

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SJÖGREN SENDROMU TEDAVİSİNDE KULLANILAN
KLOROKİN'İN İŞİTME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Yüce İSLAMOĞLU

KBB ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muharrem GERÇEKER

ANKARA

2014

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SJÖGREN SENDROMU TEDAVİSİNDE KULLANILAN
KLOROKİN'İN İŞİTME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Yüce İSLAMOĞLU

KBB ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muharrem GERÇEKER

ANKARA

2014

ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Yüce İSLAMOĞLU	Tarih: 14 / 11 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı	: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Muharrem GERÇEKER	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sjögren Sendromu Tedavisinde Kullanılan Klorokin'in İşitme Üzerine Etkisinin Araştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Muharrem GERÇEKER
A.Ü.T.F KBB Anabilim Dalı Başkanı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Metin YILMAZ
Gazi Üniv. KBB Anabilim Dalı Öğ.Üy



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç.Dr.Kürşat GÖKCAN
A.Ü.T.F KBB Anabilim Dalı Öğ.Üy.



ÖNSÖZ

Tıp fakültesi öğrencisinden dünya standartlarında bir uzman olarak yetiştirilmemi sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteklerini sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta değerli hocam, aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Muharrem Gerçeker'e; uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Tevfik Aktürk'e, Sayın Prof. Dr. Metin Akıner'e, Sayın Prof. Dr. Babür Küçük'e, Sayın Prof. Dr. Gürsel Dursun'a, Sayın Prof. Dr. İrfan Yorulmaz'a, Sayın Prof. Dr. Yücel Anadolu'ya, Sayın Prof. Dr. Cem Meço'ya, Sayın Doç. Dr. Kürşat Gökcan'a, Sayın Doç. Dr. Ozan B. Özgürsoy'a Sayın Yrd. Doç. Dr. Süha Beton'a ve Sayın Uzman Dr. Z. Çiler Tezcaner'e saygı ve şükranlarımı sunarım. Uzmanlık eğitim sürecimi beraber geçirdiğim, iyi anda kötü anda yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin yapılmasına büyük katkısı olan uzman odyolog Dr. Ahmet Tataragaşı başta olmak üzere tüm odyoloji çalışanlarına, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi bir insan ve iyi bir hekim olmam için bana hep destek olan aileme, iyi günde kötü günde hep yanımda olan bana bir tanecik evladım Hasan Ege İSLAMOĞLU'nu hediye eden eşim Candan İSLAMOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Dış Kulak	2
2.2. Orta Kulak.....	3
2.3. Kemikçikler.....	6
2.4 İç Kulak	8
2.4.1. Kemik Labirent	9
2.4.2. Membranöz Labirent.....	9
2.5. İşitme Organı Kohlea	10
2.6. İşitme Fizyolojisi.....	16
2.7. Ototoksisite	19
2.8. Klorokin Ototoksisitesi	20
2.9. Sjögren Sendromu	22
2.9.1. Tarihçe	22
2.9.2. Klinik Belirti ve Bulgular	23
2.9.3. Sjögren Sendromu ve İşitme	25
2.10. Odyometri	25
2.10.1. Saf Ses Odyometri	26
2.11. Bera(Brain Evoked Response Audiometer)	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Odyolojik Ölçümler	35
3.2. Bera	35
3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	43

6. SONUÇLAR	50
ÖZET.....	51
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

Hz	: Hertz
dB	: Desibel
ABR	: Auditory Brainstem Response
BERA	: Brain Evoked Responce Audiometry

TABLO LİSTESİ

Tablo adı	Sayfa no
Tablo 1. Ototoksik ilaçlar ve maddeler	20
Tablo 2. Amerika-Avrupa uzlaşısı grubun sınıflama kriterleri	24
Tablo 3. Primer- Sekonder Sjögren tanı kriterleri	25
Tablo 4. Grup 1 hasta tablosu	37
Tablo 5. Grup 2 hasta tablosu	38
Tablo 6. Hasta demografik özellikleri	39
Tablo 7. Tinnitus-vertigo bulguları	39
Tablo 8. Grup 1 kulak saf ses odyometri Hz'lere göre karşılaştırma	40
Tablo 9. Grup 2 kulak saf ses odyometri Hz'lere göre karşılaştırma	41
Tablo 10. Grupların sağ kulaklarına göre ABR dalgalarında uzama yüzdesi	42
Tablo 11. Grupların sol kulaklarına göre ABR dalgalarında uzama yüzdesi	42

RESİM LİSTESİ

Resim adı	Sayfa no
Resim 1. Aurikula.....	2
Resim 2. Orta kulağın dış kulak ve iç kulak ile ilişkisi Netter Anatomi Atlası	4
Resim 3. Kemikçik zincir Netter Anatomi Atlası	7
Resim 4. İç kulak.....	10
Resim 5. Salyangoz ve Kemik Kohlea	11
Resim 6. Kemik Kohlear Kivrim ve Kemik Kohlear Kanal	11
Resim 7. Kohleanın midmodiolar kesiti.....	11
Resim 8. Stibül	12
Resim 9. Vestibül	13
Resim 10. Korti Organı	14
Resim 11. Stria Vaskularis	14
Resim 12. Spiral Ganglion Hücreleri	15
Resim 13. spiral Ganglion	15
Resim 14. Nervus Kohlearis	16
Resim 15. Ses dalgalarının iç kulağa iletilmesi.....	19
Resim 16. Etkilenen bir olgunun fundus otoflöresans görüntüsü.....	21
Resim 17. Hidroksiklorokin Klorokin biyokimyasal formül	22
Resim 18. Normal ABR dalgaları	29
Resim 19. ABR’de uzamış 5’inci dalga	30
Resim 20. ABR’de uzamış 1’inci ve 3’üncü dalga	30
Resim 21. Grup 1 Saf ses odyometri sonuçları	40
Resim 22. Grup 2 saf ses odyometri sonuçları	40

1. GİRİŞ

Sjögren sendromu tükürük ve gözyaşı bezlerini tutarak, ağız ve göz kuruluşuna neden olan ve bu bezlerde fokal lenfositik infiltrasyona yol açan kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Tek başına görülebileceği gibi (primer Sjögren sendromu), başka bir otoimmün hastalık varlığında da ortaya çıkabilir (sekonder Sjögren sendromu). Genellikle 4.-5. dekatlarda görülen, prevalansı %0.5 ile %4.8 arasında olan sendromun kadın erkek oranı 9/1'dir. Göz ve tükürük bezi tutulumu dışında farklı organ tutulumu yapabildiği de bilinmektedir. Kulak tutulumunda sensörinöral işitme kaybı olduğu bildirilmişse de bu kaybın nedeni henüz bilinmemekte olup, hastalığın tedavisinde en sık tercih edilen ilaç ise hidroksiklorokindir. Hidroksiklorokin göz ve ağız kuruluşu tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. Ototoksik etkileri olduğu uzun süredir bilinmektedir ve literatürde de bunu destekler yayınlar mevcuttur.

Çalışmamızda amaç yeni tanı alan ve henüz hidroksiklorokin kullanmayan sjögren sendromlu hastalarla; hidroksiklorokin kullanan sjögren sendromlu hastaların saf ses odyometrik bulguların ve ABR sonuçların karşılaştırmak ve sonuçları değerlendirerek, hidroksiklorokin ototoksik etkisinin erken tanısında odyolojik incelemelerin yerini ortaya koyabilmektir.

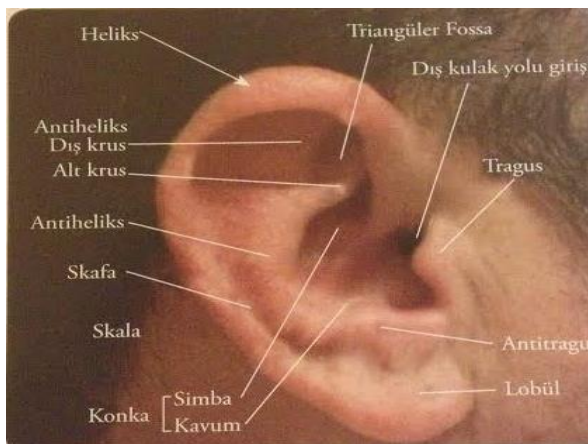
2. GENEL BİLGİLER

Kulak, aurikula (kulak kepçesi) ve dış kulak yolunu içeren dış kulak; kulak zarı, malleus, inkus, stapes, mastoid hücreler ve östaki borusunu içeren orta kulak ve vestibüler sistem ile kohleayı içeren iç kulağı ihtiva eden 3 bölümlü bir duyu organıdır (1).

2.1. Dış Kulak

Embriyoloji: Embriyolojik yaşamın üçüncü haftasında birinci ve ikinci arkuslardan his tomurcukları diye isimlendirilen 6 tomurcuk oluşur. İlk 3 tomurcuk birinci brankial arkusdan, son 3 tomurcuk ikinci brankial arkustan oluşur. Kulak kepçesi his tomurcuklarının birleşmesi ile 12'nci haftada oluşur. Erişkine benzer şekli 20'nci haftada alır ve erişkindeki çaplarına 9 yaşında erişir. Dış kulak yolu oluşumu ise, embriyolojik yaşamın sekizinci haftasında birinci farengeal cebin derinleşmesi ile başlar ve 12'nci haftada epitel doku ile dolar. Dış kulak yolunun kemikleşmesi 3 yaşında tamamlanır ve 9 yaşında erişkin şeklini alır. Brankial ektoderm ile farengeal endodermin karşı karşıya geldiği bölge kulak zarını oluşturur.

Kulak zarı üç tabakanın birleşmesinden oluşur. En dışta ektodermal epitel, ortada mezodermal fibröz doku, içte endodermal mukoza vardır. 28 haftalık embriyoda kulak zarı belli olur. (2)



Resim 1. Aurikula

Dış kulak hastalıkları Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 2013;p37

Anatomi: Kulak kepçesi (aurikula), başın iki yanında, temporomandibular eklem ile mastoid çıkıntı arasında yer alan ve sesin dış kulak yoluna yönlendirilmesini sağlayan, üzeri ince ve yağsız deri ile sıkıca kaplı olan elastik kıkırdaktan oluşan bir organdır (Resim 1).

Dış kulak yolu, kepçeden kulak zarına kadar olan uzunluğu içine alır ve iki parçadan oluşur; 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmı kemikten meydana gelir. Kemik kısım temporal kemiğin skuamöz ve timpanik parçasından meydana gelir. Dış kulak yolu arkadan öne ve superiordan inferiora doğru oblik seyreder. Erişkinde arka üst duvar 25 mm, ön alt duvar ise 30 mm uzunluğundadır. Çocuklarda kıkırdak bölüm daha uzundur. Dış kulak yolunu kaplayan deri, ciltaltı yağ dokusu olmadığı için çok incedir (3). Kanal içindeki “Santorini fissürleri” adı verilen fibröz kanallar dış kulak yolundaki enfeksiyonların veya tümöral yapıların temporomandibular eklem veya parotis bezine yayılmasına neden olabilir.

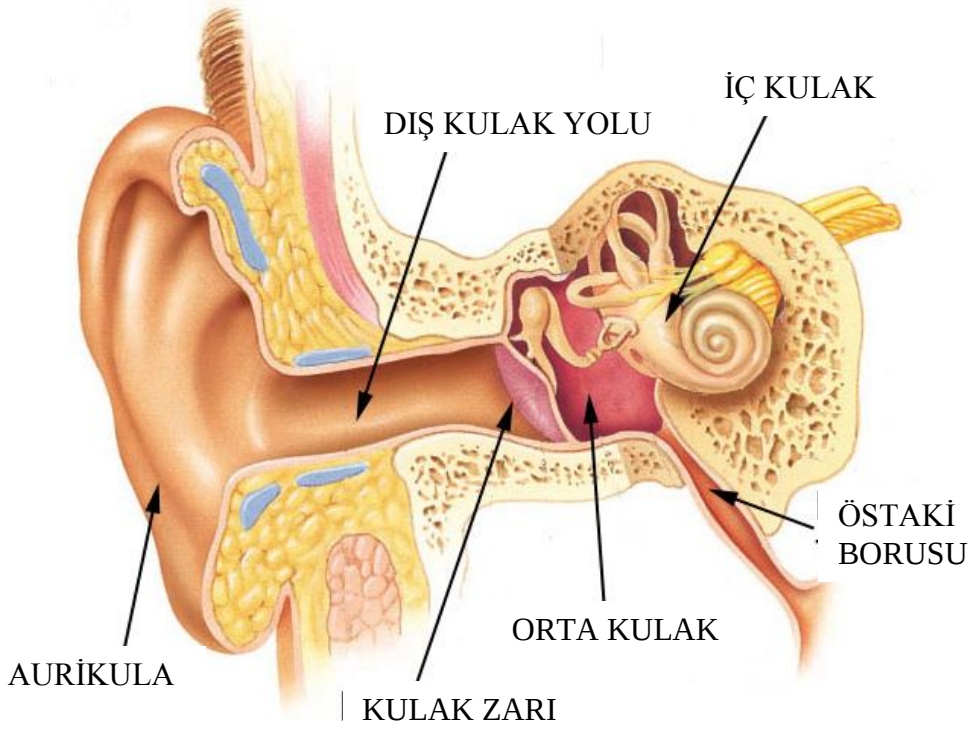
Aurikulanın ön yüz derisinin duysal inervasyonunu mandibular sinirin auriculotemporal dalı, kavum konkanın inervasyonunu ise n.facialis ile n.vagus’un duysal dalları sağlar. Lobülün duyusunu ise C2-C3’ten köken alan n.aurikularis magnus alır. Trigeminal sinirin auriculotemporal dalı dış kulak yolunun ön-üst tarafının, vagal sinirin auricular dalı ile fasiyal ve glossofarengeal sinir çiftleri alt-arka tarafının inervasyonunu sağlar.

Dış kulağın kanlanması eksternal karotid arterin superfisiyal temporal arter ile posterior aurikular arter dallarıyla sağlanır (4).

2.2. Orta Kulak

Embriyoloji: İntrauterin üçüncü haftada dışa doğru bir oluk şeklinde büyüyen birinci farengeal cep orta kulak ve östaki borusunu oluşturur. Orta kulak kemikçikleri birinci ve ikinci brankial arkusların mezoderminden gelişir. Birinci brankial arkus mezoderminden; malleusun baş ve boynu, inkusun gövde ve kısa kolu, ikinci brankial arkusun mezoderminden; manibrium mallei, inkusun uzun kolu ve stapes gelişir. Orta kulak embriyolojik gelişimini otuzuncu haftada tamamlamış olur. Antrum gelişimi yirmidördüncü haftada başlar, otuzikinci haftaya kadar devam eder. Doğumda, sadece orta kulak boşluğu ve antrum mevcuttur. Mastoid kemik ve mastoid hücreler doğumdan sonra oluşur (5).

Anatomi: Kulak zarı ile iç kulak arasında yer alan 6 duvarlı bir boşluktur (Resim 2). Östaki borusu aracılığı ile nazofarenks, aditus aracılığıyla havalı mastoid hücrelerle bağlantılıdır. Orta kulak boşluğunun hacmi yaklaşık 2 cc'dir. Topografik olarak; kulak zarı hizasında kalan mezotimpanum, kulak zarının superiorunda kalan epitimpanum ve zarın inferiorunda kalan hipotimpanum olarak 3 kısımda incelenir.



