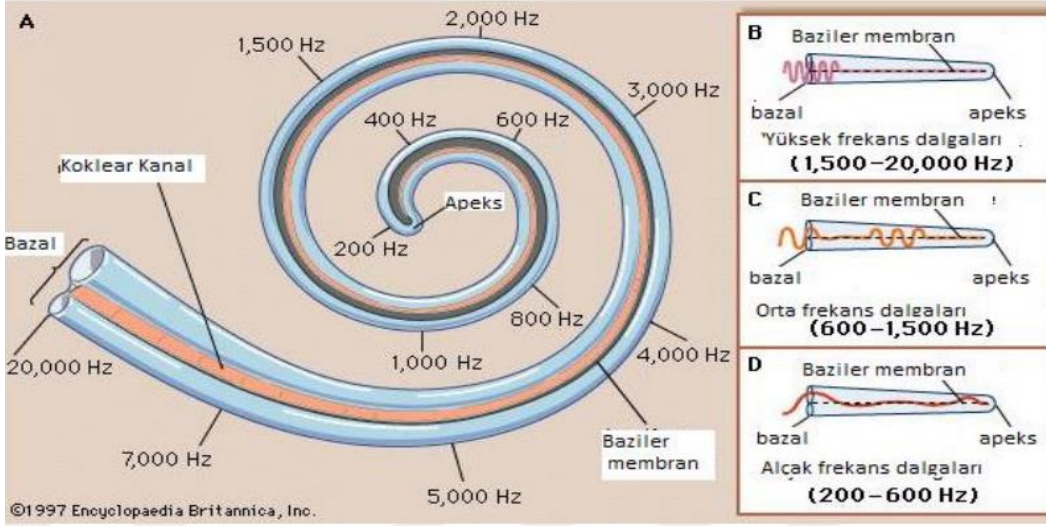
Kokleada sesin iletiminden sorumlu organ korti organı olup baziler membran üzerinde bulunur. Korti organı bir sıra iç tüylü hücre, üç sıra dış tüylü hücre, destek hücreleri ve tektorial membrandan oluşur. İnsanlarda yaklaşık 3,500 iç tüylü hücre, 12,500 dış tüylü hücre bulunur ve bunlar sensöriyal hücrelerdir. İç ve dış tüylü hücrelerin apikalinde stereosilyumlar bulunur. Dış tüylü hücrelerin en uzun boylu sırasının uçları tektorial membran ile temas halindedir. Baziler membranın dış tarafında Cladius, Boettcher hücreleri, destek hücresi olarak da Hensen, Deisters ve Pillar, Falangeal hücreleri bulunur (15).



Şekil 2.1. Koklear kesit (16)

2.2. İç Kulak Fizyolojisi

Stapes tabanı ile scala vestibüliye iletilen ses enerjisi perilenfi harekete geçirir. Kokleada ses dalgalarının yayılımı ile alakalı en çok kabul gören teori 'Bekesy'nin ilerleyen dalga (travelling wave) teorisi'dir (14). Buna göre titreşen perilenf baziler membran ve endolenfi de titreştirir. Baziler membrandaki bu titreşim bazalden apekse doğrudur. Baziler membran apekse doğru genişler ve titreşim frekansı apekse doğru azalır (17). Buna 'tonotopik organizasyon' denir.



Şekil 2.2. Bekesy dalga modeli, terimler Türkçe'ye çevrilmiştir (<http://www.ifd.mavt.ethz.ch>'den alınmıştır.)

Endolenfin ve tectorial membranın hareketi korti organı üzerindeki stereosilyaların eğilmesine ve tüylü hücrelerin bazalinde yer alan sinir uçlarının uyarılmasına neden olur. Böylece mekanik enerji nöral uyarana dönüşür. Baziler membranda her frekans için ayrı bir titreşim bölgesi vardır ve kendine özgü akustik uyarana cevap verir. İşitilebilen her frekans için en büyük titreşim noktası vardır ve bu nokta yüksek frekanslar için bazal bölgede, alçak frekanslar için ise titreşim frekansının azaldığı apekse yakındır (18).

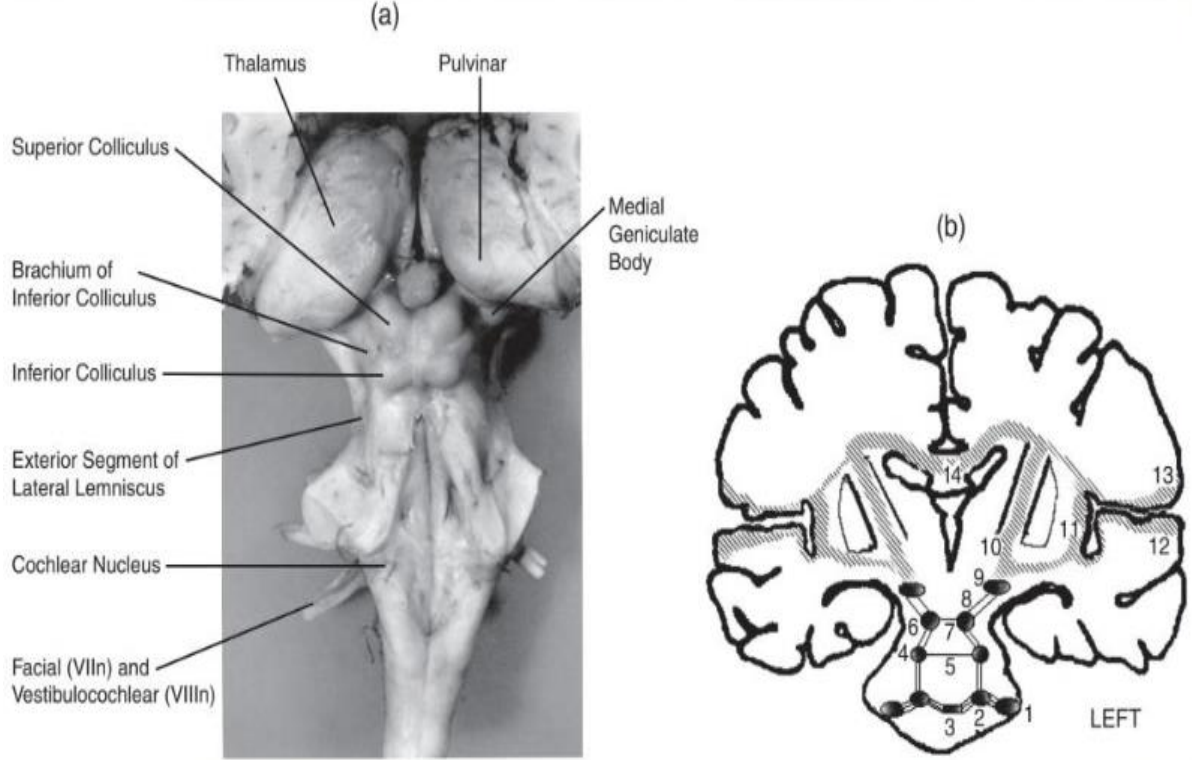
Perilenf, duktus perilenfatikus aracılığıyla beyin omurilik sıvısından gelir ve yüksek sodyum (Na^+) (140 mmol/l) düşük potasyum (K^+) (6 mmol/l) içeriğine sahiptir. Endolenf ise stria vaskularisten üretilir ve endolenfatik kese aracılığıyla emilerek dural sinüslere boşalır. Endolenf yüksek K^+ (145 mmol/l), düşük Na^+ (2 mmol/l) içeriğine sahiptir. Endolenf ise perilenfe göre yaklaşık +80 mV endokoklear potansiyele sahiptir (14). Ayrıca tüylü hücrelerin iç kısmından ölçülen, kendisini çevreleyen sıvıya göre olan farktan kaynaklanan -60 mV negatif elektriksel potansiyel bulunur. Böylece koklea içinde bulunan tüylü hücrenin içi ile dışı arasında yaklaşık 140 mV'luk bir potansiyel fark oluşur. Buna 'istirahat potansiyeli' denir. Ses uyarımı geldiğinde baziler membran scala vestibüliye doğru hareket edince K^+ iyonları stereosilyum tepesinden hücre içine girer ve depolarizasyon oluşur. Bu voltaj değişikliği ile kalsiyum (Ca^{++}) kanalları açılır, hücre içerisinde Ca^{++} artar. Buna bağlı Ca^{++} duyarlı K^+ kanalları açılır ve K^+ dışarı atılır, hücre repolarize olur. Sonrasında Ca^{++} kanalları kapanır. Böylece koklear mikrofonik ortaya çıkar, dalgalı reseptör potansiyeli ile sinir lifleri uyarılır (19).

2.3. Koklear Sinir

Korti organının tabanından başlayan yaklaşık 32.000 adet afferent lif foramenlerden geçerek modiulus içerisindeki spiral gangliona gider. Afferent liflerin %90'ı iç tüylü hücrelerde sonlanır, bunlar tip 1 nöron olarak adlandırılır ve miyelinli bipolar nöronlardır. Afferent liflerin %10'u ise dış tüylü hücrelerde sonlanır ve tip 2 nöron olarak isimlendirilir (20). Tip 2 nöronlar miyelinsiz, monopolar nöronlardır. Bir iç tüylü hücre 10-15 afferent lif tarafından inerve edilirken, tek bir nöron yaklaşık 10 dış tüylü hücreyi inerve eder (21). Efferent lifler kontralateral superior olivar nükleusdan köken alır ve yaklaşık 1800 sinir lifinden oluşur. Efferent innervasyonun %80'i dış tüylü hücrelerde sonlanır. Efferent lifler iç tüylü hücrelerin koklear afferent liflerinin dendritlerinde sonlanır. Efferent liflerin inhibitör etkisi frekans ayırımını güçlendirmede rol oynar. İç tüylü hücreler işitme için kullanılan akustik işaretlere ait bilginin büyük kısmını taşır. Dış tüylü hücreler düşük şiddetteki seslerin duyulması, mekano-elektriksel uyaran ve negatif geribildirime yardımcı olarak iç tüylü hücrelerin frekans ayırımını güçlendirmede rol oynar. Dış tüylü hücrelerin hızlı hareketi uyarıcı tonları ayırmada ve konuşmayı anlamada önemli bir yere sahiptir. Spiral ganglionsdaki bipolar hücre uzantıları koklear siniri oluşturur ve vestibüler sinir ile birleşerek 8. kranial sinirini oluşturur. Koklear sinir kokleotropik bir organizasyona sahiptir. Bazal bölge lifleri periferde seyrederken, apeksi inerve eden lifler sinirin santralinde yerleşim gösterir. 8. sinir internal akustik meatusda facial sinir ile birlikte seyreder. İnternal akustik fundus, krista falciformis ile alt ve üst olarak iki parçaya ayrılır. Üst bölüm vertikal krest ile ön-arka olarak iki parçaya ayrılır. Üst önde facial sinir, üst arkada superior vestibüler sinir yerleşir. Alt bölümde önde koklear sinir, arkada inferior vestibüler sinir ve singular sinir bulunur. Sinir beyin sapına kadar 90 derece rotasyon yaparak seyreder. Beyin sapına girmeden önce 2 parçaya ayrılır ve pontomedüller kavşaktan içeri girer. Koklear sinir restiform cisim üzerinden geçerek, ventromedial yüzünün üzerinde anteroventral koklear nükleusa girer. Her bir lif sinir kökü içinde inen ve çıkan dallara ayrılır. Çıkan lifler anteroventral koklear nükleusu inerve eder. İnen lifler ise posteroventral ve dorsal koklear nükleusları uyarır (22).

2.4. Santral İşitme Yolları

İşitsel bilgi santral işitme yollarında 6 farklı noktada işlenmektedir.



Şekil 2.3. Beyin sapı(a) ve talamusun(b) posteriordan görünümü (23)

2.4.1. Koklear nükleuslar

Koklear nükleuslar dorsal ve ventral olmak üzere 2 büyük gruba ayrılır. Kokleanın bazal bölgesinden gelen lifler genellikle dorsal nükleuslarda sonlanırken, apeks bölgesinden gelen lifler ventral yüzde sonlanır. Her hücrenin en hassas olduğu frekansa 'karakteristik frekans' denir. Hücrelerden çıkan aksonlar üç demet oluşturmaktadır. Bunlar dorsal akustik stria (Monakow striası), ventral akustik stria (trapezoid cisim), intermédiaire akustik stria (Helde striası) olarak adlandırılmaktadır. Ventral akustik stria superior olivar komplekse gider. Koklear nükleuslarda da tonotropik bir dizilim mevcuttur (24).

