

T1203



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
K.B.B. ANABİLİM DALI

YAŞLI HAYVAN MODELİNDE L-CARNİTİNİN PRESBİAKUZİYE ETKİLERİ

T1203 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

DR. ALPER TUNGA DERİN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HASAN ÜMİT ÖZÇAĞLAR

ANTALYA, 2001

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkezi Kütüphane

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
ÖNSÖZ.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
İŞİTME YOLLARI.....	5
PRESBİAKUZİ.....	13
TARİHÇE.....	13
TERMİNOLOJİ.....	15
<i>Presbiakuzi, sosyoakuzi ve nosoakuzinin birleşimi</i>	16
EPİDEMİYOLOJİ.....	16
PRESBİAKUZİNİN ETYOPATOGENEZİ.....	18
<i>Sensöryal presbiakuzi</i>	18
<i>Nöral presbiakuzi</i>	18
<i>Strial presbiakuzi (Metabolik presbiakuzi)</i>	19
<i>Mekanik presbiakuzi (İç kulak iletim presbiakuzisi)</i>	19
<i>Muhtemel etiyolojiler</i>	19
PRESBİAKUZİDE KLİNİK BULGULAR:.....	23
CARNİTİNE.....	24
METABOLİZMA, FONKSİYON VE KLİNİK UYGULAMALARI.....	24
TARİHÇE.....	24
CARNİTİNE KAYNAKLARI VE ABSORPSİYONU.....	24
CARNİTİNE SENTEZİ.....	25
CARNİTİNİN ATILIMI.....	26
CARNİTİNİN FONKSİYONLARI.....	26
CARNİTİNE YETMEZLİĞİ.....	29
<i>Hereditær carnitine yetmezlikleri</i>	29
<i>Akkiz carnitine yetmezlikleri</i>	29
MATERYAL VE METOD.....	31
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
SONUÇLAR.....	34
TARTIŞMA.....	39
ÖZET.....	43
KAYNAKÇA.....	44

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Araştırma Ünitesi işbirliğiyle gerçekleştirilmiştir.

Bir Kulak Burun Boğaz uzmanı olarak yetişmemde gösterdikleri değerli katkılarını her zaman minnetle hatırlayacağım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Oktay Dinç, Prof. Dr. Esor Balkan, Doç. Dr. Hasan Ümit Özçağlar, Yrd. Doç. Dr. Kenan Güney, Yrd. Doç. Dr. Bülent Ağırdir ve Yrd. Doç. Dr. Fırat Fişenk'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda gösterdikleri büyük katkılardan ötürü değerli eşim ve meslektaşım Dr. Narin Derin'e, hayvan deneyleri sırasında yardımını esirgemeyen Dr. Arzu Ağaç'a, değerli zamanını ve bilgisini paylaştığım Odyoloji Uzmanı sayın Sevilay Kılıçarslan'a ve yazım aşamasındaki katkılarından dolayı değerli meslektaşım Dr. Murat Turhan'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum ve büyük zevk aldığım tüm değerli mesayi arkadaşlarıma da sevgilerimi sunar, büyük başarılarla meslek hayatlarını devam ettirmelerini gönülden dilerim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Presbiakuzi terimi, kronolojik yaşı artmasına bağlı olarak, işitmenin progressif bozulmasını ifade eder. Bu, günümüzde çok yaygın bir problemdir ve gelecekte daha da önemli olacaktır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Merkezi istatistiklerine göre şu anda yirmi milyon Amerikalı' da işitme kaybı mevcuttur ve bunların % 75'i 55 yaşın üzerindedir. Yine A.B.D.'de 1976-2000 yılları arasındaki 25 yıllık dönemde, 75 yaş altındaki kişilerin oranı % 23, 75-84 yaş arasındaki kişilerin oranı % 57 ve 84 yaşın üzerindeki kişilerin oranı % 91 artmıştır. Buna göre, 2030 yılında yaşlılar, % 250 oranında bir artışla toplumun % 32' sini oluşturacaklardır. Bu yaşlı kişilerin % 75' inde de işitme kaybı olacaktır (1).

Elimizde Türkiye ile ilgili çok sağlıklı istatistiksel veriler olmasa da, değişen yaşam koşullarının ülkemizde de benzer sonuçlar doğurabileceği düşünülebilir.

Son yıllarda, serbest radikal olarak da bilinen reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) etkileri ve bunların biyolojik sistemlerle etkileşimleri, araştırmacıların dikkatini çekmektedir. ROM, normal hücre fonksiyonunu yerine getiren pek çok biyokimyasal reaksiyonda önemli roller almaktadır. Artan kanıtlar göstermektedir ki ROM, inflamatuvar yanıt, iskemik hasar, kimyasal ajan ve ilaçların intrasellüler metabolizma sonucunda oluşturduğu hasarlarda önemli roller almaktadır. ROM, iskemi, reperfüzyon ve uzamış hipoperfüzyonda ortaya çıkan doku hasarında özellikle önemlidir. ROM'un in vivo primer kaynağı, oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondrial elektron transport sistemi gibi görünmektedir. ROM' un diğer kaynakları xantine oksidaz tarafından katalizlenen purin katabolizması, prostaglandin biyosentezi, fagosit infiltrasyonu, iyonize radyasyon ve yaşlanmadır. Hücre içindeki pek çok komponent ROM 'dan etkilenebilmektedir.

ROM, yaşlanmada olduğu gibi, uzamış rölatif hipoperfüzyon sonucunda da

oluşmaktadır. Gösterilmiştir ki, yaşlılarda genelde sistemik dolaşımında (2, 3, 4, 5) ve özelde de iç kulak dolaşımında (6,7) belirgin kan akımı azalması bulunmaktadır. Azalmış kan akımının uzamış periyodu, doku hasarlanmasına neden olan ROM oluşumuna yol açar. ROM, delesyonun da içinde bulunduğu mitokondrial DNA hasarına neden olur ve bu durum hücre ve doku disfonksiyonu ve ölümü ile sonuçlanabilir (8). Sayılan bu olaylar, “yaşlanmanın membran hipotezini” ifade eder.

Asetil -L-carnitin (ALCAR), carnitinin asetil esteridir ve sitozolden mitokondrial matrikse, β -oksidasyon için yağ asidi transportunda önemli rol oynayan biyolojik bir bileşiktir. Bu madde pek çok doku için enerji kaynağı görevi görür. İç mitokondrial membrandan carnitin-açıl carnitin değişimi enerji üretimi için önemli bir aktivitedir. Kalp mitokondrisinde yapılan çalışmalar, yaşın ilerlemesiyle bu değişim mekanizmasının belirgin biçimde azaldığını göstermektedir (9). ALCAR, asetil-CoA üzerinden şekerlerin, lipidlerin ve aminoasitlerin metabolizmasını düzenler ve bu nedenle hücresel enerji üzerinde vazgeçilmez roller üstlenir. ALCAR ile uzun süreli tedavi uygulanması, antiperoksidatif sistemlerin stimülasyonunu, glukokortikoid sekresyonunun yaşlılığa bağlı etkileri antagonize edici özelliğini (10), asetil kolin salınımını artırır (11), öğrenme ve hafızayı geliştirir (12,13). ALCAR’ ın mitokondrial fonksiyonlarla ilişkili olarak, yaşlılığa bağlı etkileri geri döndürücü mekanizmalarının, trikarboksilik asit siklusuna asetil CoA eşdeğerlerini sağlamasına ve yağ asidinin β -oksidasyonuna yardımcı olarak ATP üretimine katkıda bulunmasına bağlanabilir.

Bu deneysel çalışmanın amacı, hücre metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir bileşik olan L-carnitinin, yaşlı hayvan modelinde, işitme kaybını geri döndürüp döndüremediğini ortaya koymaktır.

İŞİTME YOLLARI

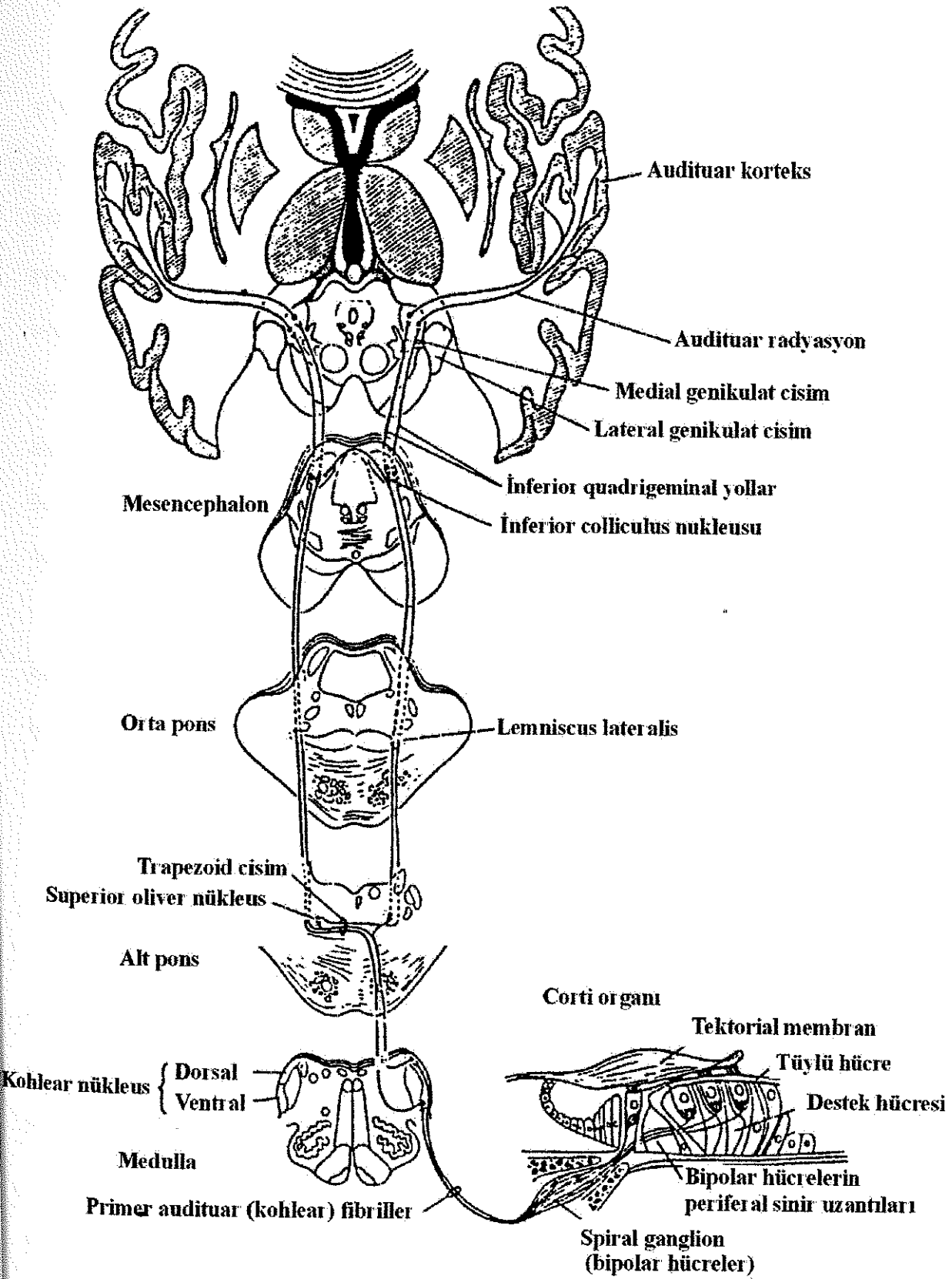
Ascendan işitme yolları veya afferent işitme yolları olarak isimlendirilen bu yollar, impulsları, corti organından auditor kortekse iletirler

Reseptör hücreler, kohleadaki corti organı boyunca uzanan tüylü hücrelerdir. Myelinsiz sinir fibrilleri tüylü hücrelerden, fibrillerin myelinize olmaya başladığı yer olan kohleanın kemik modiolusuna doğru uzanırlar. Modiolustaki kısa bir seyirden sonra periferik uzantıları, spiral ganglionda bulunan hücrenin gövde kısmına ulaşırlar. Spiral gangliondaki nöron, kohlea ile serebrum arasındaki dört nöronun ilkidir (Şekil 1). Buradaki bipolar nöronların santral fibrilleri, vestibüler sinir fibrilleri ile birleşmek üzere internal akustik meaya girerler. Akustik kanal ve meatusu geçerek posterior kranial fossaya ulaşırlar ve serebellopontin köşede beyin sapına girerler. Kohlear fibriller beyin sapına girdikten sonra iki ana dala ayrılırlar. Bir grup, restiform cismin dorsolateraline ilerleyerek dorsal kohlear nükleusta sonlanır. Diğer grup, restiform cismin kısmen venteromedialinde kalarak ventral kohlear nükleusta sonlanır. Kohleanın bazal bölgesinden gelen fibriller dorsal kohlear nükleusun dorsal bölgesinde sonlanır. Kohleanın apikal bölgelerinden kaynaklanan fibriller ise dorsal kohlear nükleusun ventral bölgesi ve ventral kohlear nükleusta sonlanırlar.

2. nöronların hücre gövdeleri ventral ve dorsal kohlear nükleuslarda bulunur. Bu hücrelerden çıkan aksonlar iki yol izlerler. Direkt yolda, ventral kohlear nükleustan çıkan fibriller ve dorsal kohlear nükleustan çıkan fibrillerin çoğu dorsal ve intermediate trapezoid cisimcikte çaprazlaşmak suretiyle, karşı tarafta lemnisküs lateralis olarak devam ederler. Bunlar superior oliver nükleusta sonlanmazlar ve inferior kollikulusu da geçerek thalamusun medial genikulat ganglionuna devam ederler. Dorsal nükleustan kaynaklanan ve çaprazlaşmayan fibrillerin ise ipsilateral lemnisküs lateralis yoluyla yine direkt olarak

medial genikulat gangliona ulaştıklarına inanılmaktadır.