Resim 2. Orta kulağın dış kulak ve iç kulak ile ilişkisi Netter Anatomi Atlası

Dış Duvar: Orta kulağın dış bölümünü kulak zarı oluşturur. Kulak zarı yaklaşık 8mm genişliğinde, 10mm yüksekliğinde eliptik yapıda, oblik yerleşimli, dış bölümü ince dış kulak yolu epiteli, orta bölümü fibröz tabaka, iç kısmı ise orta kulak mukozası tarafından oluşturulan 0.1 mm kalınlığında yarı transparan bir zardır. Timpanik kemiğin sulcus timpanikus parçasının içine oturur. Sulcus timpanikus içinde anulus timpanikus adı verilen fibröz bir halka vardır ve 1/8'lik üst bölüm hariç timpan membranın kalan büyük bölümünü çevreler (6,7,8). Geniş olan alt bölümü gergindir ve pars tensa olarak anılır. Küçük olan üst parça ise ortada fibröz tabaka içermediğinden daha gevşektir ve pars flaksida olarak adlandırılır. Zarın tamamı 80 mm² iken titreşen bölümü yaklaşık 55 mm²'dir. Zardaki en belirgin bölge manubrium mallei'dir. Manubrium superiordan inferiora doğru seyreder ve zarın yaklaşık orta

noktasında sonlanır. Sonlandığı bu noktaya umbo adı verilir. Zardaki lezyonları tarif etmek için manubriumdan geçen hat ile umbo seviyesinde bu hatta dikey geçen ikinci bir hayali hat kullanır. Böylece kulak zarı ön-alt, ön-üst, arka-alt ve arka-üst olarak 4 kadrana ayrılır. Kulak muayenesi sırasında sağlıklı bir kulak zarında ışık kaynağının üçgen şeklinde refleksi alınmalıdır. Buna Politzer üçgeni adı verilir. Zarın oblik duruşundan dolayı bu refletin tepesi umboda, tabanı ise anulustadır. Zarın kanlanması internal maksiller arterin derin aurikular dalı ile posterior aurikular arterin stilomastoid dalından gelen küçük damarların oluşturdukları anastomoz sağlar. Timpan zarın inervasyonunu vagal sinirin aurikular dalı ile mandibular sinirin aurikulotemporal dalı sağlar (6,7,8).

Alt Duvar: Hipotimpanumun alt kısmıdır. İnternal juguler ven fossası ile komşudur. Jacobson sinirinin orta kulağa girdiği canaliculi timpanici adı verilen bir delik bulunur. Eğer juguler bulbus genişse, orta kulağa doğru çıkıntı şeklinde görülebilir.

Üst Duvar: Epiteimpanumun üst kısmıdır. Burada bulunan ve orta kafa çukurunu orta kulak boşluğundan ayıran ince kemik yapıya tegmen timpani denir.

İç Duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayırır ve çok önemli yapıları barındırır. Kohleanın bazal kıvrımının orta kulak boşluğuna doğru yaptığı kabartıya promontorium denir. Bu yapının üzerindeki oyukta, n.glossofarengusun dalı olan timpanik sinirin karotid pleksustan çıkan sempatik sinirlerle oluşturduğu timpanik pleksus bulunur. Promontoriumun arka-alt kısmında iç kulak ile orta kulak arasındaki iki bağlantı noktasından biri olan yuvarlak pencere bulunur. Arka-üst kısımda ise diğer bağlantı noktası olan oval pencere bulunur. Oval pencere nişine stapes tabanı oturur ve anuler ligaman ile sarıdır. Oval pencerenin üst kısmında fasiyal sinirin timpanik segmentinin geçtiği fallop kanalı bulunur. Bunun da üzerinde lateral semisirküler kanalın kabartısı vardır. Promontoriumun ön-üst kısmında ise tensor timpani kasının tutunduğu kohlealiform proses yer alır (6,7,8).

Ön Duvar: İnternal karotid arterin yaptığı çıkıntı nedeniyle kısmen daralmış olan ön duvar, üstte tensor timpani kasının kanalı altta ise östaki tüpünün timpanik ağzı arasında yer alır. İnternal karotid arter ile komşudur (6,7,8).

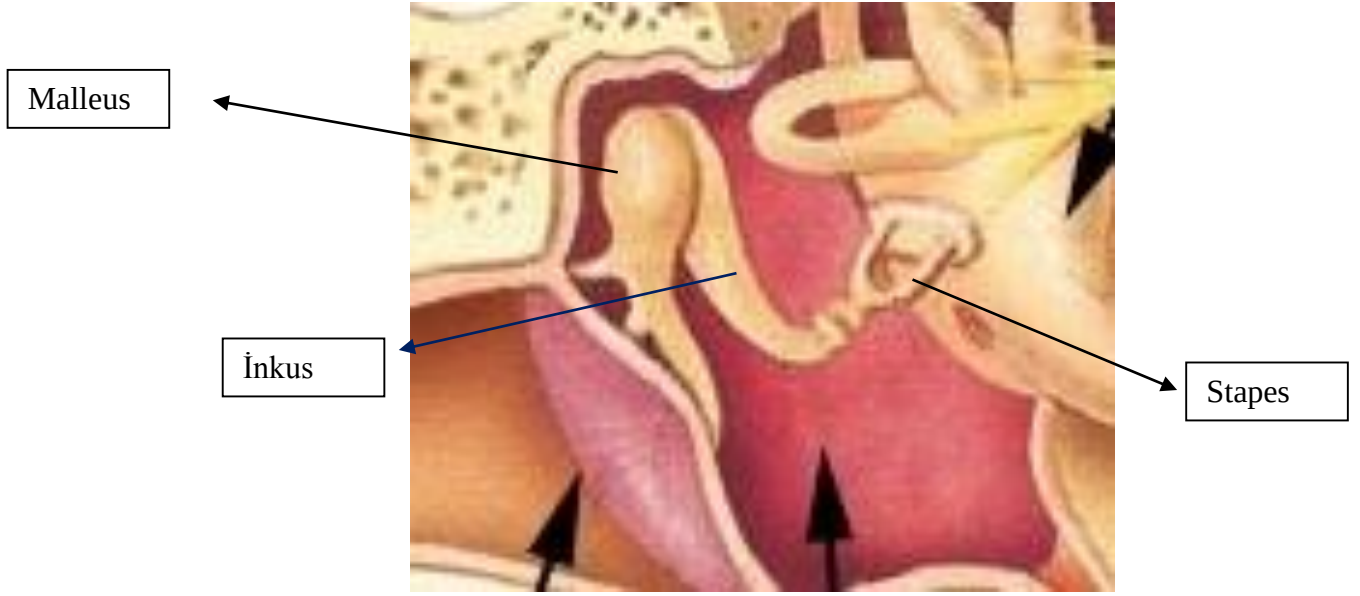
Arka Duvar: Antrum ile orta kulak boşluğunu bağlayan aditus ad antrum arka duvarın üst kısmında bulunur. Arka duvarda yer alan önemli bir yapı; stapedius kasının tendonunun tutunduğu piramidal eminensdir. Bu çıkıntının hemen altında korda timpaninin orta kulağa girdiği oluk yer alır. Lateralde korda timpani ve dış kulak yolu, üstte ise fossa incudisin sınırlarını oluşturduğu fasiyal reses de arka duvarda yer alır. Oval ve yuvarlak pencerelerin arkasında, piramidal eminensin altında fasiyal sinir kanalına doğru uzanan girintiye sinüs timpani adı verilir. (6,7,8)

2.3. Kemikçikler

Malleus: Kemikçiklerin en büyüğü ve en dışta olanıdır. Manubrium mallei, kaput mallei ve kolum mallei adı verilen üç bölümü vardır. Embriyolojik gelişimi fetal hayatın 16. haftasında başlar, 24. haftada kemikleşme tamamlanır. Tensor timpani kası malleusun boynuna yapışır ve kasıldığı zaman kulak zarını gerer (8).

İnkus: İnkusun gelişimi intrauterin 16. haftada başlar, 24. haftada tamamlanır. Kısa kol, gövde ve uzun kol olmak üzere 3 bölümü vardır. İki kol arasında yaklaşık 100 derecelik açı vardır. Uzun kolu stapes başı ile eklem yapar. Uzun kolun eklem bölgesindeki hafif kalınlaşmış bölümüne lentiküler proses adı verilir. Kısa kolu fossa incudise yerleşmiştir. (8,9)

Stapes: Ortalama 3,5 mm uzunluğunda olup vücudun en küçük kemikçikidir. Fetal gelişimi diğer kemikçiklere göre daha uzun sürede tamamlanır. Ön bacak, arka bacak ve taban olmak üzere 3 kısımda incelenir. Tabanı, anüler ligaman adı verilen fibröz yapıyla oval pencereye oturur. Arka bacağın üst kısmına stapedius kasının tendonu yapışır (Resim 3).



Resim 3. Kemikçik zincir Netter Anatomi Atlası

Orta kulak kemikçikleri kaslar ve ligamanlar yardımıyla pozisyonlarını korur ve hareket ederler. Kemikçiklere tutunan 2 adet kas vardır; bunlar tensor timpani ve stapedius kasıdır.

M. Tensor Timpani: Origosu östaki tüpünün kıkırdak bölümündedir. Östaki tüpüne paralel seyreder ve tendonu kohlealiform proses üzerinden çıkar, malleusun boyun kısmına yapışır. Kasıldığında manubrium mallei'yi mediale doğru çeker ve kulak zarını gerer. İnervasyonunu n. trigeminus sağlar.

M. Stapedius: Arka duvar içindeki piramidal çıkıntı içinde yer alır ve tendonu bu çıkıntıdan ayrılarak stapes arka bacağına yapışır. Kasıldığı zaman stapes ön tarafını çekerek iç kulağı yüksek sestten korur. İnervasyonunu n. fasiyalis sağlar.

Ligamanlardan ise anterior, süperior ve lateral ligaman malleusa, posterior ligaman inkusa tutunur.

Vasküler orta kulak mukozası, kasları ve tendonları sarar, mastoid hücrelere doğru devam eder. Bu seyri sırasında bazı katlantılar, kıvrımlar (anterior ve posterior malleal kıvrımlar) ve cepler oluşturur. Anterior ve posterior malleal kıvrımlar ile kulak zarı arasındaki ceplere Von Troeltsch poşları denir. Kulak zarının pars flaksida bölümü ile malleusun boynu arasında kalan boşluğa ise Psussak cebi adı verilir.

Orta kulağı genel olarak eksternal karotid arterin dalları olan anterior, posterior, süperior ve inferior timpanik arterler besler. Venöz drenaj ise pterigoid pleksusa veya süperior petrosal sinüse olur. Sinirsel uyarımı glossofarengeal sinirin timpanik dalı, mandibular sinirin aurikülotemporal dalı, sempatik inervasyonu ise karotid pleksus ile süperior servikal gangliondan gelen sempatik dallar sağlar (8,9).

Chorda Tympani: Dilin üçte ikilik ön kısmının tat duyusunu taşır. Aynı zamanda sublingual ve submandibular bezlere parasempatik uyarıları taşır. Fasiyal siniri petrotimpanik fissürde terk edip orta kulakta inkus uzun kolu ve manubrium mallei arasından geçer.

Östaki Borusu: Orta kulak ile nazofarenks boşluklarını bağlayan, orta kulağa yakın üçte birlik kısmı kemikten, nazofarenkse yakın üçte ikilik kısmı kıkırdaktan oluşan bir borudur. Nazofarenkse açılan ağzı alt konkanın posteriorunda ve hafif inferiorunda rosenmüller fossada bulunur. Çocuklarda 17 mm, erişkinlerde ise 35 mm uzunluğundadır. Çocukluk döneminde açısı yaklaşık 10 derece olan tüp, erişkinde 45 dereceye ulaşır. Orta kulak boşluğunun havalanmasına katkıda bulunur. Temel olarak 2 kas tarafından sarılır; tensor veli palatini ve levator veli palatini. Ancak östaki tüpünün ağzının açılmasından esas olarak tensor veli palatini kası sorumludur.

2.4 İç Kulak

Embriyoloji: İntrauterin dördüncü haftada, ektodermden gelişmeye başlar. Gelişim yaklaşık yirmidördüncü haftaya kadar devam eder. Ektodermdaki otik çukur derinleşerek daha sonra otik vezikülü oluşturacak olan bir kese halini alır. Dördüncü haftada oluşan otik vezikülden daha sonra kohlea, semisirküler kanallar ve vestibül meydana gelir. Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafını mezodermden gelişen kıkırdak yapı sarar. Bu daha sonra ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur (10).

Anatomi: Kulağın en medialdeki bölümü olan iç kulak, temporal kemiğin petröz parçasının içinde yer alır. Denge ve işitme ile ilgili özelleşmiş duyu hücrelerini barındırır. Çeşitli anatomik yollar ve boşluklar aracılığıyla orta kulak ve kafaiçi ile bağlantı halindedir. Morfolojik olarak 2 bölümde değerlendirilir:

2.4.1. Kemik Labirent

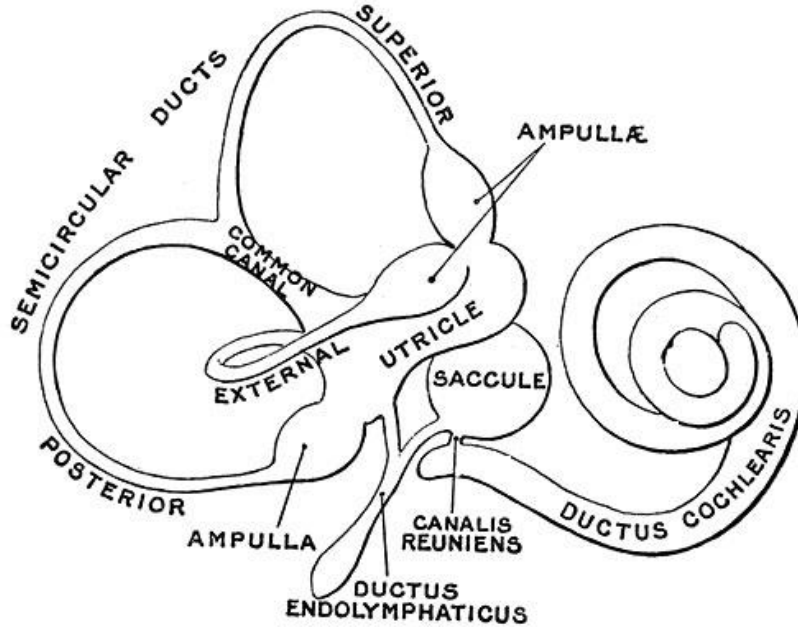
- **Kohlea:** Anatomik olarak internal karotid arterin süperiorunda yer alır. Merkezde modiolus adı verilen kemik yapı etrafında, sarmal şeklinde $2^{3/4}$ tur yapar. Kohlea için bir eksen oluşturan modiolus spiral şeklinde bir yapıdır. Bu nedenle, modiolus içindeki ince osseöz kanallara spiral kanallar denir. Bu kanallardan kohlear damarlar ve kohlear sinirin lifleri geçer. Ayrıca işitmenin birinci nöronu olan spiral ganglion da burada bulunur.
- **Osseöz semisirküler kanallar:** Süperior, horizontal ve posterior olmak üzere toplam üç adet semisirküler kanal bulunmaktadır. Bu kanalların her biri kendi arasında 90 derecelik açı olacak şekilde üç ayrı uzaysal düzlemde bulunurlar ve vestibulumu açılırlar.
- **Vestibulum:** Çapı 4 mm olan düzensiz ovoid bir boşluktur. Medial duvarındaki recessus sphericus içinde sacculus, recessus elipticus içinde ise utriculus bulunur. Lateral duvar ise yuvarlak ve oval pencereler aracılığıyla orta kulak boşluğu ile bağlantılıdır. Vestibulumun ön-alt kısmında kohlea bulunur. (8)

2.4.2. Membranöz Labirent

- **Korti organı:** Lamina bazilarisin üstünde ve ductus cochlearisin içinde yer alır. Organum spirale olarak da adlandırılır.
- **Semisirküler kanallar:** Kemik semisirküler kanalların içinde yer alan membranöz semisirküler kanalların kalınlığı kemiğe göre çok incedir. Membranöz labirent horizontal ve süperior semisirküler kanalların ön deliği ile posterior kanalın alt deliğinin civarında genişleyerek ampulla adı verilen bir bombelik yapar. Ampullanın içindeki crista ampullariste duyu epiteli bulunur ve bu bölgeden çıkan anterior, posterior ve lateral ampullar sinirler vestibüler siniri oluşturmak üzere utriküler ve saccular sinirlerle birleşirler.
- **Utrikulus:** Vestibulumun medial duvarında yer alan recessus elipticusta yer alır. İç duvarında makula adı verilen özelleşmiş bölümde denge duyusunu alan özel hücreler yer alır.
- **Sakkulus:** Vestibulum medial duvarında yer alan recessus sphericusta yer alır. Tıpkı utriculusta olduğu gibi sacculusun iç yan duvarında da makula adı verilen

bölüm ve bu bölümde yer alan, dengeyle ilgili uyarıları alan özelleşmiş duyu epiteli yer alır.

- **Endolenfatik kanal:** Aquaductus vestibuli isimli kemik kanal içinde yer alır. Utrikulosakküler duktus ile endolenfatik keseyi birbirine bağlar.