2.4.2. Süperior Olivar Kompleks

Ponsun gri cevherinin posterior alt kısmında koklear nükleus seviyesinde yerleşmiştir. Birkaç adet çekirdekten oluştuğu için kompleks adını almıştır: superior olivanın medial çekirdeği, superior olivanın lateral çekirdeği, trapezoid cismin medial çekirdeği ve periolivar çekirdek. Her iki kulaktan gelen işitme bilgilerinin ilk işlendiği seviyedir (21). Seslerin her iki kulağa geliş zamanı ve seviyesini ayırarak sıra ve lokalizasyon tespiti yapar. Bu bilgiler hem koklear nükleus ve kokleaya hem de üst merkezlere iletilir. Akustik algı, daha yüksek ses veya daha erken gelen ses tarafına yerleşiktir. Çaprazlaşan olivokoklear band ile kendine gelen tüm sinir ve tek fibril uyarısını inhibe ederek uyarın şiddetini düşürür. Böylece gürültüye karşı tolerans sağlanır. Superior olivar kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulusta çıkan lifler gönderir. İnen lifleri ise korti organının titreşim tüylü hücrelerine gider.

2.4.3. Lateral Lemniscus

Ponsun üst yarısında, posterolateralde yerleşim gösterir. Dorsal, ventral ve intermediate nükleuslardan oluşur. Alçak frekans sesler dorsal çekirdeğine, yüksek frekans sesler ventral çekirdeğine giderler. Lateral lemniskusta da hücre dağılımı tonotropiktir. Binaural etkileşim dorsal komponent boyunca aktarılırken, temporal ve spektral frekans bilgisi ventral kısım yoluyla aktarılır. Süperior kollikulusta uzaydaki sesin pozisyon bilgisi görme alanı ile entegre edilir (25).

2.4.4. İnfirior Colliculus

Mezensefalonda yerleşik olan inferior collikulusta çıkan işitme lifleri için ana iletim merkezidir. Süperior olivar kompleksin yer tespit yeteneği ile dorsal koklear nükleusun frekans analizi özelliğini entegre eder (21). Santral, eksternal ve dorsal nükleus şeklinde 3 hücre grubundan oluşmaktadır. Santral nükleus alçak frekanslardan yüksek frekanslara doğru düzenli bir tonotropik dizilim gösterir.

2.4.5. Medial Genikulat Cisim

Talamusda yer alır ve inferior collikulustan çıkan lifler ve işitme korteksinden inen lifleri alır. Medial genikulat cisim sıkı dizilmiş hücrelerden oluşan dorsolateral (esas) ve

daha gevşek yerleşimli büyük hücrelerden oluşan medial (mognoselüler) şeklinde iki kısımdan oluşur. Aynı zamanda görsel ve dokunsal duylardan da uyarı alır (26).

2.4.6. İşitme Korteksi

İşitme korteksi fizyolojik özelliklerine ve hücre dizilimine göre assosiyasyon sahaları ve işitme korteksi olarak iki kısımdan oluşur. Primer işitme korteksi temporal lobun üst kısmındaki anterior transvers temporal gyrusda (Heschl gyrusu) yerleşen Brodman 41 ve 42 alanlarıdır. Spesifik ve nonspesifik assosiyasyon alanları ile çevrelenir. İkincil akustik bölge ise superior temporal gyrusda yer alan Brodman 22 ve 52 alanlarıdır (26). Assosiyasyon alanları primer korteksi, konuşma, kelime hazneleri ve görmeyle ilgili olan frontal ve temporoparietal bölgeye bağlıdır. Bazı araştırmacılar konuşmayı ayırt etmenin ve frekans analizinin inferior kollikulus seviyesinde meydana geldiğini, kortekse analiz edilmiş sesin gittiğini savunmaktadır. Tonotropik hücre sıralaması bu bölgede de mevcuttur (27).

2.5. İç Kulağın Damarlanması

İç kulağın kanlanması arteria auditiva internadan sağlanır (28). Bu arter genellikle anterior inferior serebellar arterden çıkar, ancak bazen baziler arterden direkt olarak da çıkabilir. Bir uç arter olup bilinen anastomozu yoktur. İnternal akustik kanala girdikten sonra 3 dala ayrılır. Dallardan biri vestibüler sinire eşlik ederek bu siniri, semisirküler kanalları, utrikulu ve sakkülü kanlandırır. Vestibulokoklear arter isimli ikinci dal utrikulu, sakkülü, posterior semisirküler kanalı ve kokleanın bazal dönüşünü besler. Son dal ise koklear arter adını alır. Koklear arter modiulus girer ve spiral damarları verir. Spiral arterlerden ayrılır dallar kanalikulusların içinden geçerek korti organının tabanına ulaşır. Spiral arterin diğer dalları skala vestibüli ve skala timpaninin duvarlarını besleyerek stria vaskularise katılır. İç kulağın venöz dönüşü ise internal akustik ven, koklear ven ve posterior labirenti drenaj eden venöz kanal sayesinde gerçekleşir (29).

2.6. Presbiakuzi

2.6.1. Geriatrik Popülasyona Genel Bakış

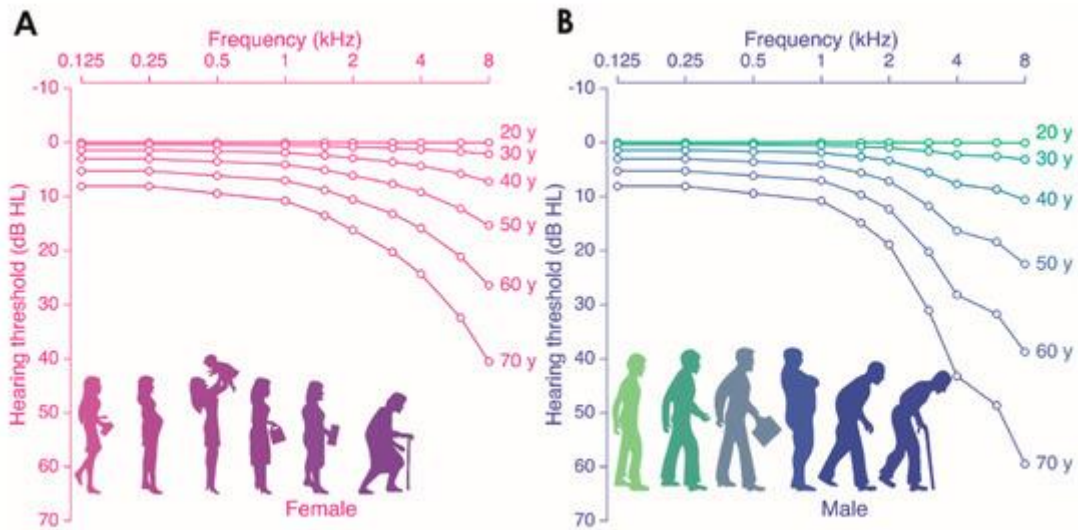
Yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlı nüfusun sayısı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2019 yılında 60 yaş üstü insan sayısı 1 milyar olmuştur. 2050’de bu sayının 2.1 milyara çıkması beklenmektedir (30). Ülkemizde aklı nüfus olarak kabul edilen 65 ve üzeri yaştaki kişi sayısı, 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi iken son beş yılda %24 artarak 2021 yılında 8 milyon 245 bin 124 kişiye ulaşmıştır (31). Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2016 yılında %8,3 iken, 2021 yılında %9,7’ye yükselmiştir (31). Uzun yaşamak istenilen bir durumdur ancak yaşlanma ile birlikte birçok fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. DSÖ yaşlılığı, “yaşamsal fonksiyonların sürekli azalması, tüm organizmanın verimliliğinin azalması ve çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması” olarak tanımlamıştır. DSÖ yaşlılık sınıflamasına göre 65-74 arası ‘genç yaşlılık’, 75-84 arası ‘yaşlılık’, 85 yaş ve üzeri ‘ileri yaşlılık’ olarak tanımlanmıştır (32). Birleşmiş Milletlerin kronolojik yaş sınıflaması farklıdır ve 60 yaş ve üzerini yaşlı olarak kabul etmekte ve 60-69 yaş ‘genç yaşlılık’, 70-79 yaş ‘ileri yaşlılık’, 80-89 yaş ‘çok ileri yaşlılık’ şeklinde 3 gruba ayırmaktadır (33).

Fizyolojik kayıplar insanlarda fonksiyonel gerilemeye sebep olmaktadır. Yaşlanma her insanda aynı şekilde geliştiği halde etkileri kişinin bakımına, beslenmesine, sosyal hayatına ve kronik hastalıklarına göre değişiklikler göstermektedir. Yaşa bağlı gelişen işitme kaybı da önemli kronik duysal eksikliklerden biridir (34, 35).

2.6.2. Presbiakuzi Tarihçesi ve Tanımı

Yaşlılarda işitme kaybıyla alakalı ilk bilimsel çalışmayı Toynbee yapmıştır (36). Hastalarına saatin tik tak seslerini duyup duymadıklarını sorarak işitme kaybını teşhis etmiştir. Klinik bulgularıyla patolojik verilerin korelasyonu olup olmadığını anlamak için premortem işitme kaybı olan 18 hastanın postmortem temporal kemiğini incelemiştir. Toynbee’den 50 yıl sonra Zwaardemaker, yaşlanma ile yüksek frekanslı işitme kaybının ilişkisini gözlemlemiştir (37). İşitme duyusunun üst sınırını ölçmek isteyen Galton, galton düdüğünü tasarlamıştır. Düdüğün çıkardığı ses insan kulağı için ıslık sesine benzer bir

sestir. Galton mevcut icadıyla insan kulağında işitme eşiği üst sınırının 18 kHz olduğunu, 11. ve daha yüksek oktavlardaki fısıltıların yaşlılar tarafından duyulmadığını belirlemiştir (37). Crowe ve Saxon iç kulağın histolojik çalışmalarını yapmış, yaşlı hastalarda korti organında ve spiral ganglionda dejenerasyon geliştiğini tespit etmişlerdir (38). Schuknecht (39) histopatolojik incelemelerdeki yapısal değişikliklerle uyumlu odyogram konfigürasyonlarını tarif etmiştir ve presbiakuziyi dejenerasyon bölgelerine göre 4 gruba ayırmıştır. Presbycusis; Yunanca’da yaşlı anlamına gelen “presbus” ve işitme anlamına gelen “acusis” kelimelerden türetilmiştir (40). Yaşa bağlı gelişen bilateral, simetrik, ilerleyici işitme kaybını ifade eder. DSÖ işitme kaybını, iyi işiten kulakta 0.5-4 kHz arasındaki konuşma frekanslarının saf ses ortalamasının >25 desibel (dB) olması olarak benimsemiştir. Dış etkenlerin (gürültü, ototoksik ilaç ..) ve iç etkenlerin (fizyolojik değişiklikler, sistemik hastalıklar) yıllar içerisinde total etkisi ile kokleada gelişen dejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Gürültülü ortamda azalmış işitme hassasiyeti ve konuşmayı anlama, akustik bilginin yavaş işlenmesi ve ses lokalizasyonunun bozulması ile karakterize bir durumdur. Sesleri algılama ve tanımlama yeteneği azalır. Framingham’ın 1475 hasta ile yaptığı ve hastaları 6 yıl takip ettiği bir çalışmada 6 yılda 256 kHz’de ortalama 1-8 dB, 8 kHz’de 10-15 dB işitme kaybı işitme dejenerasyonu ile tutarlı bulunmuştur (41).



Şekil 2.4.Uluslararası Organizasyon Standartlarına Göre Yaşa Bağlı İşitme Kaybı Çizelgesi(A-kadın, B-erkek)(Jing Wang, 2020) (42)

Uluslararası Standardizasyon Örgütü verilerine göre 60 yaş üstü insanlar her yıl 1 dB işitme kaybı yaşamaktadır (43). Kayıp 2-4 kHz aralığına ilerlediğinde sessiz ünsüzleri (t, p, k, f, s) anlama eşikleri yükselir, hatta sesli harf tanımlamada bile zorluk yaşayabilmektedirler (44, 45). Yaşlı yetişkinler sık sık 'Seni duyabiliyorum ama anlayamıyorum.' diye şikayet ederler. Aynı zamanda yüksek frekanslı uyarı sesleri (zil, alarm) duymakta da zorlanabilmektedirler (46). Presbiakuzi hayati tehlike oluşturan bir durum olmasa da sosyal izolasyon, bilişsel gerileme ve depresyona sebep olması nedeniyle önemli bir tıbbi morbidite nedenidir (47).

2.6.3. Presbiakuzinin Epidemiyolojisi

Araştırmacılar tarafından presbiakuzinin insidans ve yaygınlığı ile ilgili birçok rapor yayınlanmıştır ancak gerçek sıklığını belirlemek zordur. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TUİK) 2021 yılında yapmış olduğu 'İstatistiklerle Yaşlılık' çalışmasında, işitme cihazı kullanım sıklığı 65-74 yaş arasında %5,3, 75 yaş üzerinde %11 tespit edilmiştir (48). Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi yapılmıştır. Ankete göre 0,5, 1, 2 ve 4 kHz'lik dört frekanslı ortalama eşiklerde, iki taraflı hafif işitme kaybı 50-59 yaş arası kişilerde %15, 60-69 yaş arası kişilerde %31 ve 70 yaş ve üzerinde ise %63,1'dir. Yüksek frekans (3, 4 ve 6 kHz) kaybının yaygınlığı 50-59 yaş arası yetişkinlerde %36, 60-69 yaş arası yetişkinlerde ise %59'dur (49, 50).