İndirekt yol ventral kohlear nükleustan başlar, aksonlar ventral trapezoid cisimcikten mediale doğru geçerler ve bir kısmı üçüncü nöronlarına ulaşmak üzere süperior oliver nükleusta sonlanırlar. Süperior oliver nükleus, hem kohlear nükleuslardan, hem de trapezoid nükleustan fibriller alan önemli bir bölgedir. Süperior oliver nükleustan kaynaklanan fibriller lemnisküs lateralisle yukarı doğru çıkarlar ve bir kısmı inferior kollikulustan geçerler, bir kısmı da burada sinaps yaparlar. Colliculus inferiorlar düzeyinde her iki tarafı birbirine bağlayan komissüral lifler vardır. Böylece, bir kulaktan kaynaklanan impulslar karşı tarafa da geçer. Inferior kollikulusta sinaps yapmayan fibriller, medial genikulat cisme varırlar. Inferior kollikulustan kaynaklanan fibriller de thalamusun medial genikulat nükleusunda sonlanırlar. Bu nükleus küçük bir ventral ve büyük bir dorsal bölgeden oluşur. Audituar impulsların çoğu dorsal bölgeye ulaşır. İşitme yolunun dördüncü nöronlarının gövdeleri medial genikulat cismin dorsal bölgesinde bulunurlar. Bunların aksonları, audituar radyasyon veya traktus genikulotemporalis adı verilen yolla laterale doğru uzanır ve serebral hemisferlerden transvers temporal giruslarda (Heschel girusları) sonlanırlar. İşitme korteksi, karşı taraf işitme korteksi ile korpus kallosum aracılığı ile ilişkidir.



Şekil1

BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİ (BİUP)

İşitsel uyarılmış potansiyeller, işitme yolundaki değişik işitme sistemi nöron gruplarından kökenini alan elektriksel aktivitelerin kayıdır. İşitsel stimulusa ilk cevaplar 1939 yılında Pauline Davis tarafından EEG zemininde gösterilmiştir. 1958’ de ilk kez Geisler ve arkadaşları bilgisayarlı ortalama tekniği ile erken latanslı uyarılmış potansiyelleri elde etmişlerdir. Sohmer ve Feinmeser 1967 yılında kulak memesi ve vertekse yerleştirdikleri elektrotlardan, stimulus başlangıcından sonra 10 ms içinde, maksimum amplitüdü $0.5\mu V$ olan yedi negatif dalgayı, auditor sinir ve beyin sapı aktivitesi olarak kaydetmişlerdir. Dalgaları N_1 ’ den N_7 ’ ye kadar mastoid negatif komponent olarak belirtmişlerdir. Jewett 1970 yılında bunları Romen rakamları ile I’ den VII’ ye kadar verteks pozitivitesi tabiriyle sınıflandırmıştır(14).

İşitsel uyarılmış potansiyeller cevabın latansı, skalp lokalizasyonu, cevabın kaynağı gibi çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilirler. En fazla kullanılan ise cevabın latansına göre yapılanıdır.

0-10 ms : Erken latanslı komponentler

8-50 ms : Orta latanslı komponentler

50-300 ms : Geç latanslı komponentler

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri erken latanslı komponentler içinde yer alır. Topografik çalışmalar hem verteks, hem de kulak memesi veya mastoid elektrotlarının aktif olduğunu göstermiştir. Jewett ve Williston “near field” ve “far field” kaydetme tekniklerini başlatmışlardır. BİUP, verteks ve mastoid bölgeden kaydedilebilen, yedi ayrı “far field” uyarılmış potansiyeller olarak tanımlanabilir. Yani BİUP’ ta kaydedici elektrotlar sinyal kaynağından uzaktadır.

Yapılan bu ilk araştırmalarda BİUP dalgalarının kaynakları olarak aşağıdan yukarı

doğru sıralanan çekirdekler gösterilmiştir Bugün Jewett dalgaları olarak bilinen dalgalar ve kaynaklandıkları bölgeler şunlardır:

I dalga akustik sinirden, II dalga kohlear nükleuslardan, III dalga süperior oliver kompleksten, IV dalga lateral lemnisküsten, V dalga inferior kollikulustan, VI ve VII. Dalgalar medial geniculat cisimden üretilmektedir Ancak bu çalışmalar BIUP'un oluşum mekanizmalarının ayrıntılarına girememiştir

Daha sonraki yıllarda nörolojik hastalıklar ile nörolojik lezyon yaratılmış deney hayvanları kullanılarak yapılan çalışmalar, genellikle bu teoriyi desteklemiştir Ancak daha sonra yapılan intrakranial kayıtlar, BIUP oluşumunun önceki bulguların aksine basit olmayıp, çok kompleks bir mekanizma ile meydana geldiğini ortaya koymuştur. Sonuçta BIUP dalgalarının her birinin, birden fazla beyin sapı işitme nükleusundan ve işitme yollarını meydana getiren sinir fibrillerinden oluştuğu sonucuna varılmıştır

Intrakranial kayıtlarla yapılan çalışmalar içinde en önemlileri Moller ve Janetta tarafından yapılanlardır Moller ve Janetta'nın beyin ameliyatlarında işitme sinirinden direkt olarak yaptıkları BIUP kayıtlarına göre:

- I. Dalga işitme sinirinin distalinden
- II. Dalga işitme sinirinin proksimalinden
- III Dalga kohlear nükleuslardan
- IV Dalga süperior oliver kompleksten
- V Dalga lateral lemnisküsten
- VI ve VII Dalgalar inferior kollikulustan gelişmektedir

BIUP temel komponentleri ve dalgaların kaynaklandıkları bölgeler şekil 2' de gösterilmiştir

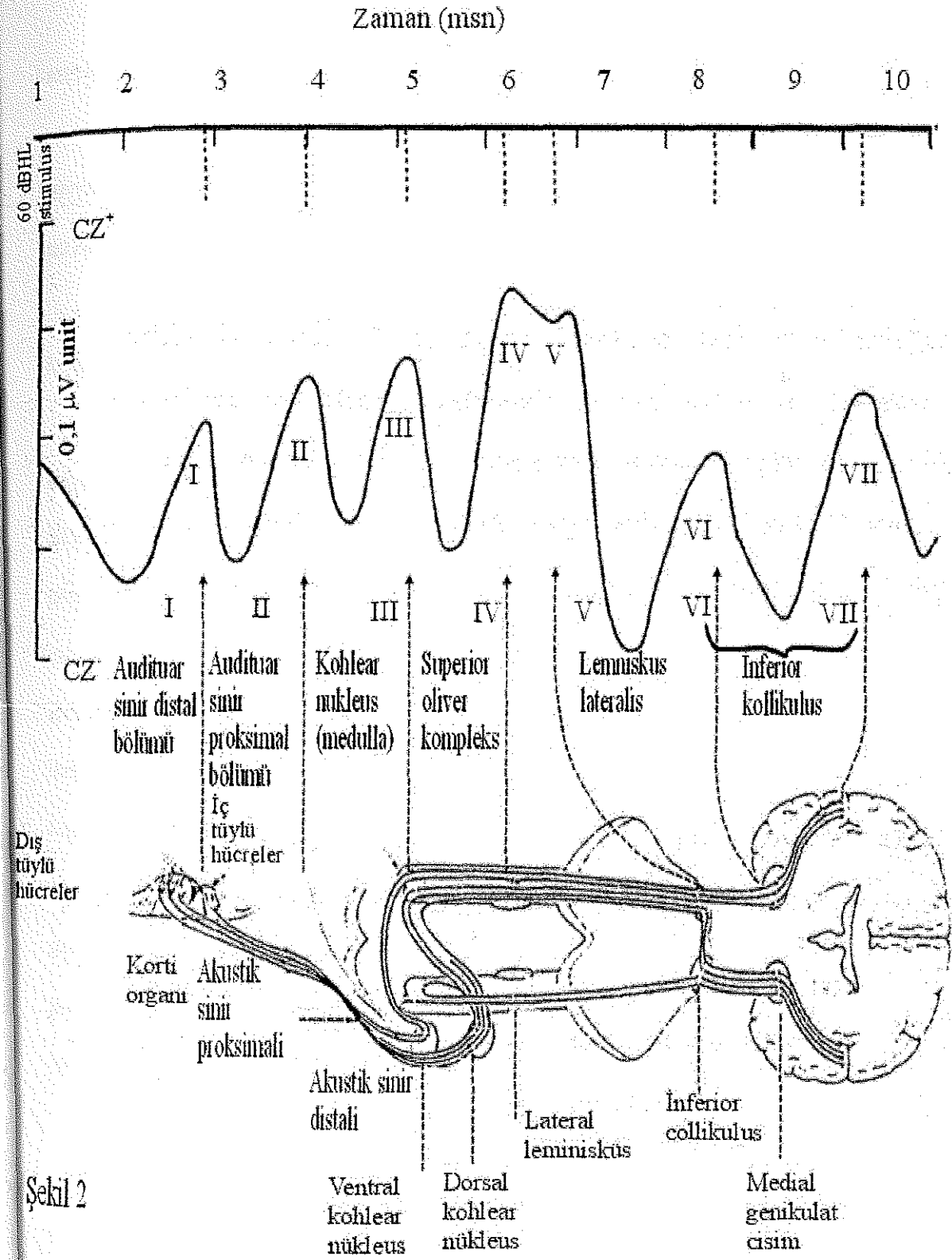
Komponentlerin tüm bireylerde tanımlanmasından beri, klinik uygulamalarda

çoğunlukla I, III ve V. Dalga ölçümleri rutin olarak kullanılmaktadır II, IV, VI ve VII dalgalar her zaman bulunmayabilmektedir Pek çok laboratuarda BIUP abnormaliteleri şu şekilde belirlenmektedir:

- Spesifik komponentlerin yokluğu
- Latans ve interpeak latans değişiklikleri
- Amplitüd değişiklikleri

Değişik laboratuvarların latans değerleri, kullanılan teknik ve yöntemlere göre belli sınırlar içinde varyasyonlar göstermektedir. Kullanılan uyaran türü, veriliş sıklığı, süresi, şiddeti, deri elektrotlarının yerleştirilme pozisyonları gibi faktörler latans ve amplitüdlere etkileyen faktörler içinde sayılabilir

Genelde BIUP kaydında uyaran olarak klik sesi kullanılır. Klik sesi, fiziksel olarak kare dalga görünümünde olup platosu 100µs olan bir sestir Akustik polarite ya da faz, stimulusun önemli bir parametresidir. Amaca göre rarefaction, condensation ya da alternate şekilde kullanılabilir Rarefaction klik uygulandığında stimulusun ilk parçası timpan membranda dışarı doğru bir hareket ve buna bağlı olarak kohlear basiller membranda yukarı doğru bir hareket meydana getirir. Condensation klik uygulandığında stimulusun ilk parçası timpan membranı içe doğru, basiller membranı dışa doğru hareket ettirir. Alternate polarite ise bu iki polarite şeklinin bir karışımıdır Rarefaction klikleri, condensation kliğe oranla daha belirgin dalga formu ortaya çıkarırlar. Ancak her iki klik türü de artefaklı traseler oluşturabilirler. Buna karşılık alternate klikler, artefaksız ve belirgin dalga formları oluşturmaları nedeniyle tercih edilebilmektedir.



Şekil 2

Kayıt lokalizasyonları, dalga formunu latans yönünden etkilememekle beraber, amplitüdleri etkilemektedirler

Azalan stimulus şiddeti ile dalga latanslarında artış, amplitüdlerinde düşüş meydana gelir. Bu artış ve düşüş, yüksek şiddetlerden düşük şiddetlere doğru logaritmik tarzda olur. Stimulus şiddetinin değişmesi interpeak latansı etkilemez.

Klik tekrarlama oranının artması, dalga latanslarında, erken komponentlerden geç komponentlere doğru gittikçe artan tarzda bir uzama meydana getirir.

BİUP ölçümlerinde amaçlardan biri, işitsel uyarılmış potansiyellerin kaydedilebildiği en düşük stimulus şiddetini saptamaktır. Bu değer BİUP eşiğidir. Stimulus şiddeti azaldıkça dalga amplitüdü azalır, latansları artar. Stimulus özellikleri olan şiddet, frekans, stimulus tekrarlama oranı gibi özelliklerle, cevap özellikleri olan amplitüd ve latans arasındaki ilişkiye input-output fonksiyonu adı verilir. Stimulus şiddetiyle ilgili input-output fonksiyonlarından yararlanarak işitme kaybının tipiyle ilgili indirekt sonuçlar çıkarmak mümkündür. Örneğin rekrutmentli flat sensorinöral işitme kayıplarında şiddet-latans fonksiyon eğrisi ani bir yükselme gösterir. Bununla birlikte yüksek frekanslarda belirgin işitme kaybı olan bazı kohlear patolojiler bu etkiyi göstermezler. İletim tipi işitme kayıplarında eğri normal eğriye paralel, ancak latanslarında gecikme mevcuttur. Retrokohlear patolojilerde ise yüksek latanslardan başlayıp aniden yükselen bir eğri elde edilir(15).

BİUP ölçümleri gerek çocuklarda, gerek erişkinlerde işitsel fonksiyonların değerlendirilmesi ve beyin sapı nörolojik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ölçümler kişinin katkısı olmaksızın, objektif olarak yapılmaktadır.