Resim 4. İç kulak

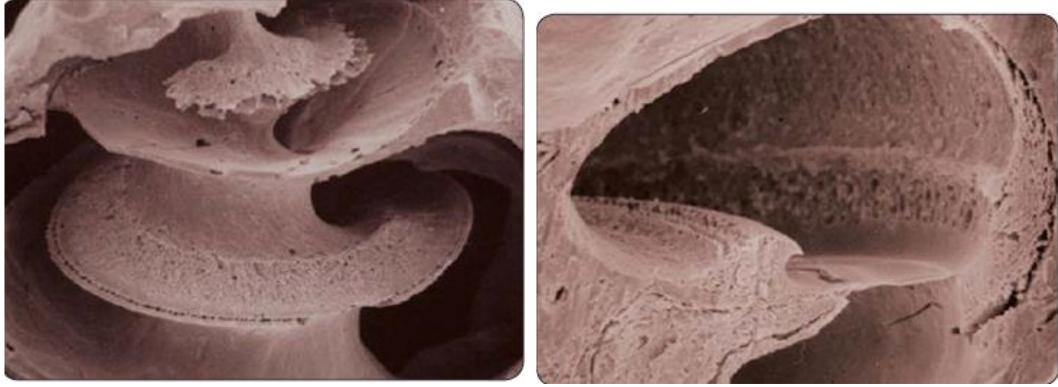
2.5. İşitme Organı Kohlea

İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen bir organdır. Ortasında koni şeklinde kemik yapıda modiolus bulunmaktadır. Modiolus etrafında ductus kohlearis sarıllı durumdadır. Yaklaşık 30mm uzunluğundadır. Ductus kohlearis modiolus çevresinde $2\frac{3}{4}$ tur yapar. Bu şekilde oluşan turlar apikal, medial ve basal tur olarak adlandırılır. Kohleanın ortasından dikey bir kesit yapılacak olur ise, modiolustan bir kemik laminanın kanalın içine uzandığı izlenir (lamina spiralis ossea). Kemik lamina kanalın yarısına kadar uzanır, bunun bittiği yerden kemiğin periostu fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalı iki tam parçaya böler. Bu fibröz tabakaya baziller membran adı verilir (8,11).



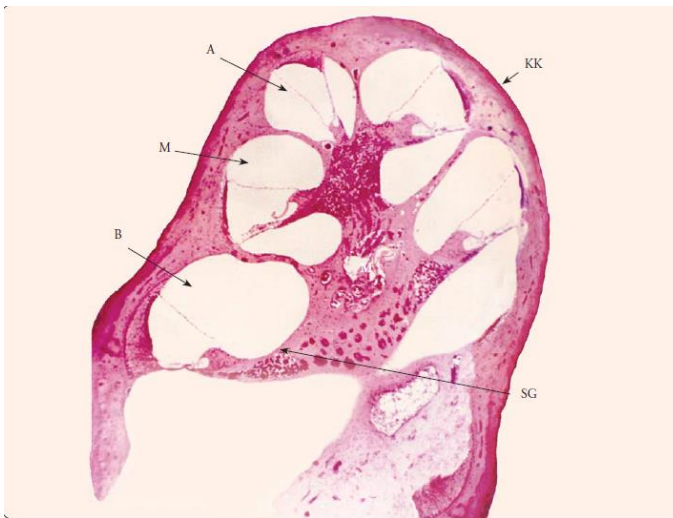
Resim 5. Salyangoz

Kemik kohlea (11)



Resim 6. Kemik Kohlear Kıvrımlar

Kemik Kohlear Kanal (11)



Resim 7. Kohleanın midmodiolar kesiti:
A:Apikal kıvrım, M:Medial Kıvrım, B:Bazal Kıvrım,
M:Modiolus, SP:Spiral Ganglion, KK:Kemik Kapsül (11)

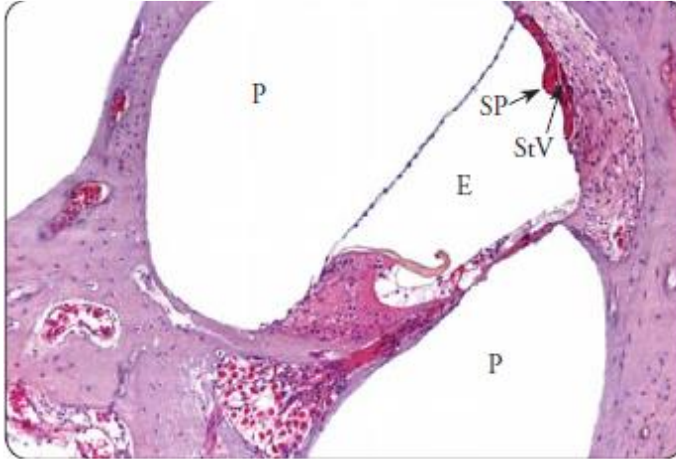
Baziller membranın üzerinde kalan bölüme scala vestibuli, altta kalan kısma scala timpani adı verilir. Apikal turda scala vestibuli ve scala timpani birbirleri ile birleşerek helikotremayı oluştururlar. Scala vestibuli ve scala timpani içerisinde perilynf adı verilen bir sıvı vardır. Scala timpani orta kulak ile yuvarlak pencere vasıtası ile, scala vestibuli ise oval pencere vasıtası ile ilişkidir.

Baziller membran karşı tarafa yapışırken bir kalınlaşma yapar buna ligamentum spiralis ossea adı verilir. Bu ligamanın üstünden ince bir zar tabakası ayrılır ve kanalın ortasına doğru inerek kemik lamina ile birleşir. Bu zara Reissner membranı adı verilir. Reissner membranı kohlea kesitlerinde üçgen şeklinde görülen ductus kohlearisi oluşturur (8,11).



Resim 8. ST: Skala Timpani, SM:Skala Media, SV:Skala Vestibuli, T:Tektoriyal Membran, B:Baziller Membran, R:Reisner Membranı, StV:Stria Vaskülaris, SG: Spiral Ganglion, SL:Spiral Ligaman, LSO:Ligamentum Spiralis Ossea, LS: Limbus Spiral (11)

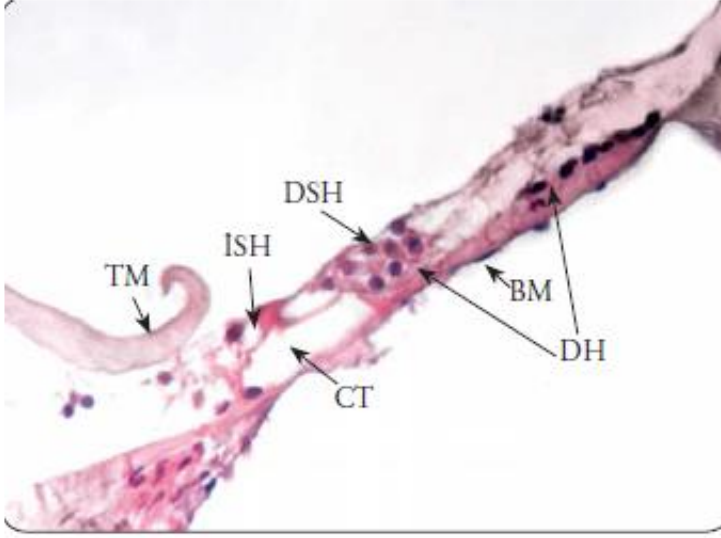
Ductus kohlearisin içinde endolenf adı verilen bir sıvı vardır. Bu sıvının içeriği perilenften tamamen farklıdır. Endolenf potasyum iyonundan zengin sodyum iyonundan fakir olmasına karşın, perilenfte sodyum iyonundan zengin potasyum iyonundan fakirdir. Endolenf ve perilenf arasında, Reissner membranı vasıtasıyla aktif transport mekanizması aracılığı ile iyon ve metabolit alışverişi mevcuttur. Endolenf ve perilenf kohleanın metabolizmasında önemlidir. Kohlear kanal aquaductus kohlea isimli kanal arka kafa çukurundaki dura yapraklarında sonlanır ve kafa içi ile bağlantılıdır (8,11).



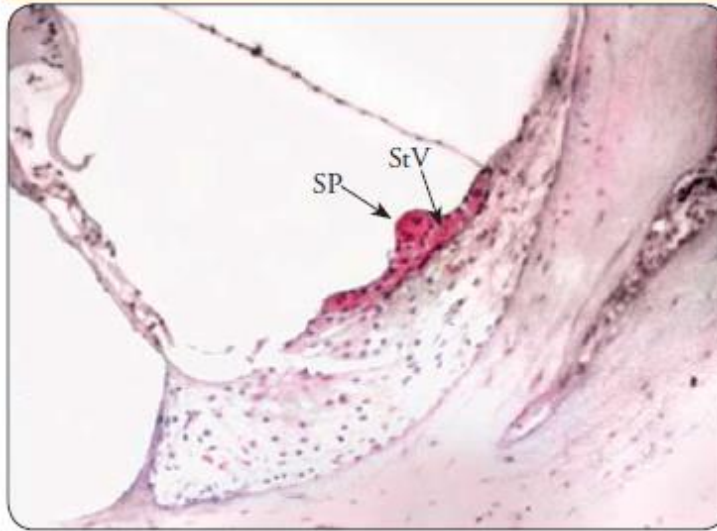
Resim 9. P:Perilenf, E:Endolenf, SP:Spiral Prominens, StV:Stria Vaskülaris (11)

Kohleada nörosensöriyel (sensöriyel) hücreler baziller membran üzerinde yerleşmiştir. Bu bölüme Korti organı adı verilir. Korti organında ses titreşimleri nörosensöriyel hücreler aracılığı ile elektrik potansiyellerine dönüştürülür.

Baziller membran üzerinde iki tip nörosensöriyel hücre bulunmaktadır. Bunlar iç saçlı hücreler ve dış saçlı hücreler olarak adlandırılır. Bu hücreler üzerlerini örten tektoriyal membran ile temastadırlar. Baziller membranın en çıkıntılı olduğu yere corti tüneli adı verilir. Bu tünelin dış kısmında dış saçlı hücreler ve iç kısmında iç saçlı hücreler bulunmaktadır (8,11).



Resim 10. Korti Organı, TM:Tektoriyal Membran, BM:Baziller Membran, İSH: İç Saçlı Hücreler, DSH:Dış Saçlı Hücreler, CT:Korti Tüneli (11)



Resim 11. StV: Stria Vaskülaris, SP: Spiral Prominens (11)

İç saçlı hücrelerin sayıları yaklaşık 5000'dir ve tek sıralıdırlar. Şiddetli uyarılara cevap verirler. Dış saçlı hücreler ise 3-4 sıralıdır. İç kulaktaki toplam saçlı hücre sayısı 16000-20000 arasındadır. Saçlı hücrelerin üzerinde kalınlaşan bir yüzey olan kütiküler plakta titrek tüyler (stereosilia) bulunmaktadır. Titrek tüyler kendi aralarında da bir düzen içerisinde sıralanmışlardır. İç saçlı hücrelerde bu düzen ductus kohlearisi paralel, dış saçlı hücrelerde ise W veya V şeklindedir. Titrek tüyler tektoriyal membran ile temastadır. Tektoriyal membran kemik spiral laminadan başlayarak dış saçlı hücrelerin üzerini örter. Jel kıvamında bir madde içerir. İç saçlı hücreler ise tektoriyal membran içine gömülü değildir. Kütiküllerin akustik enerji yolu

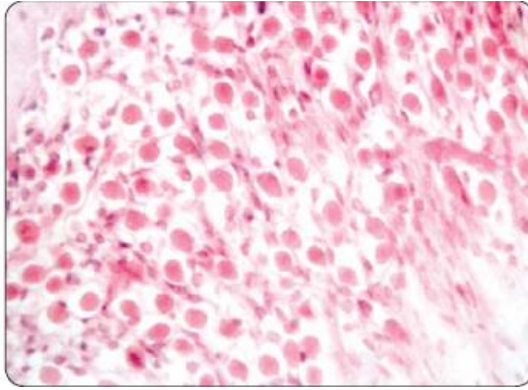
ile hareketi hücre içindeki elektrik potansiyellerini değiştirmekte ve stimülasyon oluşmaktadır. Sensörinöral hücrelerin altında destek hücreleri; dieters, cladius, henssen; bulunmaktadır (8,11).

Sensörinöral hücrelerin her birinin alt yüzünden sinir fibrilleri çıkar. Bu sinir lifleri kümeler oluşturarak, habenula perforata yolu ile kemik spiral laminaya giderler ve modiolusta bulunan işitme ganglionunda sonlanırlar. Bu gangliona spiral ganglion ismi verilir (1. nöron).

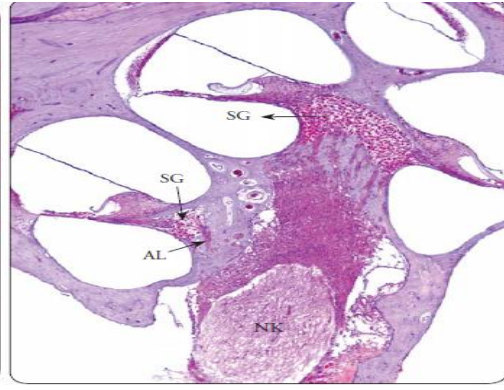
Sinir lifleri fonksiyonuna göre iki çeşittir:

- Beyine sensöriyal bilgiyi ileten afferent lifler
- Beyin sapından kohleaya giden efferent lifler

Afferent liflerin %95'i iç saçlı hücreler ile temas halindedir.

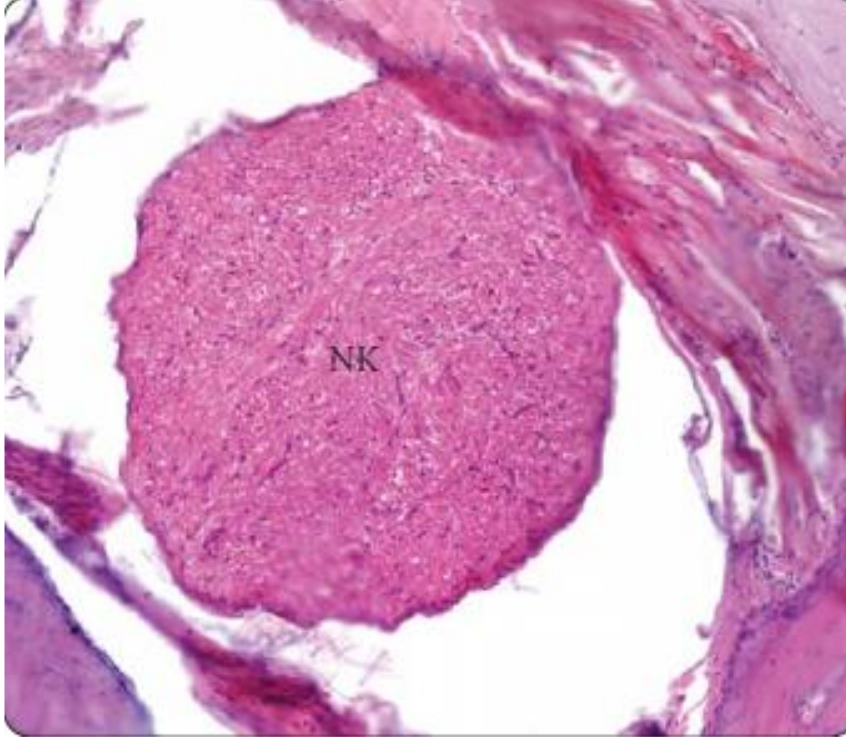


Resim 12. Spiral Ganglion Hücreleri (11)



Resim 13. SG:Spiral Ganglion, NK:Nervus Kohlearis, AL:Afferent Lifler (11)

Spiral gangliondan çıkan sinir lifleri n. kohlearisi oluşturur. N. kohlearis içindeki sinir liflerinin büyük çoğunluğu afferent fibriller taşımaktadır. N. kohlearis internal akustik kanalda n. vestibularis ile birlikte 8. kafa çifti olan n.vestibulokohlearisi oluştururlar. N. vestibulokohlearis beyin sapında ponsun alt kısmından girerek dorsal ve ventral kohlear çekirdekler ile sinaps yapar (2.nöron).



Resim 14. NK:Nervus Kohlearis (11)

Sinir uçlarının kohlear nükleuslarda kohleayı yansıtan bir düzende sonlandıkları gösterilmiştir. Kohlear nükleustan çıkan 2'ci nöronlar orta hattı çaprazlayarak karşı taraf superior olivary komplekste ve leminiscus lateralisde sonlanır. Bir grup nöron da çapraz yapmadan aynı taraf superior olivary kompleks ve leminiscus lateralisde ulaşır. Lifler leminiscus lateralisten sonra; colliculus inferior ve medial geniculat cisimde sonlanır; bu cisim ara istasyon görevindedir. Her iki colliculus inferior arasında bağlantılar vardır. Kortekse doğru seyreden lifler temporal lobda heschl gyrusunda sonlanır. Burası işitme merkezidir.

