T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ OLAN VE OLMAYAN PRETERM İNFANTLARDA BERA TEST DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tuğçe KÜÇÜKOĞLU ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANI

Prof. Dr. İlhami YILDIRIM

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde iyi bir KBB uzman hekimi olmam için tüm bilgi birikim ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İlhami YILDIRIM'a, klinik şefim Prof. Dr. Osman Kürşat ARIKAN'a, Adana ili Kamu Hastaneler Başkanı Doç. Dr. Orhan Görgülü'ye, her zaman desteklerini hissettiğim Doç. Dr. Süheyl HAYTOĞLU ve başasistanım Op. Dr. Gökhan KURAN'a, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum ve tecrübelerinden faydalandığım sayın uzmanlarımız Op. Dr. Mustafa BOZDAĞ, Op. Dr. M. Yalçın ÇÖKTÜ, Op. Dr. Zekiye GÜNEY, Op. Dr. S. Mesut ERSALAN, Op. Dr. Sanem ERKAN, Op. Dr. Birgül TUHANİOĞLU, Op. Dr. Kemal TÜZÜN, Op. Dr. Talih ÖZDAŞ, Op. Dr. Nur YÜCEL EKİCİ, Op. Dr. Ayşe KARAOĞULLARINDAN, Op. Dr. Demet YAZICI, Op. Dr. Elvan ONAN, Op. Dr. S. Deniz YALIM'a bu zorlu süreçte her zaman sevgi saygı ve dayanışma içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım Op. Dr. Abdurrahman BOZKURTTAN, Op. Dr. Ayşe KARAKAYA, Op. Dr. Onur ARIDAŞIR, Dr. Erdem KAYPAK, Dr. Çağrı DERİCİ, Dr. Merve HAKKOYMAZ, Dr. Aykut ÇAKIR, Dr. Raşit MUHARREMOĞLU'na, her zaman destekçim olan ekip arkadaşlarım Op. Dr. Özkan KILIÇ ve Dr. Derya ABEŞ'e, KBB kliniği poliklinik, servis ve ameliyathane tüm hemşire, personel, sekreter ve odyometristlerine, hayatımın her alanında emek ve desteklerini eksik etmeyip beni özveri ve sabırla yetiştiren sevgili annem Semiha KÜÇÜKOĞLU, sevgili babam İzzet KÜÇÜKOĞLU ve canım kardeşim Sıdıka KÜÇÜKOĞLU KALELİ'ye ve her zaman yanımda olup bana destek olan sevgili eşim Dr. Yavuz ÇİÇEK'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **I**
İÇİNDEKİLER ..... **II**
TABLO DİZİNİ ..... **V**
ŞEKİL DİZİNİ ..... **VI**
RESİM DİZİNİ ..... **VII**
KISALTMALAR ..... **VIII**
ÖZET ..... **IX**
ABSTRACT ..... **X**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Dış ve Orta Kulak Anatomisi 2
2.1.1. Dış Kulak 2
2.1.1.1. Kulak Kepçesi, Aurikula 2
2.1.1.2. Dış kulak Yolu 4
2.1.2. Orta Kulak 4
2.1.2.1. Orta Kulak Kemikçikleri 7
2.1.2.2. Orta Kulak Mukozası 8
2.1.2.3. Östaki Tüpü 9
2.1.2.4. Orta Kulağın Kas ve Ligamanları 9
2.1.2.5. Orta Kulağın Damar ve Sinirleri 10
2.1.2.6. Temporal Hava Hücreleri 11
2.2. Kokleanın Fizyolojik Anatomisi 12
2.2.1. Corti Organı 14
2.2.2. Sesin Kokleada İletimi 15
2.2.3. İşitme Siniri 16
2.3. Santral İşitme Yolları 17
2.3.1. Koklear Nükleuslar 18
2.3.2. Süperior Olivar Kompleks ve Olivokoklear Demet 20
2.3.3. Lateral Lemniskus 21
2.3.4. İnferior Kollikulus 21

2.3.5. Mediyal Genikulat Cisim 22
2.3.6. İşitme Korteksi 22
2.4. İşitsel Beyin Sapı Yanıtları (BERA) 23
2.4.1. İşitsel Beyin sapı Yanıtlarının Normal Değişimleri 23
2.4.2. BERA Dalgaları ve Kaynaklandığı Bölgeler 24
2.4.3. BERA'nın Kullanım Alanları 26
2.4.4. BERA Test Ekipmanı ve Teknik Unsurları 29
2.4.4.1. Ses Uyaran Tipleri 29
2.4.4.2. Uyarı İletimi 30
2.4.4.3. Kayıt Sistemleri 30
2.4.5. Uyarıya Bağlı Değişkenler 35
2.4.6. Kişiye Bağlı Değişkenler 38
2.5. Yenidoğanlarda İşitsel Beyin Sapı Cevapları 39
2.5.1. Morfoloji 39
2.5.2. Amplitüd 40
2.5.3. Latans 40
2.6. Yenidoğanlarda BERA' nın ölçüm değişkenlikleri 42
2.7. BERA Test Tekniği 45
2.8. ROP 45
2.8.1. Tarihçe 45
2.8.2. Epidemiyoloji 46
2.8.3. Risk Faktörleri 46
2.8.3.1. Gebelik Yaşı ve Doğum Ağırlığı 46
2.8.3.2. Oksijen, Hipoksi, Hiperoksi, Karbondioksit 47
2.8.3.3. Büyüme Faktörleri, Vegf, Igf 47
2.8.3.4. Genetik Faktörler 48
2.8.3.5. Periventriküler-İntraventriküler Kanama 48
2.8.3.6. Erken Dönemde Işıktan Kaçınma 48
2.8.3.7. Prostoglandin Sentetaz İnhibitörleri 48
2.8.3.8. Steroid Tedavisi 49
2.8.3.9. Transfüzyonlar 49
2.8.3.10. Serum bilirubin düzeyleri 49

2.8.3.11. Sürfaktan Tedavisi 49
2.8.3.12. Preeklampsi 49
2.8.3.13. Vitaminler 50
2.8.3.14. Rekombinan Epo Tedavisi 50
2.8.3.15. İnositol 50
2.8.3.16. Metabolik Asidoz 50
2.8.3.17. Eritrosit Glutatyon Durumu 51
2.8.3.18. Diğer faktörler 51
2.8.4. Patogenez 51
2.8.4.1. Normal Retina Damar Gelişimi 51
2.8.4.1.1. Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi 52
2.8.5. Sınıflandırma 53
2.8.5.1. Yerleşim Alanı 54
2.8.5.2. Tutulum Miktarı 54
2.8.5.3. Vasküler Proliferasyon Evresi 54
2.8.5.4. Artı (plus) Hastalık 55
2.8.5.5. Artı Öncesi (pre plus) Hastalık 55
2.8.5.6. Agresif Posterior PR (AP-ROP) 55
2.8.5.7. Eşik Hastalık 55
2.8.5.8. Eşik Öncesi Hastalık 56
3. MATERYAL- METOD 57
4. BULGULAR 58
5. TARTIŞMA 63
6. SONUÇLAR 67
7. KAYNAKLAR 68

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Çeşitli yaş gruplarında 6 ayrı şiddette elde edilen I, III, V dalga latansları ve I-V intervali ortalama değerleri 41
Tablo 2. Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve cinsiyete göre dağılımı doğum haftasına göre ROP (+) ve ROP (-) infantlar Tablo 3'te gösterilmiştir. 58
Tablo 3. Doğum haftasına göre ROP (+) ve ROP (-) infantlar 58
Tablo 4. ROP gruplarına göre cinsiyet dağılımı 58
Tablo 5. ROP gruplarına göre sağ ve sol kulak V. dalga latansları 59
Tablo 6. ROP (+) ve ROP (-) infantlarda V. dalga latanslarının kızlar ve erkeklerde sağ ve sol kulaklarda karşılaştırılması 60
Tablo 7. ROP ayrımı yapmadan 40 infant için tanımlayıcılar (V. dalga latansı) 61
Tablo 8. ROP gruplarına göre doğum haftası ve V. dalga latansları 62

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Fasyal reses(a) ve sinüs timpani (b). F: Fasiyal sinir; S: Stapedius kası tendonu. Kemikçikler. Malleus(m), inkus(i) ve stapes (s). 7
Şekil 2. Corti organı 14
Şekil 3. Koklea ve işitme korteksinin tonotopik haritasının yerleşimi ve santral işitme yolları 18
Şekil 4. BERA dalgalarının anatomik kaynaklarına göre şematik gösterimi 24
Şekil 5. Ipsilateral elektrot yerleşimi 31
Şekil 6. İpsilateral/Kontralateral elektrot yerleşimi 31
Şekil 7. Alçak geçirgen filtre 33
Şekil 8. Yüksek geçirgen filtre 33
Şekil 9. Band geçirgen filtre 34
Şekil 10. Sol kulak'a ait Klik Uyarılı ABR dalgaları 36
Şekil 11. 2-1-2 periodlu Tone Burst Uyaran Formatı 37
Şekil 12. Azalan stimulus şiddeti ile BERA dalgalarında meydana gelen latans uzaması 43
Şekil 13. Fetal hayatta sırasıyla vaskülogenez ve anjiyogenez, ... 51
Şekil 14. İnsanlarda damar gelişiminin şematik çizimi. 52
Şekil 15. PR mekanizması 53
Şekil 16. Prematüre Retinopatisi Zonları. 54

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Kulak kepçesinin kompleks anatomisi 3
Resim 2. BERA test yapılışı. Elektrotların yerleşimi 32

KISALTMALAR

BERA **:** Uyarılmış beyin sapı potansiyelleri

PR / ROP **:** Prematüre retinopatisi

RLF **:** Retrolental fibroplazi

DKY **:** Dış kulak yolu

FFR **:** Frekansa spesifik yanıtlar

RDS **:** Respiratuar distres sendromu

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

IGF-I **:** İnsülin benzeri büyüme faktörü I

ICROP **:** Uluslararası PR sınıflaması

AP-ROP **:** Agresif posterior PR

ÖZET

ROP'u Olan ve Olmayan Preterm İnfantlarda BERA Test Değerlerinin Karşılaştırılması

Amaç: İşitsel beyin sapı yanıtları (BERA) nörootolojik ve odyolojik değerlendirmelerde kullanılan işitsel beyin sapı fonksiyonunun işitsel uyarana karşı verdiği cevabın kaydedilmesi ile elde edilen bir testtir. Prematüre retinopatisi (PR) ise patogenezinde prematüre doğumun olduğu, bifazik olarak gelişen retina ve damarlanmasındaki patolojidir. Çalışmamızda ROP'u olan ve olmayan preterm infantlarda BERA test değerlerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2018- Haziran 2018 tarihleri arasında, oto akustik emisyon testinden (OAE) geçmiş, ROP olan 20 infant ve ROP olmayan 20 infant olmak üzere 24-36 hafta arasında doğum haftası olan 40 preterm infant dahil edilmiştir.

Bulgular: Preterm infantların klinik BERA testleri yapılmış olup, doğum haftası, cinsiyet ve ROP gruplarına göre BERA test değerleri incelenmiştir. Elde ettiğimiz bulgulara göre preterm infantlarda cinsiyete göre kızların V. dalga latansının erkeklere göre daha kısa olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca doğum haftasına göre BERA test değerleri incelendiğinde de, doğum haftası arttıkça V. dalga latansının kısaldığı ortaya çıkmıştır. ROP olan ve olmayan infantların BERA test değerleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır.

Sonuç: ROP olan infantlardaki latans değişiklikleri bizim çalışmamızda ilk kez araştırılmıştır. Bizim çalışmamız bu konuda ön çalışma niteliğinde olup hasta sayısının artırılarak gelecekte yapılacak çalışmalara katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: BERA, ROP, preterm.

ABSTRACT

Comparison of ABR Test Values in Preterm Infants With and Without ROP

Objective: The test ABR (Auditory brainstem response) is used in odiological and neurotological measuring evaluations by the auditory brainstem function to audiological stimulus. Biphasic retina and vascularisation in which occurs in premature births is the pathogenesis of PR. We aimed to compare the BERA test values in preterm infants with and without ROP in our study.

Materials and Methods: Between January 2018 and June 2018, 40 preterm infants who passed the auto acoustic emission test (AAE) with a birth week of 24-36 weeks, by dividing into two groups (20 infants with ROP and 20 infants without ROP) were included in this study in the Adana City Training and Research Hospital.

Findings: Clinical BERA tests of preterm infants were performed and BERA test values were analyzed according to birth week, sex and ROP groups. According to our findings, it was found that in girls with preterm infants fifth wave latency is shorter than that of boys according to sex. Furthermore, when BERA test values were examined according to the birth week, it was found that the latency of V wave was shortened by the week of birth increasing. When the BERA test values of infants with and without ROP were compared, there was no statistically significant difference between the groups.