PRESBİAKUZİ

Presbiakuzi terimi, kronolojik yaşı artmasıyla ilgili olarak, işitmenin progressif bozulmasını ifade eder. Bu, günümüzde çok yaygın bir problemdir ve gelecekte daha da önemli olacaktır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Merkezi istatistiklerine göre şu anda yirmi milyon Amerikalı' da işitme kaybı mevcuttur ve bunların % 75'i 55 yaşın üzerindedir. 1976-2000 arasındaki 25 yıllık dönemde, 75 yaş altındaki kişilerin oranı % 23, 75-84 yaş arasındaki kişilerin oranı % 57 ve 84 yaşın üzerindeki kişilerin oranı % 91 artmıştır. Buna göre, 2030 yılında yaşlılar, % 250 oranında bir artışla toplumun % 32' sini oluşturacaklardır. Bu yaşlı kişilerin % 75' inde de işitme kaybı olacaktır (1). Yaşlı Amerikan nüfusunun bu derece hızlı artması, yaşla ilgili işitme kaybı ve bazı kronik hastalıkların (denge, vizyon, artrit) daha sık görülmesine ve sağlık hizmetlerinden yeni talepler doğmasına neden olacaktır.

Türkiye ile ilgili çok sağlıklı veriler elimizde olmasa da değişen yaşam koşullarının benzer sonuçları doğurabileceği düşünülebilir.

TARİHÇE

Presbiakuzinin medikal tarifi, yakın zamanlara dayanır ve oldukça zengindir. Aslında, yaşa bağlı işitme kaybından ilk bahseden ve bir tedavi düzenleyen (dış kulak yolundan gümüş nitrat ve cıva klorid solüsyonlarının uygulanması) 1849 yılında Toynbee olmasına rağmen (16) presbiakuzinin ilk doğru tanımlamasını 1891' de Zwaardemaker (17) yapmıştır. Zwaardemaker, Dalton düdüklüklerini başarıyla kullanarak, yüksek frekanstaki sesleri, yaşlı kişilerin gençlerden daha az duyduğunu göstermiştir. Kemik iletim testlerinin kullanımıyla, Zwaardemaker, yaşa bağlı işitme kayıplarının kohlear orijinli olduğunu gözlemiştir. 1902 yılında Viyana ekolünden Alexander, presbiakuzi gösteren bir hastada otopsi yapmış ve arteria auditiva internada atheroskleroza ilişkin değişiklikler

bulmuştur(18). Uzun süre, presbiakuzinin nedeni olarak ateroskleroz suçlanmıştır. Ancak sonraki çalışmalar, ateroskleroz ile presbiakuzi arasında direkt ilişki olmadığını gösterdi.1930'lardaki anatomik ve histopatolojik incelemeler, yaşlı işitme sisteminin, eksternal kulak kanalının kollapsından, temporal lob ve beyin sapındaki işitme bölümlerindeki nöral dejenerasyona kadar neredeyse tüm işitme sistemindeki patolojilere bağlı olabileceğini göstermektedir (1)

Presbiakuzi hakkındaki çalışmaların içinde, belki de en akılda kalan ve en zengin kaynaklara sahip olan, Schuknecht ve arkadaşlarının temporal kemik çalışmalarındaki histopatolojik bulgularıdır (19,20). Bu çalışmalarda presbiakuziyi dört kategoriye ayırmışlardır:

1. Sensöryal: Sensöryal ve destek hücrelerindeki atrofi ve dejenerasyonla karakterize,
- 2 Nöral: Kohlea ve santral sinir sistemindeki nöronların kaybıyla oluşan,
- 3 Metabolik: Kohleanın lateral duvarında özellikle stria vasküleriste atrofiyle karakterize,
4. Mekanik: Baziller membranın elastik liflerinin azalması sonucunda ortaya çıkan tiplerdir

Schuknecht, bu tiplerin prevalansını şu şekilde vermiştir: sensöryal % 11.9, nöral % 30.7, metabolik % 34.6 ve mekanik % 22.8. Tüm bu tiplerin odyometrik konfigürasyonları da mevcuttur (Örneğin düz, sıçrayan vb.). Daha sonra yapılan çalışmalarda, odyometrik konfigürasyonlarla histopatolojik bulgular arasında korelasyon kurmada ve odyometrik konfigürasyona bakarak presbiakuzinin bir tipinin diğerinden ayrılmasında güçlüklerin olduğu anlaşılmıştır(21,22). Problemin görüldüğü nokta, yaşlı kişilerde odyometrik konfigürasyonun çok açık şekilde kategorize edilememesi ve elektron mikroskobuyla yapılan çalışmalarda, bir çok sahada histopatolojik bulgunun

saptanmasıydı. Yapılan diğer çalışmalar, metabolik tip presbiakuzinin düşük bir prevalansının olduğunu ve mekanik tipin ise temporal kemik materyalinden tam olarak tanımlanamadığını göstermiştir (23). Bu yüzden, presbiakuzi araştırma ve klinik hikayesi zengin olmasına rağmen, tartışmalar ve aydınlanmamış noktalar kalmıştır

TERMİNOLOJİ

Tartışma konularından biri, değişik otörlerin, presbiakuzi terimi için farklı tanımlamalar kullanmalarıdır. Gerçekten doğru telaffuz da bir sorundur, örneğin prezbiakuzi mi, presbiakuzi mi? Biz burada teknik, tarihi ve epidemiyolojik olarak doğru olanı, presbiakuziyi kullandık.

Bir başka karışıklık nedeni de, presbiakuzi teriminin, yaşlı kişilerde işitme kaybına neden olan genetik ve çevresel faktörler ile sistemik hastalıklar gibi sonu gelmeyen bir listeyi kapsamasıdır. Çoğu zaman presbiakuzi terimi, saf yaşlanmaya bağlı işitme kayıpları için kullanılır. Beşinci dekadı geçmiş, neden olacak herhangi bir hastalık, genetik veya başka faktörler bulunmayan işitme kayıpları, presbiakuzi olarak adlandırılır. Bir çok çalışmada, yaşlı kişiler işitme seviyelerine bakılmadan ve homojen olarak veya işitme kayıplarının bazı yaşlılara özgü kriterleri taşımasına göre sınıflandırılmıştır (1).

Bu karışıklıkların bir kısmı presbiakuzi, sosyoakuzi ve nosoakuzi gibi terimlerin kullanılmasıyla ortadan kaldırılmıştır. Presbiakuzinin jenerik tanımı, hayat boyunca maruz kalınan işyeri dışı gürültüler, ototoksik ajanlar, diyet, ilaçlar ve diğer faktörlerin, yaş ile kombinasyonundan doğan işitme kaybıdır (1). Presbiakuzi için daha restriktif bir tanım, kronolojik yaşın artmasının bir fonksiyonu olan ve yaşlanmaya bağlanan işitme kaybıdır. Bu saf, yaşlanmayla ilgili işitme kaybı, genetik temellere bağlı olabilir. Bu durum diğer duyuların özellikle denge, görme ve dokunmanın azalmasıyla korele olabilir.

Sosyoakuzi, meslek dışı gürültüye maruz kalma ve diyet, egzersiz gibi yaşam stili ile ilgili faktörlerin kombinasyonundan doğan işitme kayıplarını tanımlamak için

kullanılır. Nosoakuzi ototoksik etkisi olan hastalıklara bağılı işitme kaybıdır. Böylece, 5. dekattaki, yaş, nosoakuzi, sosyoakuzi ve muhtemelen mesleki gürültülere maruz kalmanın bir sonucu olarak işitme kaybı gelişen bir kişide bu durum araştırılmalıdır. Presbiakuzinin, sosyoakuzi, nozoakuzi ve mesleki işitme kaybından ayrılması kanuni yönden önemlidir.

Presbiakuzi, sosyoakuzi ve nosoakuzinin birleşimi

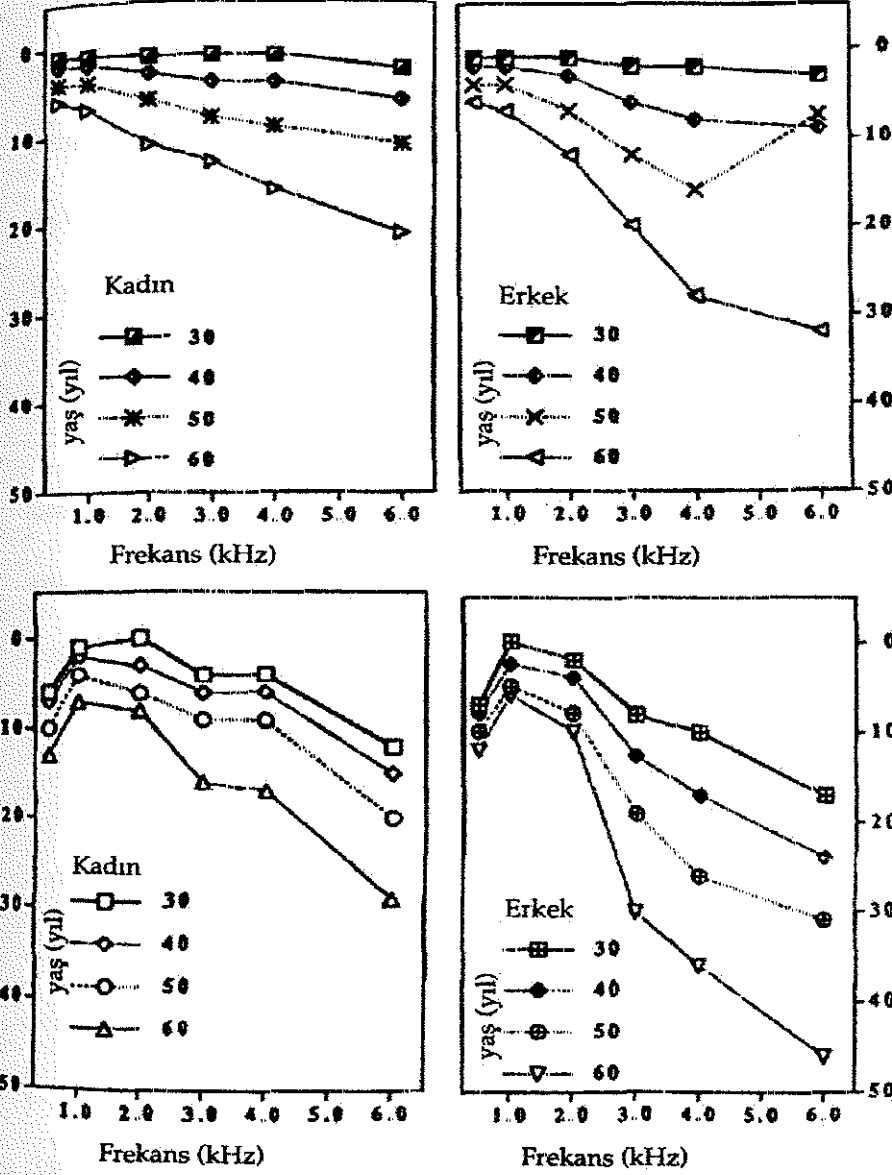
Yapılan bir çok laboratuar (hayvanlarla) ve saha araştırmaları, gürültüye maruz kalınması sonucu oluşan işitme kayıplarının, presbiakuziye bağlanan işitme kayıplarına eklendiğini (desibel olarak) göstermiştir. Yirmi beş yaşındaki bir kişide 25 dB'lik küçük bir sensorinöral işitme kaybı sosyal ve medikal nedenlere bağlanmasına rağmen, 75 yaşındaki bir kişide oluşan 25 dB'lik bir kayıp genellikle yaşlanma ile ilgili prosese, var olan sensorinöral işitme kaybının eklendiğini düşündürür. Sonuç 50 dB'lik orta derecede sensorinöral işitme kaybıdır. Başka bir deyişle minör işitme kaybı olan bir kişide, yaşla birlikte presbiakuzinin etkileri başlarsa ciddi sonuçlar oluşabilir.

Presbiakuzi, nosoakuzi ve sosyoakuziye bağlanan kombine işitme kayıplarının kurallarını belirlemek her zaman mümkün değildir. Mesleki işitme kayıplarının medikal ve kanuni değerlendirmesinde, gürültü nedeniyle oluşan işitme kayıplarına presbiakuzik etkilerin desibel olarak eklenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yaklaşım, bazı kısıtlı durumlara maruz kalan gruplar için yapılan laboratuar ve saha araştırmalarıyla desteklenmiştir. Gürültüyle komplike olmuş işitme kayıplarının her komponent için ayrılması prosedürleri geliştirilmektedir (25)

EPİDEMİYOLOJİ

Son 25 yıl içinde, işitme seviyelerini, kronolojik yaşı bir fonksiyonu olarak tarif etme çabaları sürmüştür. Toplanan veriler bir araya getirilmiş ve şu anda uluslararası standardın bir parçası olmuştur. Bu standart, ISO 1999 "A Caustic: Determination of Occupational Noise Exposure and Estimation of Noise Induced Hearing

Impairment"dır Şekil 3 A, kadın ve erkekler için yaşa bağlı kalıcı odyometrik frekans eşiklerini göstermektedir.