Afferent liflere ilaveten sayıları yaklaşık 1000 kadar olan efferent lifler de mevcuttur. Bunlar superior olivary komplekste başlar ve olivokohlear demeti oluşturur. Demetin büyük bir kısmı karşı taraf dış saçlı hücrelerde sonlanır. (8,12,13).

2.6. İşitme Fizyolojisi

Ses, bir kaynaktan dalgalar halinde yayılan titreşimlerin katı, sıvı ve gaz ortamlarda enerjiye dönüşmüş halidir. Ses dalgalarının hızı bulunduğu ortamın yoğunluğuyla ilişkilidir. En hızlı katı ortamlarda ilerler. Suda daha yavaş, havada ise sudakinin dörtte biri kadardır. Boşlukta yayılamaz.

Sesin temel olarak iki temel bileşeni vardır. Bunlar şiddet ve frekanstır. Saf seslerin frekansı hertz (Hz) olarak ifade edilir. Bu, saniyedeki titreşim sayısını ifade eder. Normal insan kulağı her titreşimi ses olarak algılayamaz ve 20 ile 20000 Hz frekans arasındaki sesleri işitebilecek kabiliyettedir. Ses şiddeti ise desibel (dB) olarak ifade edilir. Desibel iki ses şiddetinin birbirine oranını ifade eden logaritmik bir değerdir. Ses iletimi ve işitme fizyolojisini tam olarak anlayabilmek için impedans kavramını bilmek gerekir. Akustik impedans sesin bir ortamdan geçerken karşılaştığı dirençtir. İki ortam arasındaki impedans ne kadar birbirine yakınsa, bir ortamdan diğerine enerji aktarılması da o kadar fazladır.

Fonksiyonel bakımdan işitme organı iki bölümden oluşmaktadır:

- İletim aygıtı: dış kulak, orta kulak, iç kulak sıvıları
- Algı aygıtı: korti organı, işitme siniri ve onun santral bağlantıları

Kulak kepçesinin topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliğe uğradıktan sonra aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip burada ses halinde algılanması olayına işitme denir. İşitme sırasında kulakta üç fonksiyon olmaktadır:

1. Orta kulak ses titreşimlerini iç kulak sıvılarına iletir,
2. İç kulakta frekansların periferik analizi yapılır,
3. Mekanik enerji, iç kulaktaki silialı hücreler tarafından elektrik enerjisine dönüştürülür.

Sesin alınması ve işitmenin algılanması birkaç fazda oluşur. Atmosferde oluşan ses dalgalarının korti organına kadar iletilmesi ses enerjisi ile sağlanan mekanik bir olaydır. Korti organına ulaşan akustik enerji, nöroepitelyal hücrelerde elektrik potansiyellerine dönüşür. Sinir lifleri bu elektrik potansiyellerini daha yukarı merkezlere iletir ve kohlear çekirdeklerden temporal lobdaki işitme merkezine gelen uyarılar birleştirilerek analiz edilir.

Orta kulak kulak kepçesi ve dış kulak yolundan kulak zarına gelen ses titreşimlerini kemikcik zincir ve oval pencere aracılığıyla iç kulakta perilenfe aktarır.

Ses dalgaları kulak zarını titreştirir ve bu titreşim zara temasta olan manibrium mallei ile malleus başına iletilir. İnkus hareketlenir ve stapes ve oval pencere

vasıtasıyla iç kulak sıvılarına iletim oluşur. Bu iletim sırasında gaz ortamdan (atmosfer), sıvı ortama (perilenf) ses dalgaları iletilmiş olur. Bu sırada bir enerji kaybı oluşmaktadır. Ses dalgalarının 1/1000'i perilenfe geçebilmektedir ki işitme birimi olan dB cinsinden bu kayıp 30dB olarak hesaplanabilir. Bu enerji kaybını orta kulaktaki mekanizmalar şu şekilde telafi etmektedir:

Malleus ve inkus ses iletimi sırasında bir manivela gibi hareket ederek sesi yükseltirler. Bu artış yaklaşık 2.5dB'dir. Ancak; orta kulağın asıl sesi yükseltici etkisi timpanik membran ile stapes yüzey farkından doğmaktadır. Kulak zarının titreşen kısmı 55m^2 'dir. Stapes tabanı ise $3.2\text{-}3.5\text{ mm}^2$ 'dir. Aradaki oran farkı 17'dir yani akustik enerji kulak zarından oval pencereye yüzey farkı nedeniyle 17 kat yükselerek geçer. Bu fark nedeniyle 25dB'lik bir kazanç elde edilir. Böylece toplam işitme kazancı 27.5dB olur (12,13).

Pencerelerin Rolü

Dephasage: Kulak zarı titreştiği zaman ses titreşimleri pencerelere iki şekilde ulaşır; kemikçikler yolu ile oval pencereye ve hava yolu ile yuvarlak pencereye varır. Bu şekilde yuvarlak ve oval pencerelere ulaşan ses dalgaları arasında iletim hızının farklı olmasından dolayı faz farkı ortaya çıkar. Buna dephasage adı verilir.

Ses dalgaları, farklı fazlarda iletildiği zaman, kohlear potansiyellerin optimum seviyede olduğu tesbit edilmiştir. Halbuki, pencerelere aynı fazda ulaşan ses dalgaları, kohlear potansiyellerin minimum olmasına neden olmaktadır. Zira aynı fazlarda gönderilen ses dalgaları perilenfte aynı yönde hareket ederler ve birbirleri ile karşılaşarak etkilerini yok ederler.

Yuvarlak pencere: Ses titreşimlerinin baziller membrana ulaşabilmesi için perilenfin hareketlenmesi gereklidir. Stapes tabanının perilenfi hareketlendirmesi için ikinci bir pencereye ihtiyaç vardır. Çünkü esnek olmayan bir ortamda sıvılar sıkıştırılamaz. Yuvarlak pencere membranı stapes hareketi sırasında orta kulağa doğru bombeleşerek perilenfe hareket imkanı sağlar.



Resim 15. Ses dalgalarının iç kulağa iletilmesi

2.7. Ototoksisite

Tedavi amacıyla kullanılan birçok ilaç veya kimyasal madde; kullanım dozuna, verilme sıklığına, uygulama şekline ve hastada bu ilacın vücuttan atılımı veya metabolize edilmesini sağlayan sistemlerin bozukluklarına bağlı olarak çeşitli dokularda ve organlarda birikerek hasara yol açabilir.

İç kulak; başta gürültü, ilaç ve enfeksiyon olmak üzere birçok eksternal faktöre bağlı olarak zarar görebilir. Herhangi bir terapötik ajan veya kimyasal maddenin iç kulak yapılarında (kohleavestibüler yapılar) 8. kranial sinirde hücresel hasar ve fonksiyonel bozukluğa yol açarak tinnitus, işitme kaybı ve denge problemleri doğurmasına ototoksisite denir. Bu tablo kohleotoksisite, vestibülotoksisite, nörotoksisite ve bunların kombinasyonu şeklinde ortaya çıkabilir.

Günümüzde ototoksisite, işitme kaybı ve denge bozukluğuna yol açan önemli bir nedendir. Ototoksisitede semptomlar, yeni gelişen tedavi ajanlarının uzun klinik kullanımları sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu yeni klinik kullanımdaki ajanların da ototoksik etkilerinin olabileceği gözönünde bulundurularak, bu konuyla ilgili her türlü bilgiye ulaşmaya çalışılmalıdır.

Günümüzde, ototoksisiteye neden olduğu bilinen ajanlar ana başlıklar halinde antibiyotikler, antineoplastik ajanlar, diüretikler, antienflamatuar, şelat yapıcı ajanlar, antimalaryal ilaçlar, topikal ilaçlar şeklinde sıralanabilir (14,15,16).

Tablo 1. Ototoksik ilaçlar ve maddeler

<i>İlaç grubu/tipi</i>	<i>Ototoksik madde adı</i>
Aminoglikozid antibiyotikler	Gentamisin, Streptomisin, Tobramisin, Neomisin, Kanamisin, Ribostamisin
Aminoglikozit olmayan antibiyotikler	Vankomisin, Eritromisin
Loop diüretikler	Furosemid, Etakrinit asit, Bumetanit, Torsemid
Kemoterapötik ajanlar	Sisplatin, Karboplatin, Nitrojen mustard
Salisilatlar	Aspirin
Anti-malaryal ilaçlar	Kinin, Klorokin
Çevresel faktörler ve maddeler	Civa, Kurşun, Karbon monoksit, Alkol, Toluen, Karbon disülfid

Bazı hastalar ototoksisite için daha yüksek risk taşırlar. Riski artıran durumlar; böbrek yetmezliği, karaciğer yetersizliği, ileri yaş, ototoksisite öykü mevcudiyeti, birden fazla ototoksik ajan kullanımı, gürültüye maruz kalma, önceden sensörinöral işitme kaybına sahip olma ve kollejan vasküler hastalıklar sayılabilir (14,15,16).

2.8. Klorokin Ototoksisitesi

Kinin Güney Amerika’da And Dağları’nda bulunan kınakına ağacı kabuğunda bulunan alkaloidlerdendir. İnka dilinde aynı kelimenin iki kez ard arda kullanılması bahsedilen maddenin şifa verici özellik taşıdığını ifade eder. Kinin ismini İnka dilinde kınakına ağacı kabuğu için kullanılan quina kelimesinden almaktadır.

Klorokin malaryadan korunma ve malarya tedavisinde uzun süredir kullanılan kinin türevi bir ilaçtır. 1950’li yıllarda romatolojik hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Romatolojik hastalıklarda etki mekanizması henüz aydınlatılamamış olsa da etkin olarak kullanılan bir ilaçtır. Kinin ile kimyasal benzerliği mevcuttur ve kinin gibi ototoksik bir ilaçtır. Klorokinin literatürde bilinen,

bugüne kadar bildirilen en sık yan etkileri karın ağrısı, kramplar, cilt döküntüleri ve retinopatidir.

Hidroksiklorokin retinopatisi %0.1-%0.5 sıklığında görülmektedir. Hidroksiklorokin retinopatisi nadir olarak görülmesine rağmen, riskin ilaç kullanım süresi ve kümülatif ilaç kullanım dozu ile doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Günümüzde hidroksiklorokin kullanımına bağlı retinal toksik hasarı funduskopik değişim ve semptomatik görme kaybı gelişmeden saptayabilecek altın standart bir test mevcut değildir. Bu yüzden retinal hasarın reversible olabileceği erken evrede saptanması üzerine yoğunlaşmıştır. Fundus otoflöresans klorokin retinal toksisitesinin erken tanısında ve takibinde en önemli görüntüleme yöntemi olmuştur. İleri evrede, perifoveal benekli şekilde otoflöresans azalması görülebilir. Erken tanı için periodik göz muayenesi önerilmektedir (17).



Resim 16. Etkilenen bir olgunun fundus otoflöresans görüntüsü (17)

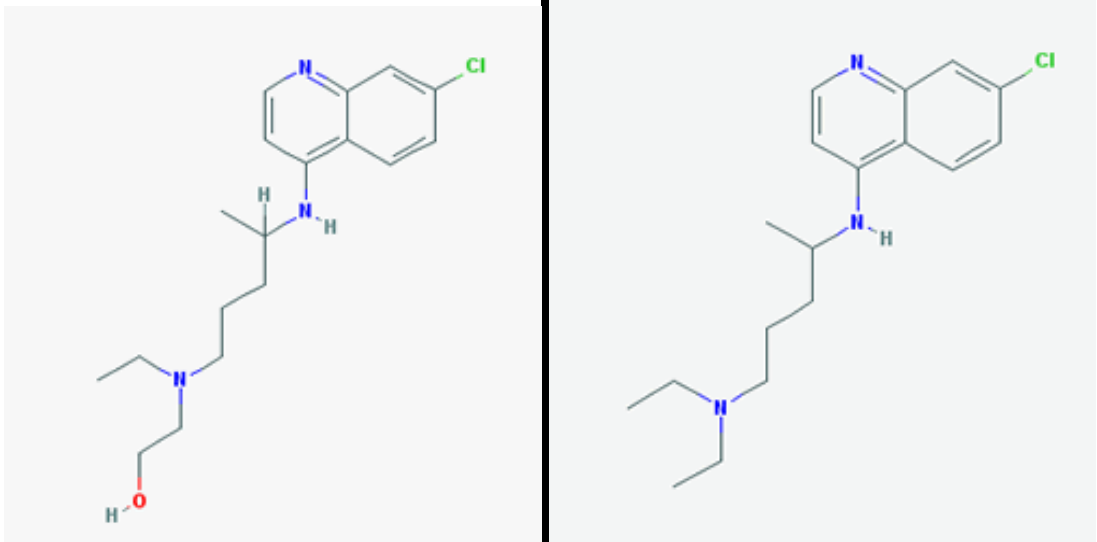
Retinal toksisitesi için periodik göz muayenesi önerilmesine rağmen klorokinin işitmede yarattığı değişiklikler ve ototoksik özelliği uzun bir süre dikkati çekmemiş ve üzerinde yeterince durulmamıştır.

Kinin alımı ile ortaya çıkan tinnitusun gelişiminde spiral ganglion nöronlarına olan ototoksik etki sorumlu görülmektedir.

Akut ve kronik kullanım sonrası; ayrıca yüksek doz kullanımlarda kohleovestibüler ototoksisite oluşabilir. Yapılan çalışmalarda klorokin;

- melanositleri etkilediği ve fıkse ettiği,
- endolenfi salgılayan ve endolenfatik elektriksel potansiyeli sağlayan stria vaskülarisi içerdiği melanosit nedeniyle etkilediği,
- kohlear sensörinöral saçlı hücreler zarar verdiği,
- spiral gangliondaki nöral sayıyı azalttığı,
- baziller membran destek hücre sayısını azalttığı,
- stria vaskülariste atrofi oluşturduğu,

yönünde destekleyen kanıtlar mevcuttur. (14,18,19,20)



Resim 17.Hidroksiklorokin

Klorokin biyokimyasal formül

2.9. Sjögren Sendromu

2.9.1. Tarihçe

Sjögren sendromunun tarihçesi 1892 yılında parotis bezinde bilateral şişlik ve lakrimal bez infiltrasyonu olan bir hastanın Mikulicz tarafından tanımlanması ile başlar. Bu bezlerin biyopsisinde yoğun lenfosit hücre infiltrasyonu saptanmıştır. 1933’de İsveçli bir oftalmolog olan Dr. Henrik Samuel Conrad Sjögren 19 romatoid artritli hastanın 13’ünde ağız ve göz kuruluğu semptomları saptayarak hastalığın klinik

ve histolojik bulgularını tanımlamıştır. Göz tutulumuna keratokonjonktivitis sikka adını vermiştir. 1953 Morgan ve Castleman sjögren sendromu ile Mikulicz hastalığının aynı hastalık olduğunu açıklamışlardır. 1956 Bloch hastalığı sistemik otoimmün bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1968 Chisholm tutulan tükürük bezinin histolojik olarak derecelendirmesini yapmıştır. 1969 sjögren sendromunun Anti Ro, Anti La antikorlarıyla ilişkisi ortaya konulmuştur. 1980’lerde Talal sjögren sendromunu bir “otoimmün ekzokrinopati” olarak, Skopouli ve Moutsopoulos ise “otoimmün epitelitis” olarak tanımlamışlardır. (21,22,23,24)

2.9.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Sjögren sendromu (SS), ekzokrin organların lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Çoğu hastada gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfositik infiltrasyonu sonucu sekresyonların azalmasına bağlı olarak görülen kuru göz (kseroftalmi) ve kuru ağız (kserostomi) bulunmaktadır. Bu iki bulguya sikka semptomları denmektedir. Sikka semptomlarıyla beraber sıklıkla parotis bezi büyümesi görülür. Ancak sjögren sendromu çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir.