2.6.4. Presbiakuzinin Fizyopatolojisi ve Etyolojisi

İşitme sisteminde ve merkezi sinir sisteminde yaşa bağlı gelişen değişikliklerin zemininde multifaktöryel bir fizyopatolojik süreç vardır. Presbiakuzinin ailesel geçiş göstermesi belirgindir (51). McMahan ve ark.'nın (52) 50 yaş ve üstü 2847 hastada yaptığı bir çalışmada işitme kaybı prevalansı %33 olarak bulunmuştur. Katılımcıların %46,7'sinde ailede işitme kaybı öyküsü mevcuttur. Ailesinde işitme kaybı öyküsü verenlerin %62,7'si kadın olup ailede işitme kaybı öyküsü olmayanlara göre daha genç oldukları bildirilmiştir (52). İnsanlar ile benzer işitme sistemine sahip olan ve benzer presbiakuzi sergileyen CBA/Ca, C57BL/6J ve 129S6/SvEv gibi birçok doğal fare modelinde AHL1 (age-related hearing loss), AHL2 gibi presbiakuzi ile ilişkili bazı genler bulunmuştur (44, 53). Doğuştan sağırlığa neden olduğu bilinen genlerle örtüşen 11p ve

DFNA18(nonsyndromic recessive deafness-A) bölgesinin, yaşla birlikte işitme kaybından sorumlu olabileceği bildirilmiştir (54). NAT (N-asetil transferaz)2*6A polimorfizmi, KCNQ4'teki tek nükleotit polimorfizmleri presbiakuzide önemli roller oynamaktadır (55, 56).

Harman ve ark. (45) 1956'da yaşlanmaya bağlı gelişen dejenerasyonun temelinde serbest oksijen radikalleri (SOR) ve bunların hücre bileşenleri üzerindeki zararlı etkileri olduğu teorisini öne sürmüştür. Takumida ve ark (57) presbiakuzisi olan 46 yaşlı hastaya Rebapimid, C vitamini, alfa-lipoik asit içeren 8 haftalık tedavi vermiş, tedavi sonrası sonrası tüm frekanslarda işitme düzeyinde iyileşme olduğunu göstermiştir. Ünal ve ark. (55) prebiakuzide NAT'ın azaldığını bildirmiştir. Bu veriler SOR'nin presbiakuzi üzerinde gerçekten etkili olabileceğini düşündürmektedir. SOR'nin yaptığı mitokondrial deoksiribonükleik asit (DNA) hasarları, belirli bir dereceye kadar biriktiğinde çıkan etki mitokondriyi biyoenerjistik olarak zayıflatmakta ve işitsel nöroepitelyal hücrelerin aktivitesini azaltmaktadır (58).

Yaşa bağlı stria atrofisi veya dejenerasyonu hem hayvanlarda hem de insanlarda presbiakuzinin ortak özelliklerinden biridir (59). İnsanlardaki yaşa bağlı işitme kaybı fenotiplerine benzer işitme kaybı modelleri gösteren gerbillerde, çevresel koşulların iyi kontrol edildiği bir ortamda yetiştirilmelerine rağmen, yine de yaşa bağlı işitme kaybı geliştiği gösterilmiştir. Bu hayvanlarda dikkat çeken bir özellik, yaşa bağlı işitme kaybında kişiler arası bireysel farklılık göstermeleridir (60).

Gürültü maruziyeti işitme kaybına neden olan ve işitme kaybını arttıran faktörlerden en iyi bilinenlerinden birisidir. Ototoksik maddeler (ağır metaller gibi) ve ilaçlar (aminoglikozidler, sisplatin gibi antineoplastiklerin bazıları, salisatlar), sigara kullanımı, avlanma gibi aktiviteler, sosyoekonomik durum ve sistemik inflamatuvar hastalıklar presbiakuzi gelişimini kolaylaştırabilecek faktörler olarak sayılabilir (35).

2.6.5. Presbiakuzinin Alt Tipleri

Son 80 yılda yaşa bağlı gelişen işitme kaybının altında yatan nedenleri işitsel işlevin elektrofizyolojik ölçümleri ve odyogram analizleriyle ilişkilendirmek, kokleanın

histopatolojik değişiklikleriyle odyometrik modelleri entegre etmek için bir çok çalışma yapılmıştır (61-63).

Schuknecht (1969) temporal kemik patoloji sonuçlarına ve odyometrik sonuçlarına göre presbiakuziyi 4 kategoriye ayırmıştır (39):

2.6.5.1. Sensöriyal Presbiakuzi

En sık görülen presbiakuzi türüdür. Kokleanın proksimal 12 mm'lik kısmındaki dış tüylü hücrelerde lipofuksin birikimi, tüylü hücre kaybı, destek hücre ve sterosilya kaybı görülmüştür. Hastalarda özellikle 2,000 Hz'den yüksek frekanslara doğru artan işitme kaybı mevcuttur. Kokleanın apikal bölgesinde yer alan dış tüy hücrelerinin kaybı, alçak frekans işitme eşikleri üzerinde büyük bir etkiye sahip değildir çünkü elektro-hareketlilik amplifikasyonu (20 dB), yüksek frekanslı sesler için olduğu kadar büyük değildir. Bu hücrelerin dağınık kaybının baziler membran mekaniğine etkisi bilinmemektedir. İç tüylü hücrelerin kaybı, bu tüylü hücreler tarafından kodlanan spesifik frekansa özgü bir duyu kaybına neden olmaktadır (3). Başlangıçta speech diskriminasyon score (konuşmayı ayırt etme skoru) (SDS)'u etkilenmez. İşitme kaybı arttıkça SDS azalır. Erkeklerde daha fazla görülür. Tinnitus eşlik edebilir (64).

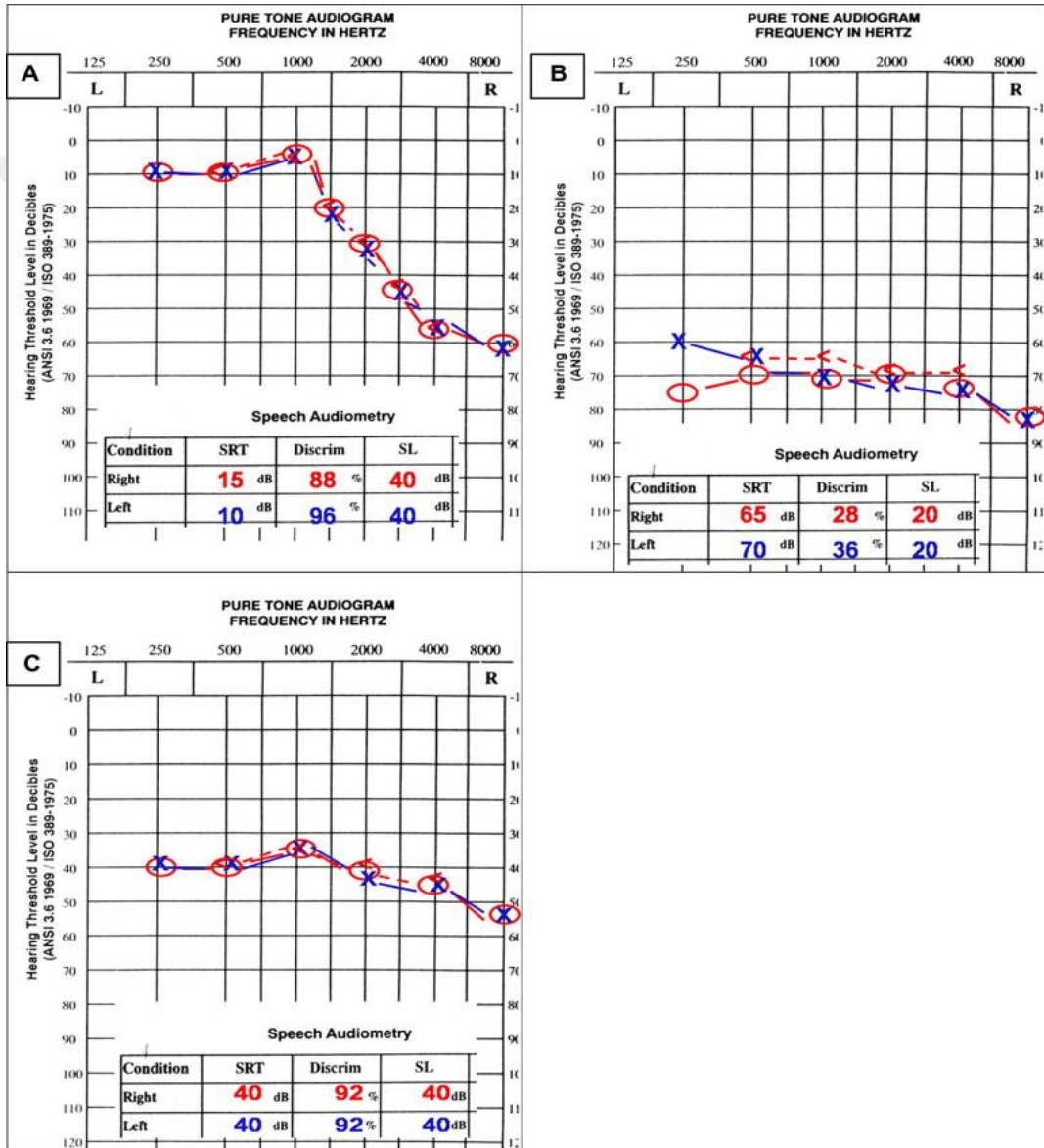
2.6.5.2. Nöral Presbiakuzi

Koklear sinir liflerinde ve ikincil olarak spiral ganglion hücrelerinde kayıp nedeniyle tüm işitme eşik frekanslarında düşmeye neden olmaktadır. Özellikle bazal dönüşe karşılık gelen ganglion hücrelerinde hasar daha fazladır. SDS'da belirgin azalma görülmektedir. Bu da hastaların işitme cihazından göreceği faydayı azaltmaktadır. İşitme kaybına göre çok daha ileri derecede SDS 'da bozulma karakteristiktir (18, 64). Normal SDS skorları için 20,000 normal spiral ganglion hücresi gerekmektedir. Otte ve ark. çalışmasında 15,000 spiral ganglion hücre varlığında 40 dB işitme kaybı tespit ettiğini ve SDS skorlarının korunması için en az 10,000 ganglion hücresi gerektiğini belirtmiştir (65).

2.6.5.3. Strial(Metabolik) Presbiakuzi

Stria vaskularis; endolenfin uygun iyon bileşimini sürdürüp endokoklear potansiyelin ayarlanmasında görev almaktadır. Bu hastalarda stria vaskularisinde atrofi

izlenmektedir. Bu da daha düşük endokoklear potansiyel ve koklear amplifikasyonda kazancın düşmesine neden olmaktadır. 30-60 yaş arası daha genç yaş grubu hastaları etkiler ve hastalarda düz bir odyogram elde edilir. SDS seviyesi iyidir. Koklear apeks bölgesinde ciddi strial atrofisi olan bir kulağın odyogramı, küçük bir metabolik kayıp profili gösterebilir veya hiç göstermeyebilirken, bazal bölgede orta derecede strial patolojisi olan bir kulağın odyogramında daha fazla metabolik kayıp kanıtı gösterilebilmektedir (60).



Şekil 2.5. Presbiakuzi alt tip örnek odyogramları (A:Sensöriyel presbiakuzi, B:Nöral presbiakuzi, C:Strial presbiakuzi) (66)

2.6.5.4. Mekanik(Konduktif) Presbiakuzi

Schuknecht bazı hastaların temporal kemik spesmenlerinde ışık mikroskobunda anomali saptanmaması üzerine baziler membranda yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan sertleşme sonucu işitme kaybı geliştiğini öne sürmüştür. Baziler membrandaki sertleşmeye bağlı vibrasyon yeteneği azalmaktadır ve bu durum inen tip bir sensörinöral işitme kaybına neden olmaktadır (62).

2.7. Kronik İnflamasyon

İnflamasyon ekzojen veya endojen kaynaklı uyaranlara karşı vaskülarize dokular tarafından oluşturulan bir savunma mekanizmasıdır. İnflamatuar yanıtı başlatan mekanizmalar aynı zamanda inflamasyonu düzenleyici mekanizmaları da başlatmaktadır. Böylece inflamasyonun süresi ve şiddeti kontrol altında tutulmaktadır. Ancak kronik inflamasyonda doku hasarı, aktif inflamasyon ve vücut onarımı aylarca, yıllarca hatta ömür boyu sürebilir (67).

Kronik inflamatuvar yanıt, üç nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir:

1-Persistan mikroorganizmalar: Tüberküloz, sifiliz etkenleri, bazı funguslar ve parazitler gibi düşük patojeniteye sahip mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon kronik inflamasyona dönüşebilmektedir (67). Bu patojenler gecikmiş tip hipersensivite ve granümatöz tipte inflamatuvar reaksiyona sebep olmaktadır.