Conclusion: Latency changes in infants with ROP have been investigated for the first time in our study. Our study is a preliminary study in this regard and we think that the number of patients will be increased and this will be a contribution to future studies.

Key Words: ABR, ROP, preterm.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İşitme olayı birbirini izleyen 4 fazda gerçekleşir. Bunlar dış kulak, orta kulak ve iç kulağı ilgilendiren iletim fazı (transmisyon), Corti organı seviyesindeki dönüşüm fazı (transdüksiyon), dönüşüm ile ses uyarısının farklı özelliklerinin (süre, şiddet vb) nöral olarak kodlanması fazı (kodlama) ve santral işitme merkezlerindeki algılama ve birleştirme (asosiyasyon) fazlarıdır. Bir sesin algılanabilmesi için bu fazların hepsinin tam olarak işlemesi gereklidir (1,2,3).

İşitsel beyin sapı yanıtları (BERA), işitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan anatomik bölgede, işitme yollarındaki elektriksel akımın aktivitesini kaydeder. Yani, işitsel beyinsapı fonksiyonunun işitsel uyarana karşı verdiği cevabın kaydedilmesi ile elde edilen bir testtir.

Prematüre Retinopatisi (PR/ ROP), Terry tarafından 1942 yılında tanımlanmış olup daha sonra retrolental fibroplazi (RLF) olarak adlandırılmıştır (4). Daha sonra patogenezin daha iyi anlaşılması üzerine geç skatrisyel evre olan retrolental fibroplazi yerine erken dönemi de kapsayan prematüre retinopatisi olarak adlandırılmıştır. Prematüre infantlarda daha sık görüldüğü düşünülen bu hastalıkta birçok risk faktörü değerlendirilmiş ve destekleyici oksijen tedavisinin güçlü bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir (5).

ROP, etyolojisinde prematürite, düşük doğum ağırlığı, genetik yatkınlık, kan transfüzyonları, vitamin eksiklikleri vb. gibi multipl risk faktörleri olan bir hastalıktır. İşitme sistemi yolakları da prematüre olan infantlarda tam olarak matürasyona uğramadığı için yapılan BERA testlerinde dalga latanslarında ve intervallerinde uzama göstermektedir. Biz bu çalışmamızda ROP'u olan ve olmayan prematür infantlarda BERA test değerlerini kıyaslayarak, ROP' un işitme ve özellikle V. dalga üzerine etkisi olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dış ve Orta Kulak Anatomisi

Kulak aurikula ve dış kulak yolu, kulak zarı, kemikçikler, mastoid hücreleri, östaki tüpünü içeren orta kulak ve vestibüler sistem (semisirküler kanallar, utrikul, sakkül, koklea ve iç kulak yolunu içeren iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur (6-10).

2.1.1. Dış Kulak

2.1.1.1. Kulak Kepçesi, Aurikula

Kafanın iki yanında çene eklemi ile mastoid çıkıntı arasında yer alan ve sesin dış kulak yoluna iletilmesini sağlayan organdır. İskeleti dış kulak yolu kıkırdağı ile devam eden elastik kıkırdaktan yapılıdır. Kıkırdağın üzeri ince, yağsız deriyle sıkıca sarılıdır. Aurikulanın alt bölümünde kıkırdaksız lobül denilen yapı bulunur.

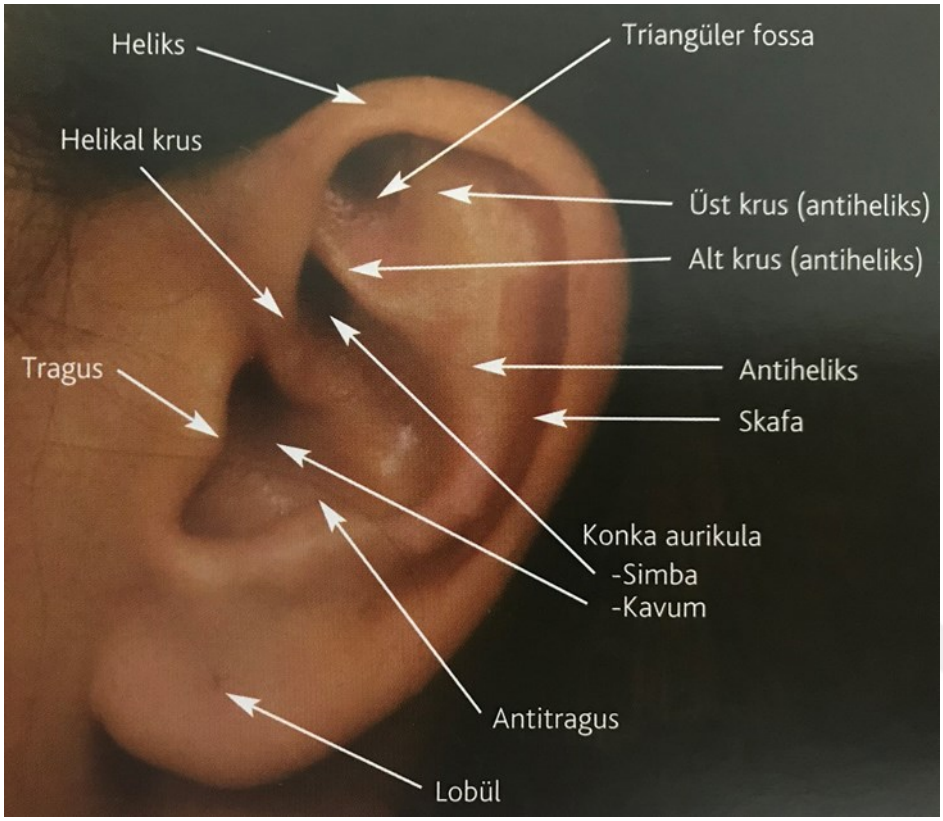
Kulak kepçesi kafaya, kıkırdak iskeleti ile beraber bağ, deri ve kas ile bağlıdır. Kepçede ön, arka ve üst olarak üç bağ vardır (aurikuler bağlar). Bunların yanı sıra kıkırdağın bölümleri arasında yer alan iki intrensek bağ daha bulunur (8-10).

Kepçe kasları insanda iyi gelişmediğinden hareketleri sınırlıdır. Dokuz kepçe kasından üç tanesi ekstrensek kaslar adını alır: ön, arka ve üst aurikuler kaslar. Bunlar kepçeyi kafa iskeleti ve derisine bağlarlar. İntrensek kaslar ise insanda ya çok küçüktür ya da hiç bulunmazlar (10).

Kompleks bir anatomiye sahip olan kulak kepçesinin iki yüzü vardır: lateral ve medial. Lateral yüz konkav, medial yüz ise konvekstir. Lateral yüzdeki konkavitenin en derin bölümü konka aurikula adını alır ve derine doğru dış kulak yolu ile devam eder. Konkanın iki parçası vardır: Üstte yer alan simba, alttaki kavum konka adını alır. Dış kulak yolu ağzının ön tarafında bulunan çıkıntı tragus, bunun hemen alt arka tarafında yer alan daha küçük ikinci çıkıntı antitragus olarak adlandırılır (8).

Aurikulayı çepeçevre saran ve açıklığı içe dönük kabartıya heliks adı verilir. Üç parçası vardır: Krus adını alan ön ucunun ön tarafındaki çıkıntılı alan spina olarak adlandırılırken lobüle yakın ucundaki çıkıntı ise kauda adını alır. Antiheliks ise heliksin

önünde, ona paralel yerleşmiş ikinci bir kabarıklıktır. Skafa bu iki kabarıklık arasındaki oluktur. Antiheliks antitragustan başlar, yukarı ve öne doğru uzanarak konkayı üst arka taraftan sınırlar. Üst tarafında ön ve alt krus olmak üzere iki bacağa ayrılır. Bu iki krus arasında kalan çukur triangüler fossa adını alır (Resim 1).



Resim 1. Kulak kepçesinin kompleks anatomisi

Aurikulanın ön yüz derisinin büyük bölümünün duyarlılığı V. kafa çiftinden (n. aurikulotemporalis), kavum konka bölümü VII. ve X. kafa çiftinden, aurikula lobülü ile kepçenin arka yüzünün duyarlılığı C2 ve C3 kökenli n. oksipitalis minör ve n. aurikularis magnus tarafından sağlanır. Kasların motor inervasyonunu fasiyal sinir sağlar (11).

Kulak kepçesi eksternal karotid arterin dalları olan a. aurikularis posterior, a. oksipitalisin dalları ve a. temporalis süperfisiyalisten gelen dallarla beslenir. Kulak kepçesinin venleri arterleri izleyerek pterigoid pleksus ve eksternal juguler vene drene olur. Lenfatikleri preauriküler, postauriküler ve kulak altı lenf ganglionlarına drene olur (6-9).

2.1.1.2. Dış kulak Yolu

Kavum konkadan kulak zarına kadar uzanan kanaldır. Erişkinde kulak zarı oblik yerleşmiştir. Kanalın arka üst duvarı yaklaşık 25 mm, ön alt duvarı yaklaşık 30 mm uzunluğundadır. Dış kulak yolunun 1/3 dış bölümü kıkırdak, 2/3 iç bölümü kemik yapıda ve "S" tarzındadır. Çocuklarda ise timpanik kemik gelişimini henüz tamamlamadığı için kıkırdak bölüm daha uzundur. Bu nedenle orta kulak enfeksiyonları kolaylıkla dış kulak yolu arka duvarı ve mastoid kemiğe yayılabilir (12-14).

Dış kulak yolunu kaplayan deri, kemik bölümde deri altı dokusu olmadığından, özellikle anulusa yakın bölümlerde çok incedir; elevasyon sırasında dikkat edilmelidir. Kıkırdak bölümde, deri altında apokrin salgı bezleri (serüminöz bezler) ve kıl köklerini içerdiğinden daha kalındır. Dış kulak yolunu örten deri dokusu kulak zarının dış yüzünü de örter (burada sadece epidermis tabakası bulunur) (8).

Dış kulak yolunda bulunan timpanomastoid ve timpanoskuamöz sütürler arasında kalan bölümde zengin bir vasküler ağ bulunur (9).

Dış kulak yolunun ön duvarı, temporomandibuler eklemi taşıyan glenoid fossadan ince bir kemikle ayrılır; bu özellik dış kulak yolu genişletilirken daima göz önünde tutulmalıdır. Dış kulak yolunun lateralinde parotis bezi bulunur. Kemik bölümü arkada mastoid hava hücrelerinden ince bir kemik yapıyla ayrılır.

V. kafa çiftinin aurikulotemporal dalı dış kulak yolunun ön üst tarafının, X. kafa çiftinin auriküler dalı (Arnold siniri) ile VII. ve IX. kafa çiftleri alt arka tarafının innervasyonunu sağlar (8-11).

Dış kulak yolu, a. aurikularis posterior ve a. temporalis süperfisiyalisin dalları ile beslenir. Arterleri izleyen venler pterigoid pleksus, v. maksillaris ve eksternal juguler vene drene olur. Lenfatikleri preaurikuler, postauriküler ve kulak altı lenf ganglionlarına dökülür (9).

2.1.2. Orta Kulak

Orta kulak boşluğu timpanik kavite ve timpanik antrumu içerir. Östaki tüpü yoluyla nazofarenksle, aditus ad antrum yoluyla mastoid hücreleriyle ilişkidedir. Dış kulak yolundan timpanik membranla ayrılır. Dış kulak yolundan gelen ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde görev alır. Orta kulak boşluğunun hacmi ortalama 2 cc dir. En

önde östaki borusu ağzı ile en arkada antrum parçası arasındaki mesafe 13 mm civarındadır. Orta kulak boşluğu doğumda tam gelişmiştir ve yaklaşık erişkin boyutundadır.

Orta kulak odacık ve pasajlar içeren düzensiz yapıda 6 duvarlı bir boşluk özelliği gösterir (8,10,15-17).

Dış (lateral) duvar: Orta kulağın lateral duvarının büyük bölümünü timpanik membran oluşturur. Bu duvarın üst bölümü ise temporal kemiğin skuamöz parçası tarafından yapılır.

Kulak zarı timpan kemiğin sulkus timpanikus parçası içerisinde, kısmi transparan, 0.1 mm kalınlığında, uzun ekseni 9-10 mm, kısa ekseni 8-9 mm uzunluğunda, eliptik yapıda, oblik yerleşimli, dış bölümü ince dış kulak yolu epiteli, orta bölümü fibröz tabaka, iç kısmı orta kulak mukozası tarafından oluşan bir zardır. Sulkus timpanikus içinde anulus timpanikus adlı fibröz halka ile çevrilidir ve bu fibröz halka üst bölümde bulunmaz. Geniş olan pars tensa olarak adlandırılan alt bölümü (7/8) gergindir. Küçük olan ve pars flaksida (Schrapnell zarı) olarak adlandırılan üst bölümü ise (1/8) ortada fibröz tabaka ve dışta fibröz halka içermediğinden gevşek yapıdadır (18).