Şekil 3 Kronolojik yaş ve işitme seviyelerini gösteren epidemiolojik veriler

Veriler ISO 1999'dandır. A veri tabanı A'ya, B ise veri tabanı B'ye işaret eder

Bu bilgiler, ISO 1999 standartlarından veri tabanı A referans alınarak ve yüksek taramalı gruplar göz önüne alınarak oluşturulmuştur. Şekil 3 A, sosyoakuzi kadar, saf yaşlanma etkilerini de göstermektedir. Mesleki işitme kaybına bağlanan işitme

kayıplarının çoğu elimine edilmesine rağmen, ufak bir grup nosoakustik etki görülebilir. Şekil 3 B, ISO 1999 standartları içindeki veri tabanı B referans alınarak oluşturulmuş epidemiyolojik bilgileri göstermektedir ve “saf yaşlanmaya” etkisi, sosyoakuzi, bazı nosoakuziler ve mesleki işitme kaybına bağlanan bazı etkilerin yansıması da hesaba katılmıştır. Şekil 3’de görüldüğü gibi, yüksek frekanslardaki işitme kayıpları, 30 yaşında ölçülebilmektedir ve sistematik olarak 60’lı yaşlara doğru artmaktadır. İşitme kaybı 4 ve 6 KHz’ de görülmektedir ve erkeklerde kadınlara göre daha fazladır.

PRESBİAKUZİNİN ETYOPATOGENEZİ

Presbiakuzi hakkındaki çalışmaların içinde, günümüzde de kabul gören en önemli çalışmalardan biri, daha önce de sözü edilen, Schuknecht ve Gacek’in temporal kemik çalışmalarındaki histopatolojik bulgularıdır (19,20). Bu çalışmalarda presbiakuziyi dört kategoriye ayırmışlardır:

1. Sensöryal presbiakuzi,
2. Nöral presbiakuzi
3. Metabolik presbiakuzi (strial presbiakuzi)
4. Mekanik presbiakuzi (İç kulak iletim presbiakuzisi)

Sensöryal presbiakuzi

Bu tip presbiakuzide odyometrik incelemede bilateral, yüksek frekanslarda ani, dik bir düşüş izlenir. Başlangıç genellikle orta yaşlardadır ve yavaş bir progresyon izlenir. Patolojik bulgular kohleanın bazal dönüşünde, ilk birkaç milimetrede sınırlıdır. Saçlı ve destek hücrelerdeki kayba bağlı olarak, Corti organında yassılaşma ve atrofi izlenir. Aynı zamanda yaşlılık pigmenti olarak da bilinen lipofuscinin birikimi de söz konusudur.

Nöral presbiakuzi

Odyometrik incelemede, yüksek frekanslara doğru, derece derece, orta eğimli bir düşüş vardır. İşitme kaybıyla uyumlu olmayan önemli derecede düşük bir speech

diskriminasyon skoru da beraberdır. Pek çok vakada, diskriminasyon skoru düşüklüğü amplifikasyona da cevap vermeyen önemli bir işitme kaybı yaratır. Spiral ganglionda atrofi ve osseöz spiral lamina sinirlerinde atrofi başlıca kohleanın bazal dönüfünde oluşur, Corti organı ise intaktır.

Strial presbiakuzi (Metabolik presbiakuzi)

Strial presbiakuzi ile ilişkili işitme kaybı üçüncü dekattan başlayarak altıncı dekada doğru progressif ve yavaş ilerleyiş gösteren flat bir işitme kaybıdır. Speech diskriminasyon skorları genelde iyidir ve recruitment yoktur. Bu durum sıklıkla ailevi geçiş gösterir ve hastalar amplifikasyondan fayda görürler. Karakteristik patolojik bulgu stria vaskularisin, bazal ve apikal turnlerinde yama şeklinde veya diffüz bir atrofidir. Corti organı veya spiral ganglion tutulumu genelde gözlenmez.

Mekanik presbiakuzi (İç kulak iletim presbiakuzisi)

İç kulak iletim presbiakuzisi ve spiral ligamanın atrofisi beraberce bilateral, simetrik, açıklığı yukarı bakan, yüksek frekanslara eğimli işitme kaybına neden olur. Speech diskriminasyon skorları genellikle bozulmamıştır. İç kulak iletimi presbiakuzisine ait anatomik kanıtlar konusunda kesin görüş birliğine varılmamıştır ancak, ortaya atılan hipoteze göre fonksiyonel kayıp, basiller membranın kalınlaşmasına bağlanmıştır.

Muhtemel etiyolojiler

Vasküler Nedenler

Yukarıda sözü edilen histopatolojik değişikliklere ne tür etiyolojilerin yol açabileceği konusunda pek çok araştırma yapılmıştır. 1902 yılında Alexander'in presbiakuzi gösteren bir hastada yaptığı otopside, arteria auditiva internada atheroskleroz tespit etmesinden sonra, uzunca bir süre presbiakuziye atherosklerozun neden olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalarda, atherosklerozla presbiakuzi arasında direkt ilişkiyi gösterecek yeterli sayıda veriye ulaşamadı. Bu teoriyi destekleyen

araştırmacıların yola çıktığı nokta, yüksek frekanslardaki işitme kayıplarıyla serebral atherosklerozun beraberliğini gösteren çalışmaların varlığıdır. Ancak her ikisi de birbirinden bağımsız fakat yaşlılıkla ilgili antiteler olarak da değerlendirilebilir (26). Renal damarların ve iç kulak damarlarının atherosklerotik hastalığı da yaşla ilgili olabilir. Johnson ve Hawkins insan kohlear damarlanmasını, fetus ve yeni doğandan erişkin yaşına kadar incelediler ve yaşamın ilk dekadında, bazal zincirdeki radial arterler ve spiral arterlerin erişkindeki boyutuna ulaştığını saptadılar (27). Yaşlanmayla birlikte spiral ligament kapiller ve arteriollerinde devaskülarizasyon oluşmaktaydı. Araştırmacılar aynı zamanda, iç kulak damarlarına analog bir dejenerasyonu retinada da saptadılar. Bu dokulardaki vasküler kanallar kemiksi dokularla tıkanmaktaydı ki bu durum yaşlanmaya bağlı jeneralize bir durumu düşündürmüştür. Vasküler kanalların tıkanmasının, presbiakuzinin muhtemel sebeplerinden olabileceği sonucuna böylece varılabilmektedir.

Diabetik presbiakuzi

Diabetik anjiopatinin spesifik bir antite olduğu düşünülmektedir. Bu bozuklukta, arteriollerin intimal endotelyumunda, kapillerlerde ve venüllerde dissemine bir proliferasyon ve hipertrofi oluşur; sonuçta lümende tıkanma ortaya çıkar. Aynı zamanda vasküler duvarda, lipit ve diğer maddelerin presipitasyonu gözlenir. Ek olarak, diabetik hastalarda atheroskleroz da sık rastlanan ve mevcut durumu ağırlaştıran bir etkidir. Ancak klinik, odyolojik ve patolojik çalışmalar diyabet ve presbiakuzi arasındaki korelasyonda çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Diabetik hastalarda işitme kaybına ait verilerin çeşitliliği muhtemelen daha önceki çalışmaların dizaynlarının iyi yapılmamasından kaynaklanmaktadır. Kontrollü çalışmalarda, diabetes mellitus ve işitme kaybı arasında belirgin korelasyon saptanamamıştır (26).

Gürültü

Gürültünün presbiakuzinin önemli sebeplerinden biri olduğu

düşünülmektedir. Ancak bazı araştırmacılar, gürültüye maruziyetin her yaş grubunda işitme kaybına neden olabileceğini, bunun gerçek bir presbiakuzi olmadığını ifade etmektedirler.

Gürültünün neden olduğu işitme kaybı, mekanik hasar, metabolik tükenme veya vasküler değişikliklerin sonucunda oluşabilir. Kohleadaki mekanik hasar, yüksek şiddette sese çok kısa sürede maruz kalma sonucunda oluşur. Corti organının bazal membrandan ayrılması söz konusu olabilir. Metabolik tükenme intrasellüler ultrastrüktürün, aşırı stimüle edilmiş sensöryal hücrelerdeki enzim ve metabolitleri tüketmesine bağlı olarak değişmesiyle oluşur. Gürültünün, iç kulakta iskemik değişikliklere neden olduğu kesinleşmiştir. Basal membran altındaki kapillerlerin spazmodik değişikliklere uğradığı histolojik olarak gösterilmiştir. Ek olarak, endotelyal hücrelerdeki ödem spiral ligament ve stria vaskülerise kan akımını azaltır. Azalmış kan akımına sekonder, eritrositlerin agregasyonu da artarak kan viskozitesini olumsuz etkiler.

Metabolik Etiyolojiler

Son yıllarda serbest radikal olarak da bilinen reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) biyolojik sistemlere etkileri araştırmacıların dikkatini çekmektedir. ROM, normal hücre fonksiyonunu yerine getiren pek çok biyokimyasal reaksiyonda önemli roller almaktadır. Artan kanıtlar göstermektedir ki ROM, inflamatuvar yanıt, iskemik hasar, kimyasal ajan ve ilaçların intrasellüler metabolizma sonucunda oluşturduğu hasarlarda da önemli roller almaktadır. ROM, iskemi sırasında ve kısmen reperfüzyon fazında ve uzamış hipoperfüzyonda ortaya çıkan doku hasarında özellikle önemlidir. ROM'un in vivo primer kaynağı oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondrial elektron transport sistemi gibi görünmektedir. ROM' un diğer kaynakları xantine oksidaz tarafından katalizlenen pürin katabolizması, prostaglandin biyosentezi, fagosit infiltrasyonu, iyonize radyasyon ve yaşlanmadır. Hücre içindeki pek çok komponent ROM tarafından etkilenebilmektedir.

ROM yaşlanmada olduğu gibi, uzamış rölatif hipoperfüzyon sonucunda da

oluşmaktadır. Gösterilmiştir ki yaşlılarda genel sistemik dolaşımında (2, 3, 4, 5) ve özelde de iç kulak dolaşımında (6, 7) belirgin kan akımı azalması bulunmaktadır. Azalmış kan akımının uzamış periyodu doku hasarlanmasına neden olan ROM oluşumuna yol açar. ROM, delesyonun da içinde bulunduğu mitokondrial DNA hasarına neden olur ve bu durum hücre ve doku disfonksiyonu ve ölümü ile sonuçlanabilir (8). Sayılan bu olaylar, yaşlanmanın membran hipotezini ifade eder.

Mitokondrial DNA genomu 16,569 baz çifti (bp) içeren sirküler yapıda bir proteindir. Mitokondri, hücrel enerji metabolizmasının % 90'ından fazlasından sorumludur ve enerji metabolizmasının belli başlı yan ürünü ROM'dur. ROM mitokondrial DNA (mt DNA) genomuna yapısal olarak zarar veren bir ajandır. Sonuçta mt DNA'da mutasyonlar ve delesyonlar ortaya çıkar. İskemi, yaşlanma ve hatta presbiakuzide ortak olan spesifik delesyon 4977 bp segmentini ilgilendiren delesyondur (8). 4977-bp delesyonu, mitokondrinin enerji üretim yeteneğini azaltır. Sonuçta mitokondrial membran potansiyelleri (mitokondrial fonksiyonun bir ölçütüdür) ve enerji azalır. Ek olarak oksidatif fosforilasyonun düşüşü de belirlenmiştir. Delesyonlar belli eşik değere ulaştıktan sonra hücre biyoenerjik olarak defektli hale gelir (8).

Besinlerle alınan bazı bileşiklerin mitokondrial fonksiyonları arttırdığı ve hatta yaşa bağlı bazı prosesleri geriletmediği saptanmıştır (8, 28). Seidman' ın 2000 yılında yayınladığı prospektif, randomize bir çalışmada, bir grup rata, %30 kalori kısıtlaması yapılmış, diğer bir gruba da antioksidan maddeler olan C vitamini, E vitamini ve melatonin oral yoldan verilmiştir. Bu gruplar, kontrol gruplarıyla kıyaslanmış ve sonuçta kalori kısıtlaması yapılan grupta ratların BİUP eşiklerinin, kontrol grubundan belirgin olarak daha iyi olduğu ve en az mt DNA delesyonu gösterdiği, antioksidan tedavi alan grubun da kontrol grubu ve kalori kısıtlaması uygulanan grup arasında olduğu saptanmıştır (28).

Erişkin yaş grubunda başlayan ve eksternal anomalilerin gözlenmediği genetik sensorinöral işitme kayıplarının tanısını koymak oldukça zordur fakat, mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda tanı, primer olarak anamneze ve karakteristik odyometrik konfigürasyona bağlıdır. İşitme kaybı tipik olarak havuz şeklinde bir eğridir ve diskriminasyon skorları iyidir. Rekrutment ise yoktur. Yıllar içinde eğri, dik bir düşüş gösterir. Patolojik olarak en belirgin özellik Schuknecht' in stria atrofi kategorisine benzer şekilde stria vasküleriste atrofidir (26).

PRESBİAKUZİDE KLİNİK BULGULAR:

Presbiakuzili hastanın fizik muayene bulguları çok fazla bir özellik göstermez. Yaşlılığa bağlı olarak, dış ve orta kulakta bazı değişiklikler görülür. Kulak kepçesi derisi ve kulak kepçesi kıkırdakları atrofiktir. Dış kulak yolu derisi de atrofik ve kurudur. Kıllar fazlalaşmıştır. Kulak zarı atrofiktir ve çevresinde geronotoxon denen ve kolesterinden oluşan bir halka vardır. Orta kulakta kemikçiklerin eklemlerinde fibröz doku veya kıkırdak yerleşir.