2- Temizlenmesi zor ekzojen maddelere karşı: Sigara dumanı ekstrelerine maruz kalan T hücrelerin proliferasyonunda doza bağlı azalma, ATP seviyelerinde azalma, mitokondrial membran potansiyelinde bozulma, plazmada Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) düzeyinde artma, sigaranın içinde bulunan oksidan moleküllerin hücre içi oksidatif hasar oluşturması ve daha bir çok mekanizma ile vücutta kronik inflamasyonu, akciğerde fibrozisi indüklediğine dair bir çok çalışma yapılmıştır (68, 69). Sugiyama ve ark'nın (70) yaptığı bir meta-analize göre, 20 yıldan uzun süredir sigara kullanan kişilerde sero-pozitif RA gelişme riskinin iki kat arttığı ve sigara içen erkeklerde romatoid artrit riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir. Bu da sigaranın primer olarak sebep olduğu inflamasyonla birlikte mevcut inflamatuvar süreci arttırdığını göstermektedir.

3-Otoimmünite: Bazı koşullar altında kişinin kendi antijenlerine ve dokularına karşı immün reaksiyonlar meydana gelir. Bu immün reaksiyonlar kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynar (67). Kronik inflamasyon yapan hastalıklar ve sigara aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Kronik inflamasyon yapan hastalıklar/durumlar

Yüksek Dereceli Kronik İnflamasyon	Düşük Dereceli Kronik İnflamasyon
<ul style="list-style-type: none"> -FMF (Familial Mediterranean fever) -TRAPS (TNF Reseptörü ile İlişkili Periyodik Ateş Sendromu) -HIDS (Hiperimmünglobulinemi D sendromu) -PAPA (Piyojenik artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne) -CAPS (Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom) -Blau sendromu -Chron, Ülseratif kolit -Gut, Psödögut, kristal artropatiler -Psöriasis -Romatoid artrit -Takayasu, Dev hücreli arterit -Akne ve akneiform ilişkili hastalıklar -Sarkoidoz -Ankilozan spondilit -Behçet -Reaktif artrit -Skleroderma -Goodpasture -ANCA(Anti-nötrofil sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülitler -Sjögren - SLE -Primer biliyer siroz -Çölyak -Otoimmün gastrit, pernisiyöz anemi -Otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto,Graves) -Poliglandüler send -Addison -Pemfigus, Pemfigoid, Vitiligo -Myasteia gravis -Tip 1 Diyabetes Mellitus -ALPS (otoimmün lenfoproliferatif send) -IPEX (immüdisregülasyon-endokrinopati-enteropati-X bağlı), -APECED (otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi) -Rosacea 	<ul style="list-style-type: none"> -Guillan barre -HCV (Hepatit C Virüs), HBV(Hepatit B Virüs),CMV(Cytomegalovirüs) -HIV (Human Immunodeficiency Virus), EBV(Ebstein Bar Virüs), Sifiliz -PCOS (polikistik over sendromu) -Obezite -Metabolik sendrom -Hiperlipidemi -Kronik böbrek yetmezliği -Konjestif kalp yetmezliği, Koroner Arter hastalığı -Hipertansiyon(HT) -Tip 2 Diyabet -Nefrotik sen -Kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları *Kistik Fibrozis(KF) *nonKF -Bronşektazi *Astım *KOA(H Kronik onstrüktif akciğer hastalığı) -Orak hücreli anemi -Nöroinflamatuvar hastalıklar Multipl Skleroz, Amiyotrofik Lateral Skleroz, Alzheimer, Parkinson, Creutzfeld jacob hast, Kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati -Sigara

Kronik inflamasyon; karakteristik olarak mononükleer hücre infiltrasyonu, patojen veya endojen antijenlere karşı geliştirilen doku yıkımı, küçük damar proliferasyonu (anjioenez) ile yara iyileşmesi ve fibrozisle sonuçlanan bir süreçtir (71).

Kronik inflamatuvar yanıtın temel hücresi makrofajlardır. Makrofajların işlevleri arasında şunlar sayılabilir: çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimi yoluyla antijen sunumu, fagositoz ve immünomodülasyon (72). Bu işlevleri aşağıdaki moleküllerin salınımı ile gerçekleştirmektedir.

-Hidrojen peroksit, süperoksit gibi reaktif oksijen moleküllerinin, nitrik oksitin üretimini arttırmak

-İnterlökinler-12(IL-12), TNF-alfa gibi bazı sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımının artması ve fibroblast proliferasyonunun uyarımı

-Lizozomal enzimlerin (asit proteazlar ve elastaz, kollejenaz gibi nötral proteazlar, plazminojen) artması

-Prostaglandinler ve lökotrienlerin salınımının artması

Lenfositler ise kemokinler ve adezyon molekülleri aracılığı ile inflamasyon bölgesine göç ederler. Aktive makrofajlar IL-12 üreterek T lenfosit uyarımı yapar, T lenfositler de İnterferon- γ (IFN- γ) salgılar. B lenfositlerden köken alan plazma hücreleri inflamasyon bölgesindeki antijenlere ve değişen doku komponentlerine karşı antikor üretmektedirler.

Eozinofiller IgE aracılı reaksiyonlarda ve paraziter enfeksiyonlarda rol alırken, mast hücreleri de kronik inflamasyonda fibrozise neden olan sitokinler salgılamaktadır.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel klinik bir araştırma olarak planlanmış ve Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 21.04.2021 tarihli 2021/280 no'lu onayı sonrası Mayıs 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya kulaklara ve işitmeye ilişkin olmayan şikayetler nedeniyle veya kronik bir hastalığın takibi için hastaneye başvurmuş 60 yaş üstü bireyler dahil edildi. Sözlü ve yazılı onam veren bireyler çalışmaya dahil edildi. Konjenital veya genetik işitme kaybı olanlar, kulak ameliyatı geçirmiş olanlar, halen veya önceden akut veya kronik orta kulak enfeksiyonu geçirme, ototoksik ilaç kullanımı, gürültüye maruziyet, meniere hastalığı, ani işitme kaybı, otoskleroz, labirentit, otoimmün iç kulak hastalığı gibi otolojik ve nörotolojik bir hastalık öyküsü olanlar, kafa ve kulak travması almış veya bu bölgede tümör öyküsü olanlar ve önceden işitme cihazı kullanmış veya halen kullanmakta olanlar çalışmadan dışlandı.

Katılımcıların özgeçmişini ayrıntılı olarak sorgulandı; varsa kronik hastalıkları ve sigara kullanımı öyküsü süreleriyle birlikte kaydedildi. Ayrıca tinnitus varlığı ve varsa hangi kulakta olduğu bilgisi kaydedildi. Sigara kullanımı, literatüre uygun olarak kronik inflamatuvar durum olarak kabul edildi (73). Birden fazla inflamatuvar hastalığı olanların

en uzun süredir olan hastalığı 1. hastalık, daha sonra tanı konmuş olan hastalığı 2. hastalık ve aynı şekilde diğerleri de sırasıyla 3. ve 4. hastalıklar olarak kaydedildi.

3.2. İşitme Ölçümü

Katılımcılara rutin otoskopik muayene yapıldıktan sonrası, deneyimli odyologlarca akustik immitansmetri ölçümleri Madsen Zodiac Klinik Timpanometri cihazı (Otometrics, Natus Medikal, Taastrup, Danimarka) ile 226 Hz probe tone kullanılarak ve ardından saf ses ve konuşma odyometri testleri sessiz kabin içerisinde ISO (Uluslararası Standardizasyon Örgütü) standartlarına uygun olarak, Madsen Astera 2 Klinik Odyometri cihazı (Otometrics, Natus Medikal, Taastrup, Danimarka), HDA 300 supraaural kulaklık (Sennheiser, Wedemark, Almanya) ve B71 kemik vibratör kullanılarak yapıldı. Hava yolu saf ses eşikleri 125-18,000 Hz oktav frekanslar arasında, kemik yolu saf ses eşikleri ise 250-4,000 Hz oktav frekanslar arasında 5 dB'lik adımlarla plato tekniği kullanılarak belirlendi (74). Yüksek frekanslarda saf ses eşiği alınamadığında, ilgili frekanstaki işitme eşiği maksimum uyaran seviyesi olarak 120 dB olarak kaydedildi (75). Konuşmayı ayırt etme skoru (SDS), konuşmayı alma eşiğinin 25-40 dB üzeri ses seviyesinde fonetik olarak dengelenmiş 25 kelimelik listeler kullanılarak doğru yanıtlanmış kelime sayısının dörtle çarpılmasıyla yüzde (%) skor olarak tespit edildi.

İki kulağının hava yolu eşikleri arasında 2 ardışık frekansta 15 dB ve üstünde veya 3 ardışık frekansta 10 dB ve üstünde fark olması, asimetric işitme olarak kabul edildi (57). Otoskopik muayenesi normal olmayan, asimetric işitmesi olan veya hava yolu ile kemik yolu saf ses eşikleri arasında 10 dB ve üzerinde fark olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Katılımcıların Sınıflandırılması ve Sonuçların İncelenmesi

Çalışmaya yeni katılımcı alınmasının sonlandırılmasının ve tüm katılımcıların demografik ve tıbbi bilgileri ile işitme ölçümlerini içeren verilerinin toplanmasından sonra katılımcılardan sigara içmeyen ve inflamatuvar hastalığı olmayanlar sağlıklı kontrol grubu (Grup S) ve sigara içen veya inflamatuvar hastalığı olanlar ise hasta grubu (Grup I) olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca, katılımcılar sigara kullanımı dahil inflamatuvar hastalık sürelerine ve hastalık sayılarına göre de alt gruplara ayrıldı. Frekansa özgü hava yolu

işitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve işitme eşiklerinin yaş ve hastalık süresi ile ilişkisi incelendi.

İstatistiksel incelemede; oranların karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Student-t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi, birden çok grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren veriler için Varyans analizi (ANOVA) testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İşitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları ile yaş arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman testi kullanıldı. Spearman katsayısı 0,1 ile 0,3 arasındaysa değişkenler arasındaki ilişki zayıf pozitif, 0,3 ile 0,7 arasındaysa orta düzeyde pozitif ve 0,7 ile 1 arasındaysa güçlü pozitif ilişki olarak kabul edildi. Hastalık süresi ile işitme eşikleri arasındaki ilişkinin yaş etmeninden bağımsız olarak incelenmesi için ise yaş verisi kontrol değişken olarak kullanılarak regresyon analizi yapıldı. Analizlerin sonucunda p değeri $<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 368'i (%63) kadın, 215'i (%37) erkek toplam 583 katılımcının yaşları 60-91 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $67,56 \pm 6,08$ yıl olarak bulundu. Katılımcıların 409'u (%70) 60-69 yaş aralığında, 144'ü (%25) 70-79 yaş aralığında olup, 30 (%5) katılımcı da 80 yaşın üzerindeydi.

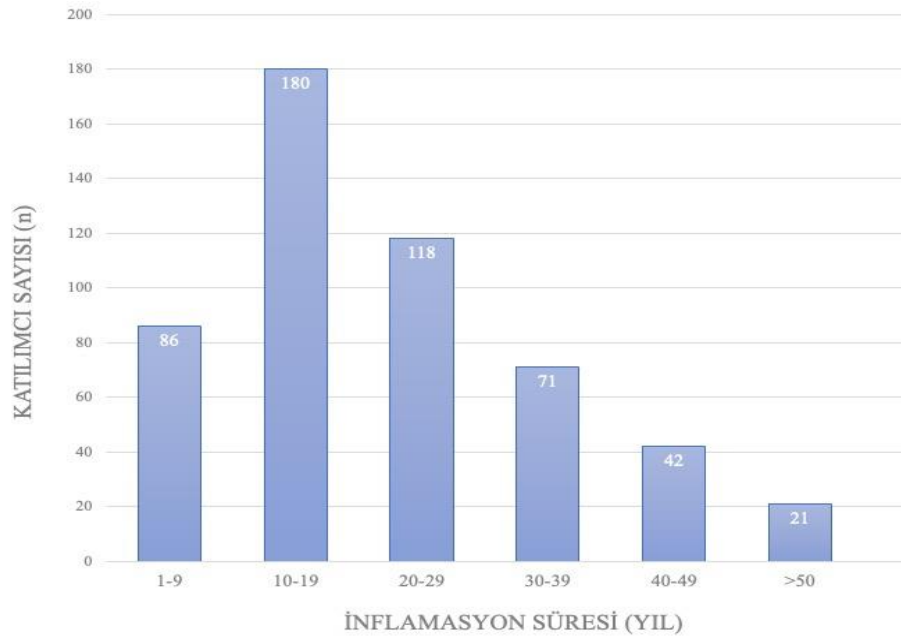
Altmış beş katılımcıda herhangi bir kronik inflamatuvar hastalık yoktu ve sigara kullanım öyküsü yoktu (Grup S); kalan 518 katılımcının (Grup I) 146'sının bir, 192'sinin iki, 114'ünün üç ve 65'nin dört inflamatuvar hastalığı vardı. Grupların yaş ortalamaları sırasıyla $66,95 \pm 6,62$ yıl ve $67,64 \pm 6,01$ yıl idi ve gruplar aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($P > 0,05$)

Katılımcıların 144'ü sigara içiyordu, 289'unda hipertansiyon, 200'ünde Diyabetes Mellitus, 92'sinde Romatoid Artrit vardı. Diğer inflamatuvar hastalıkların dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalıkların dağılımı

Hastalık/Durum	Sayı	Hastalık/Durum	Sayı
Hipertansiyon	289	Hashimato	11
Diyabetes Mellitus	200	Psöriyazis	11
Sigara Kullanımı	144	Gut	9
Romatoid Artrit	92	Skleroderma	8
Astım	73	Alzheimer	7
Koroner Arter Hastalığı	67	Obezite	6
Hiperlipidemi	46	Kronik Kalp Yetmezliği	6
Parkinson	25	FMF	6
Kronik Böbrek Yetmezliği	24	ANCA Vaskülit	4
Hepatit B Seropozitifliği	19	Ülseratif Kolit	4
Sjögren	17	Behçet	3
Hepatit C Seropozitifliği	15	Graves	2
KOAH	13	Addison	1
Ankilozan Spondilit	12	Miyastenia Graves	1
Sistemik Lupus Eritematozus	12		

Katılımcıların en uzun süredir var olan inflamatuvar hastalıklarının (1. hastalık) sürelerinin ortalaması $20,13 \pm 12,60$ yıldır. En uzun süredir inflamasyonu olanlar, 60 yıldır sigara kullanan 3 katılımcıydı. İnflamasyon sürelerine göre katılımcıların dağılımı ŞEKİL 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. İnflamasyon sürelerine göre katılımcıların dağılımı

Katılımcıların 186'sında tinnitus şikayeti mevcuttu ve 95'inde çift taraflıydı. Tinnitusu olanların 12'si (%6) Grup S, 174'ü (%94) ise Grup I idi. İki grupta tinnitus görülme sıklığı sırasıyla Grup S'de %18,46 ve Grup I'da %33,59'du; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P = 0,000$).