Kulak zarı ve kanal duvarı arasındaki açı yaklaşık 50 derecedir ve arka üst bölüm 6 mm daha dıştadır. Kulak zarının tamamının yüzeyi 70-80 mm^2, titreşen bölümü 55 mm^2 dir. Kulak zarındaki lezyonları tarif etmek için manubriumdan geçen dikey çizgi ve umbodan çizilen yatay çizgi kulak zarını arka üst, arka alt, ön üst, ön alt olmak üzere dört parçaya ayırır.

Kulak zarının ortasına, yukarıdan aşağıya doğru malleusun uzun kolu yapışır. Malleus uzun kolunun alt ucu her zaman arkaya doğrudur. Manubriumun üzerinde prosessus brevis adı verilen bir çentik bulunur; buradan öne ve arkaya iki adet plika uzanır (plika malleolaris anterior ve posterior). Bu plikaların üst kısmında pars flaksida, altında ise pars tensa yer alır. Kulak zarının en belirgin noktası, umbo adı verilen manubrium malleinin alt ucudur. Muayene esnasında kulak zarında, ışık kaynağının reflesinin alındığı ışık (Politzer) üçgeni bulunur. Işık üçgeninin tepesi umboda tabanı anulustadır (18).

İç (labirentin) duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayırır. Promontorium adı verilen kokleanın bazal kıvrımının orta kulaktaki kabartısı bulunur. Promontorium üzerindeki

oyukta n. timpanikus (IX. sinirin dalı), n. petrozus superfisiyalis minör (VII. sinirin dalı) ile birleşerek infratemporal fossada yer alan otik gangliona gider.

Promontoriumun arka alt ve arka üst bölümünde orta kulağın iç kulağa bağlantısını sağlayan iki adet girinti, oval ve yuvarlak pencere nişleri bulunur. Oval pencere nişine stapes tabanı yerleşir; etrafı fibröz yapıdaki anüler ligaman tarafından sarılmıştır. Yuvarlak pencere ise ince bir zarla kaplıdır. Sagittal planda oval pencere, transvers planda yuvarlak pencere bulunmaktadır.

Oval pencerenin arkasında onu kaş tarzında saran fasiyal sinir kanalının (Fallop kanalı) timpanik bölümü ve hemen üzerinde lateral semisirküler kanalın kabartısı bulunur. Fallop kanalı üzerindeki kemik çok incedir ve bazen konjenital açıklıklar gösterebilir. Fallop kanalı orta kulakta horizontal olarak ilerleyerek arka duvara doğru döner ve fasiyal sinirin ikinci dirseğini oluşturur.

Promontoriumun ön yukarısında, tensor timpani kasının içinden geçtiği yarı açık kemik kanal çıkıntı, koklear iform çıkıntı (prosessus kokleaformis) olarak adlandırılır.

Üst (Tegmental) duvar: Orta kulağın epitimpanum adı verilen bölümünün üst kısmıdır. Orta kafa çukurundan ayıran ince kemik yapı tegmen timpani olarak adlandırılır.

Alt (Juguler) duvar: Orta kulağın hipotimpanum adı verilen bölümünün alt kısmıdır. Kulak zarından 2,5- 3 mm daha alttadır ve orta kulakta oluşan sıvıların toplanma yeridir. Dar ve düzensiz yüzeylidir. İnternal juguler ven fossası ile komşudur. Juguler bulb küçükse aradaki kemik tabaka 8-10 mm kalınlığında olabilir. Juguler bulb genişse orta kulağa doğru çıkıntı tarzında görülebilir. Sağda soldakinden daha büyüktür. Bazı durumlarda juguler bulbun üzeri açık olabilir. N. timpanikus arter ve veniyle birlikte tabandan geçer.

Ön (karotid) duvar: Üstte tensor timpani kasının yarı açık kanalı, altta öztaki tüpünün timpanik ağzı arasında kalan, üzerinde küçük damar ve sinirlerin geçişini sağlayan küçük delikler bulunan, ince kemik bölümün hemen arkasında a. karotis interna ile komşudur.

Arka (mastoid) duvar: Arka duvarda bulunan açıklık aditus ad antrum adını alır. Mastoid hava hücreleri ve antrumun orta kulakla iştirakini sağlar. Arka duvar üzerinde oval pencerenin arkasında, aditusun hemen altında, stapes kası tendonunun hemen içinden geçtiği piramidal çıkıntı (eminentia piramidarium) bulunur. Stapes tendonu

buradan stapes kemikçiğinin arka bacağının üst kısmına ve boynuna yapışır. Piramidal çıkıntının hemen altında korda timpaninin orta kulağa girdiği küçük delik bulunur. Arka duvar üzerinde, fasiyal sinirin vertikal segmentinin üzerindeki girintiye fasiyal reses adı verilir. Arka ve iç duvarın birleştiği yerde, oval ve yuvarlak pencerelerin arkasında, piramidal çıkıntının alt kısmında, fasiyal sinir kanalının alt kısmına doğru uzanan girinti ise sinüs timpani adını alır (19).

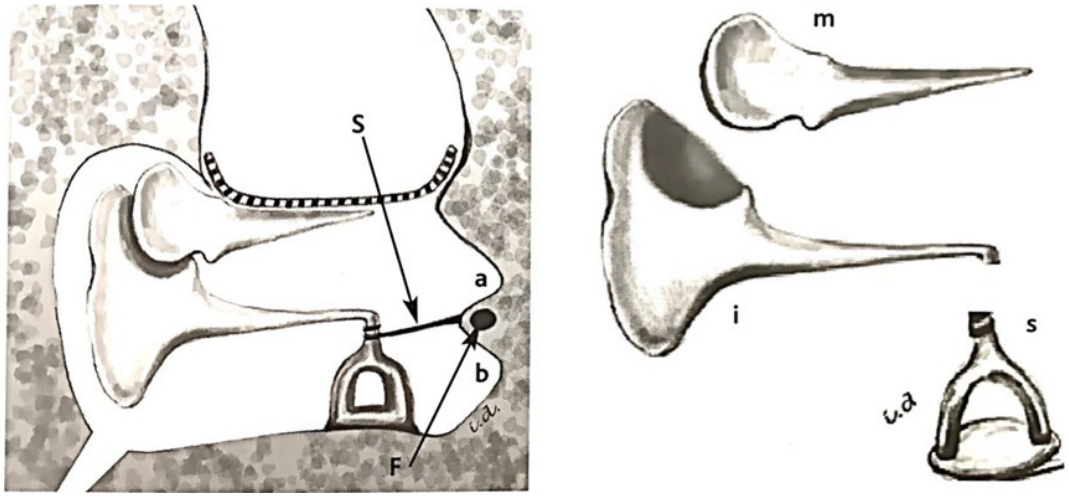
Epitimpanum: Üst bölümü tegmen timpani, mediali lateral semisirküler kanal ve fasiyal sinir, posterioru fossa inkudis ve laterali skutum tarafından sınırlanan orta kulağın üst bölümüdür. Epitimpanum içinde malleus başı, inkus boynu ve bunların yaptığı eklem ve bağlar bulunur. Aditus ad antrum epitimpanumdan antruma açılır. Burada ortaya çıkan patolojilerde büyük fonksiyon bozuklukları oluşur (20).

Mezotimpanum: Kulak zarının medialidir.

Hipotimpanum: Sulkus timpanikusun alt ucunun altında kalan bölümüdür (19,20).

2.1.2.1. Orta Kulak Kemikçikleri

Orta kulakta dış kulak yolundan gelen ses enerjisini kulak zarından oval pencere yoluyla iç kulak sıvılarına ileten üç adet hareketli kemikçik bulunur: Malleus, inkus ve stapes. Bu kemikçikler birbirleriyle tipik sinovyal eklemleşmeler yaparlar. Eklem yüzeyleri artiküler kartilaj ile kaplıdır (8).



Şekil 1. Fasyal reses(a) ve sinüs timpani (b). F: Fasiyal sinir; S: Stapedius kası tendonu. Kemikçikler. Malleus(m), inkus(i) ve stapes (s).

Malleus: Malleus orta kulak kemikçikleri içinde en dışta ve en büyük olanıdır. 8-9 mm uzunluğundadır. Manubrium mallei adı verilen kolu, kaput mallei adı verilen ve inkusla eklem yapan baş bölümü ile bunların arasında kalan kollum mallei adı verilen boyun kısmı vardır. Ayrıca lateral ve medial iki küçük çıkıntıya sahiptir. Boyun kısmına tensor timpani kasının tendonu yapışır. Bu kas kasıldığında kulak zarını içeri çekerek gerer.

İnkus: Malleusla eklem yapan gövde(korpus), stapes başı ile eklem yapan uzun kolu (krus longum) ve kısa kolu (krus breve) vardır. Uzun kolu manubriuma paraleldir. Kısa kolu fossa inkudise yerleşir. Stapesle eklem yapan uzun kolun ucunda hafif genişleyen bölüm, lentiküler çıkıntı (prosessus lentikularis) adını alır.

Stapes: Bazı sesamoid kemikler dışında vücudun en küçük kemikçiğidir. 3-3.5 mm uzunluğundadır. Baş inkusun uzun kolu ile eklem yapar. Ön bacak (krus anterius) ve arka bacak (krus posterius) ve oval pencere nişine oturan, etrafı anüler ligaman adı verilen fibröz dokuyla sarılı tabanı (basis stapedis, footplate) vardır.

2.1.2.2. Orta Kulak Mukozası

İnce, transparan, vasküler mukoza tuba östakiden başlar. Tensor timpani ve stapes kası tendonlarını, malleus ve inkus ligamanlarını ve kemikçikleri sararak arkada antrum ve mastoid hücrelerine devam eden mukoza periosta sıkıca yapışıktır. İlerlemesi sırasında potlar ve kıvrımlar oluşturur (8).

Anterior malleolar kıvrım (Plika mallearis anterior): Kulak zarından malleus ligamanı ve anterior çıkıntının üzerinden başlayıp, korda timpaniye kadar devam eder.

Posterior malleolar kıvrım (Plika mallearis posterior): Manubrium mallei ile arka duvar arasındadır. Malleusun lateral ligamanını ve korda timpaninin arka kısmını sarar.

Bu kıvrımlar ile kulak zarı arasında oluşan ön ve arka keselere "von Treltsch cepleri" adı verilir. Pars flaksida ile malleus boynu arasında, tabanı malleusun lateral çıkıntısı tarafından oluşturulan keseye "Prussak cebi" adı verilir.

2.1.2.3. Östaki Tüpü

Östaki borusu çocuklarda 17 mm, erişkinlerde ortalama 35 mm uzunluğunda, orta kulak ile nazofarenksi birbirine bağlayan, 1/3 orta kulak bölümü kemikten, 2/3 nazofarenks bölümü kartilajdan oluşan bir tüptür.

Kıkırdak kemik birleşim yeri en dar yeridir ve isthmus adını alır. Timpanik ağzı orta kulak ön duvarına, farengeal ağzı alt konkanın hemen arkasındaki Rosenmüller çukuruna açılır.

Mukoza farenks ağzında psödostratifiye, timpanik ağızda silialı basit konumdadır. Tensor veli palatini kasının kasılmasıyla yutkunma, hapşırma, esneme sırasında açılır.

Erişkinler uyanıkken dakikada 1 kez, uykuda ise 5 dakikada 1 kez yutkunurlar (16,21).

2.1.2.4. Orta Kulağın Kas ve Ligamanları

Orta kulakta 2 tane kas vardır: M. tensor timpani ve m. stapedius (8,10).

M.tensor timpani: 2 cm uzunluğundadır. Östaki tüpünün kıkırdak bölümünden orijin alır. Yarı açık kanalı östaki tüpünün üzerinde ve ona paralel seyreder. Çok ince kemik lamel iki kanalı ayırır. Tendonu koklеariform çıkıntı üzerinde halka şeklinde döner ve kaviteyi lateral yönde geçerek kolluma yakın bir şekilde malleusun manubriumuna yapışır. M.tensor timpani kasıldığında manubrium malleiyi mediale ve öne çekerek timpanik membranı gerer.

Siniri n. trigeminustan otik ganglion yoluyla gelir.