Hastalığın etiyolojisi net bilinmemekte olup sjögren sendromu romatoid artritten daha nadir, sistemik lupus eritematozusdan ise daha sık görülmektedir. Sjögren sendromu, primer ve sekonder olabilir. Primer SS (PSS) bir konnektif doku hastalığıdır ve altta yatan başka bir hastalık yoktur. Oysa sekonder SS (SSS) diğer pekçok romatizmal hastalık ile birlikte görülebilir. Genellikle 4.-5. dekatlarda görülür ve prevalansı %0.5 ile %4.8 arasındadır. Kadın erkek oranı 9/1’dir. Göz ve tükürük bezi tutulumu dışında farklı organ tutulumu yapabildiği de bilinmektedir. Tanıda Amerika-Avrupa uzlaşısı grubunun sınıflama kriterleri kullanılır (22,24,25,26,27,28).

Tablo 2. Amerika-Avrupa uzlaşısı grubun sınıflama kriterleri

SUBJEKTİF

I.GÖZ SEMPTOMLARI: En az biri olmak üzere

- 1.En az 3 aydır hergün göz kuruluğunuz olur mu?
- 2.Sık sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi oluyor mu?
- 3.Günde 3’den fazla gözyaşı kullanıyor musunuz?

II.ORAL SEMPTOMLAR: En az biri olmak üzere

- 1.3 aydan daha fazla süredir hergün ağız kuruluğu hissediyor musunuz?
- 2.Tekrarlayıcı veya sürekli tükürük bezi şişliği var mı?
- 3.Kuru gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyor musunuz?

OBJEKTİF

III.GÖZ BULGULARI: Objektif olarak göz tutulumunun kanıtları.2 testten en az biri olmak üzere

- 1.Schirmer testi:
Anestezisiz uygulanacak
 ≤ 5 mm/5 dk
- 2.Rose Bengal testi

IV.HİSTOPATOLOJİ:

Minör tükürük bezlerinde fokal lenfositik sialadenit
Fokus skoru ≥ 1 :lenfositik fokus olarak tanımlanan normal görünümlü mukozanın asinusları ve 50’den fazla lenfosit içeren her bir 4mm² lik glandüler dokuda
Deneyimli bir uzman tarafından değerlendirilmeli

V.TÜKRÜK BEZİ TUTULUMU: Testlerden en az 1 tanesi pozitif olmalı

- Uyarılmamış tükürük salgısı (≤ 1.5 ml/15 dk)
Parotis sialografisi (obstrüksiyon olmadığı kanıtlanır)
Parotis sintigrafisi (gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon)

VI.OTOANTİKORLAR

Anti Ro(SS-A), Anti La (SS-B) veya her ikisi

Primer ya da sekonder Sjögren sendromu diyebilmek için hastalarda bazı kriterler bulunmalıdır.

Tablo 3. Primer- Sekonder Sjögren tanı kriterleri

PRİMER SS: 6'sından 4'ünün varlığı varsa (Histopatoloji ya da seroloji mutlaka olmalı) 4 objektiv kriterin 3'ü varsa (III,IV,V,VI) SEKONDER SS: İyi tanımlanmış başka bir kollajen doku hastalığı ile birlikte iken I veya II'ye ;III,IV ve V'den 2 tane ilave olursa
--

2.9.3. Sjögren Sendromu ve İşitme

Sjögren sendromunda görülen ilk otolojik tutulumun sensörinöral işitme kaybı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sjögren sendromu otoimmün iç kulak hastalıkları grubuna dahil edilmiştir. Bu grup ilk olarak 1979 yılında McCabe tarafından tanımlanmıştır. İç kulak yapılarının immün reaktivitesine bağlı olarak sensörinöral işitme kaybı, tinnitus ve vertigo bu sendromda görülür. Bu tanımlamalara rağmen lezyonlara neden olan mekanizmalar tam olarak çözölememiştir. Öte yandan sjögren sendromunda sıklıkla kullanılan hidrosiklorokin de ototoksik bir ilaçtır ve bu etkisi nedeniyle işitme kaybına sebep olabilir. Bu yüzden sjögren sendromluların işitme testleri taraması rutin klinik kullanıma girmeye başlamıştır (18,29, 30,31).

2.10. Odyometri

Odyometri sonar stimuluslar vererek işitme organının bu stimuluslar karşısındaki durumunu saptar ve işitme kayıplarını bir grafik halinde göz önüne getirir. Odyometri ile sadece işitme bozukluğunun derecesini değil, yerini de belirleyebiliriz. Yani odyoloji hem kalitatif hem de kantitatif bilgiler veren bir yöntemdir. Odyometreler kalibre edilmiş saf sesleri üreten, konuşma ve çeşitli maskeleme seslerini çıkartan, bir uygulayıcı tarafından manipüle edilen cihazlardır.

Odyometrinin klinik uygulamadaki ilk amacı, işitme eşiğinin belirlenmesidir. Böylece hastanın maksimal işitme sınırı ölçölmüş olur. Odyometri ayrıca eşik değerinin üstünde işitme alanı içerisindeki işitme bozukluklarının araştırılması için de kullanılmalıdır. Değerlendirme her ne kadar elektronik bir cihaz ile yapılsa da hastaya

bağlı cevapların değerlendirmesi uzmanlaşmış bir profesyonel tarafından denetlenirse doğru sonuca ulaşılabilir. (32,33)

2.10.1. Saf Ses Odyometri

Saf ton sesler verilerek işitme eşiğini saptamaya yarayan subjektif bir yöntemdir. Elde edilen grafiye odyogram denir. Saf ses odyometride; normal işitmesi olan kişilerde işitme eşikleri normal sınırlardadır ve hava ile kemik yolu iletimi üst üste çakışmıştır. Hava yolu iletiminin eşik değerleri yükselmiş ve kemik iletimi normal veya normale yakınsa iletim tipi işitme kaybı söz konusudur. Kemik ve hava her iki eşik değer de yükseldiği zaman işitme kaybı sensorinöral tiptedir. Eğer hava ve kemik yolu iletim eşiklerinin her ikisi de yükselmiş ancak hava iletimindeki kayıp kemik yolundan fazla ise mikst tip işitme kaybı söz konusudur (13).

2.11. Bera(Brain Evoked Response Audiometer)

Tarihçe

Beyinde elektriksel olayların varlığı hayvanlarda 1875 yılında Caton tarafından tesbit edilmiştir. Bundan sonra 1929 yılında Hano Berger insan beyninin elektriksel aktivitesinin varlığını ortaya koymuştur. Elektroensefalografi (EEG) adı verilen bu grafide beynin elektriksel aktivitesi, kafatasına yerleştirilen elektrotlardan galvanometre cihazı ile kaydedilmiştir. Ardından Berger 1930 yılında bu dalgaların sesle ve gözlerin açılıp kapanmasıyla değişikliğe uğradığını tesbit etmiştir. Ancak bilim çevrelerince; kaydedilen bu dalgaların cihaz kaynaklı olduğu insan beyni kaynaklı olmadığı görüşü kabul görmüştür.

1934 yılında EEG traseleri Adrian ve Mathews tarafından gösterilmiştir. Uyanık insanda ses uyarısıyla EEG’de meydana gelen değişiklikler ilk olarak 1939 yılında P.A.Davis tarafından kayıt edilmiştir. Aynı yıl uyuyan insan beyninden, buna benzer kayıtlar, H.Davis ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir.

Clark ve arkadaşları 1958 yılında bilgisayarla ortalama yönteminin uygulanmış ve 1965 yılında yöntemler geliştirilerek Engebretson ve arkadaşları tarafından günümüz tekniği oluşturulmuştur (34,35).

İşitsel Uyarılma Potansiyellerinde Temel Kavramlar

Ses Uyarıları

İşitsel uyarılma potansiyellerinin elde edilmesinde kullanılan uyarılar frekans bantlarına göre 3 sınıfa ayrılırlar;

1.Klik uyarılar

2.Tone-Burst uyarılar

3.Özel şartlar için yaratılmış uyarılar

KLİK UYARILAR

Bir ses üretene gönderilen ve dikdörtgen şeklinde bir elektrik pulsu tarafından oluşturulan ses uyarısına klik adı verilir. Klik uyarının amplitüdü desibel (dB) olarak ölçülür. Teorik olarak çok kısa süreli ve dikdörtgen dalga biçimindeki bir elektrik pulsu tüm frekansların toplanmasından oluşur. Buna bağlı olarak klik uyarının geniş bir frekans spektrumu olması ve tüm kokleayı uyarması beklenir. Ancak pratikte klik uyarının frekans özelliklerinin uyarının amplitüdü, ses üretene elektroakustik özellikleri, dış kulak yolu ve orta kulağın ses iletim özellikleri ve kokleanın bütünlüğü tarafından etkilendiği görülmektedir Bu faktörlerin etkisiyle klik uyarı, kokleanın daha çok 2-4 kHz bölgesini etkilemektedir. Klik üretmek için kullanılan elektrik pulsunun pozitif veya negatif olmasına bakılarak 3 tip klik tanımlanmıştır (36,37)

Rarefaction Klik: Klik üretmek için üretene bağlantısına bağlı olarak negatif bir elektrik pulsu kullanılırsa, ses üreten cihazın diyaframı kulak zarından uzaklaşır yönde geriye doğru çekilir. Bunun sonucunda dış kulak yolu ve orta kulakta negatif basınç dalgaları oluşur.Kulak zarı dış kulak yoluna doğru çekilir. Bu hareket kokleayı ve dolayısıyla baziller membranı etkiler. Bu tip uyarana rarefaction klik adı verilir.

Condensation Klik: Pozitif bir elektrik pulsu ses üretene diyaframını kulak zarı yönüne, yani ileri doğru iter. Bu olay pozitif basınç dalgalarına yol açarak kulak zarını orta kulak yönüne doğru hareket ettirir. Hareketin mekanik iletimi sonunda baziller membrana yansır ve uyarana bir cevap üretilir.

Alternating Klik: Alternating klik ayrı bir klik tipi olmayıp, rarefaction ve condensation kliklerin birbiri ardı sıra uygulanmasıyla elde edilir. Alternating klik daha çok uyarıya bağlı artefaktların yok edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Normal işiten kulaklarda bu üç tip uyarıyla benzer sonuçlar alınır. Ancak eğimi yüksek olan işitme kayıplarında elde edilen cevaplar farklıdır (38).

TONE- BURST UYARILAR

Klik uyarının geniş bir frekans bandı vardır ve kokleanın bütün frekans alanlarını aynı anda uyarır. Bu nedenle frekans spesifik ABR kayıtları yapabilmek için kısa süreli tonal uyarılar kullanılır. Bu tür ses uyarıları tone-burst veya tone-pip olarak adlandırılırlar. İşitsel cevap oluşturacak ideal bir tone-burst uyarı, yalnızca bir frekanstan oluşmalı ve her amplitüdde enerjisini korumalıdır. Bu sayede kokleanın sadece istenen frekans bölgesi uyarılmış olur.

İŞİTSEL BEYİN SAPI CEVAPLARININ NÖROFİZYOLOJİK TEMELİ

ABR ses uyarını verildikten sonra ilk on saniyede görülen yedi dalga pikinden oluşur. Ses uyarınının santral yollardaki sinapslarda yaptığı deşarjdan oluştukları kabul edilir. Buna göre;

I.Dalga; Akustik sinirden

II.Dalga; Koklear nükleus ve proksimal akustik sinirden

III.Dalga; Superior olivar kompleksten

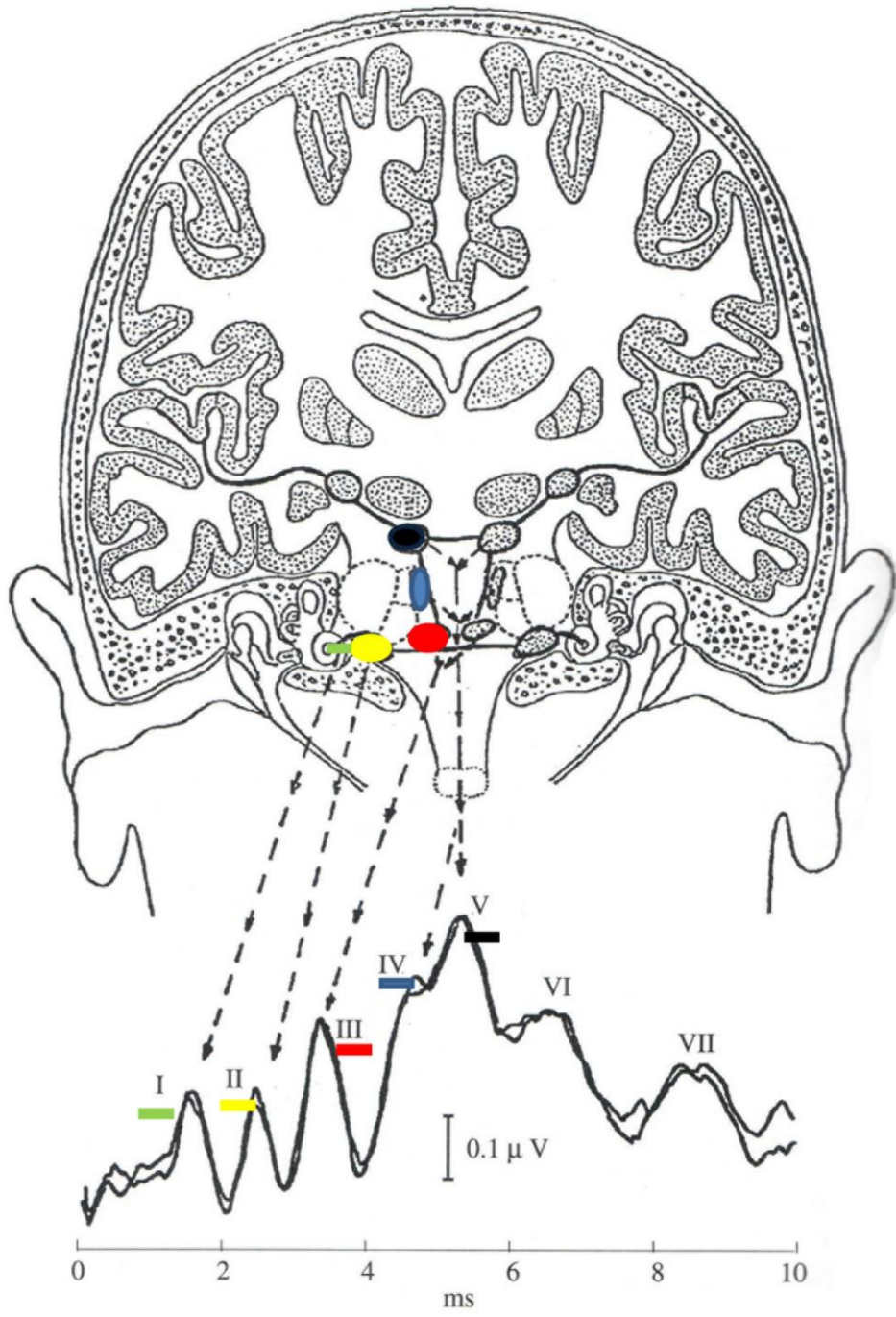
IV.Dalga; Ponsta lateral lemniskustan

V.Dalga; İnferior kollikulustan

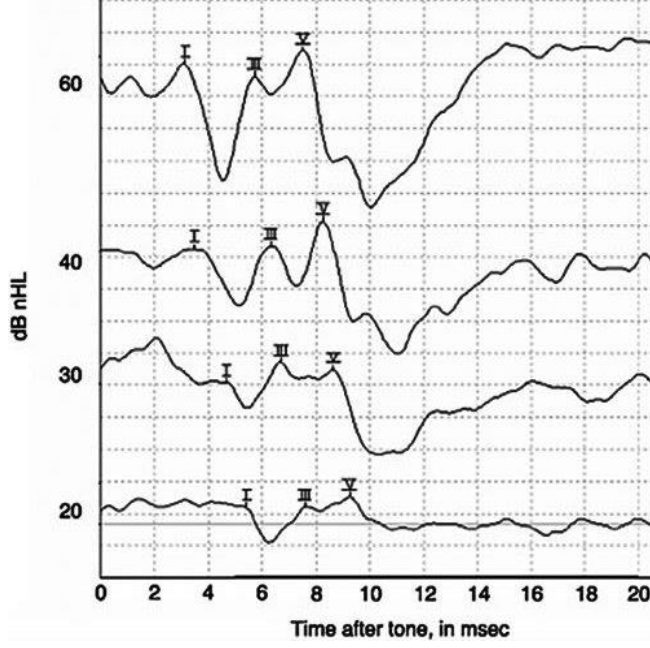
VI.Dalga; Talamusta korpus genikulatum mediale

VII.Dalga; Talamokortikal bölgeden kaynaklanır.