Katılımcıların yüksek frekans işitme eşikleri incelendiğinde; 8,000 Hz'de 39 (%6,7), 10,000 Hz'de 180 (%30,9), 12,500 Hz'de 438 (%75,1), 14,000 Hz 'de 551 (%94,5) 16,000 Hz'de 575 (%98,6) ve 18,000 Hz'de 580 (%99,5) katılımcının her iki kulağında işitme eşiği elde edilemedi.

Katılımcıların yaşları ile işitme eşikleri arasında 16,000 Hz hariç tüm frekanslarda (125Hz – 18,000 Hz) istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki olduğu, bununla birlikte Spearman katsayılarına göre bu ilişkinin 125 Hz, 500 Hz, 1,000 Hz, 2,000 Hz, 4,000 Hz, 8,000 Hz ve 10,000 Hz'de orta derecede güçlü, 250 Hz, 12,500 Hz, 14,000 Hz, 16,000 Hz ve 18,000 Hz'de ise zayıf olduğu görüldü (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: Tüm katılımcıların yaşları ile her bir frekanstaki işitme eşikleri arasındaki ilişkiyi gösteren Spearman korelasyon analizi sonuçları (n = 583)

Frekanslar (Hz)	125		250		500		1000		2000		4000	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Spearman katsayısı (Rho)	0.3057	0.2513	0.2999	0.2894	0.3026	0.2658	0.3284	0.3041	0.3704	0.3753	0.3834	0.3536
<i>P</i>	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Frekanslar (Hz)	8000		10000		12500		14000		16000		18000	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Spearman katsayısı (Rho)	0.4154	0.4307	0.3850	0.3887	0.2216	0.2150	0.0989	0.1080	0.0727	0.0328	0.1042	0.0796
<i>P</i>	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0169	0.0091	0.0794	0.4298	0.0118	0.0548

Grup I'da yüksek frekans işitme eşiklerinin Grup S'e göre daha yüksek olduğu ve iki grup arasındaki farkların 12,500 Hz, 14,000 Hz ve 18,000 Hz'de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P < 0,05$). Konuşmayı ayırt etme skorları açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Odyolojik sonuçların gruplar arası karşılaştırılması

Frekanslar (Hz)	125		250		500		1000		2000		4000		SDS (%)
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	
Grup S (n= 65)	26,92 ±14,78	26,38 ±13,88	22,69 ±14,98	22,69 ±13,70	25,77 ±15,24	26,00 ±15,08	26,15 ±15,28	26,08 ±15,60	31,31 ±16,96	32,69 ±18,48	41,85 ±22,85	45,92 22,89	80,49 ±18,94
Grup I (n= 518)	25,57 ±10,69	25,93 ±10,91	20,89 ±10,80	20,93 ±10,74	23,77 ±12,75	23,62N ±12,01	23,55 ±12,98	23,95 ±13,60	29,16 ±16,33	31,13 ±16,75	42,97 ±20,44	45,86 ±20,98	82,01 ±15,42
z	0.139	-0.597	0.271	0.325	0.638	0.688	0.799	0.973	0.714	0.423	-0.603	-0.040	0.379
p	0.8892	0.5503	0.7861	0.7449	0.5235	0.4915	0.4243	0.3304	0.4752	0.6724	0.5462	0.9682	0.7045
Frekanslar (Hz)	8000		10000		12500		14000		16000		18000		SDS (%)
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	
Grup S (n= 65)	56,00 ±32,32	59,85 ±31,04	80,23 ±32,93	80,69 ±32,73	102,08± 27,67	106,15± 25,00	113,92± 19,33	115,62± 15,47	118,69± 10,54	118,77± 9,92	118,31± 13,64	118,46± 12,40	80,12 ±18,04
Grup I (n= 518)	56,36 ±27,14	60,12 ±27,58	80,91 ±32,28	83,00 ±31,16	108,32± 24,06	111,29± 20,55	117,07± 13,53	117,81± 11,81	119,02± 8,46	119,30 ±7,20	119,64 ±5,74	119,83 ±3,95	80,78 ±15,96
z	-0.962	-0.245	-0.641	-0.679	-2.107	-2.358	-1.964	-2.563	-0.739	-1.241	-2.051	-3.462	0.388
p	0.3361	0.8067	0.5218	0.4969	0.0351	0.0184	0.0495	0.0104	0.4597	0.2144	0.0402	0.0005	0.6979

(SDS: Konuşmayı ayırt etme skoru) İşitme Eşikleri (dB HL) (Ortalama± Standart Sapma)

Katılımcılar inflamatuvar hastalık sayısına göre gruplanarak inceleme yapıldığında, gruplar arasında işitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Odyolojik sonuçların katılımcıların hastalık sayılarına göre karşılaştırılması

Frekanslar (Hz)		125		250		500		1000		2000		4000		SDS (%)
Taraf		Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Hastalık Sayısı	0 (n= 65)	26,92 ±14,78	26,38 ±13,88	22,69 ±14,98	22,69 ±13,70	25,77 ±15,24	26,00 ±15,08	26,15 ±15,28	26,08 ±15,60	31,31 ±16,96	32,69 ±18,48	41,85 ±22,85	45,92 ±22,89	80,49 ±18,94
	1 (n= 147)	24,69 ±11,08	24,97 ±10,57	20,07 ±10,24	19,66 ±9,89	21,87 ±12,04	20,88 ±10,91	21,77 ±12,26	22,11 ±12,45	27,59 ±15,92	30,17 ±16,11	42,55 ±19,72	45,41 ±20,69	82,22 ±16,04
	2 (n= 192)	26,07 ±11,07	26,69 ±11,65	21,59 ±11,38	21,88 ±11,37	24,79 ±13,39	25,26 ±12,70	25,00 ±13,74	25,96 ±14,72	30,96 ±16,48	32,45 ±17,31	43,13 ±20,25	46,09 ±21,38	80,93 ±16,30
	3 (n= 114)	25,26 ±10,30	25,39 ±10,00	20,00 ±10,20	19,96 ±10,29	22,85 ±12,14	23,16 ±11,90	22,32 ±12,29	22,50 ±12,99	28,55 ±16,88	30,39 ±17,28	43,86 ±22,75	46,49 ±22,28	82,22 ±14,89
	4 (n= 65)	26,62 ±9,32	26,77 ±10,95	22,23 ±11,29	22,69 ±11,15	26,69 ±12,85	25,77 ±11,46	25,46 ±12,95	24,69 ±13,11	28,46 ±15,69	30,69 ±15,63	41,92 ±18,62	45,05 ±18,34	84,34 ±11,90
	P	0.65	0.73	0.56	0.27	0.08	0.02	0.12	0.08	0.28	0.65	0.97	0.99	0.82
Frekanslar (Hz)		8000		10000		12500		14000		16000		18000		SDS (%)
Taraf		Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sol
Hastalık Sayısı	0 (n= 65)	56,00 ±32,32	59,85 ±31,04	80,23 ±32,93	80,69 ±32,73	102,08 ±27,67	106,15 ±25,00	113,92 ±19,33	115,62 ±15,47	118,69 ±10,54	118,77 ±9,92	118,31 ±13,64	118,46 ±12,40	80,12 ±18,04
	1 (n= 147)	55,41 ±27,39	59,18 ±27,59	78,20 ±33,87	82,04 ±32,11	104,93 ±26,66	108,78 ±22,77	115,41 ±15,50	117,24 ±12,42	118,57 ±9,93	119,08 ±7,85	119,35 ±7,84	120,00 ±0,00	81,47 ±16,04
	2 (n= 192)	56,95 ±25,99	59,56 ±26,50	82,50 ±31,99	83,85 ±30,46	111,12 ±21,13	113,96 ±17,07	118,28 ±10,64	118,49 ±9,47	119,27 ±7,13	119,64 ±5,05	119,53 ±6,50	119,53 ±6,50	79,54 ±16,90
	3 (n= 114)	57,72 ±29,25	62,76 ±30,07	84,30 ±32,21	83,77 ±31,94	108,07 ±24,52	110,13 ±22,02	116,93 ±14,57	116,93 ±14,66	118,60 ±10,63	118,60 ±10,63	120,00 ±0,00	120,00 ±0,00	80,72 ±16,04
	4 (n= 65)	54,38 ±26,52	59,23 ±26,46	76,38 ±29,11	81,31 ±30,25	108,15 ±24,76	111,15 ±21,57	117,46 ±14,42	118,62 ±11,16	120,00 ±0,00	120,00 ±0,00	120,00 ±0,00	120,00 ±0,00	82,89 ±12,46
	P	0.79	0.95	0.31	0.96	0.06	0.07	0.10	0.34	0.79	0.72	0.67	0.40	0.73

(SDS: Konuşmayı ayırt etme skoru) İşitme Eşikleri (dB HL) (Ortalama± Standart Sapma)

Yaş etmeninin regresyon analizinde kontrol değişken olarak kullanılması sayesinde elenerek hastalık süresi ile işitme eşikleri arasındaki ilişki incelendiğinde, 4,000 Hz, 8,000 Hz, 10,000 Hz ve 12,500 Hz'deki işitme eşikleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif ilişkisi olduğu tespit edildi ($P < 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Katılımcıların her bir frekanstaki işitme eşikleri ile hastalık süreleri arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon analizi sonuçları (Yaş: Kontrol değişken)

Hava yolu işitme eşikleri	Anlamlı Bağımsız Değişkenler	Katsayı	Standart Hata	t	P	%95 Güven Aralığı	Uyarlanmış R ²	
125 Hz	Sağ	Süre	0.003	0.0324	0.11	0.913	-0.060-0.067	0.0995
		Yaş	0.679	0.072	9.48	0.000	0.538-0.820	
		Sabit	-20.233	4.834	-4.19	0.000	-29.727-10.739	
	Sol	Süre	0.010	0.033	0.31	0.753	-0.055-0.076	0.0964
		Yaş	0.582	0.074	7.92	0.000	0.438-0.727	
		Sabit	-13.543	4.957	-2.73	0.006	-23.280-3.806	
250 Hz	Sağ	Süre	0.007	0.033	0.22	0.823	-0.057-0.072	0.1199
		Yaş	0.653	0.073	8.94	0.000	0.509-0.796	
		Sabit	-23.139	4.925	-4.70	0.000	-32.813- -13.466	
	Sol	Süre	0.010	0.032	0.32	0.750	-0.053-0.074	0.1191
		Yaş	0.636	0.072	8.89	0.000	0.495-0.776	
		Sabit	-22.021	4.825	-4.56	0.000	-31.497- -12.545	
500 Hz	Sağ	Süre	0.032	0.038	0.83	0.405	-0.043-0.107	0.1119
		Yaş	0.717	0.084	8.50	0.000	0.552-0.883	
		Sabit	-25.036	5.691	-4.40	0.000	-36.214- -13.858	
	Sol	Süre	0.018	0.036	0.49	0.625	-0.054-0.089	0.1013
		Yaş	0.654	0.081	8.11	0.000	0.495-0.812	
		Sabit	-20.599	5.439	-3.79	0.000	-31.282-9.917	
1000 Hz	Sağ	Süre	0.022	0.038	0.58	0.562	-0.053-0.097	0.1386
		Yaş	0.815	0.084	9.64	0.000	0.649-0.981	
		Sabit	-31.592	5.698	-5.54	0.000	-42.783- -20.401	
	Sol	Süre	0.021	0.041	0.53	0.598	-0.058-0.099	0.1263
		Yaş	0.813	0.089	9.15	0.000	0.638-0.987	
		Sabit	-31.099	5.988	-5.19	0.000	-42.859- -19.338	
2000 Hz	Sağ	Süre	0.082	0.046	1.78	0.075	-0.008-0.173	0.1776
		Yaş	1.113	0.102	10.90	0.000	0.912-1.313	
		Sabit	-47.234	6.88	-6.86	0.000	-60.754- -33.713	
	Sol	Süre	0.082	0.047	1.72	0.085	-0.011-0.175	0.1808
		Yaş	1.162	0.105	11.04	0.000	0.955-1.368	
		Sabit	-48.639	7.098	-6.85	0.000	-62.579- -34.699	
4000 Hz	Sağ	Süre	0.218	0.058	3.78	0.000	0.105-0.331	0.1927
		Yaş	1.376	0.128	10.78	0.000	1.126-1.627	
		Sabit	-54.030	8.610	-6.28	0.000	-70.940- -37.119	
	Sol	Süre	0.228	0.060	3.82	0.000	0.111- 0.345	0.1717
		Yaş	1.313	0.132	9.92	0.000	1.053-1.573	
		Sabit	-46.915	8.923	-5.26	0.000	-64.440- -29.390	