M. stapedius: Vücudun en küçük iskelet kasıdır. Timpanik kavitenin arka duvarında piramidal çıkıntının içindedir. Tendonu stapesin boynu ve arka bacağına yapışır. M. stapedius kasıldığında stapes tabanının ön tarafını laterale çeker ve yüksek seslerde tabanı fikse ederek iç kulağı zararlı seslerden korur. Siniri n. fasiyalisin stapedial dalıdır.

Orta kulakta 4 ligaman yer alır (8,10):

Süperior malleolar ligaman: Epitimpanik resessin tavanından malleus başına uzanır.

Anterior malleolar ligaman: Petrotimpanik yarıktan malleusun uzun koluna gider ve kolluma yapışır.

Lateral malleal ligaman: Malleusun boynu ile timpanik notch arasındadır.

Posterior malleal ligaman: İnkus gövdesinden orta kulak tavanına gider.

2.1.2.5. Orta Kulağın Damar ve Sinirleri

Orta kulak mukozası tüm orta kulağı, kulak zarının iç yüzünü, kemik kas ve bağların etrafını sıkıca sarar ve bunların kanlanmasını sağlar (8-10).

Damarlar: Genellikle venler arterlere eşlik eder.

Anterior timpanik arter: Maksiller arterin küçük bir dalıdır. Petrotimpanik yarıktan orta kulağa girer. Timpanik membranın iç yüzünde posterior timpanik arter ile anastomoz yaparak kavitenin ön bölümünü ve kulak zarının iç yüzünü kanlandırır.

Posterior timpanik arter: Posterior aurikuler arterin stilomastoid dalından gelir. Fasiyal kanalı takip eder. Korda timpaniyle birlikte fasiyal kanalı terk ederek orta kulağa ulaşır. Orta kulak boşluğu mukozasını ve kulak zarının arka yarısını, promontoriumu ve mastoid hava hücrelerini besler.

İnferior timpanik arter: Asendan farengeal arterin dalıdır. Glossofarengeal sinirin timpanik dalıyla birlikte timpanik kanalikustan orta kulağa girer. Hipotimpanum ve promontoriumu besler.

Süperior timpanik arter ve süperfisiyal petrosal arter: Orta meningeal arterin dallarıdır. Fasiyal kanalın yanında ilerleyip tegmen timpaniyi geçerek orta kulağa girerler.

Venler pterigoid pleksus veya süperior petrosal sinüse dökülürler. Lenfatikleri retrofarengeal ve parotis lenf nodlarına drene olur (9).

Sinirler: Orta kulak damarlarına eşlik ederler. Mandibuler sinirin aurikulotemporal dalından, vagusun aurikuler dalından ve glossofarengeal sinirin timpanik dalından gelirler. Orta kulak mukozası otik gangliyondan aurikulotemporal sinirin dalları yoluyla parasempatik lifler alır. Sempatik uyarım sempatik servikal gangliyondan, internal karotid pleksus ve dallarından gelir (5).

Korda timpani: Merkezi sinir sisteminde fasiyal çekirdeklerin yanında yerleşen substantia retikularis hücreleri korda timpani liflerinin bazılarının orijinidir. Bu hücreler

süperior salivar çekirdekten başlar ve beyni n. intermedius olarak terk ederler. Bu lifler vestibüler ve fasiyal sinirle birleşirler. Fasiyal kanalı terk eder, orta kulağı inkus uzun kolu ve manubriumun yanında petrotimpanik fissürden geçerek submaksiller ve sublingual bezlere giderler (11).

Timpanik sinir: Parotis bezine giden lifleri taşırlar. Orijini inferior salivar nükleustadır. N. timpanikus karotid pleksustan da (sempatik) lifler alır. Minör süperfisiyal petrozal sinirle otik gangliona, buradan postganglionik lifler n. aurikulotemporalisle parotis bezine giderek sekretuar innervasyonunu sağlar (11).

2.1.2.6. Temporal Hava Hücreleri

Epitimpanumun arka duvarının üst bölümünde bulunan aditus ad antrum yoluyla orta kulağa açılan temporal hava hücreleri 2 yaşından itibaren gelişmeye başlar ve ergenlikte gerçek boyutlarına erişirler.

Temporal kemik havalanma durumuna göre 3 tip olarak sınıflandırılabilir:

Pnömatik tip: Temporal kemik havalanması tamdır.

Sklerotik tip: Temporal kemik havalanması çok azdır.

Diploik tip: Temporal kemikte hiç hava hücresi yoktur.

Temporal kemiğin havalanmasını, mukozanın durumu, kemiklerin gelişim merkezleri, östaki tüpünün durumu ve geçirilen üst solunum yolu ve kulak enfeksiyonları etkiler.

Hava hücreleri temporal kemik içindeki yerleşimine göre adlandırılırlar (16,22-25):

Periantral hücreler: Antrum etrafında ve mastoid çıkıntının ön-arka bölümünde bulunan hava hücreleri

Tegmental hücreler: Orta kafa çukuru boyunca yerleşmiş olan hücreler

Sinodural hücreler: Sigmoid sinüs ile dura arasına yerleşen hava hücreleri

Perisinüzal hücreler: Sigmoid sinüs etrafına yerleşmiş olan hava hücreleri

Santral mastoid hücreler: Genellikle büyük olan ve merkezde yerleşen hava hücreleri

Apikal hücreler: Mastoid apekse yerleşmiş olan hava hücreleri

Perifasiyal hücreler: Fasiyal sinirin vertikal bölümünün lateral kısmına yerleşmiş olan hava hücreleri

Zigomatik hücreler: Zigomatik arka doğru yerleşmiş olan hava hücreleri

Antral hücreler: Epitimpanum, aditus ad antrumun dış ve üst duvarları etrafına yerleşmiş olan hava hücreleri

2.2. Kokleanın Fizyolojik Anatomisi

İç kulak işitme ve denge organlarını barındırır ve petröz kemik iç kısmında yer alır. Kemik ve zar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yuvarlak ve oval pencere yolu ile orta kulakla, koklear ve vestibüler akuaduktuslar ile de kafa içi ile bağlantılıdır. İç kulak morfolojisi Alphonso Corti (1851)'nin kokleanın kesitlerini incelemesi sonucu ortaya çıkan çizimlerle ve Corti organını tanımlamasıyla anlaşılmaya başlanmıştır. Ardından Reissner, Deiters, Boettcher, Claidus, Hensen ve Retzius kokleanın ayrıntılı çizimlerini yapmışlardır. Koklea, Yunanca'da salyangoz anlamına gelen "cochlos" kelimesinden köken alır. Koklea sarmal biçimli bir organdır. İnsanlarda yaklaşık 35 mm uzunluğunda 2 ¾ 'lük bir dönüşe sahiptir. Geniş bir taban ile başlayarak dar bir uç ile sonlanır. Kokleanın kemik kısmı (otik kapsül) birkaç tane oda içerir. Oval pencereye bakan oda vestibüldür ve sarmal içinde skala vestibüli olarak devam eder. Yuvarlak pencerede sonlanan skala timpani ise sarmal içindeki diğer tüpün adıdır. Skala vestibüli, skala timpani ile uç kısımda birleşir ve bu bağlantı noktasına helikotrema adı verilir. Skalaların çevresinde dolandığı kemiksi iç kısma ise modiolus denir. Kokleanın membranöz labirent içeriğine "skala media" veya "koklear duktus" adı verilir. Bu kanal koklea boyunca yaklaşık 35 mm boyutunda ve zar ile çevrili üçgen şeklinde bir tüp halindedir. Skala vestibüli ile arasında Reissner membranı, skala timpani ile arasında baziler membran ve lateral kısımda spiral ligament, stria vaskülaris, spiral prominens ve dış sulkus bulunur. Koklear duktus, duktus reuniens aracılığı ile sakkulus ile birleşir. Koklea içindeki boşluklar sıvı ile doludur. Skala media içerisinde hücre içi sıvı ile benzerlik gösteren oldukça yüksek K^+ (yaklaşık 145mM K^+ ve 2nM Na^+) içeren endolenf vardır. Skala vestibüli ve skala timpani içinde beyin omurilik sıvısına benzer şekilde yüksek Na^+ (yaklaşık 140mM Na^+, 6mM K^+) içeren perilenf bulunur. Perilenf beyin omurilik sıvısından duktus perilenfatikus aracılığı ile gelir. Endolenf ise stria vaskülaris

tarafından üretilir ve endolenfatik kesede emilerek dural venöz sinüslere boşalır. Corti organı içindeki Corti tünelinde ve Nuel boşluğunda ise Cortilenf vardır. Cortilenf perilenf ile aynı yapısal özelliktedir (26-28).

Kokleada dört tane ekstraselüler elektriksel potansiyel vardır:

1. İstirahat (endolenfatik) potansiyeli: Bunun dışındaki bütün potansiyeller akustik uyarıya bağlıdır ve akustik uyarıyla değişiklik gösterirler. Endolenf perilenfe göre yaklaşık +80mV pozitif (endokoklear) potansiyele sahiptir. Ayrıca tüylü hücrelerin iç kısmında ölçülen ve Corti organı ile kendisini çevreleyen sıvıya göre olan farktan kaynaklanan (intraselüler) -60mV' lik negatif elektriksel potansiyel bulunur. Böylece koklea içerisinde bulunan tüylü hücre zarının dışı ile içi arasında yaklaşık 140mV' luk yüksek bir potansiyel farkı oluşur. Yani koklea uyarılmadığı zaman bile bir elektrik potansiyele, istirahat potansiyeline sahiptir.

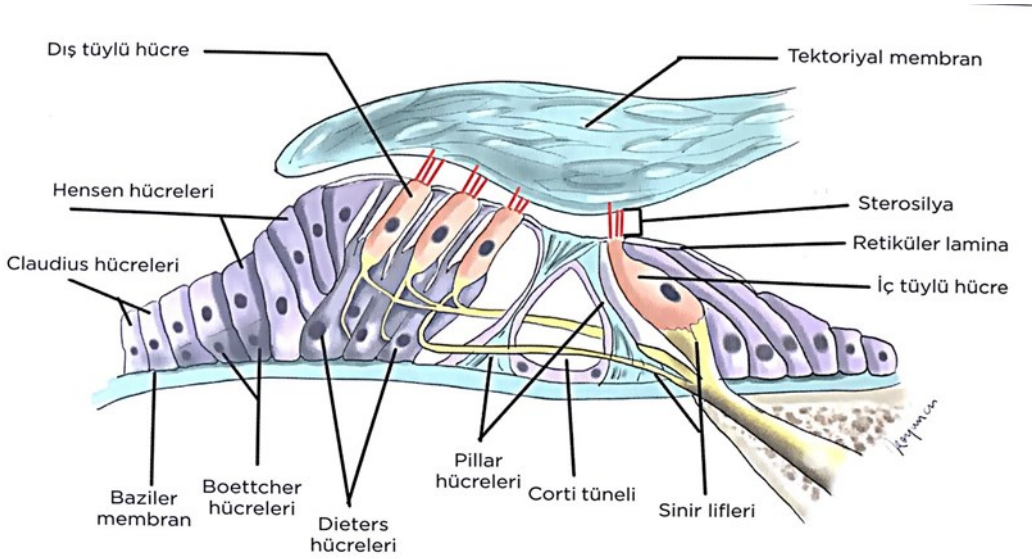
2. Koklear mikrofonik: Büyük ölçüde dış tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği potasyum iyonu akımına bağlıdır. Baziler membran hareketleri ve ses uyaranları ile direkt ilişkilidir. Baziler membran skala vestibüliye doğru hareket ettiğinde mekanosensitif lifler açılır ve K^+ iyonları sterosilyumların tepelerinden tüylü hücrelere girer ve depolarizasyon oluşur. Bu voltaj değişikliğine bağlı kalsiyum kanalları açılır, hücrede kalsiyum miktarı artar. Bunun sonucunda kalsiyum duyarlı potasyum geçiş yolları açılır ve K^+ hücreden dışarı atılır ve hücre repolarize olur. Ardından da voltaja duyarlı kalsiyum kanalları kapanır. Baziler membran aksi yöne hareket ettiğinde ise kanalların açık kalma süresi azalır. Yani koklear mikrofonikler baziler membranın yukarı doğru hareketinde bu potansiyel farkın azalması, aksi yönde hareketinde ise bu potansiyel farkın artması ile ortaya çıkar. Sterosilyaların bu hareketleriyle, dalgalı reseptör potansiyeli ortaya çıkar ve böylece sinir lifleri uyarılır. Oluşan bu dalga, uyaranın dalga şeklini yansıtır. Tüylü hücrelerin olmadığı durumda koklear mikrofonikler de elde edilmez. Koklear mikrofonikler yuvarlak pencereye yerleştirilen elektrotlarla incelenebilir (26).

3. Sumasyon (birikim) potansiyeli: Koklea içindeki ses dalgasının en fazla olduğu bölgeden elde edilir. Büyük oranda iç tüylü hücrelerin içindeki elektrik potansiyeline bağlı bir akımdır.