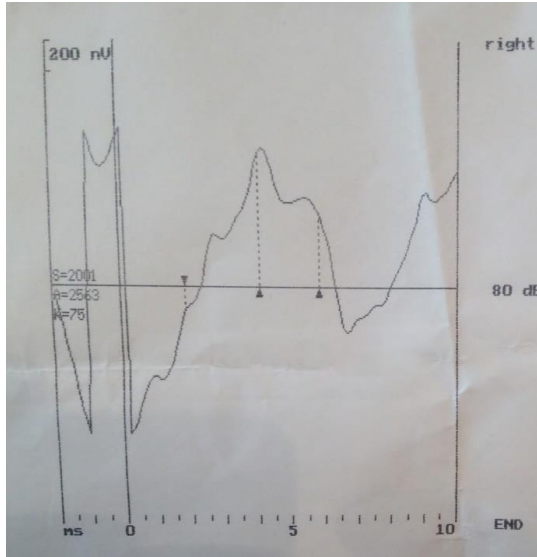
Bununla beraber her dalga kendi nükleusunun etrafındaki diğer nükleuslardan da etkilenmektedir. Bu durum ABR oluşma mekanizmasının bire bir yapılaşma yerine, her dalganın birkaç çekirdeğin oluşturduğu kompleksten meydana geldiği gerçeğini ortaya çıkarmıştır (39,40).



Resim 18. Normal ABR dalgaları



Resim 19. ABR’de uzamış 5’inci dalga



Resim 20. ABR’de uzamış 1’inci ve 3’üncü dalga

İŞİTSEL BEYİN SAPI CEVAPLARININ NORMAL DEĞİŞİMLERİ

İşitsel beyin sapı cevaplarının değerlendirilmesinde; yöntem kaynaklı çok sayıda seçenek nedeniyle, patolojik değişimleri anlayabilmek için yöntemin normal değişimlerini bilmek gerekir. Gerek normal, gerekse de patolojik şartlarda ABR’nin gösterdiği değişimlerin değerlendirilmesinde temel olarak üç kriter esastır:

- Latans
- Amplitüd
- Morfoloji

Latans: Uyarının başlangıcından, cevabı oluşturan dalga veya dalga kompleksinin pozitif veya negatif tepe noktasının bulunduğu yere kadar geçen zaman dilimidir (41,42).

Amplitüd: Cevabı oluşturan dalga formunun pozitif ve negatif tepe noktaları arasında kalan ve çeşitli şekillerde ölçülebilen dikey mesafeye denir. Mikro volt cinsinden ölçülür. Temel prensip, taban hattı ile pozitif tepe noktası arasındaki dikey mesafenin ölçümüdür. İkinci ölçüm şekli negatif amplitüd tayinidir. ABR’de genellikle bu yöntem kullanılır. Pozitif ve negatif tepe noktalarından, taban hattına paralel olarak geçen hatlar arasındaki dikey mesafe, negatif amplitüdü verir (41,42).

Morfoloji : Dalga veya dalga kompleksinin genel yapısını ifade etmek üzere kullanılan bir terimdir. Değerlendirilmesi kalitatif ve kantitatif olarak yapılabilir. Kalitatif değerlendirme tamamen subjektiftir. Buna karşın kantitatif değerlendirme, spektral analiz gibi çok zor metodlarla yapılabildiğinden klinik uygulamalarda yer almamaktadırlar (41,42).

ABR’DE UYARIYA BAĞLI DEĞİŞİMLER

UYARI ŞİDDETİ

En belirgin ABR değişiklikleri kullanılan uyarının şiddetine bağlı olarak ortaya çıkanlardır. Eşik altındaki uyarı düzeylerinde hemen hemen düz bir trase görülürken, eşğin hemen üzerinde V. dalga 9 ms civarında bir latans ile ortaya çıkmaktadır. Orta düzeylerdeki ses şiddetlerinde III. dalga da açıkça görülebilirken, I,II ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan II ve IV. dalgalar değişkendir ve her insanda elde edilemeyebilir. Yine VI. ve VII. dalgalar da değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I,III ve V. dalgalar teşhis aracı olarak kullanılırlar.

Uyarı şiddetinin değişmesi ABR’nin temel kriterlerinin her üçünü de etkiler. Yapılmış çalışmalar sonucunda; azalan şiddetle latansların geciktiği, amplitüdlerin

azaldığı ve morfolojilerinin bozulduğu görülmüştür. Şiddet azalmasıyla birlikte ABR’de latans artışı ve amplitüd azalması birbirine paralel bir seyir göstermez.

ABR’de uyarı şiddetinin amplitüdlere etkisi; latanslar kadar araştırılmış bir konu değildir. Azalan şiddetle ABR’nin tüm komponentlerinde amplitüd azalması olduğu genel bir görüştür. Bu nedenle I. dalganın, orta stimulus şiddetlerinden itibaren tanınabilir olmaktan çıktığı ifade edilmektedir. Çeşitli araştırmacılar, I. dalganın davranış eşiğinin yaklaşık 40-50 dB üzerinde izlenebilir amplitüdde elde edildiğine dikkat çekmişlerdir. İzlenebilir amplitüdde olmak üzere V. dalga davranış eşiğinin 5-15 dB, III. dalga ise davranış eşiğinin 20-30 dB üzerinde edilebilmektedir. Giroux ve Pratt test edilen kişinin elektrofizyolojik eşiğinin saptanmasında, davranış eşiğinin çok yakınlarına kadar izlenebilir amplitüdde olmasından dolayı, V. dalganın esas alınması gerektiğini belirtmektedirler.

ABR’de azalan uyarı şiddeti ile birlikte dalgalar arası latanslarda herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Elektrofizyolojik eşiğe yakın şiddet düzeylerinde test yapılırken test prosedürünün çok dikkatli uygulanması, test sahasındaki cihazların sebep olduğu elektromanyetik alan ile test edilen kişiye ait EEG’nin, cevapları etkilemesine izin verilmemelidir. Bu düzeylerde esasen çok küçük amplitüde sahip olan işitsel potansiyeller, bu yabancı potansiyellerden etkilenir ve sonuçta elektrofizyolojik eşik rölatif olarak düşebilir veya yükselebilir.

UYARI FREKANSI

Klik uyarının spektrumunun bütün frekansları kapsaması nedeniyle Click-ABR, test edilenin odyogramı hakkında sadece ortalama bir fikir verir. Eğer odyogramın şekli elde edilmek isteniyorsa frekans belirliliği olan uyarılarla yapılan ABR’yi tercih etmek gerekir.

Frekans belirliliği olan uyarılar spektrumları belirli bir frekansta yoğunlaşan uyarılardır. Bunlar arasında en çok kullanılanları tone-burst, tone-pip, logon, filtrelenmiş klik ve diğer şekillendirilmiş uyarılardır. Frekansı belirli uyarılarla elde edilen uyarılara “ Frekansa Bağlı Cevaplar (Frequency Following Response-FFR)” denilmektedir.

Odyogram şeklinin elde edilmesi gerektiği hallerde kullanılacak FFR için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerden en iyisi Tone-ABR’dir.

Frekans belirli uyarılarla elde edilen cevaplar kesin sonuçlar vermelerine rağmen, uygulaması uzun zaman gerektirdiğinden pratikte pek kullanılmamaktadır. Ayrıca bu cevapların gerek elde edilmeleri, gerekse de elde edildiklerinde tanınabilmeleri oldukça güçtür. Çünkü bu tür kayıtlar geniş bantlı EEG filtrelerine ihtiyaç gösterirler (43,44)

UYARI TEKRARLAMA ORANI

ABR’de normal değişimlere neden olan bir diğer faktör de uyarının saniyedeki tekrarlama oranıdır. Bu oranın değişimi ile yapılan kayıtlar pratikte, retrokoklear patolojilerin normal cevaplardan ve koklear patolojilerden ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Birçok yazar uyarı tekrarlama oranının yükseltilmesiyle ABR dalga latanslarının arttığını, koklear patolojilerde ise bu artışın çok ileri boyutlara vardığını belirtmektedir.

Uyarı tekrarlama oranındaki artıştan ABR dalgalarının amplitüdleri de etkilenir. Bu konudaki genel görüş oranın artışı ile amplitüdlerin azaldığı yönündedir (45).

UYARI POLARİTESİ

ABR’yi etkileyen faktörlerden birisi de polaritedir. Polaritenin cevapların latans ve amplitüdünü anlamlı olarak etkilemediği belirlenmiştir. Ancak polaritenin değişmesi ile dalga morfolojisi belirgin şekilde etkilenmektedir (43).

ABR’DE KAYIT ŞARTLARINA BAĞLI DEĞİŞİMLER

Kayıt filtreleri: Standart klik uyarılarla elde edilen ABR’lerde kullanılan ve 100-3000 Hz arasında değişen kayıt bandı ile frekansa bağlı cevapların ortaya çıkarılması mümkün değildir. Filtreleme donanımı amplitüd başta olmak üzere işitsel cevapları etkiler. Bu ilk defa Suzuki ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir. Genellikle iyi bir kayıt 50 veya 100 Hz arasındaki düşük frekans filtreleme ortamı ile elde edilir.

Elektrot lokalizasyonu: Uyarılmış işitme potansiyellerinin yüksek voltajda elde edilmesi, bu potansiyellerin üretildiği alanlara en yakın noktada ve uygun pozisyonda yerleştirilen elektrot lokalizasyonu ile mümkündür.

ABR'DE HASTAYA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

Yaş: ABR'de hastaya bağlı meydana gelen en önemli değişiklik yaşla ilgili olanlardır. İşitme yollarındaki matürasyonla beraber latansın azaldığı ilk defa Jewett ve Romano tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmalarda en belirgin ve en stabil potansiyel olması nedeniyle V. dalga, matürasyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Cinsiyet: Erişkin kadınlarda ABR dalga latansları erkeklere oranla daha kısadır. Erken komponentlerde bu daha azdır ve I. dalgada hemen hemen hiç farklılık yoktur. Sonuçta I-V intervalı kadınlarda erkeklerden 0.2-0.4 ms daha kısadır.

Vücut ısısı: Artan beden ısısının işitme siniri fibrillerindeki iletim hızını arttırması nedeniyle ABR latanslarında kısaltmaya neden olduğunu bildirmiştir. Hipoterminin dalga latanslarını geciktirir.

FARMAKOLOJİK AJANLAR

Anestezik madde ve ilaçların ancak masif dozlarda cevaplar üzerine etkili olduklarını bildirilmiştir. Antikonvülzanlar, fenotiyazinler, benzodiazepinler ve trankilizanların ABR'yi ekilemediği bildirilmiştir. Halotan anestezisinin cevap özelliklerini değiştirmeden mükemmel bir kayıt imkanı sağladığı bildirilmiştir.

Psişik veya gerginliği ortadan kaldırmak için kas gevşetici veya sedatif kullanılabilir. Testte kötü cevap alındığında, mutlaka test şartları gözen geçirilmelidir (46).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (İbni Sina Hastanesi) KBB kliniğinde Mart 2014 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında sjögren sendromu tanısı olup hidrokliklorokin kullanmayan 15 hasta ile sjögren sendromu tanısı olup hidrokliklorokin kullanan 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara odyometrik inceleme ve ABR testi uygulandı. Testlerden önce bütün hastalara tam bir kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesi yapılmış, çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip hastalar aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Daha önce geçirilmiş otolojik operasyon öyküsü olan hastalar, işitme kaybı tanısı alıp takip edilmiş hastalar, ototoksik başka ilaç kullanımı olan hastalar, travma öyküsü olan hastalar, 18 yaş altındaki hastalar ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1. Odyolojik Ölçümler

Saf ses odyometri ölçümleri AD629 Interacoustics (Danimarka, 2012) cihazı ile, gürültü düzeyinin 30 dB'i geçmediği sessiz kabinlerde yapılmıştır. Ölçümler 250-10000 Hz frekansları kapsayacak şekilde yapılmıştır. Tüm odyometrik veriler Amerikan Otolarengoloji Baş Boyun Cerrahisi Akademisi İşitme ve Denge Komitesi'nin standartlarınca değerlendirilmiştir

3.2. Bera

ABR ölçümleri Hortmann BERA Neurootometry cihaz ile yapılmıştır. Saf ses odyometride eşik değerler tesbit edildikten sonra sağ ve sol kulak için ayrı ayrı 80dB'de klik uyarılar verilerek uygulanmıştır. Değerler Amerikan Otolarengoloji Baş Boyun Cerrahisi Akademisi İşitme ve Denge Komitesi'nin standartlarınca değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 21 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler

için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise mann whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise kruskal wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare ve Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada 2 grup oluşturulmuştur. Grup 1 sjögren sendromu tanısı olup hidroksiklorokin kullanan 20 hastadan oluşmaktadır.

Tablo 4. Grup 1 hasta tablosu

Hasta Adı	Yaş	Cinsiyet
MKÜ	56	K
DG	50	E
MÖ	64	K
HÇ	69	K
HE	49	K
SÇ	42	K
FS	49	K
GC	47	K
SÇ	35	K
MT	58	K
MG	58	K
EK	53	K
DK	59	K
HŞ	67	K
SD	57	K
AE	53	K
İD	33	E
AGB	40	K
MA	53	K
SÖ	44	K

Grup 2 ise sjögren sendromu tanısı olup hidroksiklorokin tedavisi kullanmaya başlamamış 15 hastadan oluşmaktadır

Tablo 5. Grup 2 hasta tablosu

Hasta adı	Yaş	Cinsiyet
YY	36	K
İK	26	E
EY	54	K
AB	30	E
HA	60	K
ZK	58	K
SL	58	E
HE	44	E
SK	40	E
ZY	45	K
GÖ	45	K
SÇ	39	K
LU	42	K
ŞB	30	K
MY	33	K

Grup 1'in ortalama yaşı 51.8, grup 2'nin 42,6'dır. Grup 1'de 18 kadın, 2 erkek hasta vardır. Grup 2'de ise 10 kadın, 5 erkek hasta vardır. Erkek/kadın oranına göre gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 6. Hasta demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2
Sayı	20	15
Kadın	18	10
Erkek	2	5
Yaş ortalaması	57.1	42.9

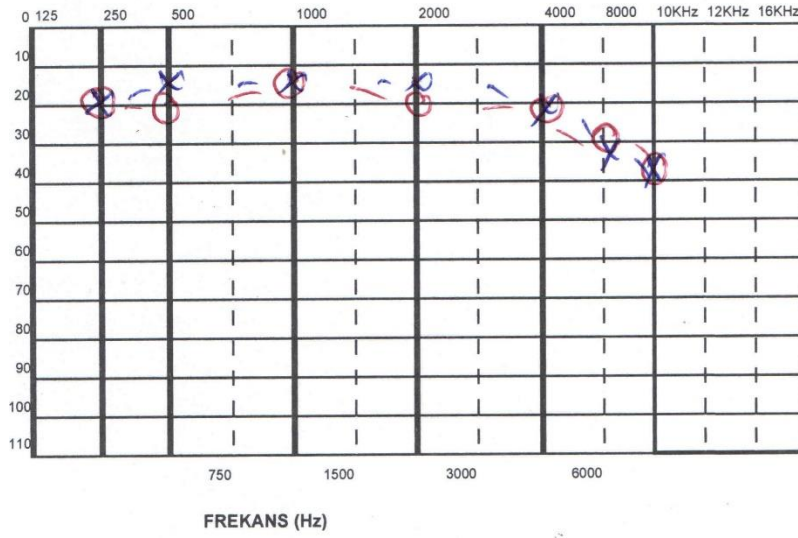
Grup 1'de bulunan hastaların ilaç kullanımı genellikle $2 \times 200\text{mg}$ şeklinde olduğu görülmüştür. Bu nedenle hasta ilaç alımını standardize etmek için $\wedge$ *günlük kullandığı 200 mg tablet sayısı $\times$ toplam kullanılan yıl $\wedge$* çarpılarak ilaç doz hesaplaması yapılmıştır. Birim olarak tablet/yıl olarak değerlendirilmiştir. Buna göre grup 1 ortalama ilaç doz kullanımı 7,8 tablet/yıl olarak hesaplanmıştır.

Grup 1'deki hastaların %55'inde çınlama (tinnitus) şikayeti mevcuttur. Grup 2'deki hastaların %6.7'sinde çınlama şikayeti vardır. Gruplar arası yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark elde edilmiştir ($p>0.01$).