Hava yolu işitme eşikleri	Anlamlı Bağımsız Değişkenler	Katsayı	Standart Hata	t	P	%95 Güven Aralığı	Uyarlanmış R ²	
8000 Hz	Sağ	Süre	0.159	0.076	2.09	0.037	0.010-0.307	0.2226
		Yaş	2.101	0.168	12.52	0.000	1.771-2.430	
		Sabit	-88.446	11.319	-7.81	0.000	-110.678- -6.214	
	Sol	Süre	0.222	0.077	2.88	0.004	.0707219	0.2117
		Yaş	2.021	0.170	11.86	0.000	1.686358	
		Sabit	-80.414	11.48823	-7.00	0.000	-102.98- -57.85	
10000 Hz	Sağ	Süre	0.182	0.0918	1.98	0.048	0.002-0.362	0.1595
		Yaş	2.062	0.203	10.14	0.000	1.662-2.462	
		Sabit	-61.757	13.716	-4.50	0.000	-88.70- -34.82	
	Sol	Süre	0.218	0.089	2.45	0.015	0.043-0.392	0.1603
		Yaş	1.974	0.197	10.02	0.000	1.588-2.361	
		Sabit	-54.543	13.283	-4.11	0.000	-80.63- -28.45	
12500 Hz	Sağ	Süre	0.163	0.074	2.21	0.028	0.018-0.309	0.0529
		Yaş	0.849	0.164	5.18	0.000	0.527-1.171	
		Sabit	47.377	11.056	4.29	0.000	25.663-69.092	
	Sol	Süre	0.136	0.064	2.13	0.033	0.011-0.262	0.0471
		Yaş	0.688	.142	4.86	0.000	0.410-0.966	
		Sabit	61.787	9.547	6.47	0.000	43.036-80.537	
14000 Hz	Sağ	Süre	0.063	0.044	1.42	0.157	-0.024-0.149	0.0073
		Yaş	0.187	0.098	1.91	0.057	-0.005-0.379	
		Sabit	102.977	6.599	15.60	0.000	90.016-115.938	
	Sol	Süre	0.024	0.038	0.63	0.532	-0.050-0.098	0.0053
		Yaş	0.176	0.084	2.09	0.037	0.011-0.341	
		Sabit	105.253	5.668	18.57	0.000	94.121-116.385	
16000 Hz	Sağ	Süre	0.002	0.027	0.07	0.943	-0.051-0.055	-0.0006
		Yaş	0.075	0.060	1.26	0.208	-0.042-0.193	
		Sabit	113.854	4.031	28.24	0.000	105.936-121.770	
	Sol	Süre	-0.004	0.023	-0.19	0.849	-0.050-0.041	-0.0029
		Yaş	0.0285	0.0518	0.55	0.582	-0.073-0.130	
		Sabit	117.39	3.495	33.59	0.000	110.526-124.254	
18000 Hz	Sağ	Süre	0.007	0.022	0.31	0.756	-0.036-0.050	0.0035
		Yaş	0.094	0.048	1.94	0.053	-0.001-0.189	
		Sabit	113.034	3.266	34.61	0.000	106.619-119.448	
	Sol	Süre	-0.005	0.0172	-0.28	0.780	-0.039-0.029	0.0008
		Yaş	0.060	0.0382	1.56	0.119	-0.015-0.135	
		Sabit	115.730	2.576	44.93	0.000	110.672-120.789	

5. TARTIŞMA

Organizmanın sağlıklı kalabilmesi için kontrollü bir inflamasyon gerekmektedir ancak düzenleyici ve toleransda rol alan inflamasyonun aşırı hale gelmesi konakçıda geri dönüşümsüz hasar ve hastalığa neden olabilir. Uzun süreli veya kronik inflamasyon, inflamasyon bölgesinde bulunan hücrelerin tipinde ilerleyici bir kaymayı ve devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle dokunun aynı anda yıkımını ve iyileşmesini içerir (76).

Kronik inflamasyon düşük ve yüksek dereceli olarak 2 grupta incelenmektedir. Kronik düşük dereceli inflamasyon, sistemik dolaşımında artmış inflamatuvar belirteç konsantrasyonları (CRP, IL-6) ile karakterizedir (77). Kesin tanı kriterleri yoktur ancak obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, KOAH gibi hastalıklarda kanda inflamasyon belirteçlerinin seviyelerinin yükselmesinin gözlemlenmesine dayanmaktadır (76). Obez olan ve olmayan bireyler arasında TNF-alfa, IL-6, IL-18, monosit kemoatraktan protein-1 gibi proinflamatuvar mediatörlerin kandaki konsantrasyonları arasında 10 kat değişiklik ve obezlerde adiponektin gibi anti-inflamatuvar belirteçde düşüş gösterilmiştir (76). Tip 1 diyabet hastalarında artmış CRP ve IL-6 seviyelerinin, kronik düşük dereceli inflamasyonun varlığını gösterdiği kabul edilmiştir ve diyabet süresi ile IL-6 seviyesi arasında bağımsız bir ilişki olduğu belirtilmiştir (78). CRP seviyeleri hipertansiyonda yükselir, hatta artmış CRP düzeyi ile hipertansiyon gelişme riski arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (79). Apolipoprotein E4 genotipli 194 hastanın 17 yıllık takibinde 152 hastada Alzheimer geliştiği ve bu hastalarda CRP yüksekliğinin Alzheimer gelişme riski ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (80). KOAH tanılı sigara kullanan hastalarda, sigara kullanmayanlara göre TNF-alfa değerlerinin daha yüksek olduğu ve bu durumun sigara

kullanma düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). KOAH hastalarında tespit edilmiş olan artmış nötrofil, makrofaj ve T-lenfosit sayıları, periferik kanda yüksek inflamatuvar mediatör konsantrasyonları (CRP, IL-6, IL-8 ve TNF- α) ile sistemik inflamasyon olduğu gösterilmiştir (82).

Kronik yüksek dereceli inflamasyonla karakterize otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar içerisinde birçok belirteç çalışılmıştır. SLE hastalarında aktif inflamasyona rağmen CRP seviyelerinin düşük olduğu, bunun SLE hastalarının %78'inde CRP'e karşı IgG antikorları ile indüklenebileceği belirtilmiştir (83). RA hastalarında CRP seviyeleri hastalığın progresyonu ile alakalı öngörü belirteci olarak kullanılmaktadır ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin indüklenmesinde merkezi bir rol oynadığı varsayılmaktadır (84). TNF-alfa, IL-1 ve IL-6, RA patogenezinde merkezi bir rol oynarken, tip I interferonlar SLE'de baskındır (85).

Yapılan çalışmaların çoğunda inflamatuvar hastalıklar ve biyobelirteçler arasında ilişkilendirme yapılmıştır. Kronik inflamasyon yapan belirli faktörlerin içerisinde proinflamatuvar sitokinler de vardır ancak kronik inflamasyon için standardize edilmiş tahliller yoktur (86). İnflamatuvar hastalıkların ortak olarak hastalık aktivitesini gösteren bir inflamasyon belirteci henüz ortaya konmamıştır.

Wang ve ark. (87) tinnitusun inflamasyona bağlı artan eksitatör ve azalmış inhibitör sinaptik akımlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Kronik tinnitusu olan hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek total kolesterol, LDL seviyesi, yüksek vücut kitle indeksi risk faktörü olarak belirtilirken, IL-6, IL-10 ve TNF-alfa seviyeleri ise düşük olarak tespit edilmiştir (88). Diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada işitme kaybı ve tinnitus gibi semptomların hastalık süresi 10 yıldan fazla olanlarda daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada diyabetik hastalarda hipertansiyon, retinopati, nefropati varlığının da tinnitus ve işitme kaybı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu vurgulanmıştır (89). Karataş ve ark. (90), SLE hastalarının %32'sinde tinnitus olduğunu bildirmişlerdir, ancak başka bir çalışmada ise SLE ile tinnitusun ilişkili olmadığı raporlanmıştır (91). Shih ve ark. (92) kronik böbrek hastalığının tinnitus riskini arttırdığını, beraberinde kalp yetmezliği ve diyabet olan hastalarda riskin daha da arttığını bildirmiştir. Sigaranın işitme üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, sigara içenlerde %40,3 oranında tinnitus saptanırken, içmeyenlerde bu oranın %11,1 olduğu bildirilmiştir (93). Tinnitus ile yüksek

frekanslardaki işitme eşiklerinin ilişkisini analiz eden aynı çalışmada tinnitus olan kulakta işitme eşiklerinin daha kötü olduğu bildirilmiştir (93). Bir meta-analiz çalışmasında kalp yetmezliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, romatoid artrit, KOAH ile tinnitus arasında ilişki olduğuna dair kanıt bulunamamışken, diyabet ile tinnitus arasında negatif ilişki olduğu ifade edilmiştir (94). Bununla birlikte, literatürün büyük bir kısmıyla uyumlu olarak, biz de bu çalışmada kronik inflamasyonu olan katılımcılarda tinnitus görülme oranının sağlıklı gönüllülere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. Nitekim işitme işlevlerini bozan etmenlerin sıklıkla tinitusa yol açması beklenen bir sonuçtur.

İşitme işlevi ile sistemik inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu hastalıklar arasında RA önemli bir yer tutmaktadır. Öztürk ve ark. (95) RA tanısı almış 26-60 yaş aralığındaki 74 hastada yaptıkları çalışmada konuşma frekanslarında (500-2000 Hz) işitme eşikleri 20 dB'in altındayken, 4000 – 14000 Hz frekanslarda işitme eşiklerinin 20 dB'den yüksek olduğunu saptamışlardır. RA tanılı 20-60 yaş aralığındaki hastalarda yapılan bir çalışmada, RA hastalarının saf ses işitme eşikleri bütün frekanslarda kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunmuştur (96). Bir başka çalışmada RA hastalarında 8000'den 18000 Hz'e kadar tüm frekanslarda işitme eşiklerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (97). Bu sonuçlar, ağırlıklı olarak 40 yaş ve üstü hastaları içeren tüm yaş aralıklarında RA'li hastalarda işitme eşiklerinin yükseldiğini göstermiştir (97). Murdin ve ark. (98) ise RA hastalarında düşük ve orta frekanslarda (250-4000 Hz) işitme kaybı olduğunu bildirmiştir. Öte yandan RA hastalarında işitme kaybı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Dikici ve ark. (99)'nın yaptığı çalışmada ise RA hastalarıyla kontrol grubu arasında yüksek frekanslar dahil işitme eşiklerinde farklılık olmadığı gösterilmiştir. SLE, Wegener ve RA hastalarında yapılan bir çalışmada RA hastalarında işitme kaybı gelişme riski düşük bulunmuştur (100).

RA tanılı hastalarda, hastalığının işitmeyi olumsuz etkilediğini gösteren çalışmaların bazılarında hastalık süresi arttıkça işitmenin daha kötüye gittiği bulunmuştur. Öztürk ve ark. (95)'nin çalışmasında RA hastalarında 4000 – 14000 Hz frekanslardaki işitme eşiklerinin hastalık süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gamal ve ark. (74)'nin çalışma sonuçları da benzer bulguları ortaya koymaları nedeniyle bu çalışmayı desteklemiştir. Aksine hastalık süresi ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki bildirmeyen çalışmalar

da mevcuttur (97). Bu tür çalışmalar yorumlanırken hastalık süresi fazla olan hastaların yaşlarının daha büyük olduğu da gözden kaçırılmamalıdır. Bu nedenle, biz bu çalışmada inflamasyon süresi ile işitme işlevlerinin ilişkisini değerlendirmek için yaptığımız regresyon analizinde yaş etmenini kontrol değişken olarak kullanarak bu sayede yaştan bağımsız olarak inflamasyon süresinin işitme eşiklerini olumsuz etkilediğini ortaya koyduk.