4. Bileşik (tüm sinir) aksiyon potansiyeli: Bu potansiyel işitme siniri liflerinden kaynaklanır. Aksiyon potansiyelinin amplitüdü uyarılma eşiğinin 40-50dB

üzerinde artar, şiddet daha arttıkça azalır. Sesi beyne kadar ileten taşıyıcı nöronların tümünün toplam aksiyon potansiyelleri işitme sinirinin o andaki aksiyon potansiyelini verir.

2.2.1. Corti Organı



Şekil 2. Corti organı (26)

Baziler membran üzerinde bulunan ve birçok hücreden yapılmış olan ve kokleada sesin iletiminden sorumlu organ Corti organıdır. Üç sıra dış tüylü hücreler, tek sıra iç tüylü hücreler, jelatinimsi bir yapıda olan tektorial membran ve bir grup destek hücrelerinden oluşur. Tüylü hücreler mekanik enerjiyi nöral impuls haline çeviren sensoriyal hücrelerdir. İnsanlarda yaklaşık 12500 dış tüylü hücre ve 3500 iç tüylü hücre olmak üzere 16000 kadar tüylü hücre vardır. Baziler mebranın en dış kısmında Claudius ve Boettcher hücreleri bulunur. Daha sonra dıştan içe doğru Hensen hücreleri, dış Corti tüneli, dış tüylü hücreler, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, pillar (dış sütun) hücreleri, iç tüylü hücreler, iç parmaksı hücreler ve iç sınır hücreleri yer alır. Dış tüylü hücrelerin etrafını saran geniş ekstraselüler boşluk Nuel boşluğu, dış tüylü hücreler ile iç tüylü hücreler arasındaki tünel şeklindeki boşluk ise Corti tüneli adını alır. Claudius hücreleri, Hensen hücrelerinden spiral prominense kadar olan kısımda bulunan, kübik ve endolenf ile direkt temas halinde olan hücrelerdir. Üst taraflarında mikrovillusları vardır ve bu mikrovilluslar büyük partiküllerin geçişine izin vermezler. Boettcher hücreleri, taban ile

baziler membran arasında yerleşmiş, tek katlı küboid hücrelerdir. Bu hücrelerin görevleri fibronektin ve bazal membran komponentlerinden bazılarını üretmektir. Hensen hücreleri, Deiters hücreleri ve pillar hücreleri destek hücreleri adını alırlar. Hensen hücreleri, dış tüylü hücrelerden daha dışarıda yerleşen, birkaç dizi halinde ve koklea apeksine doğru uzunlukları artan hücre topluluğudur. Deiters hücreleri, dış tüylü hücrelerin altında yer alan, üst ucu çanak şeklinde, buraya da dış tüylü hücrelerin tabanının oturduğu, silendirik hücrelerdir ve altta baziler membrana bağlıdırlar. Deiters hücreleri baziler membran ile dış tüylü hücre arasındaki vizkozite ve elastiki dengeyi sağlar. Deiters hücrelerinin yan duvarı Cortilenf ile ilişkilidir. Pillar hücreler, iç ve dış olmak üzere 2 gruptur. Bu hücrelerin parmaksı çıkıntıları Corti tünelini oluştururlar. Bu parmaksı çıkıntılar hem dış, hem iç tüylü hücrelerin yan sınırlarını oluştururlar. İç ve dış tüylü hücrelerin apikal kısmında yer alan, uzunlukları kokleanın bazal kıvrımından apikale doğru giderek artan (bazalde 2µm apikalde 7µm) titrek tüylere sterosilya adı verilir. İç titrek tüylerin sterosilyaları dıştakilere göre iki kat daha kalındır. Sterosilyaların sertliğini aktin filamanı sağlar. Dış tüylü hücrelerin sterosilyaları w, iç tüylü hücrelerin sterosilyaları v şeklinde yerleşmişlerdir. Dış tüylü hücrelerin silyasının en uzun boylu sırasının uçları, tektoriyal membran denen, renksiz liflerden oluşan, yumuşak, şerit tarzında bir doku ile temas halindedir. Dış tüylü hücreler silendirik yapıda, nükleusları bazal yerleşimli, retiküler lamina içerisinde yer alan hücrelerdir. Tüyleri üç sıralı 46-148 adet sterosilyadan oluşur. Bu hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile kaplıdır. İç tüylü hücreler; vestibüler hücrelere benzerler. Basık ve bülböz yapıda, genelde tek katlı hücre dizileri halinde yerleşirler. Her hücre iki sıralı ve çift v şeklinde düzenlenmiş yaklaşık 120 sterosilya içerir (1,28,29).

2.2.2. Sesin Kokleada İletimi

Kokleadaki ses dalgalarının yayılımı çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır, bunlar arasında en bilinen ve kabul gören Bekesy' nin ilerleyen dalga teorisidir. Buna göre, işitsel titreşimler perilenfin hareketine, bu da endolenfin ve baziler membranın titreşmesine yol açar. Baziler membranın titreşmesi, Corti organı üzerindeki silyaların eğilmesine ve tüylü hücrelerin bazalindeki sinir uçlarında nöral uyarı başlatmasına yol

açar. Böylece mekanik enerji, elektriksel uyarana dönüşür. Baziler membranda bazalden apekse doğru her nokta titreşir. Bu titreşimin amplitüdü, stimulusun frekansı ve şiddetine göre farklılık gösterir. Baziler membranın eni ve genişliği oval pencereden helikotremaya gittikçe artar; böylece doğal titreşim frekansı helikotremaya doğru azalır. Buna "tonotopik organizasyon" denir. Baziler membranda her frekans için ayrı bir titreşim bölgesi vardır. Bu bölgeler sadece kendine özgü frekanstaki akustik uyarıya cevap verir. Helmholtz' un yer (place) teorisine göre ise frekans ayrımı, baziler membran üzerinde yer alan Corti organındaki sinir liflerinin maksimum derecede uyarılması ile yapılır. Baziler membran ve üzerindeki Corti organı rezonatördür ve ses dalgalarının frekansına uygun olan bölgeler titreşir. Rutherford ve Boring' in teorisi telefon veya frekans teorisi olarak bilinir. Buna göre frekans algılaması 8. Sinirde oluşan impuls sayısı ile açıklanır. Her sinir lifinin saniyede 1000' den fazla ateşlenemediği düşünülürse, daha yüksek frekans algılanması için birden fazla sinir lifinin senkronize ateşlenmesi gerekir. Bu teori bugünkü bilgilerimize göre geçerliliğini yitirmiştir. Wever' in teorisi yayılım (volley) teorisidir ve "yer" ve "frekans" teorilerinin sentezidir. Buna göre 5000Hz frekans ve altındaki seslerin algılanması frekans teorisi ile açıklanırken, daha yüksek frekansların algılanması yer teorisi ile açıklanmaktadır (1).

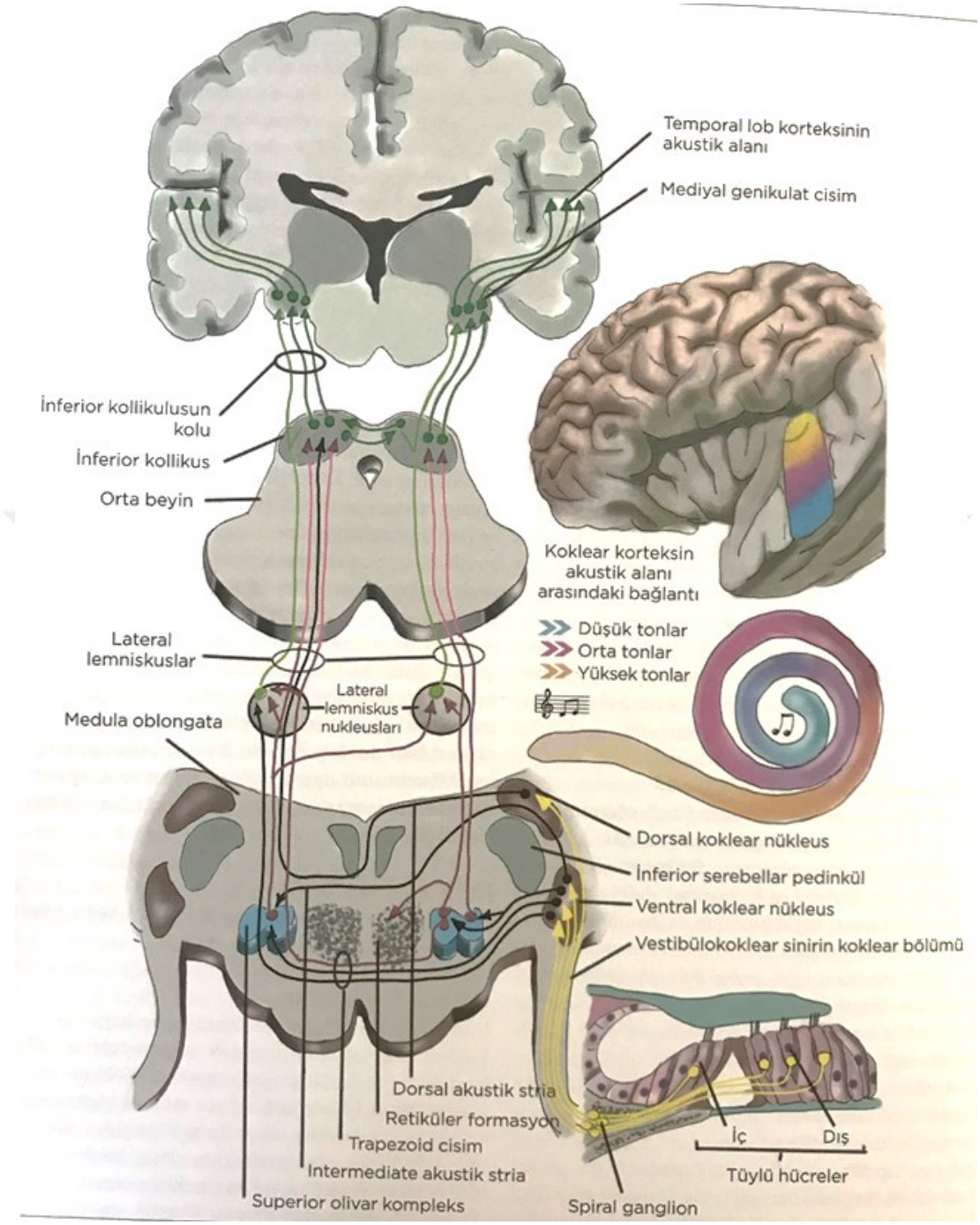
2.2.3. İşitme Siniri

İşitme sinirinin koklear kısmını Corti organının inervasyonunu sağlayan spiral gangliondaki bipolar hücrelerin uzantıları oluşturur. Bu koklear lifler vestibüler liflerle birleşerek 8. kraniyal siniri oluşturur. Corti organındaki tüylü hücrelerin tabanından başlayan ve insanda yaklaşık 32000 tane olan aferent işitme lifleri modiolus içine yerleşmiş olan spiral gangliona gider. Spiral gangliondaki bipolar nöronların aksonları 8. sinire katılırarak sesin üst merkezlere iletilmesini sağlar. Afferent liflerin %90' ı iç tüylü hücrelerde sonlanır, bunlara Tip I nöron adı verilir. Bir iç tüylü hücre 15-20 tane afferent lif tarafından inerve edilir. Geri kalan %5-10 afferent sinir lifi dış tüylü hücrelere gider ve Tip II nöron adını alır; burada tek bir nöron yaklaşık 10 dış tüylü hücreyi birden inerve eder. Tip I nöronlar miyelinli, Tip II nöronlar ise miyelinsizdir. Tip I nöronlar, çoğu primer afferent sonlanmadan farklı olarak hücre gövdeleri ile

aksonları çevresinde miyelin kılıf bulunan bipolar hücrelerdir. Koklear efferent lifler beyin sapındaki kontralateral süperior olivar nükleustan köken alır (olivokoklear Rasmussen demeti) ve yaklaşık 1800 sinir lifinden oluşur. Kokleanın efferent innervasyonunun %80'i, afferent liflerin aksine dış tüylü hücrelerde sonlanır. Efferent lifler, dış tüylü hücrelerin bazal kısmında sinaps yaparken, iç tüylü hücreler ile doğrudan birleşmez, hücre gövdesindeki koklear afferent liflerin dentritlerinde sonlanır. Efferent liflerin inhibitör etkisi frekans ayrımını güçlendirir. Santral sinir sisteminin işitme için kullandığı akustik işaretlere ait bilginin büyük kısmı iç tüylü hücreler tarafından sağlanır. Dış tüylü hücreler ise düşük şiddetteki seslerin duyulmasını sağlamanın yanında mekano-elektriksel uyaran ve geri bildirim elemanı olarak, iç tüylü hücreleri uyaranları ayırt etmesini sağlayacak şekilde çalışır. Dış tüylü hücrelerin hızlı motilitesi uyarıcı tonların ayırt edilmesi ve konuşmayı anlamada (koklear mekanik) önemli rol oynar. Tüylü hücrelerin etkinlikleri sonucu koklear sinirin primer afferent liflerinde deşarj oluşur. İşitme sinirinin tüylü hücreler tarafından uyarılmasında mekanik, elektriksel ve kimyasal olayların hepsinin rolü olduğu bugün için kabul gören bilgidir. Bu hücrelerin santral uzantıları traktus foraminozustaki deliklerden geçerek birleşir ve işitme sinirini oluşturur. Bu sinir vestibüler sinir ile beraber sulkus pontobulbarisin dış kısmından ponsa girer. Afferent sinir uyarımında glutamat veya aspartat, efferent sinir uyarımında asetilkolin nörotransmitter olarak görev alır (2,29,30).