Grup 1'de %15 hastada vertigo şikayeti mevcut iken grup 2'de vertigo şikayeti olan hasta yoktur.

Tablo 7. Tinnitus-vertigo bulguları

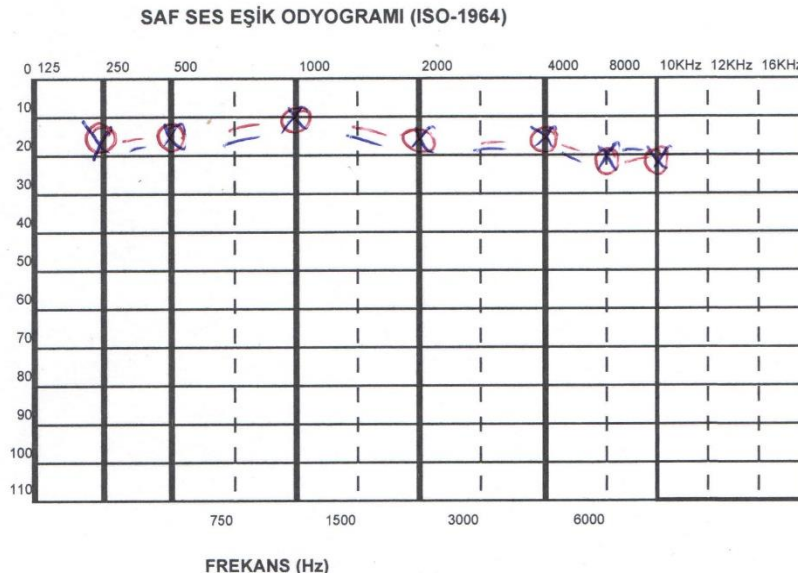
	Grup 1	Grup 2
Tinnitus	%55	%6.7
Vertigo	%15	%0



Resim 21. Grup 1 Saf ses odyometri sonuçları

Tablo 8. Grup 1 kulak saf ses odyometri Hz'lere göre karşılaştırma

	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	8000Hz	10000Hz
Grup 1 sağ kulak	18.75	17.5	16.5	17	19.25	30.5	34
Grup 1 sol kulak	18.5	16.25	15.5	16.75	22	28	32.75



Resim22. Grup 2 saf ses odyometri sonuçları

Tablo 9. Grup 2 kulak saf ses odyometri Hz'lere göre karşılaştırma

	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	8000Hz	10000Hz
Grup 2 sağ kulak	16	14	12	14	14	18	20
Grup 2 sol kulak	16	14	12	14	14	20	19.33

Yapılan istatistikte iki grup arasında iki kulak için 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz'de istatistiksel anlam bulunmamıştır ($p>0.05$). Sol kulakta 4000Hz'de, sağ kulakta 8000Hz ve her iki kulakta 10000Hz'de ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sağ kulak 4000Hz'de ve sol kulakta 8000Hz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

BERA testinde 1'inci, 3'üncü ve 5'inci dalgalar değerlendirilmiştir. Test bütün hastalara saf ses odyometrisi sonrası uygulanmıştır. Tüm hastalara 80dB'de klik uyaran verilerek test uygulanmıştır. Sonuçlar kliniğimizin belirlediği aralıklar dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Bu değerlere göre 1'inci dalga için 1.2-1.9 msn arası, 3'üncü dalga için 3.2-3.9 msn arası ve 5'inci dalga için 5.4-6.3 msn arası normal olarak kabul edilmiştir.

BERA testleri değerlendirildiğinde ise grup 1'de sağ kulak 1'inci dalga %35 oranında uzamış olduğu görüldü. Grup 2'de ise bu oranın %13.3 olduğu görüldü. İki grup arasında sağ kulak 1 dalga açısından yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Sağ kulak 3'üncü dalgada grup 1'de %35; grup 2'de ise %40 oranında uzama tesbit edilmiştir. İki grup arasında sağ kulak 3'üncü dalga açısından yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Sağ kulak 5'inci dalgada grup 1'de %15; grup 2'de ise %13.3 oranında uzama tesbit edilmiştir. İki grup arasında sağ kulak 5'inci dalga açısından yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 10. Grupların sağ kulaklarına göre ABR dalgalarında uzama yüzdesi

	Sağ 1 dalga uzama (%)	Sağ 3 dalga uzama (%)	Sağ 5dalga uzama (%)
Grup 1	35	35	15
Grup 2	13.3	40	13.3

Sol kulak 1'inci dalgada grup 1'de %20; grup 2'de ise %26.7 oranında uzama tesbit edilmiştir. İki grup arasında sol kulak 1'inci dalga açısından yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Sol kulak 3'üncü dalgada grup 1'de %55; grup 2'de ise %33.3 oranında uzama tesbit edilmiştir. İki grup arasında sol kulak 3'üncü dalga açısından yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Sol kulak 5'inci dalgada grup 1'de hiçbir hastada; grup 2'de ise %6.7 oranında uzama tesbit edilmiştir. İki grup arasında sol kulak 5'inci dalga açısından yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 11. Grupların sol kulaklarına göre ABR dalgalarında uzama yüzdesi

	Sol 1 dalga uzama (%)	Sol 3 dalga uzama (%)	Sol 5dalga uzama (%)
Grup 1	20	55	0
Grup 2	26.7	33.3	6.7

5. TARTIŞMA

Sjögren sendromu otoimmün iç kulak hastalık grubuna dahil olan; ağız ve göz kuruluğu yapan kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. İlk otolojik belirtisinin işitme kaybı olduğu düşünülmektedir. Otoimmün iç kulak hastalığında sensörinöral işitme kaybı, tinnitus ve vertigo görülebilir. Patogenez henüz aydınlatılamamışsa da iç kulak immünkompleks vaskülit ya da iç kulak antijenik epitoplara bağlı otoantikor oluşumu hipotezleri ön planda düşünülmektedir (47,48).

Yapılan bir çalışmada 40 kadın sjögren sendromu hastasının %22.5'inde sensörinöral işitme kaybı tesbit edilmiştir. Bu hastalarda tesbit edilen işitme kaybı aşikar olmayan subklinik bir sensörinöral işitme kaybıdır. Yapılan başka bir çalışmada; 30 sjögren sendromlu hasta 40 yaş sağlıklı bireylerle işitme açısından karşılaştırılmıştır. Sjögren sendromlu hastaların %46'sinde sensörinöral işitme kaybı tesbit edilmiştir. Bu hastaların 5'inde aşikar kayıp, 9'unda subklinik kayıp tesbit edilmiştir (48,49).

Bu konuda yapılmış en dikkat çekici çalışmalardan biri; 2012 yılında Californiya Üniversitesi'nde 4 sjögren sendromlu hastanın temporal kemikleri üzerinde postmortem yapılan incelemelerdir. Bu çalışmada hastaların iç kulaklarında stria vaskularis hücrelerinde azalma, stria vaskularis ve bazal membranda kalınlaşma, spiral ganglion hücrelerinde çekilme ve stria vaskularis kapillerlerinde IgG antikor depositleri tesbit edilmiştir.

Otoimmün iç kulak hastalığının bazı hayvan modelli çalışmalarında da buna benzer histopatolojik bulguların ortaya konduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak iç kulakta hasara neden olan mekanizma ortaya çıkarılmaya başlanmış ancak; 4 insan temporal kemiği üzerinde yapılan çalışmada hastaların eski hikayelerinde sadece sjögren hastalığı değil başka otoimmün ve ototoksik maddelere maruziyet tesbit edildiğinden hasar mekanizmaları henüz net olarak ortaya konabilmiş değildir. Çalışmadaki hastaların birinde romatoid artirit hikayesi; diğer bir hastada kronik salisilat kullanım hikayesi vardır. Başka bir hastada ise sistemik lupus eritromatozis hastalığı hikayesi mevcuttur. Ek hastalığı olmayan ve önceki tıbbi kayıtlarında normal işitmesi olan son hastada ise sadece stria vaskulariste hafif atrofi tesbit edilmiştir. Hastaların kullandığı bütün ilaçlara ise çalışmada değinilmemiştir.

Bu çalışma sjögren sendromlu hastaların temporal kemik ve iç kulaklarının incelendiği ve patogenezin açıklanmasına çok yardımcı ciddi bilgiler verdiği için önemli bir yayındır (50).

Sjögren sendromlu hastalarda işitme kaybının hastalık süresi ile bağlantılı olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiş ve hastalık süre arttıkça işitme kaybı geliştiği vurgulanmıştır (49). Bu bilgilere dayanarak bizim çalışmamızda da yeni tanı alan hastaların işitmesinin eski tanı olan hastalara göre daha iyi olduğu söylenebilir. Ama işitme kaybına sadece hastalıklı dönemin uzaması tek başına etki etmesi mümkün değildir. Bunu destekler yayınlar da mevcuttur (51). Zaman geçtikçe yaş faktörüne bağlı işitme kaybının olması doğaldır. Ayrıca bu hastalık tedavisinde kullanılan ototoksik ilaçlar da bu etkiye sebep olabilir ya da işitme kaybı oluşmasını kolaylaştırabilir.

Sjögren sendromunda en sık kullanılan ilaçlardan olan hidroklorokinin ototoksik bir ilaç olduğu bilinmektedir (18). Bu ilacın ototoksik etkileri sadece sjögren tedavisinde kullanıldığı durumlarda değil literatürde başka hastalıkların tedavisinde kullanılırken de tesbit edilmiş ve literatürde yayınlanmıştır.

Hidroklorokinin ototoksik etkilerinin uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıktığı birçok yayında belirtilmiştir. Sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, idiyopatik pulmoner hemosiderozis gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılan ilacın yarattığı ototoksikite uzun süreli kullanımdan sonra meydana gelmiştir (20,52,53). Fakat bir yayında sistemik lupus eritematozis tedavisi için hidroklorokin tedavisi başlanan 11 yaşında kız hastada akut olarak bilateral sensorinöral işitme kaybının görülmesi hidroklorokinin süreden bağımsız olarak da ototoksikiteye neden olabileceğini düşündürmektedir (54).

Kabasakal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sjögren sendromunun başlangıç bulguları ile tanı arasında geçen süre ortalama 5.7 yıl olarak bildirilmiştir. Cefle ve arkadaşlarının çalışmasında ise geçen süre ortalama 32 ay olarak bulunmuştur. Dolayısıyla tanı alan hastalar otoimmün etkilere tedavisiz olarak maruz kalabilmektedir (55,56). Bu bulgu sjögren sendromu tedavisi sırasında erken ve periodik olarak odyolojik inceleme yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastaların tinnitus şikayetleri de araştırılmıştır. İlaç kullanan grubun (grup 1) %55'i, ilaç kullanmayan grubun (grup 2) ise %6.7'si (1 hasta) tinnitustan şikayet etmiştir. Hidroksiklorokin, kinin benzeri bir ilaç olduğundan çınlamaya yol açma etkisine sahip olabilir (18). Sjögrene bağlı olarak tinnitus eğer zamana karşı gelişen bir patofizyolojiye sahip ise grup 1'de tinnitusun daha fazla görülmesi doğaldır. Ancak yukarıda bahsedilen başlangıç bulguları ile tanı arasında geçen sürenin 5.7 yıla kadar uzayabileceği düşünülürse yeni tanı hastaların sadece %6.7'sinde tinnitus görülmesi ilacın tinnitus gelişiminde etkili olduğunu kuvvetle düşündürülebilir. Grup 1 ile grup 2 arasında tinnitus istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0.05$).

Ototoksisitenin odyolojik takibinde amaç işitme kaybını konuşma frekanları etkilenmeden önce tesbit etmektir. Böylece kaybın ilerlemesini önleyici ya da yavaşlamasını sağlayan tedbirler alınabilir. Ototoksitenin önlenemeyeceği bazı durumlarda ise işitme rehabilitasyonu için takip önem kazanır. Günümüzde ototoksik etkileri tesbit etmekte 3 temel yöntem kullanılır.

1. Standart Odyometri:

250-8000Hz aralığında yapılan odyometriye denir. Kabul gören ototoksik işitme değişiklik kriterleri;

- Tek bir frekansta 20dB ve daha fazla azalma,
- Ardışık 2 frekansta 10dB veya daha fazla azalma,
- Daha önce yanıt alınan ardışık 3 frekansta yanıtların kaybolması

şeklindedir.

2. Yüksek frekanslı odyometri:

10000Hz-20000Hz aralığında yapılan odyometriye denir. Ototoksisitede genellikle yüksek frekanslar etkilenir bu yöntemle işitme kaybı erken tesbit edilebilir.

3. Otoakustik emisyon

Kohleadaki dış saçlı hücrelerinin ürettiği otoakustik emisyon orta kulak ve dış kulak yolundan hassas mikrofonlar ile kayıt edilir. Kolay uygulanır ve hastadan davranışsal bir yanıt gerekmez. Maliyet düşüktür (14).

Bizim çalışmamızda hastalara 250-10000Hz aralığında saf ses odyometrisi yapılmıştır. Literatürde hidroksiklorokin ototoksitesine bağlı olarak işitme kaybı geçiren bir hastanın ABR testinde 1. dalganın uzadığı tesbit edilmiştir (52). Bu nedenle hastalara ABR testi yapılması planlanmıştır.

Yapılan saf ses odyometri testinde grup 1 ve grup 2 kıyaslandığında sağ kulaklarında 8000Hz ve 10000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Aynı şekilde sol kulak sonuçları değerlendirildiğinde 4000Hz ve 10000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Her iki grupta 2000Hz’e kadar normal kabul edilen işitme eşikleri elde edilmişken; 4000Hz ve üzeri frekanslarda grup 1 ‘de işitme eşikleri 20dB üzerine çıkmaya başlamıştır.

Yapılan istatistiksel analizde bu sonuçların anlam ifade ettiği ortaya çıkmıştır. Gruplar arası sol kulak 8000Hz’de istatistiksel anlam elde edilememiş olsa da grup 1’de işitme eşiği ortalama 28dB olarak tesbit edilmiştir. Grup 2’de ise sol kulak 8000Hz’de ortalama işitme eşiği 20dB olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlam ifade etmese de klinik olarak bu fark anlam ifade etmektedir; zira 0-20 dB normal işitme olarak sayılmakta, 20dB ve üzeri eşiklerde işitme kaybı kavramı gündeme gelmektedir.

Literatürde sjögren sendromunda 4000Hz ve üzeri frekanslarda işitme kaybı daha önce yapılan çalışmalarda da tesbit edilmiştir (48,49,51). Bizim çalışmamızda ise yeni tanı alan sjögren sendromlu hastalar ile eski tanılı sjögren sendromlu hastalar karşılaştırılmıştır. Bizim bulgularımıza göre yeni tanı sjögren hastalarında işitme kaybı tesbit edilmemiştir. Eski tanılı hastalarda ise yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı tesbit edilmiştir. Buna bağlı olarak bu hastalığa bağlı işitme kaybının hastalığa maruziyet süresi ile ilgili olabileceği düşünülebilir. Literatürde de bunu destekler yayınlar mevcuttur ancak buna neden olabilecek bir sebep de hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılan hidroksiklorokin etken maddeli ilaç olabilir. Hastalık süresi uzadıkça ilaca maruziyet artmaktadır.

Grup 1’in ortalama yaşı 57.1’dur. Grup 2’nin ise 42.9’dur. İki grup yaş aralığı olarak 40-60 yaş aralığında olduğundan yaş faktörü göz ardı edilmiştir. Erkek kadın oranı arasında iki grup arasında istatistiksel anlam yoktur. Diğer hastalıklar yönünden gruplar denktir ve hiçbir hastanın anamnezinde işitmeyi etkileyebilecek sjögren sendromu ve hidroksiklorokin kullanımı dışında bir faktör yoktur. Hidroksiklorokin

genellikle hastalara 200mg'lık tabletler şeklinde ve genellikle 2×1 şeklinde reçete edilmiştir. Belli bir standardizasyon getirmek amacıyla çalışmamızda tablet doz/yıl formülü geliştirilmiş ve standardizasyon sağlanmaya çalışılmıştır. 10 yıldır ilacı 2×200mg şeklinde kullanan hasta 20 tablet/yıl şeklinde standardize edilmiştir. 10 yıldır ilacı 1×200mg şeklinde kullanan hasta ise 10 tablet/yıl şeklinde standardize edilmiştir. Bu formülle ilacı kullanan tüm hastalar için hesaplama yapıldığında ilacı kullanım ortalama 7.8 tablet/yıl şeklinde hesaplanmıştır. Diğer grupta ise hastaların hiçbiri bu ilacı kullanmamıştır. Dolayısıyla ilaca maruziyet arttıkça işitme kaybının arttığı gözlemlenmiştir. İşitme kaybının en fazla olduğu hastalar yine ilaca daha fazla maruz kalan hastalar olduğu görülmüştür. Buna göre sjögren hastalığında hidoksiklorokin kullanımının işitme kaybını artırıcı etki yaptığı sonucu çıkartılabilir.