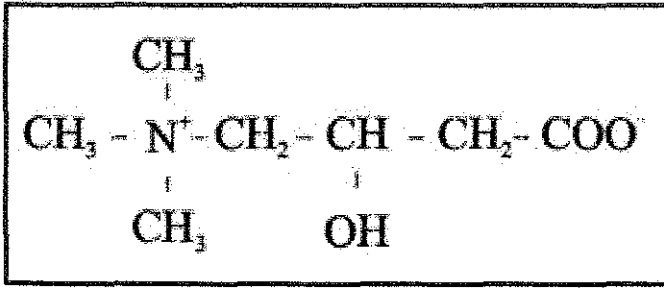
İşitme muayenesinde sensorinöral tipte bir işitme kaybı saptanır. Bu, bilateral ve simetriktir. Kayıp, pes tonlardan başlayarak tiz tonlara doğru giderek artar. İşitme kaybıyla beraber % 50 vakada kulakta uğultuya da rastlanabilir.

CARNİTİNE

METABOLİZMA, FONKSİYON VE KLİNİK UYGULAMALARI

TARİHÇE

Carnitine (3-hydroxy, 4N-trimethylaminobutyricacid) ilk olarak 1905 yılında sığır kasında izole edildi (31,32). Kimyasal yapısı 1927'de ortaya kondu (Şekil 4). 1959 yılında Fritz, carnitinin karaciğer ve kalp kasında, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırdığını gösterdi (31). 1965 yılında, epididim ve spermde yüksek carnitine konsantrasyonu olduğu tespit edildi. 1966'da "carnitine palmitoyl transferaz" enziminin, mitokondri membranında lokalize olduğu saptandı. 1971 yılında lysinin, carnitine prekürsörü olduğu gösterildi. 1977 yılında carnitine palmitoyl transferaz I' in (CPT I) malonyl CoA tarafından inhibe edildiği gösterildi. 1987'de CPT I' in mitokondri dışı membranında lokalize olduğu saptandı (33).



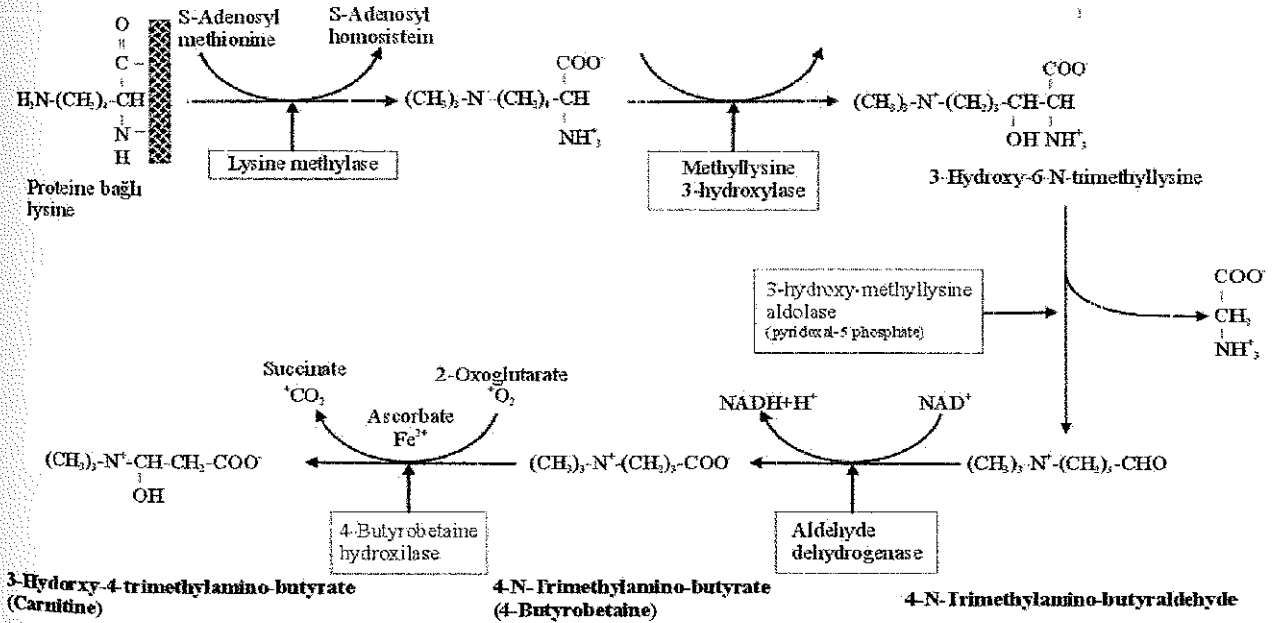
Sekil 4

CARNİTİNE KAYNAKLARI VE ABSORPSİYONU

İnsanın ihtiyacı olan carnitine diyetle alınır veya vücutta endojen olarak sentezlenir. Bitkisel gıdaların carnitine içeriği düşükken, hayvansal gıdalarda (et, kümes hayvanları, balık ve mandıra ürünleri) yüksektir. Sağlıklı vejeteryan yetişkinlerde, endojen biyosentez normal metabolik carnitine ihtiyacını karşılar (34). Gıdalardaki carnitine, serbest

carnitindir ve esterifiye formu (kısa ve uzun zincirli açıl carnitine) düşüktür. Diyetteki carnitine suda eriyen vitaminlerle kolay ve tamamen absorbe edilir. Angelini ve arkadaşları günde minimum 8-11 mg carnitinin oral alımının gerekli olduğunu gösterdiler. Absorbe edilen carnitine miktarı karaciğerde, carnitine sentezini modifiye edebilir (31). Hamilton ve ark in vitro olarak insan ince barsak mukozasında carnitinin iki mekanizma ile absorbe olduğunu gösterdiler: aktif transport ($<1000\mu\text{M}$) ve pasif diffüzyon ($>1000\mu\text{M}$). Anatomik olarak carnitine transportu, duodenum ve jejunumda gösterilmiş ancak ileumda saptanmamıştır (36). Carnitinin aktif transportu enerji ve Na bağımlıdır ve D-carnitine ve L-asetilcarnitine tarafından inhibe edilir. Carnitinin pasif diffüzyonu yalnız ince barsakta değil kolonda da mevcuttur. Absorbe olan carnitine, portal kan ile karaciğere taşınır ve sonuçta sistemik sirkülasyona salınır (32).

CARNİTİNE SENTEZİ



Şekil5: Carnitine biyosentez basamakları

Carnitine yüksek memelilerde esansiyel, intrasellüler bir bileşiktir. Carnitine esansiyel aminoasitler olan l-lysine ve l-methioninden sentezlenir. Carnitinin amino grubu lysin epsilon amino grubundan, metil grupları ise l-methioninden derivedir (Şekil 5).

Carnitinin tüm sentez basamakları insanda karaciğer, beyin ve böbrekte, ratlarda ise karaciğer ve testiste mevcuttur. Carnitine biyosentezinde Fe, askorbik asit, pridoksin ve niasin kofaktör olarak gereklidir (32, 33, 34, 35) Diğer dokular, aktif transport mekanizmasıyla kandan bu bileşiği almak durumundadırlar. Son çalışmalarda gösterilmiştir ki böbrek ve diğer dokularda carnitine alınımı Na bağımlıdır. Ekstraselüler/ intrasellüler Na gradientine bağlı olarak Na ile kotransportu gösterilmiştir. Karaciğer ve epididimde carnitine uptake ve salınımını hormonlar regüle eder. Rat karaciğerinde carnitine uptake'ini glukagon regüle ederken, epididimlerde bu rolü testosteron üstlenir (33) Hemen tüm vücut depoları, (% 98) iskelet ve kalp kasında toplanmıştır. Karaciğer % 1-6 ve ekstraselüler sıvı % 0-6 oranında carnitine içerir (34)

CARNİTİNİN ATILIMI

Carnitine esasen idrarla atılır. Rat ve fare deneylerinde L-carnitine oral yolla verilmiş ve idrarda carnitine metabolitlerinin (trimethylamine, trimethylamine N-oxide ve γ -butyrobetaine) arttığı gösterilmiştir. Normal plazma carnitine konsantrasyonlarında glomerülden filtre olan carnitinin % 90'dan fazlası proksimal tübülde reabsorbe edilir ve sirkülasyona salınır. Plazma carnitine konsantrasyonu arttığı zaman carnitinin renal reabsorpsiyonu azalır. Hem serbest carnitine hem de kısa zincirli açıl-carnitine glomerüler filtratla tübüler lümene verilir ve buradan reabsorbe edilir. Normalde idrardaki major açıl-carnitine asetilcarnitindir ve idrardaki asetilcarnitine/serbest carnitine oranı plazmadakinden yüksektir. Çünkü serbest carnitinin renal tübüler reabsorpsiyonu açıl-carnitinden daha fazladır (32,37)

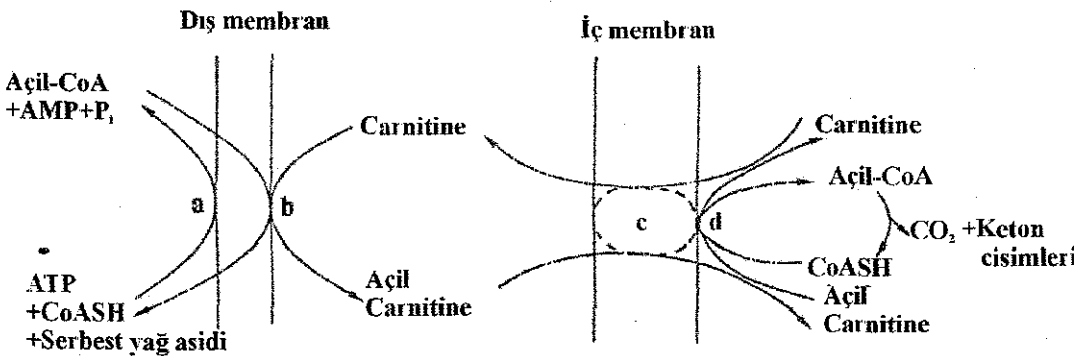
CARNİTİNİN FONKSİYONLARI

L-carnitine, bir fizyolojik izomer olarak, non-toksik bir maddedir ve LD₅₀ değeri yaklaşık olarak aminoasitlerle eşdeğerdir. Uzun zincirli açillerle, carnitine esterleri çok

daha toksiktir; örneğin palmitoylcarnitine serbest carnitineden yaklaşık 23 kez daha toksiktir (31)

Carnitine ,karaciğer, iskelet ve kalp kasında yağ asidi oksidasyonunu stimüle eder. Carnitine uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrial matrikse transportunda ve intramitokondrial açıl-CoA/ CoA düzenlenmesinde rol oynar. Carnitine uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrial oksidasyonu için zaruridir çünkü, carnitine mitokondrial membranda uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrial transportunu aktive eder. Uzun zincirli yağ asitlerinin transport ve aktivasyonu dört ardışık reaksiyon içerir:

1. Açıl CoA sentetaz sitozolde ATP ve Co-A ile uzun zincirli yağ asidi reaksiyonunu katalizler ve uzun zincirli yağ açıl-CoA, AMP ve pyrofosfat oluşur.
- 2 Mitokondri dış membranı sitozolik yüzeyindeki CPT I (Carnitine-palmitoyltransferaz I) carnitine ile uzun zincirli yağ açıl CoA reaksiyonunu katalizler ve uzun zincirli yağ açıl carnitine ve CoA oluşur.
- 3 Carnitine-açilcarnitine translokazın etkisi uzun zincirli yağ-açil carnitini iç mitokondrial membrandan mitokondrial matrikse transporte ederek mitokondrial matriksteki carnitine ile değişimini sağlar.
- 4 CPT II, iç mitokondrial membranın matriks yüzeyinde bulunur ve mitokondrial matrikste CoA ile uzun zincirli yağ- açil carnitinin reaksiyonunu katalizler (38, 39, 40)



Şekil 6: İç mitokondrial membrandan aktive yağ asitlerinin carnitine bağımlı

transportu

- a. Dış mitokondrial membranda Açıl CoA sentetaz
- b. Dış mitokondrial membrandaki dış Carnitine palmitoyl transferaz I
- c. İç mitokondrial membranda Carnitine/ Açıl carnitine translokaz
- d. İç mitokondrial membranda iç Carnitine palmitoyl transferaz II

Carnitinin yukarıda açıkladığımız klasik fonksiyonu yanı sıra tanımlanmış başka fonksiyonları da mevcuttur:

- Kısaltılmış zincirli β oksidasyon ürünlerini, peroksizomal açıl carnitinin katalizlediği bir reaksiyonla peroksizomdan, mitokondrinin içine göndererek oksidasyonun tamamlanmasını sağlamaya yardımcı olur(40)

- Dallanmış zincirli amino asit metabolizmasında ve sperm metabolizmasında rol alır (40,41)

- Mitojenik stimulasyona karşı, insan lenfositlerinde proliferatif yanıtı artırır (42,43)

- Polimorfonükleer kemotaksisi artırır (42,43)
- Lipidlerin neden olduğu immün süpresyonu nötralize eder (42,43)
- Clusterin, fetuin veya fibrinojen gibi agregasyon proteinlerinin neden olduğu eritrosit agregasyonunu inhibe eder (44)

- Carnitine, hücre membranını stabilize eder ve Ca transportunu artırır (37,45)
- Propionyl ve asetil carnitine endotelial hücrelerde sitoplazmik kalsiyum düzeyini azaltarak oksidan hasarı engeller (46)

- Carnitine süperoksit anyonunu süpürücü etkisi demonstre edilmiştir (47)
- Carnitine, xantin oksidaz aktivitesini inhibe ederek ROM sentezini azaltır.