2.3. Santral İşitme Yolları

Koklear nükleuslardan, işitme korteksine kadar olan işitme yollarıdır (Şekil 3).



Şekil 3. Koklea ve işitme korteksinin tonotopik haritasının yerleşimi ve santral işitme yolları (26)

2.3.1. Koklear Nükleuslar

İşitme yollarının ikinci nöronlarının bulunduğu alandır. Koklear afferent lifler dorsal ve ventral koklear nükleustaki nöronlarla sinaps yaparlar. Koklear nükleustan çıkan liflerin çoğu beyin sapında çaprazlaşır ve karşı taraf süperior olivar komplekse

gider, çok az miktarda lif ise aynı taraftakine ulaşır. Ventral koklear nükleus ve dorsal koklear nükleus olmak üzere iki ana alt nükleustan oluşur. Akustik sinirin ventral koklear nükleustaki seyri, ventral koklear nükleusu mediyalden kaudale doğru yer alan posteroventral koklear nükleus ve lateralde uzanan anteroventral koklear nükleus şeklinde tekrar iki alt çekirdeğe ayrır. Anteroventral koklear nükleus da daha sonra anterior ve posterior olarak ikiye ayrılır. Koklear nükleuslarda yer alan yaklaşık 20 tip hücre tanımlanmıştır. Bunlar içinde hücre morfolojisine göre 5 nöron sınıfı öne çıkar. Bunlar yuvarlak veya oval hücre gövdeli bushy (çalı benzeri) hücreler, multipolar hücreler, oktopus (ahtapot) hücreler, granüler hücreler ve piramidal hücrelerdir. Anteroventral koklear nükleus memelilerin işitme yollarında önemli yere sahip olan çalı hücreleri, posteroventral koklear nükleus ise ahtapot hücreleri ile karakterizedir. Ventral koklear nükleusun santralinde multipolar hücreler (stellat) nöronlar bulunur ve stellat perkarya ile karakterizedir. Dorsal koklear nükleus ise piramidal ve granüler hücrelerden zengindir. İşitme sinirinde, kokleanın bazal kısmından gelen lifler (yüksek frekans bilgisini taşıyan) sinirin periferinde, apikal kısmından gelen lifler ise (düşük frekans bilgisini taşıyan) sinirin merkezinde yerleşim gösterir. Sinir koklear nükleusa girerken iki dala ayrılır. Anterior dalı anteroventral koklear nükleusa, posterior dali ise posteroventral koklear nükleus ve dorsal koklear nükleusa gider. Nükleusun ventral kısmında düşük frekanslı liflerin sonlandığı nöronlar yer alırken, dorsal kısmında yüksek frekanslı liflerin sonlandığı nöronlar bulunur. Koklear nükleusun anteroventral bölgesi, uyaranın frekans, şiddet ve geçici kodlama görevini koklea ile beraber yürütürken, posteroventral bölgesi geniş frekans bantlı uyaranlara karşı hassastır. Her bir hücre için nöronun en duyarlı olduğu genellikle bir tek frekans vardır (karakteristik frekans). İşitme siniri, koklear nükleus ve işitme korteksi gibi santral işitme yolları da, kokleanın bazal turundan helikotremaya kadar olduğu şekilde kesin bir tonotopik organizasyona sahiptir (3).

İkinci nöronların aksonları 3 ana demet oluştururlar. Bunlar; ventral akustik stria (trapezoid cisim), intermediate akustik stria (Helde'nin striası), dorsal akustik stria dır (Monakow'un striası). Ventral akustik stria, ventral koklear nükleustan kaynaklanır ve lateral süperior olivar nükleus, mediyal süperior olivar nükleus, trapezoid cisim mediyal nükleusları ve inferior kollikusua doğru mediyal ve kıvrık (rostral) bir yol izler. İntermediate akustik stria, posteroventral koklear nükleustan kaynaklanır ve ipsilateral,

bilateral veya kontralateral olarak trapezoid cismin ventral nükleusuna, lateral süperior olivar çekirdeğe ve olivokoklear demeti veren periolivar bölgeye ilerler. Dorsal akustik stria ise, dorsal koklear nükleustaki lateral lemniskusa ve inferior kollikulus santral nükleusuna ilerlediği önemli bir çapraz yoldur (2,30).

2.3.2. Süperior Olivar Kompleks ve Olivokoklear Demet

Süperior olivar kompleks, ponsun kaudalinde bulunur. Anteroventral koklear nükleustan çıkan aksonlar süperior olivar nükleus kompleksine uğrarlar. Süperior olivar nükleus kompleksi ise mediyal ve lateral süperior olivar nükleuslar, trapezoid cisim nükleusları ve periolivar nükleustan oluşur. Koklear nükleustan çıkan liflerin çoğu beyin sapında çaprazlaşarak karşı taraf süperior olivar kompleksine, az miktarda lif ise aynı taraf komplekse gider. Süperior olivar kompleks nöronları binaural inputu ilk alan ve işleyen nöronlardır. Burada lateral ve mediyal süperior olivar nükleuslar üzerindeki binaural konverjansın farklı paternleri rol oynar. Yani lateral ve mediyal süperior olivar nükleusların sesin yönünün tayininde önemli fonksiyonları vardır. Ses dalgaları önce sesin geldiği taraftaki kulağa ulaşır, daha sonra öteki kulağa geçer. İki kulak arasında yaşanan bu gecikme 700μs' dir. Mediyal süperior olivar nükleus düşük frekanslı uyaranlara yanıt veren nöronlara sahipken, lateral süperior olivar nükleus ise yüksek frekanslı uyaranlara yanıt veren nöronlara sahiptir. Lateral süperior olivar nükleus her iki koklear nükleustan girdi alır. Ancak ipsilateral projeksiyonlar direkt ulaşırlarken, kontralateral olanlar önce trapezoid cisme uğrarlar. Süperior olivar kompleks, daha üst merkezler olan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giden lifler gönderir. Bu yol ilk olarak Rasmussen tarafından tarif edilmiştir. Olivokoklear demet, lateral ve mediyal olmak üzere iki bölüme ayrılır. Myelinize mediyal olivokoklear demet, lateral süperior olivar nükleusun dışında yer alan büyük nöronlardan köken alır ve karşı taraf dış tüylü hücrelere uzanır. Myelinsiz olan lateral demet ise, süperior olivar kompleksin lateral sınırındaki küçük hücrelerden köken alır ve aynı taraf iç tüylü hücrelerin koklear sinir liflerinin afferent sonlanmaları üzerinde sonlanırlar. Her iki demet dorsomediyal olarak ilerler ve mediyal olivokoklear demet 4. ventrikül tabanının hemen altında orta hattı çaprazlayarak lateral olivokoklear demet ile birleşir. Mediyal olivokoklear demet ilerlerken ventral koklear nükleusu innerve eden kollateral dalları verir. Aynı taraf ve

karşı taraf olivokoklear demetler, vestibüler sinirin inferior kısmının periferinde; Oort ‘un vestibülokoklear anastomozu aracılığı ile koklear sinirle birleşir. Bu inen bağlantıların, özellikle de çaprazlayan liflerin, dış tüylü hücrelerin kontraktil özelliklerini etkileyerek kokleanın sese karşı özelliklerini düzenledikleri, yani kokleayı gürültülü ortamda ilgi duyduğu sesi alabilmesi için koruduğu düşünülmektedir (2,3,29,30).

2.3.3. Lateral Lemniskus

Beyin sapının lateral yüzüne yakın olan büyük çıkan yoldur. Süperior olivar kompleksten gelen aksonlar lateral lemniskusun en önemli komponentini yaparlar. Lateral lemniskus aynı zamanda karşı taraf dorsal nükleustan gelen aksonları da içerir. Ancak bu liflerin bir bölümü bu nükleusta sonlanırken, çoğu burayı atlayarak inferior kollikulusa geçer. Lateral lemniskusun ventral, intermediate ve dorsal olmak üzere 3 adet nükleusu bulunur. Lateral lemniskus nükleusları düşük frekanslar dorsalde, yüksek frekanslar ventralde yerleşmiş şekilde tonotopik olarak organizedirler.

2.3.4. İnferior Kollikulus

Alt beyin sapından mediyal genikulat cisme ve işitme korteksine giden akustik bilginin ana iletim istasyonudur. Lemniskal yoldaki liflerin büyük bölümü inferior kollikulusta sonlanır. Geri kalan kısmın bir bölümü mediyal genikulat cisme, diğer bölümü ise çapraz yaparak karşı taraf inferior kollikulusa gider. İnferior kollikulus, algısal analizlerden çok işitsel refleks aktivitelerinde rol oynar. Yapılan çalışmalarda inferior kollikulus seviyesinde serebellum ile bağlantı kurulduğu saptanmıştır. Ses uyarısı ile lobulus simpleks ve tuber vermiste görme sahası ile aynı alanda cevaplar alınmıştır. İnferior kollikulus 3 ana hücre grubundan oluşur. Bunlar santral, eksternal (dorsal korteks) ve perisantral nükleuslardır. Santral nükleus en baskın nükleustur ve alt beyin sapından çıkan liflerin çoğunu alır (2,3).

2.3.5. Mediyal Genikulat Cisim

Buraya lifler aynı taraftaki inferior kollikulustan gelir. Çok az bir lif lateral lemniskustan gelmektedir. Mediyal genikulat nükleus, işitme sisteminin talamik durağını oluşturur. Ventral, medyal ve dorsal olmak üzere 3 ana hücre grubundan oluşur. En büyüğü dorsal bölümdür. En myelinize olan ise mediyal bölümdür. Her 3 bölüm de inferior kollikulusun nükleuslarından çıkan lifler ve işitme korteksinden inen lifler alır (2,3).

2.3.6. İşitme Korteksi

Mediyal genikulat cisimden çıkan 3. nöron lifleri belirli bir düzen içinde temporal kortekse gelir. Koklear nükleustan yukarıya doğru çıkan işitsel yolaklar temporal lobun dorsal yüzeyinde farklı alanlarda sonlanırlar. Ancak mediyal genikulattan gelen aksonların çoğu primer işitme alanına giderler. Buraya A1 bölgesi (transvers temporal girus veya Heschl girusu veya Brodmann' ın 41 ve 42. Bölgesi) denir. Primer işitme alanı temporal lobun süperior bölümünde yer alır. Sekonder işitme alanı (A2 bölgesi: Brodmann' ın 22. Bölgesi) ise pariyetal operkulumun laterali, insular korteksin büyük bölümü ve temporal lobun lateral kenarına yayılır. Bu alan genikulat nükleusun bütün kısımlarından lifler alır. Sekonder işitme alanı ve posterior Silvian girusu görsel korteksteki gibi sekonder integrasyon alanları içerir (ör: Wernicke' nin konuşma merkezi). Wernicke alanı sekonder işitme alanının bir bölümü olan süperior temporal girusun arka bölümünde yerleşmiştir. İşitme korteksi tonal ve dizgisel ses kalıplarının ayırt edilmesinde rol oynar. İşitme korteksi talamusa, orta beyine ve ponsa inen üç ana yol verir. Primer işitme korteksinin tek taraflı tahribatının, özellikle (konuşma içi) baskın olmayan tarafta ortaya çıkardığı etki çok belirsizdir. Karşı taraftaki kulakta işitme hafifçe azalır. Primer işitme korteksinin iki taraflı tahribatında ise, kişinin işitmeye olan duyarlılığı büyük ölçüde azalır. Sekonder işitme alanı tahribatında, kişi işittiği sesin anlamını yorumlayamaz. Frekans ayrıştırılmasının işitme yolunun alt seviyelerinin, en fazla da inferior kollikulus etkinliğine bağlı olduğu açıktır. Tek taraflı işitme kaybına santral sinir sisteminin tersine periferik işitme organlarının veya koklear nükleusların hasarı neden olur. Belirli frekanslardaki işitme kayıpları Corti

organının bazı bölgelerinin hasarı sebebiyle (ani yüksek ses, gürültü vb.) ortaya çıkabilir.