Literatürde RA dışında SLE ve Diyabetes Mellitus gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıkların ve ayrıca kronik inflamasyona yol açan sigara kullanımının işitme üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Chen ve ark. (101)'nın 20-40 yaş aralığındaki 54 hastada yaptıkları bir çalışmada, 11-16 kHz frekanslarda, kontrol grubuna göre hasta grubta anlamlı farklılık olduğu ve geleneksel frekanslarda işitme eşiklerinin normal olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışma sonuca göre yazarlar, klinik olarak belirgin işitme kaybı oluşmadan koklear fonksiyonlarda bozulmanın geliştiğini vurgulamıştır (101). Genç Tip 2 Diyabet hastalarında yapılan bir kesitsel analizde diyabetik grupta 9-14 kHz arası işitme eşiklerinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu, ancak her iki grupta da konvansiyonel odyometride hesaplanan saf ses ortalamalarının normal sınırlar içinde olduğu bildirilmiştir (102). Bu hastaların erken başlangıçlı işitme kaybı açısından yüksek frekans odyometri ile takip edilmesi önerilmiştir (102). Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın hastalarda yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, geçmişte veya halen sigara içmenin, daha yüksek işitme kaybı riski ile ilişkili olduğu ve riskin içilen günlük paket sayısı ve süresi ile birlikte arttığı gösterilmiştir (103). Yapılan diğer bir çalışma ile de bu işitme bulguları desteklenmiştir (104). Paschoal ve ark. (93)'nin çalışmasında sigara içenlerde eşik değerleri, tüm frekanslarda daha kötü tespit edilmiştir. Bununla birlikte, sigara kullanımının kronik inflamasyon dışında başka mekanizmalarla da işitme üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği akılda tutulmalıdır.

Konuya ilişkin çalışmaların birçoğu tek bir inflamatuvar hastalık üzerinden inflamasyon ile işitme kaybı ilişkisini incelemiştir. Ancak inflamasyonun işitme işlevlerinin ilişkisini inceleyen çalışmaların zorluklarından biri, işitmeyi etkileyebilecek komorbiditelerin birlikteliğidir. Hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet genellikle birlikte bulunan komorbiditelerdir. Sadece dislipidemi bulunan hastalarda kokleovestibüler bulgular belirgin değilken hipertansiyon ve dislipidemi, diyabet ve dislipidemi ve/veya

3 komorbidite birlikte olduğunda kokleovestibüler disfonksiyon geliştiği bildirilmiş ve yaş, hastalık süresi ve sayısının kokleovestibüler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (105). Yapılan prospektif bir çalışmada hipertansiyon, diabetes mellitus ve obezite işitme kaybı riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili değilken, çok değişkenli regresyon analizinde hiperkolesterolemi ve sigara içme öyküsü, önemli ölçüde artan işitme kaybı riski ile ilişkilendirilmiştir (106). Agrawal ve ark. (50)'nin yaptıkları çalışmada hipertansiyonu olan, diyabeti olan ve ağır sigara içen hastalarda, komorbiditeleri olmayan hasta grubuna göre işitme kaybının daha erken yaşlarda ortaya çıktığını ve prevalansının da daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (50). Wattamwar ve ark. (107) yaşlılarda hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve sigara gibi kardiyovasküler komorbiditeler ile işitme arasındaki ilişkisinin incelendiği çalışmada düşük komorbidite yükü (1 veya 2 hastalık/durum) ve yüksek komorbidite yükü (3 veya 4 hastalık/durum) olan hastaların işitmeleri karşılaştırılmış ve komorbidite varlığı düşük frekanslı işitme kaybı ile ilişkilendirilirken, koroner arter hastalığı ise tüm frekanslarda işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise katılımcıların inflamatuvar durum veya hastalık sayısı ile işitme eşikleri arasında bir ilişki olmadığını gösterildi.

Kılıç ve ark. (108)'nin bir çalışmasında astım hastaları hipoksik olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılmış, gruplar arasında işitme eşikleri ile konuşmayı ayırt etme skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. RA hastalarıyla sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (99). Öte yandan diyabet ve AS hastalarında SDS değerlerinin, sağlıklı gönüllülerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (109, 110). Kakarlapudi ve ark. (111)'nin yaptıkları çalışmada, diyabeti olan grupla sağlıklı kontrol grubu arasında SDS bakımından anlamlı farklılık olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürdeki çoğu çalışmayla uyumlu olarak, kronik inflamasyonu olan katılımcılarla sağlıklı katılımcılar arasında SDS bakımından istatistiksel olarak fark olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar kronik inflamasyonun, yaşlanmanın konuşmayı işleme işlevleri üzerine olan etkilerini kötüleştiren bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Konuşma frekanslarında test edilen SDS değerlerinin bozulmamasında, inflamasyonun genellikle yüksek frekansları etkilemesi yönündeki bulgularımızı desteklemektedir.

İşitme fonksiyonlarının araştırıldığı birçok çalışmada saf ses odyometrisi ile tespit edilen frekansa özgü işitme eşikleri değerlendirilir. Klinik tanı amaçlı yapılan konvansiyonel saf ses odyometrisinde de hastaların 8000 Hz'e kadar olan frekanslarındaki işitme eşikleri belirlenir. 18000 Hz'e kadar genişletilmiş yüksek frekans odyometrisi ise ototoksisite tanısı ve takibi gibi bazı özel durumlarda ya da bilimsel araştırma amaçlı yapılmaktadır. Bir hastalığın ya da başka bir etmenin işitme işlevleri üzerine etkilerinin standart bir saf ses odyometrisinde tespit edilmemesi, o etmenin işitme fonksiyonunu etkilemediğini söylemek için yeterli değildir. Bu nedenle bu çalışmada 18000 Hz'e kadar olan işitme eşikleri değerlendirilmiştir. Nitekim literatüre bakıldığında, standart saf ses odyometrisinde işitmesi normal olduğu görülen katılımcıların yüksek frekanslarda işitme kayıplarının olduğunu gösteren çalışmalar vardır (101, 102). SSO'nde işitmesi normal olan 25-54 yaş arası katılımcıların %31,7'sinde yüksek frekanslı işitme kaybı olduğu ortaya konmuş ve yaş ile yüksek frekanslardaki işitme kaybı arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlenmiştir (112). Sağlıklı grupta yapılan başka bir çalışmada, 30-39 yaş arası katılımcıların %50'sinde, 40-49 yaş arası katılımcıların ise %100'ünde yüksek frekanslı işitme kaybı tespit edilmiştir; 20 ila 29 yaş grubundaki katılımcıların çoğunun 12000 Hz'den daha yüksek frekanslarda işitme kaybı olduğu ortaya çıkarken, 40 ila 49 yaş grubundaki katılımcıların 8000 Hz'den itibaren yüksek frekans işitme kaybına sahip olduğu ortaya konmuştur (2). Bu bulgular yaşa bağlı işitme kaybının ileri yaşlarda değil, çok daha genç yaşlarda başladığını desteklemektedir. Yaptığımız bu çalışmada 60 yaş üstü katılımcıların çok büyük bir kısmında 14000 Hz ve daha yüksek frekanslarda hiç işitme eşiği elde edilemediği, hatta katılımcıların genelinde işitme eşiklerinin 2000 Hz'den itibaren normal sınırların üstünde olduğu görülmüştür. Ayrıca tüm frekanslarda yaş ile işitme eşikleri arasında pozitif korelasyonu olduğu tespit edilmiştir.

Literatürdeki belirli bir hastalık grubunu içeren ve görece daha küçük örneklemle yapılan çalışmalara kıyasla çok daha büyük bir örneklemle yapılan, birçok kronik inflamatuvar hastalığın dahil edildiği ve sigara kullanımının da bağımsız bir değişken olarak hesaba katıldığı bu çalışmada, kronik inflamasyonu olan yaşlıların işitme eşiklerinin özellikle yüksek frekanslarda benzer yaşlardaki sağlıklı katılımcılara anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve yaştan bağımsız olarak kronik inflamasyon süresiyle, işitme eşikleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Yaşlılarda büyük bir örneklem grubu üzerinde yapılan ve katılımcılara ilişkin çok sayıda veri toplanan bu çalışma, kronik inflamasyonu olan katılımcıların bir çok frekansta işitme eşiklerinin sağlıklı katılımcılardan daha kötü olduğunu ve kronik inflamasyonun süresi ile işitme eşiklerinin istatistiksel olarak yükseldiğini gösterebilmeyi sağlamıştır. Bununla birlikte çalışmanın birtakım kısıtlılıkları da vardır. Bu kısıtlılıklardan en önemlisi, kronik inflamasyon süresine ilişkin verilerin katılımcıların beyanına dayalı olmasıdır. Bu kısıtlılığın azaltılabilmesi için veriler toplanırken olabildiğince hastane ve sağlık sistemi kayıtlarından da yararlanılmıştır ama hastalık süresinin bu kayıtlara göre çok kesin bir şekilde tespit edilmesi mümkün olmamıştır. Bir başka kısıtlılık ise aynı hastalığa sahip olsalar dahi, inflamasyonun şiddetinin kişiden kişiye değişken olabileceği gerçeğinin bir etken olarak verilerin analizine dahil edilememiş olmasıdır. Bu duruma neden olan en önemli teknik eksiklik, kronik inflamasyonun derecesini değerlendirebilecek ortak, nesnel bir biyokimyasal ya da klinik değerlendirme yönteminin bulunmamasıdır. Ayrıca çalışmanın sonuçlarını etkileme potansiyeli olan bir başka kısıtlılık ise özellikle anti-inflamatuar ilaç kullanımına ilişkin katılımcılardan elde edilmiş olan verilerin yetersiz oluşu nedeniyle ilaç kullanımının bağımsız bir değişken olarak analizlere dahil edilememiş olmasıdır. Bununla birlikte bu çalışmada elde edilen bulgular, insanların işitme işlevleri ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı yapacak niteliktedir. Kesitsel çalışmaların ötesinde, uzun izlem süreli kohort çalışmaları bu ilişkinin daha da iyi anlaşılmasını sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

1. Kronik inflamasyonu olan katılımcılarda tinnitus görülme sıklığı inflamasyonu olmayanlardan fazladır.
2. Kronik inflamasyonu olan katılımcıların yüksek frekans işitme eşikleri sağlıklı katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksektir.
3. Katılımcıların inflamatuvar hastalıklarının sayısı işitme işlevlerinin etkilememektedir.
4. Yaşın etkisinden bağımsız olarak, katılımcıların inflamatuvar hastalıklarının süresi ile işitme eşikleri arasında anlamlı pozitif ilişki vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Zhang M, Gomaa N, Ho A. Presbycusis: a critical issue in our community. *International Journal of Otolaryngology and Head and Neck surgery* 2013.
2. Arvin B, Prepageran N, Raman R, Head, Surgery N. “High Frequency Presbycusis”–Is There an Earlier Onset? *Indian Journal of Otolaryngology Head Neck Surgery* 2013;65:480-4.
3. Özdemir B. Presbiakuzi: patofizyoloji, değerlendirme ve güncel yaklaşımlar. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021:657-68.
4. Watson N, Ding B, Zhu XX, Frisina RD. Chronic inflammation - inflammaging - in the ageing cochlea: A novel target for future presbycusis therapy. *Ageing Res Rev* 2017;40:142-8.
5. Verschuur C, Agyemang-Prempeh A, Newman TA. Inflammation is associated with a worsening of presbycusis: evidence from the MRC national study of hearing. *International Journal of Audiology* 2014;53:469-75.
6. Sun Y-S, Fang W-H, Kao T-W, et al. Components of metabolic syndrome as risk factors for hearing threshold shifts. *PloS one* 2015;10:e0134388.
7. Tsirves GK, Voulgari PV, Pelechas E, Asimakopoulos AD, Drosos AA. Cochlear involvement in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: a clinical and laboratory comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:2419-26.
8. Fousekis FS, Saridi M, Albani E, et al. Ear involvement in inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Journal of Clinical Medicine Research* 2018;10:609.
9. Adam M, Erkan AN, Arslan D, et al. High-frequency sensorineural hearing loss in patients with ankylosing spondylitis: is it an extrarticular feature of disease? *Rheumatol Int* 2008;28:413-7.
10. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, López Moya J, García-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2017;137:161-6.