Fenton reaksiyonuna giren Fe ile çelasyon yaparak bu reaksiyonla OH radikali üretimini inhibe eder. Lipit peroksidasyonunun son ürünleri olan malonyldialdehide (MDA) ve

konjuge dien düzeylerini azaltır (48,49)

CARNİTİNE YETMEZLİĞİ

Carnitine yetmezliği, diyetle yetersiz alıma, duraksamış carnitine biyosentezine, defektif carnitine transportuna, artmış ihtiyaca ve artmış kayba bağlı olabilir. Bütün bu mekanizmalar birbirini tetikleyebilir. Carnitine yetmezliğinde tanı, doku, idrar ve plazma carnitine konsantrasyonuna bakılarak konur. İlk carnitine yetmezliği, iskelet kasında tanımlanmış lipit depo hastalığıdır. Carnitine yetmezliğini hereditör ve akkiz olarak sınıflandırabiliriz.

Hereditör carnitine yetmezlikleri

- Myopatik carnitine yetmezliği: Otozomal resesif geçişlidir ve kas zayıflığı mevcuttur. Proksimal myopati ile seyrederek ve iskelet kasında nötral lipit depolanması vardır. Serum total carnitini normal ya da normale yakındır. Carnitinin kas içine transportunda defekt vardır. Tedavide 50 mg/kg gün L-carnitine oral olarak verilir (32).

- Sistemik carnitine yetmezliği: Otozomal resesif geçer. Progressif myopati, ensefalopati epizotları ve hiperamonemi ile karakterizedir. İskelet ve kalp kasında, karaciğer ve böbrekte lipit depolanması vardır. Kas, karaciğer ve plazma total carnitini düşüktür (32).

- Organik asidüriler: Üriner total carnitine atılımı artar. Açıl-carnitine ve serbest carnitine oranı yükselmiştir. Yüksek carnitine yükü, açıl-carnitinlerin ekskresyonunu stimüle eder (32).

Akkiz carnitine yetmezlikleri

- Yetersiz alım: Protein-kalori malnütrisyonu, pirinç ağırlıklı diyetle beslenenlerde görülür. Çünkü pirinç yeterli miktarda lizin içermez. Düşük demir alımına bağlı carnitine biyosentezindeki enzim aktivitesindeki düşüklük, dolayısıyla yetersiz

biyosentez, carnitine yetmezliğine yol açar. Sirozlu hastalarda da karaciğer yetmezliğine bağlı olarak yetersiz biyosentez görülür.

- Artan carnitine ihtiyacı: Gebelik ve laktasyonda artan carnitine ihtiyacı nedeniyle yetmezlik görülebilir.

- Artmış carnitine kaybı: Renal tübülopatiler, kronik böbrek yetmezliği aşırı carnitine kaybı ve carnitine yetmezliğiyle sonuçlanır.

- İlaça bağlı carnitine yetmezliği: Valproik asit, pivampisilin, pivmesilamin ile tedavi, total serum carnitine seviyesini düşürerek carnitine yetmezliği tablosu oluşturur (32,37)

MATERYAL VE METOD

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Deney Hayvanları Ünitesi ve Odyovestibüler Laboratuvarı işbirliğiyle gerçekleştirilen bu çalışmada, 24 aylık 20 adet Wistar rat kullanıldı. Çalışma boyunca, ratların bulunduğu ortam ısısı $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ da sabit tutularak 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsü uygulandı. Tüm hayvanlar, deney süresince standart ticari rat yemi ve musluk suyuyla beslendiler.

24 aylık 20 adet yaşlı rat, kontrol ve L-carnitine verilecek grup olarak ikiye ayrıldı, sağ ve sol kulaklar ayrı ayrı değerlendirmeye alındı:

Kontrol grubu (n=10, toplam 20 kulak)

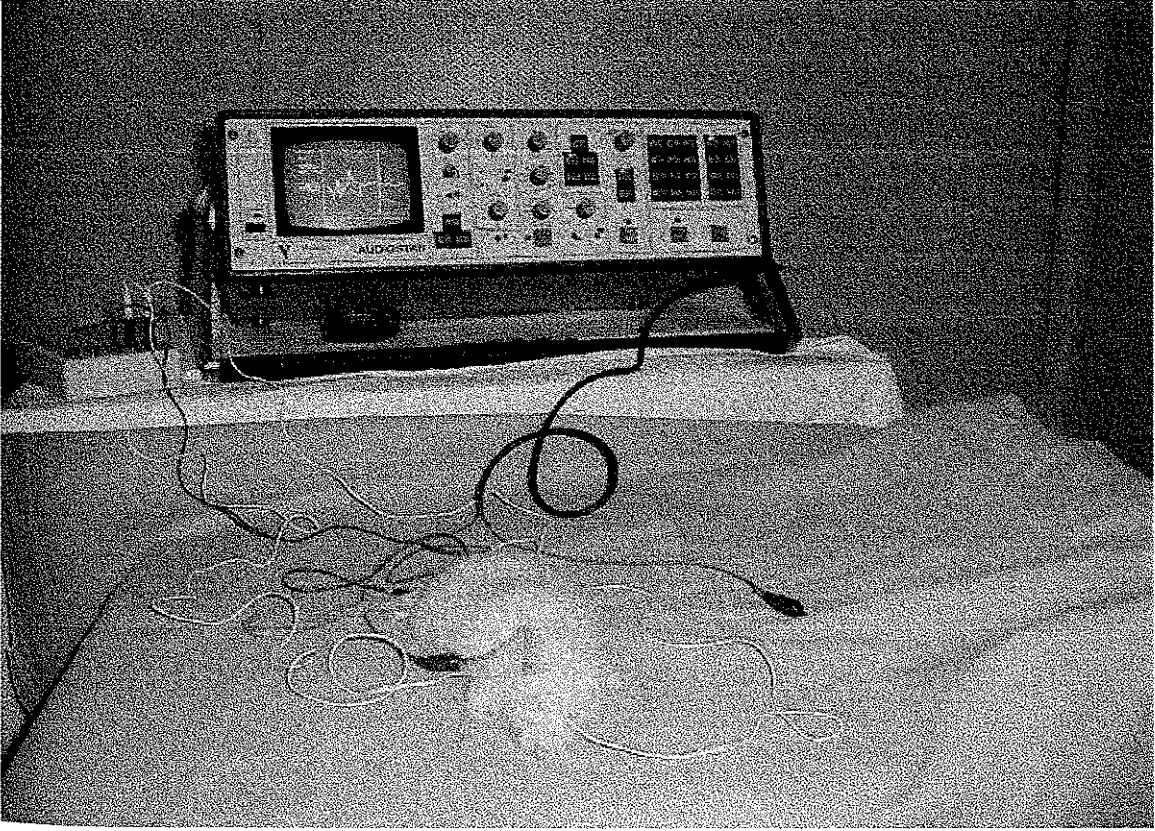
L-carnitine tedavili grup (n=10, toplam 20 kulak)

Kontrol grubundaki ratlara 30 gün süresince 1 ml distile su gavaj ile verilirken, L-carnitine tedavili gruplara 1 ml distile su içinde hazırlanmış 50 mg/kg dozda L-carnitine (Sigma, no: C-0283) aynı yolla uygulandı.

BIUP ölçümleri sırasında "Medelec Audiostar Portable Evoked Response Audiometer" kullanıldı. Erken, orta ve geç latanslı işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarının kaydına olanak sağlayan bu cihaz ile normal bir işitme testinde de kullanılan 1-10 ms' lik erken latanslı cevaplar ölçüldü.

Kayıt öncesinde, eter anestezisine alınmış 24 haftalık Wistar ratlar, sestten arındırılmış test odasına alındı, kayıt işlemi gümüş iğne elektrotlarla gerçekleştirildi. Referans elektrot vertekse , aktif kayıt elektrotu ölçülen kulağın mastoidine yerleştirildi, toprak elektrot olarak, gümüş disk elektrot ratın kuyruğuna bağlandı. Uyarım için kullanılan klik sesi, BIUP cihazına ait "intraauricular headset" (Medelec S 51013)'in dış kulak kanalına yerleştirilen özel prop ucu ile (Medelec ear tips Neonatal Part No:51019) ölçümü

yapılan kulağa verildi (Resim 1) Çalışmamızda alternating fazda klik kullanıldı. 0.1 ms sürekliliği olan bu stimulus, saniyede 10 tekrar hızı ile, işitsel sistemde aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlamak için 1024 kez verildi. Cihazın teknik özelliklerine bağlı olarak 200 Hz-3KHz band-pass filtresi kullanıldı. Yapılan çalışmalarda (29,30) ratların BİUP ölçümlerinde, BİUP eşiği olarak V Dalganın saptanabildiği en düşük klik stimülüs şiddetinin 70-90 dB üzerinde dalgalar en iyi belirlendiğinden, çalışmamızda 90 dB nHL sabit şiddeti kullanıldı. Ölçümlerin bitiminde elde edilen veriler, cihazın analiz modunda gözlenerek kaydedildi. Kayıtlarda I, III ve V. Dalga latansları ile I-III, III-V ve I-V interpeak latansları ms cinsinden değerlendirmeye alınarak test tamamlandı. Elde edilen veriler kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



Resim1 .

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi Sonuçların

değerlendirilmesinde Mann Withney U Testi ve Independent Sample t-test kullanıldı $P < 0.05$ üzeri değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

SONUÇLAR

Kontrol ve carnitine tedavisi uygulanan gruplarda I,III, V. Dalga latansları ile I-III,

III-V, I-V interpeak latanslarının ölçümleri değerlendirildi (Tablo1-2)

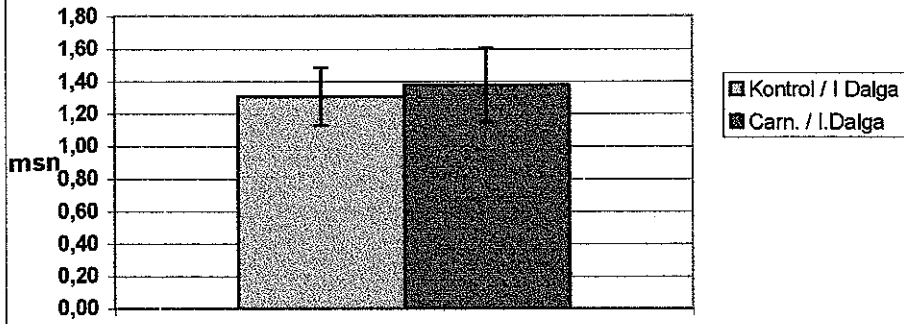
Kontrol Grubu Verileri (ms)

	I. Dalga	III. Dalga	V. Dalga	I-III IPL	III-V IPL	I-V IPL
1	1,25	3,04	4,33	1,79	1,28	3,08
2	1,21	3,12	4,49	1,91	1,36	3,28
3	1,71	3,32	4,6	1,6	1,28	2,89
4	1,75	3,47	4,68	1,71	1,21	2,92
5	1,21	3,28	5,46	2,07	2,18	4,25
6	1,09	3,47	5,42	2,38	1,95	4,33
7	1,25	3,82	5,5	2,57	1,67	4,25
8	1,25	4,21	5,42	2,96	1,21	4,17
9	1,28	3,71	5,19	2,42	1,48	3,9
10	1,25	3,94	5,07	2,69	1,13	3,82
11	1,4	4,06	5,58	2,65	1,52	4,17
12	1,17	3,75	5,82	2,57	2,07	4,64
13	1,28	3,94	6,64	2,38	2,69	5,07
14	1,32	3,9	6,64	2,57	2,73	5,31
15	1,64	4,14	6,48	2,5	2,34	4,84
16	1,21	3,75	6,09	2,57	2,34	4,92
17	1,25	4,17	5,54	2,92	1,36	4,29
18	1,25	4,1	5,78	2,85	1,67	4,53
19	1,21	3,98	5,66	2,77	1,67	4,45
20	1,21	4,02	5,62	2,81	1,6	4,41

Tablo 1: Kontrol grubu latans değerleri

Distal audituar sinir latansını gösteren I. dalga değerlerinde kontrol grubu ile carnitine tedavisi uygulanan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Şekil 7)

Şekil 7 Kontrol ve Carnitine Gruplarında I.Dalga Latanslarının Karşılaştırılması



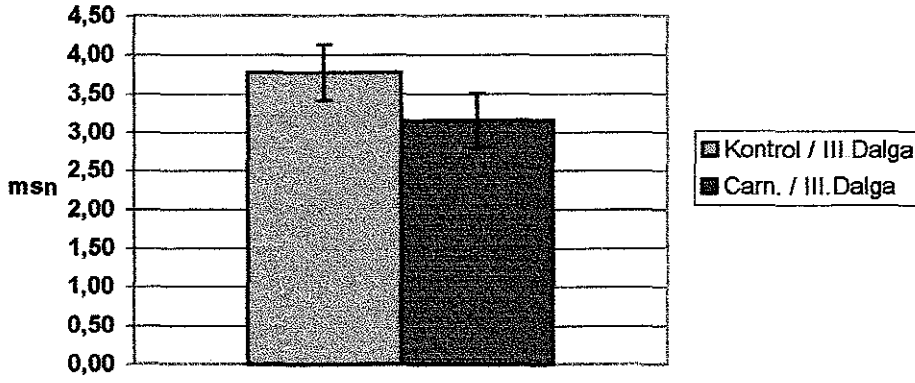
Kohlear nükleus (medulla) latansını gösteren III. Dalga değerleri kontrol grubunda $3,76 \pm 0,35$ ms, carnitine grubunda ise $3,11 \pm 0,37$ ms olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (şekil 8)

L-Carnitine Grubu verileri (ms)