Özet olarak işitme olayı birbirini izleyen 4 fazda gerçekleşir. Bunlar dış kulak, orta kulak ve iç kulağı ilgilendiren iletim fazı (transmisyon), Corti organı seviyesindeki dönüşüm fazı (transdüksiyon), dönüşüm ile ses uyarısının farklı özelliklerinin (süre, şiddet vb) nöral olarak kodlanması fazı (kodlama) ve santral işitme merkezlerindeki algılama ve birleştirme (asosiyasyon) fazlarıdır. Bir sesin algılanabilmesi için bu fazların hepsinin tam olarak işlemesi gereklidir (1-3).

2.4. İşitsel Beyin Sapı Yanıtları (BERA)

BERA, işitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan anatomik bölgede, işitme yollarındaki elektriksel akımın aktivitesini kaydeder. BERA işitsel beyin sapı fonksiyonunun işitsel uyarana karşı verdiği cevabın kaydedilmesi ile elde edilen bir testtir.

İşitsel beyin sapı yanıtları (BERA) nörootolojik ve odyolojik değerlendirmelerde kullanılır. Uyarımdan sonraki yaklaşık ilk 10 ile 12 ms.' de görülen uzak saha potansiyelleridir. BERA, 7 adet pozitif tepeden oluşur ve literatürde dalgalar Jewett ile Williston' un tanımladığı gibi verteks pozitif tepelerine göre Roma rakamlarıyla ifade edilir.

BERA testi ile görüntülenen aktivite periferik işitme organı, işitme siniri ve beyin sapının bir bölümünü kapsar (31).

2.4.1. İşitsel Beyin sapı Yanıtlarının Normal Değişimleri

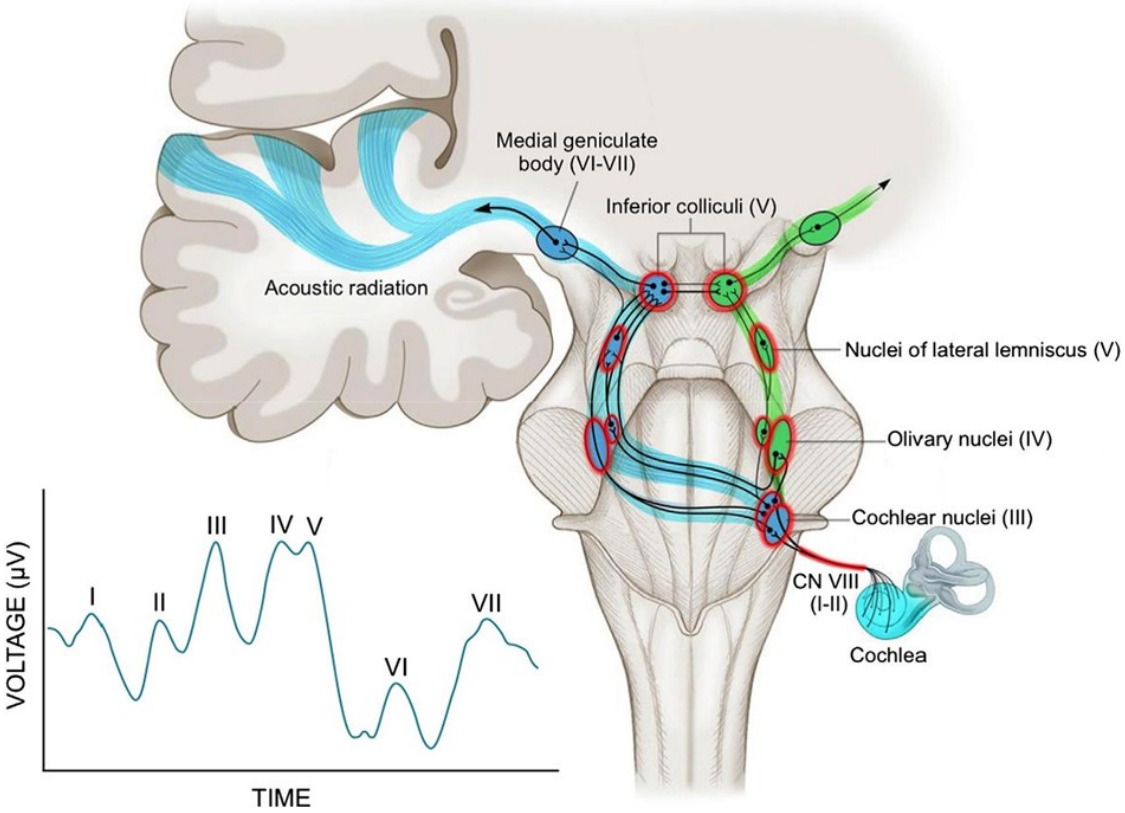
BERA'nin değerlendirilmesinde 3 ana kriter mevcuttur, dalgaların latansı, amplitüdü ve morfolojilerdir.

1. Latans: Uyarının başlangıcından dalganın pozitif veya negatif tepe noktasının olduğu noktaya kadar geçen süredir. Bu süre milisaniye (ms) olarak ölçülür.

2. Amplitüd: Dalganın pozitif ve negatif tepe noktaları arasındaki dikey mesafedir. Mikrovolt (μV) cinsinden ölçülür. BERA' da genellikle negatif amplitüd tayini kullanılır (31).

3. Morfoloji: Dalga veya dalga kompleksinin genel yapısını belirtir. 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 (32-34).

2.4.2. BERA Dalgaları ve Kaynaklandığı Bölgeler



Şekil 4. BERA dalgalarının anatomik kaynaklarına göre şematik gösterimi (odysercanunlu.blogspot.com/2016/05/abr-auditory-brainstem-response-isitsel.html sayfasından alınmıştır.)

I. Dalga: 8. sinirin kokleadan başlayıp internal akustik kanala girdiği noktaya kadar olan distal kısmındaki birleşik aksiyon potansiyellerini gösterir. İnsanlar üzerinde yapılan 8. sinir potansiyellerinin direkt ölçümleri ve elektrokokleografik çalışmalarla bu bulgu doğrulanmıştır (35). Yapılan modellemelerde edinilen bulgular I. dalgayı izleyen negatif inişin 8. sinirin internal akustik kanaldan çıktığı bölgedeki aktiviteyi gösterdiği düşündürmektedir (36).

II. Dalga: İkinci dalganın kökeni hakkında farklı görüşler vardır. İlk görüş, intrakraniyal ölçümlerle ve I. ve II. dalgaların latanslarının, ortalama 25 mm uzunluğa ve 2-4 mikrometre çapa sahip olan 8. sinirin iletim hızıyla uyumlu olmasıyla desteklenen II. dalganın kraniyal sinir kökenli olduğudur (35).

Diğer bazı çalışmalarda ise II. dalganın koklear nükleus hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (37). Koklear nükleusun mediyalinden kesilerek üst merkezlerle olan bağlantısı yok edildiğinde II. dalganın genliğinin değişmediği ve anteroventral koklear nükleusun posterior ve posteroventral koklear nükleusun anterior kesiminde yer alan hücrelerin II. dalganın oluşmasında rol oynadığı bildirilmektedir.

III. Dalga: Bu dalganın koklear nükleus ve kontralateral superior olivar kompleksten köken aldığı düşünülmektedir (35,38). Ancak 8. sinir aktivitesinin devam etmesinin III. ve IV. dalgaların oluşumunda etkisi olabileceğini düşündüren çalısmalar vardır (39).

IV. Dalga: Saçlı deriden ölçülen BERA' da IV. dalga genellikle V. dalganın üzerinde bir omuz gibi görülür. Bu sebepten çoğunlukla tek başına bir IV. dalgadan söz edilmez; IV-V dalga kompleksi olarak incelenir. Koklear nükleustan sonra nöral yolların dağılması ve çaprazlaşması III. dalgadan sonraki dalgaların kökenlerini bulmayı zorlaştırmaktadır. İntrakraniyal araştırmalar, IV. dalganın tek bir anatomik bölgeden kaynaklanmadığı, superior olivar komplekste yer alan 3. basamak nöronlardan ağırlıklı olmak üzere koklear nükleus ve lateral lemniskus nükleusunda oluşan aktiviteyi yansıttığını düşündürmektedir (35).

V. Dalga: Klinik uygulamalarda en çok üzerinde durulan V. dalgadır. Derin elektrot ölçümleri ve spatiotemporal dipol modellemelerinde V. dalganın pozitif voltajının lateral lemniskus fibrillerinin inferior kollikulusda (uyarılan kulağın kontralateralindeki) sonlanmasıyla; pozitif dalgayı takip eden büyük ve yavaş negatif inişin ise inferior kollikulustaki dendritik aktivite nedeniyle oluştuğuna ilişkin bulgular elde edilmiştir. İnsandan alınan intrakraniyal ölçümler de V. dalgayı takip eden yavaş negatif inişin inferior kollikulusdaki aktiviteden kaynaklandığını desteklemiştir (35).

VI ve VII. Dalgalar: Bu dalgaların kökeni tartışmalı olmakla birlikte inferior kollikulustaki nöronların süregelen senkronize aktivasyonlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (35).

Normal bir kişide, 1.5 ile 2 ms'den itibaren başlayarak yaklaşık birer milisaniye aralıklarla görünen beş - yedi dalga bulunur. V. dalga, en az değişken ve klinik olarak en fazla yararlanılan dalgadır. BERA' da değerlendirilen asıl veri V. dalganın latansı ve bunun diğer dalgalarla olan ilişkisidir.

BERA testi objektiftir, dikkat veya dikkatsizlikten etkilenmez. Koklear endorgandan, beyin sapındaki işitme merkezlerine kadar olan işitme fonksiyonu doğrudan değerlendirilebilir. Dalgalar arası latanslar değerlendirilerek lezyonun yeri hakkında bilgi elde edilebilir. Bu sayede, işitme kayıpları ile nörolojik patolojiler arasında ayrım yapılabilir.

BERA ile beyin sapında bir problem olduğunu anlamak mümkün olsa da, ayırıcı tanı oldukça zor olmaktadır. Bu nedenle BERA ne lezyon yerini saptamaya yönelik standart görüntüleme yöntemlerinin ne de klasik odyometrik incelemelerin yerini alabilir. Daha çok nörootolojik hastalığı olan kişilerin değerlendirilmesinde yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (31).

2.4.3. BERA'nın Kullanım Alanları

BERA'nın klinikte tanı aracı olarak kullanılmasında üç temel uygulama alanı vardır.

Bunlar;

1. Neonatal tarama
2. Büyük bebek ve çocukların değerlendirilmesi
3. Retrokoklear patolojilerin koklear patolojilerden ayırıcı tanısı

Neonatal taramada amaç, bebeğin işitme fonksiyonunun normal veya anormal gruplar şeklinde ayrım yapılması değil, periferik hassasiyetin ve santral fonksiyonun genel durumunu ortaya konmasıdır.

Büyük bebek ve çocukların değerlendirilmesinde ise, BERA verilerinin daha detaylı olarak elde edilmesi gerekir. Bu uygulamada işitme kaybının derecesi, odyometrik konfigürasyonunun tabiatı ve işitmedeki asimetrinin büyüklüğü hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Bu amaçla uygulanacak çalışmalarda sadece işitme kaybının derecesini ortaya koymayıp bunun şekli hakkında da özel frekans bilgisi de gereklidir.

Retrokoklear -koklear patolojilerin ayırıcı tanısını yapmak için uygulanan testlerde ise amaç, BERA dalga formunun tam morfolojisini ortaya koymaktır. Bu yüzden çalışmanın mümkün olan tüm dalga komponentlerini ortaya çıkaracak şekilde, eşik üstü değerlerde olması gerekir.

Nörolojik bir değerlendirme için, BERA'nın tüm dalga komponentlerinin kesin olarak tanımlanabilir şekilde elde edilmesi gerekir. Bunun için stimulus şiddetinin belli bir düzeyde yani elektrofizyolojik eşiğin kesin olarak çok üstünde olmalıdır. Normal işitmeye sahip kişilerde 60 dB nHL şiddetinde klik uyarı, tüm dalgaların tanınabilir düzeyde ortaya çıkmasını sağlar.