11. Galarza-Delgado DA, Villegas Gonzalez MJ, Riega Torres J, et al. Early hearing loss detection in rheumatoid arthritis and primary Sjögren syndrome using extended high frequency audiometry. *Clin Rheumatol* 2018;37:367-73.
12. Zeigelboim BS, Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y. High frequency audiometry and chronic renal failure. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2001;121:245-8.
13. Önerci M. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi(1. Baskı). İZMİR: US Akademi; 2021. 44 p.
14. Arthur C. Guyton JEH. Textbook of medical physiology(11. Baskı). China :2006. 651-60 p.
15. Akyıldız PDAN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. ANKARA: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. 22-61 p.
16. Yu W, Zong S, Du P, et al. Role of the stria vascularis in the pathogenesis of sensorineural hearing loss: a narrative review. *Frontiers in Neuroscience* 2021;15:774585.
17. Cooper NP, Pickles JO, Manley GA. Traveling waves, second filters, and physiological vulnerability: A short history of the discovery of active processes in hearing. *Active processes and otoacoustic emissions in hearing: Springer; 2008. p. 39-62.*
18. Katz J, Medwetsky L, Burkard R. Clinical audiology. *HandBook of clinical Audiology* Baltimore, Estados Unidos: Williams Wilkins. 1994.
19. Tufan K. Otoloji ve Foniatri Perspektifiyle Odyoloji-Bölüm 3. ANKARA: Nobel Tıp Kitabevi; 2012. 28-34 p.
20. Hayes SH, Ding D, Salvi RJ, Allman BL. Anatomy and physiology of the external, middle and inner ear. *Handbook of Clinical Neurophysiology: New York: Elsevier. 2013:3-23.*
21. Derneği KBB-BBC. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi. İSTANBUL: Logos Yayıncılık; 2018. 453-9 p.
22. PA Santi PM. Koklear anatomi ve santral işitme yolları. In: Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR. *Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi(4. Cilt).* ANKARA: Güneş Tıp Kitabevi; 2007. 3373-96 p.

23. Musiek FE, Baran JA. The auditory system: Anatomy, physiology, and clinical correlates: Plural Publishing; 2018.
24. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi(3. Baskı). ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019. 105-12 p.
25. Arthur N. Popper RF. The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology. New York: Springer New York, NY; 1992. 117-67 p.
26. Cummings C, Baş FP. Otolaringoloji Baş, and Boyun Cerrahisi 'Koklear anatomi ve santral işitme yolları'. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007. 3373-96 p.
27. Wever EG, Lawrence M. Physiological acoustics. Physiological Acoustics: Princeton University Press; 2015.
28. Moller AR. Hearing: its physiology and pathophysiology: Academic Press 2000.
29. J. J. Ballenger JBS. Otolaringoloji-Baş Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevi 2000. 838-57 p.
30. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [Internet] [cited 03.01.2023].
31. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2021-45636> [Internet] [cited 03.01.2023].
32. Bakanlık K. 11. Kalkınma Planı Yaşlanma Özel İhtisas Komisyonu Raporu 2018.
33. UYANIK Y. YAŞLILIK, YAŞLANAN NÜFUS VE SOSYAL POLİTİKA 2017;3:67-100.
34. Parham K, McKinnon BJ, Eibling D, Gates GAJO--h, surgery n. Challenges and opportunities in presbycusis. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144:491-5.
35. Cheslock M, De Jesus O. Presbycusis. Europepmc 2020.
36. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi(4. Baskı). ANKARA: Güneş Kitabevi; 2004. 279-300 p.
37. Jennings C, Jones N. Presbycusis. The Journal of Laryngology Otology & Neurotology 2001;115:171-8.
38. Babin R. Effects of aging on the auditory and vestibular systems. Otolaryngol Head Neck Surg: Mosby Year Book 1993:3020-30.
39. Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:1-16.
40. Calhoun KH, Eibling DE. Geriatric otolaryngology: CRC Press 2006.

41. Gates GA, Cooper Jr J, Kannel WB, Miller NJ. Hearing in the elderly: The Framingham Cohort, 1983-1985: Part 1. Basic audiometric test results. *Ear hearing research* 1990;11:247-56.
42. Wang J, Puel J-L. Presbycusis: an update on cochlear mechanisms and therapies. *Journal of clinical medicine* 2020;9:218.
43. Lee K-Y. Pathophysiology of age-related hearing loss (peripheral and central). *Korean journal of audiology* 2013;17:45.
44. Liu X, Yan D. Ageing and hearing loss. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2007;211:188-97.
45. Huang Q, Tang J. Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1179-91.
46. T Sataloff R. *Geriatric otolaryngology*: Thieme Medical 2015.
47. Rutherford BR, Brewster K, Golub JS, Kim AH, Roose SP. Sensation and psychiatry: linking age-related hearing loss to late-life depression and cognitive decline. *Am J Psychiatry* 2018;175:215-24.
48. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index>(Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni,2021)
49. Lin FR, Thorpe R, Gordon-Salant S, Ferrucci L. Hearing loss prevalence and risk factors among older adults in the United States. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences Medical Sciences* 2011;66:582-90.
50. Agrawal Y, Platz EA, Niparko J. Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Arch Intern Med* 2008;168:1522-30.
51. Bovo R, Ciorba A, Martini A. Environmental and genetic factors in age-related hearing impairment. *Aging clinical and experimental research* 2011;23:3-10.
52. McMahon CM, Kifley A, Roachtchina E, Newall P, Mitchell P. The contribution of family history to hearing loss in an older population. *Ear hearing research* 2008;29:578-84.
53. Johnson KR, Zheng QY. Ah12, a second locus affecting age-related hearing loss in mice. *Genomics* 2002;80:461-4.

54. DeStefano AL, Gates GA, Heard-Costa N, Myers RH, Baldwin CT. Genomewide linkage analysis to presbycusis in the Framingham Heart Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:285-9.
55. Ünal M, Tamer L, Doğruer ZN, et al. N-acetyltransferase 2 gene polymorphism and presbycusis. *The Laryngoscope* 2005;115:2238-41.
56. Van Eyken E, Van Laer L, Fransen E, et al. KCNQ4: a gene for age-related hearing impairment? *Human mutation* 2006;27:1007-16.
57. Takumida M, Anniko M. Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2009;129:36-44.
58. Seidman MD, Ahmad N, Joshi D, et al. Age-related hearing loss and its association with reactive oxygen species and mitochondrial DNA damage. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2004.
59. Ohlemiller KK, Rice MER, Lett JM, Gagnon PM. Absence of strial melanin coincides with age-associated marginal cell loss and endocochlear potential decline. *Hear Res* 2009;249:1-14.
60. Eckert MA, Harris KC, Lang H, et al. Translational and interdisciplinary insights into presbycusis: A multidimensional disease. *Hear Res* 2021;402:108109.
61. Hinchcliffe R. The threshold of hearing as a function of age. *Acta Acustica united with Acustica* 1959;9:303-8.
62. Schuknecht HF. Further observations on the pathology of presbycusis. *Archives of otolaryngology-head* 1964;80:369-82.
63. Halpin C, Rauch SD. Article Commentary: Clinical implications of a damaged cochlea: Pure tone thresholds vs information-carrying capacity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:473-6.
64. Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2019. 281-98 p.
65. Otte J, Schuknecht HF, Kerr AG. Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *The Laryngoscope* 1978;88:1231-46.
66. Bielefeld EC, Tanaka C, Henderson D. Age-related hearing loss: is it a preventable condition? *Hear Res* 2010;264:98-107.
67. Pahwa R, Goyal A, Bansal P, Jialal I. Chronic inflammation. *Europepmc*. 2018.

68. Hernandez CP, Morrow K, Velasco C, et al. Effects of cigarette smoke extract on primary activated T cells. *Cell Immunol* 2013;282:38-43.
69. Bhalla DK, Hirata F, Rishi AK, Gairola CG. Cigarette smoke, inflammation, and lung injury: a mechanistic perspective. *J Toxicol Environ Health* 2009;12:45-64.
70. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:70-81.
71. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Aster JC. *Robbins Temel Patoloji İSTANBUL: Nobel Tip Kitabevleri*; 2013 29-73 p.
72. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets-Inflammation Allergy* 2005;4:281-6.
73. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012;91:142-9.
74. Gamal NM, El-Oseily AM, Mostafa H, Badawy ER, Abd Elsamea MH. Detection of hearing loss in rheumatoid arthritis patients using extended high frequency audiometry: Is it related to disease activity and severity? *The Egyptian Rheumatologist* 2021;43:219-24.
75. Rodríguez Valiente A, Trinidad A, García Berrocal J, Górriz C, Ramírez Camacho R. Extended high-frequency (9–20 kHz) audiometry reference thresholds in 645 healthy subjects. *International journal of audiology* 2014;53:531-45.
76. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011;106:S1-S78.
77. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11:525-31.
78. Saraheimo M, Teppo A-M, Forsblom C, Fagerudd J, Groop P-H. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2003;46:1402-7.
79. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *Jama* 2003;290:2945-51.

80. Tao Q, Ang TFA, DeCarli C, et al. Association of chronic low-grade inflammation with risk of Alzheimer disease in ApoE4 carriers. *JAMA network open* 2018;1:e183597-e.
81. Tanni SE, Pelegrino NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm* 2010;7:1-7.
82. Gan WQ, Man S, Senthilselvan A, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
83. Sjöwall C, Bengtsson AA, Sturfelt G, Skogh T. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2003;6:1-8.
84. Vogt B, Führrohr B, Müller R, Sheriff A. CRP and the disposal of dying cells: consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2007;40:295-8.
85. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015;36:482-9.
86. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic inflammation. *StatPearls* 2021.
87. Wang W, Zhang LS, Zinsmaier AK, et al. Neuroinflammation mediates noise-induced synaptic imbalance and tinnitus in rodent models. *PLoS biology* 2019;17:e3000307.
88. Boecking B, Klasing S, Walter M, et al. Vascular–metabolic risk factors and psychological stress in patients with chronic tinnitus. *Nutrients* 2022;14:2256.
89. Padhy RN. Incidence of hearing loss, tinnitus and vertigo among diabetes patients. *Siriraj Medical Journal* 2014;66.
90. Karatas E, Onat AM, Durucu C, et al. Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:82-6.
91. Batuecas-Caletrío A, del Pino-Montes J, Cordero-Civantos C, Calle-Cabanillas M, Lopez-Escamez J. Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:437-42.

92. Shih C-P, Lin H-C, Chung C-H, et al. Increased risk of tinnitus in patients with chronic kidney disease: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0183192.
93. Paschoal CP, de Azevedo MF. Cigarette smoking as a risk factor for auditory problems. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2009;75:893-902.
94. Biswas R, Genitsaridi E, Trpchevska N, et al. Low evidence for tinnitus risk factors: A systematic review and meta-analysis. *JARO* 2023;24:81-94.
95. Öztürk A, Yalçın Ş, Kaygusuz İ, et al. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Otolaryngol* 2004;25:411-7.
96. Demir S. Romatid artrit hastalarında orta ve iç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesi: Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü; 2016.
97. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez-Moya J, Garcia-Berrocal JR. Examination of hearing in a rheumatoid arthritis population: role of extended-high-frequency audiometry in the diagnosis of subclinical involvement. *Scientifica* 2016;2016.
98. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:637-40.
99. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Ünlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1719-26.
100. Rahne T, Clauß F, Plontke SK, Keyßer G. Prevalence of hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis), or systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2017;36:1501-10.
101. Chen H, Wang F, Yang Y, et al. Characteristics of Hearing Loss in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:7527.
102. Vignesh S, Jaya V, Moses A, Muraleedharan AJIJoO. Identifying early onset of hearing loss in young adults with diabetes mellitus type 2 using high frequency audiometry. *Indian Journal of Otolaryngology Head Neck Surgery* 2015;67:234-7.

103. Li X, Rong X, Wang Z, Lin A. Association between smoking and noise-induced hearing loss: a meta-analysis of observational studies. *International Journal of Environmental Research Public Health* 2020;17:1201.
104. Dawes P, Cruickshanks KJ, Moore DR, et al. Cigarette smoking, passive smoking, alcohol consumption, and hearing loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2014;15:663-74.
105. Chávez-Delgado ME, Vázquez-Granados I, Rosales-Cortés M, Velasco-Rodríguez V. Cochleovestibular dysfunction in patients with diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2012;63:93-101.
106. Shargorodsky J, Curhan SG, Eavey R, Curhan GC. A prospective study of cardiovascular risk factors and incident hearing loss in men. *The Laryngoscope* 2010;120:1887-91.
107. Wattamwar K, Qian ZJ, Otter J, et al. Association of cardiovascular comorbidities with hearing loss in the older old. *JAMA Otolaryngology–Head Neck Surgery* 2018;144:623-9.
108. Kilic T, Karatas E, Toplu Y, et al. Evaluation of auditory functions in patients with asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18.
109. Ulu S, Bucak A, Ulu MS, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio as a new predictive and prognostic factor at the hearing loss of diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:2681-6.
110. Kahveci OK, Demirdal US, Duran A, et al. Hearing and cochlear function of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1103-8.
111. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker HJO, *Neurotology*. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss *Otology & Neurotology* 2003;24:382-6.
112. Aziz A, Daud MKM, Othman NAN, Abd Rahman N. Early detection of high-frequency presbycusis among normal hearing individuals. *Otology & Neurotology* 2020;41:e989-e92.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nezaket TEKTAŞ' a ait “ **Yaşlı Populasyonda Kronik İnflamasyonun İşitme Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:21/07/2023

JÜRİ

İmza

Başkan :Prof. Dr. Sedat ÇAĞLI

.....

Üye :Doç. Dr. Kerem KÖKOĞLU

.....

Üye :Dr. Öğr. Üyesi İrfan KARA

.....