	I. Dalga	III Dalga	V.Dalga	I-III IPL	III-V IPL	I-V IPL
1	1,36	2,92	5	1,56	2,07	3,63
2	1,09	2,85	4,64	1,75	1,79	3,55
3	1,32	2,92	4,17	1,6	1,25	2,85
4	1,28	2,89	4,25	1,6	1,36	2,96
5	1,56	2,57	3,35	1,79	1,13	2,92
6	1,28	3,12	4,41	1,83	1,28	3,12
7	1,25	2,92	4,25	1,67	1,32	3
8	1,17	2,89	4,1	1,71	1,21	2,92
9	1,79	3,35	4,57	1,56	1,21	2,77
10	1,6	3,28	4,53	1,67	1,25	2,92
11	1,28	3,24	4,76	1,95	1,52	3,47
12	1,28	3,35	4,84	2,07	1,48	3,55
13	1,87	3,47	5,11	1,6	1,64	3,24
14	1,83	3,51	5,11	1,67	1,6	3,28
15	1,17	3,63	5,27	2,46	1,64	4,1
16	1,32	3,63	5,27	2,3	1,64	3,94
17	1,28	2,92	4,25	1,64	1,32	2,96
18	1,21	2,73	4,17	1,52	1,44	2,96
19	1,18	2,85	4,53	1,56	1,34	2,92
20	1,39	3,92	4,57	1,78	1,47	3,22

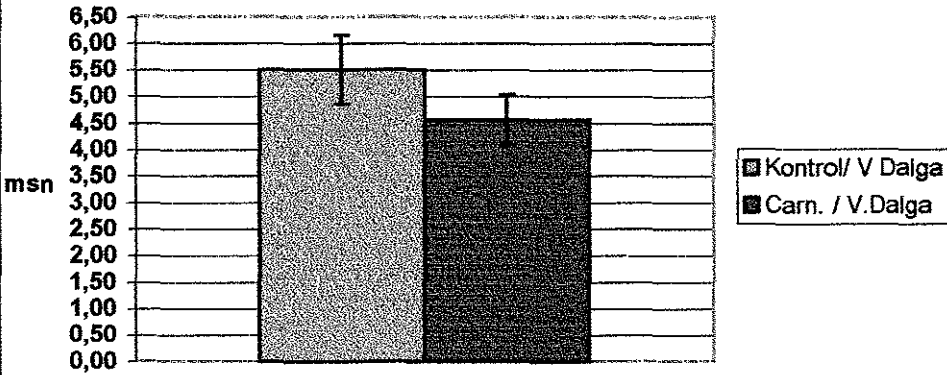
Tablo 2 Carnitine grubu latans değerleri

Şekil 8 Kontrol ve Carnitine Gruplarında III.Dalga Latanslarının Karşılaştırılması



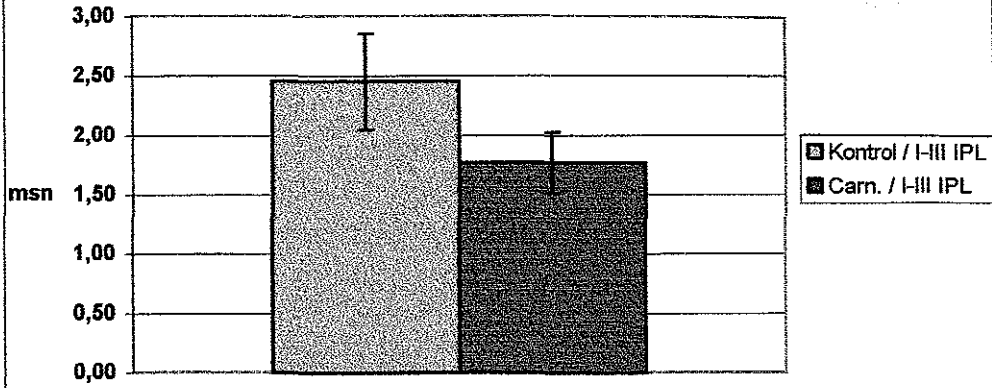
Lateral lemnisküs latansını gösteren V. Dalga değerleri kontrol grubunda $5,49 \pm 0,64$ ms ve carnitine grubunda $4,62 \pm 0,39$ ms olarak ölçülmüş ve gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 9).

Şekil 9 Kontrol ve Carnitine Gruplarında V.Dalga Latanslarının Karşılaştırılması



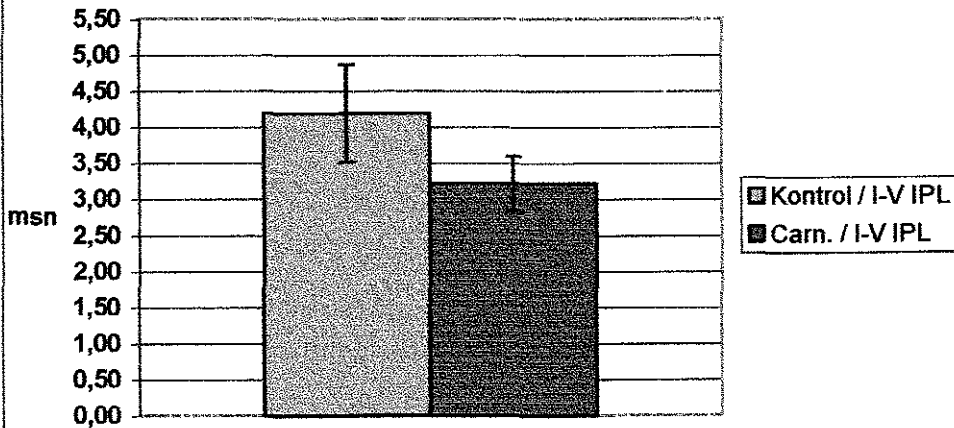
I-III İPL değerleri yönünden yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Kontrol grubu $2,45 \pm 0,41$ ms, carnitine grubu $1,77 \pm 0,26$; $p < 0,001$) (şekil 10).

Şekil 10 Kontrol ve Carnitine Gruplarında I-III IPL Karşılaştırılması



I-V IPL değerleri ise kontrol grubunda $4,13 \pm 0,75$ ms, carnitine grubunda $3,23 \pm 0,39$ ms olup gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,001$) (Şekil 11)

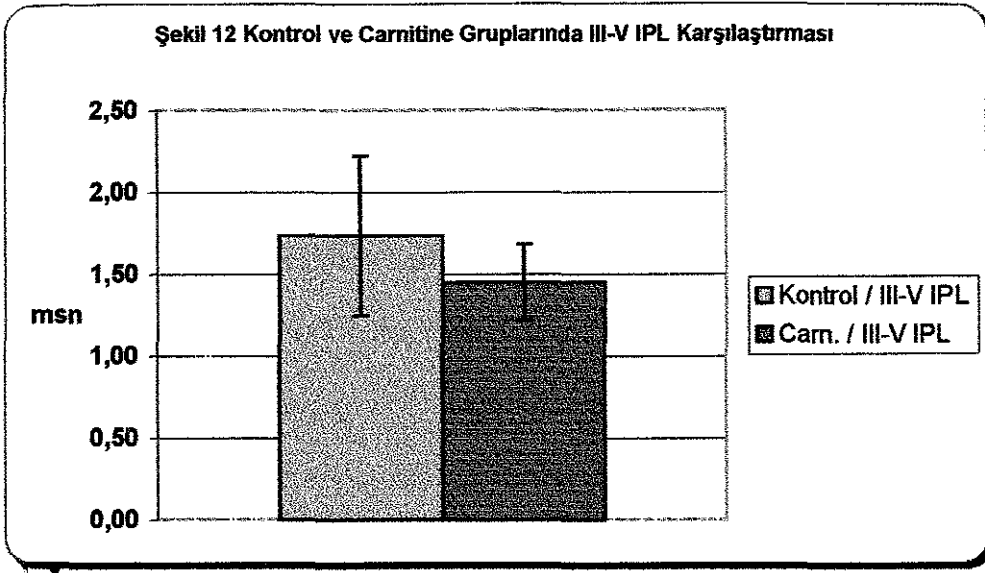
Şekil 11 Kontrol ve Carnitine Gruplarında I-V IPL



III-V IPL değerleri kontrol grubunda $1,76 \pm 0,49$, carnitine grubunda $1,45 \pm$

0,24 ms olarak saptanmış, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$)

(Şekil 12).



TARTIŞMA

Kronolojik yaşı artmasına bağlı olarak, işitmenin progressif bozulması anlamına gelen presbiakuzi, istatistiksel verilere göre, günümüzde çok yaygın bir problemidir ve gelecekte daha da önemli olacaktır. Bu hastalığın etkilerinin giderilebilmesi için, elimizdeki belki de tek olanak, işitme cihazlarıdır. Ancak özellikle recruitmentli kulaklarda, bu cihazların kullanımı çok başarılı sonuçlar vermemektedir.

Yaptığımız literatür taramalarında L-carnitinin presbiakuziye etkisini inceleyen tek bir çalışmaya rastladık (8). Seidman ve arkadaşlarının, 24 haftalık 7 rat üzerinde yaptığı bu çalışmada, 300 mg/kg, diyetle karıştırılmış asetil l-carnitini 6 hafta süreyle uyguladı, sonuçta işitme duyarlılığı ve mtDNA delesyonunda, kontrol grubuna oranla anlamlı farkların olduğunu saptadı. Aynı araştırmacının daha önce yayınladığı bir çalışmada da, 24 haftaya kadarki süreçte ratların belirgin progressif sensörinöral işitme kaybı gösterdikleri rapor edildi (50,51).

Bu verilerden yola çıkarak, önemli bir halk sağlığı problemi olan presbiakuzinin etkilerinin giderilmesi amacıyla, bu çalışmayı planladık. L-carnitin dozu, çalışmamızda, sözü edilen çalışmadan farklı olarak 50 mg/kg olarak tespit edildi. Bunun sebebi, yaptığımız literatür taramalarına göre, primer ve sekonder carnitin yetmezlikli hastalara tedavi dozu olarak 50 mg/kg'm önerilmesi idi (32). Tedavi süresi de kısaltılarak, L-carnitin dozu ve süre etkileri açısından literatüre katkı yapmak amaçlandı.

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz veriler, presbiakuzinin tedavisine yönelik yeni yöntemler açısından yüz güldürücü görünmektedir. I. dalga latansı dışında, III ve V. dalga latanslarında, I-III, I-V ve III-V IPL'de kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu (III ve V. dalga latansları ile I-III, I-V IPL için $p < 0,001$ ve III-V IPL için $p < 0,005$). I. dalga latansında değişikliğin olmaması, verilen dozun azlığı ve verilme

süresinin kısalığı ile ilişkili olabileceği gibi L-carnitinin nöral yollara etkisinin, kohleaya etkisinden daha fazla olmasına da bağlı olabilir. Bu konunun açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

Bu tezin dayandığı bakış açısı, presbiakuzinin de muhtemel bir sebebi olarak düşünülen “yaşlanmanın membran hipotezi” diğer adıyla “yaşlanmanın mitokondrial saat teorisi”dir. Yaşlanmanın membran hipotezini daha iyi anlayabilmek için bu konuyla ilgili bazı temel özellikleri tartışmak gereklidir.

Yaşlanma prosesi, DNA hasarında artış, mitokondrial fonksiyonlar ve hücre su konsantrasyonunda azalış, iyonik değişiklikler ve hücre membranlarının elastikiyetinde azalmayı da içeren pek çok biyokimyasal, moleküler ve fizyolojik değişikliği içerir. Bu faktörlere katkıda bulunan bir diğer etken de vasküler yapıda akımın ve plastisitenin azalması, permeabilitenin artmasıdır (50). Yaşa bağlı değişiklikler, oksijen ve besin sağlanmasında ve atık maddelerin eliminasyonunda azalma ile sonuçlanabilir (2, 3, 4, 5). Bu fizyolojik yetersizlik durumları, ROM oluşumunu artırır. Ek olarak, literatürde superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon gibi ROM hasarına karşı koruyucu enzimlerin de azaldığına ait kanıtlar mevcuttur (52,53). Sayılan tüm bu olaylar ROM oluşumunu artırır ve mitokondrial DNA delesyonlarını da içeren mitokondrial DNA hasarı yapar (8). Spesifik olarak bazı delesyonların yaşlanma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (insanlarda 4977 bp, ratlarda 4834 bp segmentlerindeki ortak yaşlanma delesyonu). Mitokondrial DNA delesyonu belirli bir değere ulaştınca, mitokondria biyoenerjik olarak yetersiz hale gelir. Seidman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yaşlı hayvanlarda auditor sensitivitede azalmayla birlikte mitokondrial fonksiyonların azaldığını ve mitokondrial DNA delesyonlarının arttığını saptamışlardır (51,54).

Bazı bileşiklerle mitokondrial fonksiyonun upregülasyonun sağlanabildiğine ilişkin veriler oldukça artmaktadır. Bu spesifik bileşikler, Seidman’ın önerisine

uyarak “mitokondrial metabolitler” olarak adlandırdık (8). Mitokondrial metabolitlerin, yaşlanmanın primer etkilerinden koruyucu mekanizmaları multifaktöryeldir; antioksidan etkileri, ATP üretimini arttırmaları, santral sinir sistemi reseptörlerinin etkinliğini arttırmaları ve hücre membranı stabilitesini sağlayıcı etkilerini içermektedir.

Mitokondrial fonksiyon üzerine yaşlanmanın bozucu etkileri, iç mitokondrial membranın doğal bir komponenti olan ve asetil-CoA ile asetilkolin prekürsoru olan ALCAR ile geri döndürülebilmektedir. ALCAR’ ın, yaşa bağlı olarak, mitokondrial membran fosfolipidi olan kardiolipinin azalışını ve ratların kalp mitokondrisinde fosfat taşıyıcı etkinin azalmasını geri döndürdüğü tespit edilmiştir. Daha da ötesi, mtDNA transkripsiyonunda yaşa bağlı azalmayı ALCAR, hızlı bir şekilde geri döndürebilmektedir (55). Yaşlı rat beyni ve kalbinin, azalmış RNA sentezine bağlı olarak mitokondrial transkript düzeylerinde azalma gösterdiği rapor edilmiştir (56). Ratların ALCAR ile tedavileri doza ve süreye bağlı olarak mitokondrial transkript düzeylerinde artışa yol açmıştır (56). ALCAR’ ın yaşlı beyinde mitokondrial fonksiyonlar üzerine etkisi, mitokondriye glikolitik yollarla ATP sağlamasıyla açıklanmaktadır (57).