Hastalığa maruz kalma süresi iki grup arasında farklıdır ve hastalığın henüz bilinmeyen ototoksik mekanizması zamana bağlı olarak etkisini artırıyorsa işitme kaybı artışı buna bağlı oluşmuş da olabilir. Hastalığın tanısında geçen sürenin literatürde yapılan çalışmalarda uzun olduğu bilinmektedir (55,56). Dolayısıyla zamana bağlı bir işitme kaybı geliyorsa işitme kaybı yeni tanı almış hasta grubunda da görülebilir. Bizim serimizde yeni tanı almış hasta grubunda 2 hastada sadece 10000Hz'de 30dB ve 40dB işitme eşiği saptanmıştır. Diğer frekanslarda normal eşikler elde edilmiştir. Bununla beraber hasta grubumuzun sayısı dikkate alındığında kesin sonuca varabilmek zordur ve daha geniş hasta serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Sjögren sendromunda zaman bağlı olarak işitme kaybı gelişip gelişmediğini anlayabilmek ve yine ilaca bağlı gelişebilecek işitme kaybını tesbit edebilmek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır. Ancak yine de işitme kaybının nedenini bu şekilde anlayabilmek zordur. Yeni tanı almış ve hidoksiklorokin tedavisi kullanacak bir hasta grubu ile yeni tanı almış ama hidoksiklorokin kullanmayacak bir hasta grubunun uzun süre takip edilip sonuçlarının değerlendirilmesi belki bu soruya cevap verebilir. Ayrıca bu hastaların iç kulaklarının anatomik ve histolojik olarak incelenmesi konuya tam bir netlik kazandırabilir. Ancak böyle bir çalışmanın yapılması uzun süre gerektirir ve ciddi etik problemler doğurabilir bununla birlikte bu düşüncede geliştirilecek bir hayvan model çalışması da literatüre ciddi katkıda sağlayabilir.

ABR, ses uyararı verildikten sonra ilk on saniyede görülen yedi dalga pikinden oluşan ses uyarınının santral yollardaki sinapslarda yaptığı deşarjdan oluştukları kabul edilen bu dalgaların değerlerinin hesaplanmasına dayalı bir testtir. Klinik önemi en fazla olan birinci, üçüncü ve beşinci dalgadır. 1. dalga akustik sinirden, 3.dalga superior olivar kompleksten, beşinci dalga inferior kollikulustan kaynaklanır. Yayınlanan bir vakada hidrosiklorokin kullanımı sonrasında ABR’de 1’inci dalga uzama tesbit edilmiştir ve ABR’nin hidrosiklorokine bağlı işitme kaybı tanısında etkin kullanılabileceği düşünölmüştür.

Bizim serimize uygun çevre şartları sağlandıktan sonra 80dB’de klik uyarı verilerek ABR testi yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre grup 1’de sağ kulak 1’inci dalga %35 oranında; grup 2’de %13.3 oranında uzama tesbit edildi. Sağ kulak 3’üncü dalgada grup 1’de %35; grup 2’de ise %40 oranında uzama tesbit edildi. Sağ kulak 5’inci dalgada grup 1’de %15; grup 2’de ise %13.3 oranında uzama tesbit edildi. Sağ kulak için iki grup arasında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Sol kulak 1’inci dalgada grup 1’de %20; grup 2’de ise %26.7 oranında uzama tesbit edildi. Sol kulak 3’üncü dalgada grup 1’de %55; grup 2’de ise %33.3 oranında uzama tesbit edildi. Sol kulak 5’inci dalgada grup 1’de hiçbir hastada; grup 2’de ise %6.7 oranında uzama tesbit edildi. Sol kulak için iki grup arasında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

ABR testi yorumlanırken kliniğimizin 1995 yılında belirlediği referans aralıkları kullanılmıştır (57). Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel bir anlam elde edilemese de her iki grupta ABR testinde yüksek oranda uzamış dalga potansiyelleri elde edilmiştir. Bu sonuçlara bakılarak sjögren hastalığının ABR’de bazı değişikliklere neden olduğu sonucu çıkarılabilir. Çünkü çalışmamızdaki tüm bireyler sjögren sendromu nedeniyle takip altındadır ve ABR dalgalarında yüksek oranda uzama her iki grupta da görölmüştür. Buna ek olarak kliniğimiz belirlediği referans aralıkları tekrar gözden geçirilerek sonuçların tekrar değerlendirilmesi de gereklidir. Daha geniş serili çalışmalar yapılarak bu bulgu kontrol edilmelidir.

Hastaların saf ses odyometrilerinde özellikle alçak frekanslarda normal değerler elde edilmiştir. BERA sonuçlarında odyometri sonuçlara dayanılarak normal dalga potansiyelleri elde etmek beklenilirdi. Anlamlı sonuçlar elde edilen 4000Hz ve

daha yüksek frekanslarda ABR'nin belki daha destekleyici olması beklenirdi. Ancak test uygulanırken hastalara klik uyarılar verilmesi 4000Hz ve üzerindeki istatistiksel farklı anlamı yansıtmaya olanak sağlamamıştır; zira klik uyanlarlar 2000Hz ile 4000Hz aralığını daha iyi yansıtmaktadır (36,37).

Çalışmamızda ABR'de klik uyarı kullanıldığından odyometrik incelemelerde 4000Hz ve üstünde görülen işitme kaybını tesbit etmekte eksiklikler ortaya çıkmıştır. Bu nedenle saf ses odyometrisinde tesbit edilen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ABR'de ulaşamamıştır.

Buna ek olarak çalışmamızda; normal ABR değerleri, hastaların ABR değerleri ile karşılaştırıldığında 1'inci 3'üncü ve 5'inci dalgalarda uzamalar saptanmıştır. Bu durum göz önüne alındığında sjögren sendromunda uzun süredir araştırılan iç kulak etkilenmesinin ABR'de odyometrik incelemeler öncesinde ortaya çıktığı görüşünü gündeme getirebilir. Yine aynı şekilde ABR testinin sjögren sendromlu hastalarda güvenilirliğinin düşük olabileceği sonucu da çıkarılabilir. Kesin hükümlere varabilmek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Sjögren sendromunda özellikle yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı görülebilir. Bu hastalığın süresi ile bağlantılı olabileceği gibi sıklıkla tedavide kullanılan ve ototoksik olan hidroksiklorokin etkisiyle de oluşuyor olabilir. Çalışmamızda ilacın işitme kaybına etki ettiği görülmüştür. İlaç hastalık seyrinde zaten oluşacak işitme kaybını hızlandırabileceği gibi; kaybın tamamen kendisinden de sorumlu olabilir.

Sjögren sendromunda görülen sensörinöral kayıp yüksek frekanslarda yapılan saf ses odyometrisi ile belirlenebilir. Sjögren sendromunda geliştiği düşünülen iç kulak tutulumunu göstermede ABR'nin etkinliği daha geniş serili ve kapsamlı ve hatta deneysel elektrofizyolojik çalışmalar yapılması gerektiği görüşündeyiz.

ÖZET

Sjögren sendromu otoimmün kronik bir hastalıktır. Hastalık seyrinde sensörinöral işitme kaybı gelişebilir. Bu durumun patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Yeni tanı ve eski tanı şjögren hastaları kullandıkları hidroksiklorokin ilacına göre 2 gruba ayrılarak işitme açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Sjögren sendromu, işitme kaybı, hidroksiklorokin ototoksitesi

SUMMARY

Sjogren syndrome is a chronic otoimmun disorder. During this illness can be sensorineural hearing loss can be accur.. But pathophysiology is unknown. Sjogren syndrome patients are divided into two grups according to their hydroxycloquine drug treatment and evaluated hearing capacity. Results are evaluated.

Key words: Sjogren syndrome, heaing loss, Hydroxycloquine ototoxicity.

KAYNAKLAR

1. Oghalai JS BW. Anatomy and Physiology of the Ear. In: Lalwani AK, editor. Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology Head and Neck Surgery. Second ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 577-82.
2. Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt: 49-61.
3. A D. Kulak: İşitme ve denge organı. In: F GG, editor. Sistemantik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003. p. 892-907.
4. Austin DF. Anatomy of the Ear. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea&Febiger, 1991: 922-927
5. AA P. Development of anatomy of the ear. In: GM E, editor. Otolaryngology. Philadelphia: Harper and Row Publishers; 1984. p. 1-68.
6. LG D. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In: Cummings CW FJ, Harker LE, editor. Otolaryngology Head and Neck Surgery. St Louis: Mosby; 1998. p. 2533-46.
7. Devranoglu I AM. Dış ve Orta Kulak Anatomisi. In: I D, editor. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2011. p. 1-11.
8. Esmer N, Akıner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. Kulak anatomisi. Klinik odyoloji. Ankara:Ankara Özışık Yayınevi;1995 p15-34
9. Özbilen S. Temporal kemiğin cerrahi anatomisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara Editör M.Gerçeker: MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; Ankara 2013;p3-17
10. AJ G. Development of Anatomy of the Temporal Bone and Skull Base. In: Shambaugh GE Jr GMI, editors, editor. Surgery of the ear. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 3-35.
11. Gerçeker M, Muz SE, Beton S.Koleanın mikroskopik anatomisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; Ankara 2013;p17-23
12. Esmer N, Akıner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. Kulak Fizyolojisi. Klinik odyoloji. Ankara:Ankara Özışık Yayınevi;1995 p35-45

13. Altay B, Üre BS. İşitme fizyolojisi ve işitme kayıpları. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara Editör M.Gerçeker: MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; Ankara 2013;p23-31
14. Gerçeker M, Muz SE. Ototoksisite ve vestibülotoksisite. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; Ankara 2013;p185-203
15. Moore BD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. The journal of infectious diseases. 1984;149(1);23-30
16. Dille MF, Ellingson RM, McMillan GP, Konrad-Martin D. ABR obtained from time-efficient train stimuli for cisplatin ototoxicity monitoring. J Am Acad Audiol. 2013 Oct;24(9):769-81
17. Akbel V, Özmert E. Hidroksiklorokin maküla toksisitesinin tanı ve izlenmesinde fundus otoflöresansı. Tıpta Uzmanlık Tezi; 2011, Ankara.
18. R Bortoli, M Santiago. Chloroquine ototoxicity. Clin Rheumatol 2007;26(11):1809-10
19. Sykes H. The ototoxicity of chloroquine sulphate in the guinea pig. Br J Audiol 1984;18(2):59-69
20. Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. Clin Exp Rheumatol 1998;16(4):472-4
21. Mark L Francis: Sjögren's syndrome. www.emedicine.com
22. Harris ED. Approaches to the treatment of Sjögren Sendrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 1027-1037.
23. Robert B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 6th. Ed, Rahvay: Merc and Company, 1992:1307.
24. Colin G, Derrick A, Cohen D et al. Clinical Rheumatology 4th Ed. Newyork: Churchill Livingstone, 1986: 222.
25. Galvez J, Saiz E, Lopez P, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's syndrome. Joint Bone Spine 2009; 76:44-49.

26. Whaley K, Alspaugh MA: Sjögren's syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993; 999-1013.
27. Geli C. Rheumatological manifestations in more than 500 patients with primary sjögren syndrome. Ann Rheum Dis 2002; vol1, (suppl 1)226.
28. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson Ret al. European Study Group on classification critiere for Sjögren's syndrome. Classification critiere for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria by the American European consensus group Ann Rheum Dis. 2002;61(6);p:554-8
29. Mathews J, Kumar BN. Autoimmune sensorineural hearing loss. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003;28(6):479-88.
30. Tucci M, Quatraro C, Silvestris F. Sjögren's syndrome: an autoimmune disorder with otolaryngological involvement. ACTA otorhinolaryngol ital. 2005;25;139-144
31. Montoya-Aranda IM, Penaloza-Lopez YR, Gutierrez-Tinajero DJ. Sjögren's syndrome: Audiological and clinical behaviour in terms of age. Acta otorhinolaringol Esp. 2010;61(5):332-7.
32. Belgin E. Odyolojik değerlendirme. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara Editör M.Gerçeker: MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; 2013;p272-3
33. Esmer N, Akıner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. Odyometri. Klinik odyoloji. Ankara:Ankara Özlük Yayınevi;1995 p55-57
34. Muş N, Özdamar Ö., editörler: İşitsel Beyin Sapı Cevapları 1.Baskı Ankara 1996
35. Hall JW. Anatomy and physiology of auditory evoked responses. New handbook of auditory evoked responses. 2007 p:35-38
36. Gorga, M.P.,Thornton, A.R.D. (1989):The choice of stimuli for ABR measurements. Ear and Hearing 10:217-230
37. Gorga M.P., Worthington, O.W., Reilland J.K, Bean Chainé, F.A., Goldgar, D.E. (1985):Some comparisons between auditory brainstem response thresholds, latencies and the pure tone audiogram. Ear and Hearing 6:105-112
38. Stapells, D.R., Picton, T.W. (1981):Technical aspects of brainstem evoked potential audiometry using tones. Ear and Hearing 2:20-29

39. Hall JW. ABR analysis and interpretation. New handbook of auditory evoked responses. 2007 p:212-219
40. Burkard R, McEnerney K. Introduction to auditory evoked potentials. Handbook of clinical audiology. 6th ed.USA:Williams and Wilkins;2009,222-41.
41. Koga, K.,Tonaka,Y.(1980):Auditory brainstem responses and behavioral audiometry: Developmental comalates. Arch.Otolaryngol.Head and Neck Surg.106:564-566
42. Özdamar, Ö.,Stein, L.(1981):Auditory brainstem response (ABR) in unilateral hearing loss.Laryngoscope, 91:565-574
43. Muş, N., Yağlıdere, Ö.,Aktaş,T.,Aktaş,D.,Dündar,A. Erişkin insanlardan beyin sapı uyarılmış i şitme cevaplarının stimulus parametreleri yönünden araştırılması.GATA Bülteni. 1991;33:1093-1106
44. Giroux, A.P.,Pratt,L.W.Brainstem evoked response audiometry. Ann Otol.Rhinol. Laryngol. 1983;92;183-186
45. Paludetti,G.,Maurizi, M., ottovani,F. Effect of stimulus repetition rate on the auditory brainstem responses (ABR).Ann J.otolaryngol.1983;4:226-234
46. Hall JW. ABR analysis and interpretation. New handbook of auditory evoked responses. 2007 p:229-241
47. Deren Ö, K Şehim. Sjögren sendromu. Romatizma cilt 18 sayı 1;2003.
48. Tumiatı B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. Ann Intern Med. 1997; 126(6):450–3.
49. Ziavra N, Politi EN, Kastanioudakis I, Skevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjogren’s syndrome patients. A comparative study. Clin Exp Rheumatol. 2000; 18(6):725–8.
50. Calzada AP, Balaker AE, Ishiyama G, Lopez IA, Ishiyama A. Temporal bone histopathology and immunoglobulin deposition in Sjögren’s syndrome. Otol Neurotol 2012;33(2):258-66
51. Hatzopoulos S, Amoroso C, Aimoni C, Lo Monaco A, Govoni M, Martini A. Hearing loss evaluation of Sjögren’s syndrome using distortion product otoacoustic emissions. Acta Otolaryngol Suppl. 2002;(548):20-5

52. Coutinho MB, Duarte I. Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. Int journal of pediatric otorhinolaryngology;2002;53-57
53. Seçkin U, Özorun K, İkinciogulları A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumol Int 2000;19:203-4
54. Lim SC, Tang SP. Hydroxychloroquine-induced ototoxicity in a child with systemic lupus erythematosus. Int Journal of Rheumatic Diseases.2011;14:1-2
55. Kabasakal Y et al. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. Scand J Rheumatol 2006; 35:379-83.
56. Çefle A, Yazıcı A, Turgut T. Primer Sjögren sendromu olan 25 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2010;8(1): 22-26
57. Esmer N, Akiner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. İşitmenin değerlendirilmesinde elektrofizyolojik teknikler. Klinik odyoloji. Ankara:Ankara Özışık Yayınevi;1995 p123-137