Sağlığın kendisi de mtDNA delesyonları ile ilişkilidir. Bazı yazarlara göre, özellikle multisistem tutulumu ile seyreden mitokondrial hastalıklar, progressif sensorinöral işitme kayıplı olgular olarak değerlendirilmelidir (58,59). Anneden geçen tip II diabetes mellitus beraberinde sağlığın gözlendiği geniş pedigrilerde tRNA-leu geninde mutasyonun olduğu saptanmıştır (60). Pek çok insan çalışmasında mitokondrial DNA delesyonu ile presbiakuzi arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmalardan birinde, presbiakuzili yaşlı bireylerde ortak yaşlılık delesyonunun (4977 bp) presbiakuzisiz aynı yaş grubundaki bireylere oranla daha sık rastlanıldığı belirtilmektedir (Veda N ve ark. Unpublished data). Daha yakın tarihli bir çalışmada, 17 yaşlı presbiakuzili hastanın 14’ünde 4977 bp delesyonu saptanırken, normal işitmeli 17 kontrol hastanın 8’inde bu delesyon saptanmıştır.

Sonuç olarak, her geçen gün daha da belirgin olmaktadır ki ROM retimi yaşlanmayla artmaktadır. Eř zamanlı olarak antioksidan enzimlerde de azalma ortaya çıkmaktadır. Bu birliktelik neticesinde oksidan hasarın şiddeti artmaktadır. Sonuçta mitokondrial mutasyonlar gelişmekte ve oksidatif fosforilasyon azalarak enerji üretimi yetersiz hale gelmektedir. Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler, bu biyoenerjik yetersizlik durumunun, ALCAR gibi mitokondrial metabolitlerin yerine konmasıyla geri dndrlebileceğini göstermektedir.

ÖZET

Reaktif oksijen metabolitleri (ROM) oksidatif metabolizmanın ürünleridir ve in vivo devamlı şekilde üretilirler. Atheroskleroz, artrit, otoimmün hastalıklar, kanserler, kalp hastalıkları, serebrovasküler patolojiler ve yaşlanmanın da içinde bulunduğu 100' den fazla klinik antite ROM ile ilişkilendirilmektedir. ROM oldukça reaktif maddelerdir ve ciddi hücresel hasar ve DNA bozukluklarına neden olur. Mitokondrial DNA'da (mtDNA) spesifik delesyonlar, yaşlanma ve presbiakuzi ile birlikte bulunabilmektedir. Bu delesyonlar ROM' a kronik maruziyet sonrasında gelişir. Yeterli miktarda mtDNA ortaya çıktığında hücre, biyoenerjik olarak inaktif hale gelir. Bu mekanizma, "yaşlanmanın mitokondrial saat teorisi" diğer adıyla "yaşlanmanın membran hipotezi"nin temelini oluşturur. Bazı besinsel bileşiklerin mitokondrial fonksiyonları arttırdığı ve yaşlanmaya bağlı pek çok prosesi geri döndürdüğü saptanmıştır (1). Bu çalışmada da endojen bir madde olan asetil l-carnitin (ALCAR) yaşlanmaya bağlı işitme kaybı olarak tarif edilen presbiakuziyi geri döndürüp döndürmediği saptanmaya çalışılmıştır.

Yaşlı hayvan modeli kullanılarak yürütülen çalışmada, ALCAR' ın Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyellerinde (BiUP) kontrol grubuna oranla belirgin iyileşme yarattığı gözlenmiştir.

Sonuçta mitokondrial metabolitlerden olan ALCAR' ın, işitme yollarında yaşa bağlı etkileri iyileştirdiği ve bu nedenle presbiakuzinin tedavisinde bir alternatif oluşturabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKÇA

1. Ballenger JJ, Snow JB, Presbycusis *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 15 Baskı, 1991 Lea & Febgier 1133-1141
2. Kimura RS, Schuknecht HF. The ultra structure of human stria vascularis *Acta Otolaryngologica* 1970;69:415-27
3. Harkins SW. Effects of age and interstimulus interval on the brain stem auditory evoked potential. *Int J Neurosci* 1981;15:107-18
4. Rosenhall U, Pederson K, Dotevall M. Effects of presbycusis and other types of hearing loss on auditory brain stem responses *Scand Audiol* 1986;15:179-85
5. Hoeffding V, Feldman ML. Changes with age in the morphology of the cochlear nerve in rats:light microscscopy. *J Comp Neurol* 1988;276:537-46
6. Axelsson A. The cochlear blood vessels in guinea pigs of different ages. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1971;72:172-81.
7. Seidman MD, Khan MJ, Dolan D, Quirc WS. Age related differences in cochlear microcirculation and auditory brain stem response *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1221-6
8. Seidman MD, Khan MJ, Uma B, Shirwany N, Quirk WS. Biologic activity of mitochondrial metabolites on aging and age-related hearing loss *Am Jour Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;21:161-67
9. Shigenga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10771-8
10. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number:implications for aging *J Neurosci* 1985;5:1222-7
11. Imperato A, Ramacci TM, Angelucci L. Asetil L-carnitine enhances

asetilcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats
Neurosci Lett 1989;107:251-5

12. Ghirardi O, Milano S, Ramacci MT, Angelucci L. Effects of asetil L-carnitine chronic treatment on discrimination models in aged rats. *Physiol Behav* 1988;44:769-73

13. Caprioli A, Ghirardi O, Ramacci MT, Angelucci L. Age-dependent deficits in radial maze performance in the rat: effect of chronic treatment with asetil L-carnitine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14:359-69

14. Önel H. Ç. Normoakustik diabetes mellituslu hastalarda beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri *Uzmanlık Tezi, Antalya* 1992

15. Lehnhardt E. Akustisch Evozierte Potantiale (Elke Verlag, Stuttgart) 1988

16. Toynbee J. On the pathology and treatment of the deafness attendant upon old age *Mon J Med Sci* 1849;1-12

17. Zwaardemaker H. Der verlust on hohen tonen mit zunehmen dem alter. Ein neues Gesetz. *Arch Ohren-nasen Kehlkopfheilkunde* 1891;32:53-56

18. Akyıldız N. : Kulak hastalıkları ve mikroşirürjisi Cilt 2:719-23

19. Schuknecht HF: Pathology of the ear *Cambridge, MA: Harvard University press*, 1974;388-403

20. Schuknecht HF, et al: Atrophy of the stria vascularis, a common cause of hearing loss *Laryngoscope* 1974;84:1777-1821,

21. Suga F, Lindsay JR: Histopathological observations of presbycusis. *Ann Otol* 1976; 85:169

22. Lowell SH, Paperella MM: Presbycusis: What's it? *Laryngoscope* 1977;87:1710-1717

23. Soucek S, Michaels L: Hearing loss in the elderly, *New York: Springer Verlag*, 1990

24. Ward WD: Effects of noise exposure on auditory sensitivity. In handbook of physiology, section 9: Reactions to environmental agents, editor Lee DHK. Bethesda, MD: American Physiological society, 1977;1-15
25. Dobie RA: Medical-Legal Evaluation of Hearing loss New York: Van Nostrand Reinhold, 1993
26. Cummings CW, Fredericson JM, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE: *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 3 Baski; Cilt 1: 314-25
27. Johnson LG, Hawkins JE: Vascular changes in the human inner ear associated with aging, *Ann Otol* 1972;81:364
28. Siedman MD: Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis, *Laryngoscope* 2000;110: 727-38
29. Stapells D.R.: "Auditory brainstem response assesment of infants and children", *Seminars in Hearing*. 1989;10:229-51
30. Fred F. T., Thierry M., Mark A. et al.: " Comparison of the Auditory-evoked brainstem response wave I to DPOAE resulting from changes to inner ear blood flow". *Laryngoscope*. 1999 Feb 109: 186-91
31. Haeckel R., Kaiser E., Oellerich M., Siliprandi N.: Carnitine: metabolism, function and clinical application. *J. Clin Chem. Clin. Biochem* 1990: 28: 291-95
32. Ianphaichitr V., Leelahagul P.: Carnitine metabolism and human carnitine deficiency *Nutrition* May/ June 1993:Vol:9 No 3,
33. Bremer J.: The role of carnitine in cell metabolism. *Molecular biology intelligence unit. Carnitine today*. Cladio De S., Giuseppe F., Landes bioscience Austin, Texas, USA. 1997, 1-37
34. Editorial :Carnitine deficiency *The Lancet* March 17 1990:Vol:335, 631-33
35. Rebouche C. J.: Ascorbic acid and carnitine biosynthesis *Am. J. Clin.*

Nutr. 1991; 54: 1147-52

36 Brass E P : Carnitine transport *L-carnitine and its role in medicine from function to therapy*. Ferrari R , Di Mauro S , Sherwood G , Academic press Ltd , New York, 1992: 21-36

37 Famularo G , Matricardi F , Nucera E , Santini G , Simone De C: Carnitine deficiency: Primary and secondary syndromes *Molecular biology intelligence unit. Carnitine today*. Simone De C , Famularo G , Landes bioscience Austin, Texas, USA 1997, 119-61

38 Bahl JJ, Bressler R *The pharmacology of carnitine*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27:257

39 Bieber LL *Carnitine*. *Annu Rev Biochem* 1988; 57:261

40 Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism *J. Clin. Chem Clin. Biochem.* 1990:Vol 28, 297-301.

41 Tanpahaichitr N. In vitro stimulation of human sperm motility by aetilcarnitine *Int J Fertil* 1977; 22: 85

42 De Simone C, Ferrari M, Lozzi A, et al. Vitamins and immunity II Influence of L-carnitine on the immun system. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982; 4: 135

43 De Simone C, Ferrari M, Meli D, et al Reversibility by L-carnitine of immunosuppression induced by an emulsion of soya bean oil, glyserol and egg lecithin *Arzneim Forsch/ Drug Res* 1982; 32: 1485

44 Fritz IB, Burdzy K. Novel action of carnitine: Inhibition of aggregation of dispersed cells elicited by clustering in vitro. *J Cell Physiol* 1989; 140: 18

45 Neumann FJ, Ott I, Gawaz M et al Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-55

46 Hülsmann WC, Dubelaar ML. Carnitine recruitment of vascular

endothelial and smooth muscle cells in imminent ischemia. *Molecular and cellular biochemistry* 1992; 116: 125-29

47 Geremia E, Santoro C, Baratta D, Scalia M and Sichel G. Antioxidant action of asetil l-carnitine: In vitro study *Med.Sci. Res.* 1988; 16: 699-700

48 Di Giacomo C, Latteri F, Fichera C, Sorrenty V et al. Effect of asetil l-carnitine on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat skeletal muscle. *Neuro Chemical Research* 1993; Vol 18, No 1: 1157-62

49 Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, Packer L. Antiradical effects in l-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: the possible role of iron chelation *Archives of biochemistry and biophysics* 1992; Vol 296, No 2 August, 394-401

50 Seidman MD, Khan MJ, Dolan D, Quirk WS. Age related differences in cochlear microcirculation and auditory brain stem response. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1121-6

51 Seidman MD, Bai U, Khan MJ, et al. Association of mitokondrial DNA deletions and cochlear pathology: a molecular biologic tool. *Laryngoscope* 1996; 106: 777-83

52 Semsei I, Szeszek F, Nagy I. in-vivo studies of the age dependent decrease of the rates of total and mRNA synthesis in the brain cortex of rats *Arch Gerontol Geriatr* 1982; 1:29-42

53 Richardson A, Butler JA, Rutherford MS, et al. Effects of age and dietary restrictions on the expression of alpha-2-microglobulin. *J Biol Chem* 1987;262: 605-13

54 Bai U, Seidman MD, Hinojosa R, Quirk WS. Mitokondrial DNA deletions associated with aging and possibly presbycusis: a human archival temporal bone study. *Am J Otol* 1997; 18: 1-5

55 Paradies G, Ruggiero FM, Petrosillo G, Gadalata MN, Quaglieriello E. Carnitine-acylcarnitine translocase activity in cardiac mitochondria from aged rats: the effect of acetyl-L-carnitine. *Mech Aging Dev* 1995; 84: 103-12

56 Gadaleta MN, Petruzella V, Daddabbo L, et al. Mitochondrial DNA transcription and translation in aged rat: effect of acetyl-L-carnitine. *Ann NY Acad Sci* 1974; 717: 150-60

57 Aureli T, Michelli A, Ricciolini R, et al. Aging brain: effect of acetyl-L-carnitine treatment on rat brain energy and phospholipid metabolism. A study by ^{31}P and NMR spectroscopy. *Brain Res* 1990; 526:108-12

58 Miyabayashi S, Hanamizu H, Endo H, et al. A new type of mitochondrial DNA deletion in patients with encephalomyopathy. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 805-12

59 Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, et al. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Natl Genet* 1992; 1:3-7

60. Maassen JA, Van Den Ouweland JM, Hart LM, Lemkes HH. Maternally inherited diabetes and deafness: a diabetic subtype associated with a mutation in mitochondrial DNA. *Hormone Met Res* 1997; 29: 50-55

BRUNNEN
FARMACIA
S. P. CRISTOFORO