Tanısal bir değerlendirmede, tüm dalga komponentlerinin elde edilmesini sağlamak için düşük stimulus tekrarlanarak test yapılmalıdır. Bunun için en uygun oranlar saniyede 10 veya 20 tekrarlı olanlardır. Gerling ve Finitzo, yüksek tekrarlama oranlarında görülen değişikliklerin, MSS patolojisi olan hastalarda anormalliği yansıttığını bildirmişlerdir.

BERA kaydı sırasında elde edilen traselerin istenilen yeterlilikte olup olmadığına birkaç trasenin üst üste bindirilmesiyle bakılır. Eğer bu traseler arasında iyi bir uyum varsa, ortaya çıkan dalgaların bir cevap olduğu anlaşılır.

BERA testi zamana bağlı bir işlem olduğundan test sırasında hızlı yapılmalı ve hasta uyanmadan tamamlanmalıdır.

BERA objektif bir yöntemdir. Çünkü test sonuçlarının elde edilmesinde hastanın bilinçli bir kooperasyonuna gerek yoktur fakat sonuçların yorumu subjektiftir. Örneğin dalgaların seçimi, pik ve latans tayini testi yapana bağlıdır.

BERA'da dalga latanslarının tayininde elde edilen traselerin kalitesi yeterli olsa da, çoğu zaman dalganın tepe noktası net olarak saptanamayabilir. Bu durum, özellikle IV. ve V. dalgalar gibi kompleks oluşturan dalgaların tepe noktalarının tayininde zorluk yaratır.

Birçok araştırıcı teste başlamadan önce herhangi bir stimulus vermeden bir çift stimulus elde ederler. Bunun amacı, stimulus ile elde edilen dalgaların başka bir kaynaktan oluşmadığından emin olmaktır. Kontrol trasesinde herhangi bir dalga formu olmamalıdır, eğer varsa, bu dalgalar hastada miyojenik aktivite olduğunu veya çevrede manyetik alan etkisini veya test prosedüründe bir hata yapıldığını gösterir (40).

BERA testinde cevap kalitesi, işlem sırasında cihaz tarafından reddedilen uyarı sayısının azlığı ile orantılıdır. Sedasyonsuz yapılan testlerde, hastanın çok iyi konsantre olması ve hiçbir miyojenik aktivite göstermeyecek derecede rahat olması gerekir.

BERA retrokoklear patolojilerin gösterilmesinde yüksek sensitiviteye sahiptir. Bu test erişkinlerde periferik işitme duyarlılığını ortaya koymanın dışında, işitme kaybının retrokoklear orijinli olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmaktadır. Bu amaçlı kullanımda, net bir dalga formunu ortaya çıkarabilmek için 80 dB gibi yüksek stimulus şiddetleri kullanılır.

Retrokoklear patolojileri araştıran BERA testlerinde iki taraf işitme yolları arasındaki işitme sürelerini ölçmek ve kıyaslamak, tanı için en çok kullanılan yöntemdir.

Normal işiten kulaklarda BERA traseleri, keskin pikler gösteren dalga formlarından oluşur. Ancak işitme kaybı olan kulaklarda BERA'nın erken komponentleri olmaz, geç komponentler de keskin pik oluşturmak yerine yuvarlak tepecik formasyonunda görülebilir. Böyle durumlarda kesin latans tayini işaretlemesi yapmak çok zordur ve ancak + 0.2 ms'lik tayinler yapılabilir. Bu yüzden, olmadığı halde retrokoklear tutulum bulgusu ortaya çıkabilir.

Özellikle başlangıç retrokoklear patolojileri için interpik intervallerin tanı değeri yüksektir. Bu yüzden hastaların I-III, III-V, I-V intervallerinin klinik normlara uygun olarak kıyaslaması yapılır. Akustik sinir ve alt beyin sapını etkileyen retrokoklear lezyonlar etkilerini genellikle I-III intervalinde gösterirler. Birçok yazar tarafından, bu analize V. dalga da eklenmektedirler. Çünkü V. dalga III. dalgaya kıyasla daha büyük amplitüdlü ve daha az latans değişikliği içeren bir dalgadır (40).

Uyarının verilişi ile I. dalganın oluşumu arasındaki süre periferik iletim zamanını gösterir. Buna karşın interpik intervaller periferik kontaminasyondan etkilenmez ve sadece beyin sapı ile akustik sinirin durumunu gösterir. Koklear işitme kayıplarında I. dalganın gecikmesi ve buna karşın III. ve V. dalgalardaki gecikmenin aynı oranda olmaması yüzünden, interpik intervallerde normale oranla daralmalar meydana gelir ve bu bulgu koklear patolojilerin tanısında belirleyici olarak kullanılmaktadır. Ancak retrokoklear lezyonlu kulaklarda vasküler yetersizliğe bağlı olarak gelişen koklear hasar, retrokoklear patolojilerde görülen interpik interval

genişlemesini maskeleyebilir. Bu nedenle değerlendirme yapılırken bu durum dikkate alınmalıdır (40).

Retrokoklear patolojilerin BERA' ya olan diğer etkileri arasında, geç komponentleri bulunmayan inkomplet dalga formları, tekrarlanan traselerde dalga formlarının stabil olmaması gibi morfolojik bozukluklar sayılabilir ancak bu kalitatif değişiklikler klinisyenleri subjektif kararlar vermek durumunda bırakır. Morfolojik değişikliklerin başka bir sebebi de tinnitustur. Tinnitusun maskeleyici rolünün o kulaktaki cevapları etkileyebildiği bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı, BERA morfolojisindeki her bozulma retrokoklear lezyon olarak düşünülmemelidir (41).

2.4.4. BERA Test Ekipmanı ve Teknik Unsurları

2.4.4.1. Ses Uyaran Tipleri

İşitsel uyarılmış potansiyellerin elde edilmesinde kullanılan uyarılar frekans bantlarına göre 3 sınıfa ayrılabilir:

1. Tüm frekans bantlarını içeren klik uyarılar
2. Dar bir frekans bandını içeren Tone Burst uyarılar
3. Özel şartlar için yaratılmış uyarılar

BERA dalgaları elde etmede kullanılan başlıca ses uyaranları Klik ve Tone Burst uyarılardır.

1. Klik Uyarı: BERA kayıtlarını elde etmek için en çok kullanılan uyarı tipidir. Bütün frekans bandını içerir ve 1 ms.'den az ve çok kısa süreli uyarılardır. Kokleayı tüm frekans bantlarında uyarması beklenirken, uyarının amplitüdü, ses üretecinin elektroakustik özellikleri, dış kulak yolu (DKY) ve orta kulağın ses iletim özelliği, kokleanın bütünlüğü gibi nedenlerden dolayı en çok 2-4 KHz bölgesini etkilemektedir.

Özellikle işitme eşiğini saptamak için kullanılırlar. Bir ses üreticisine gönderilen ve dikdörtgen şeklinde bir elektrik pulsu tarafından üretilen ses uyarısıdır. Elektrik pulsun süresi 100-200 mikrosaniye arasında değişir, uyaranın amplitüdü dB olarak ölçülür. Teorik olarak çok kısa süreli ve dikdörtgen biçiminde olduğu için geniş bir frekans spektrumu ve kokleayı tüm frekans bantlarında uyarması beklenir. Klik uyarı kutupsal olarak 3 farklı şekilde kullanılabilir;

Rarefaction Klik: Klik uyarı üretmede negatif bir elektrik sinyal kullanıldığında, ses üreten cihazın diyaframı kulak zarından uzaklaşır yönde hareket ederek DKY ve orta kulakta negatif basınç dalgaları oluşturur. Kulak zarının DKY' na doğru hareketi ise kokleayı ve dolayısıyla da baziler membranın etkilenmesini sağlar.

Condensation Klik: Klik uyarı üretmede pozitif bir elektrik sinyal kullanıldığında, ses üreten cihazın diyaframı kulak zarına yaklaşır yönde hareket ederek DKY ve orta kulakta pozitif basınç dalgaları oluşturur. Kulak zarının orta kulak yönüne doğru hareketi kokleanın ve baziler membranın etkilenmesini sağlar. Oluşumundaki farklılık nedeniyle elde edilen yanıt rarefaction kliğin oluşturduğu yanıttan biraz değişiktir (31).

Alternating Klik: Uyarıya bağlı artifaktların giderilmesi amacıyla, rarefaction ve condensation kliklerin art arda uygulanmasıyla oluşturulur.

2. Tone Burst Uyarı: Frekansa özel BERA kayıtları elde etmek için kullanılan kısa süreli tonal uyarılardır. Bu uyarıların yükseliş, plato ve iniş zamanı parametreleri vardır. Bu uyarının sadece bir frekanstan oluşması ve kokleanın yalnızca istenen bölgesini uyarması istenir.

2.4.4.2. Uyarı İletimi

Uyarı iletimi transducer vasıtası ile sağlanır. Transducer, bir enerjiyi baska bir enerjiye çeviren cihazdır. Hava iletiminde en yaygın transducer tipi TDH-39 kulaklıklardır. Diğer bir transducer tipi ise insert kulaklıktır. Kemik iletiminde ise vibratör kullanılmaktadır.

2.4.4.3. Kayıt Sistemleri

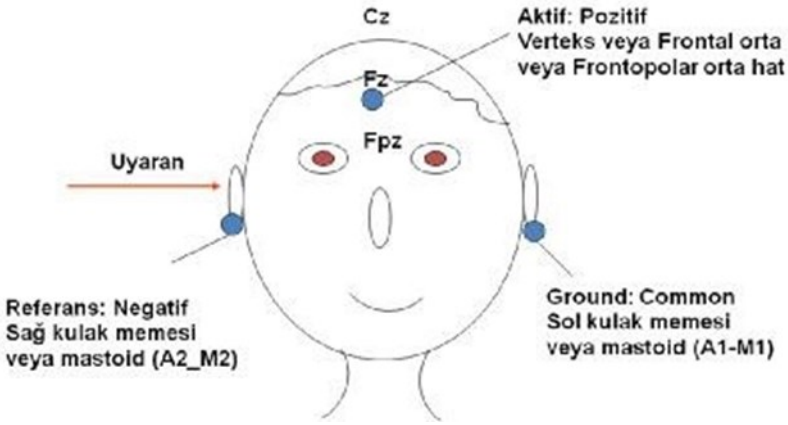
Elektrotlar: Yüzeyel disk elektrotlar ve cilt altı iğne elektrotlar olmak üzere iki çeşittir.

İki elektrot arasında elde edilen dalgalar arasında farklılık yoktur. İğne elektrotlar sadece yoğun bakım üniteleri ve ameliyathanelerde uzun süreli hasta gözlemi gerektiğinde kullanılırlar.

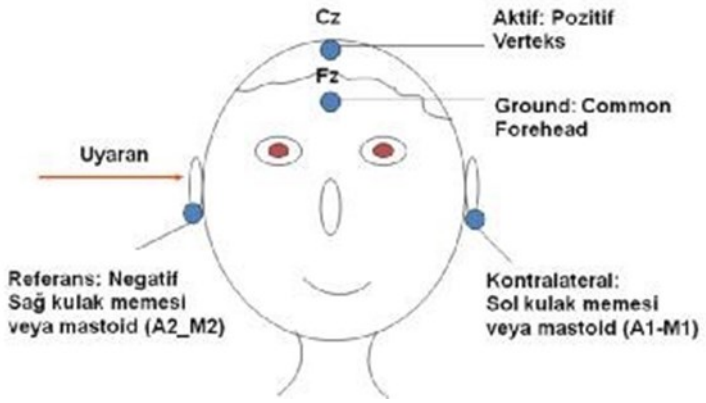
Kayıtlar sırasında elektrot impedansları (impedans: Bir elektrottan diğerine gönderilen dalgalı akıma karşı oluşan dirençtir.) 5000 Ohm' dan düşük olmalıdır.

Elektrotların yerleştirilmesine gösterilen özen (cildin iyi temizlenmesi ve jel kullanılması), ölçülen impedansı dolayısıyla testin kalitesini olumlu yönde etkiler. Bunun yanısıra, 1000 Ohm veya altında çok düşük bir impedans (cildin alkol veya diğer temizleme maddeleriyle silinmesi, cilt tahrişine ve dolayısıyla çok düşük impedansa neden olur), yakın iki elektrotun daha yükseltece girmeden kısa devre yapmasına ve kayıt kalitesinin bozulmasına neden olur (31).

Pozitif referans elektrot (FZ olarak adlandırılır, F: frontal Z: orta hat) vertekse, negatif elektrot (A olarak adlandırılır; sol tarafta ise A1, sağ tarafta ise A2 olarak gösterilir) ipsilateral kulak lobülüne veya mastoidlere, toprak hattı (M ile simgelenir) kontralateral mastoide yerleştirilir.



Şekil 5. Ipsilateral elektrot yerleşimi (31)



Şekil 6. İpsilateral/Kontralateral elektrot yerleşimi (31)

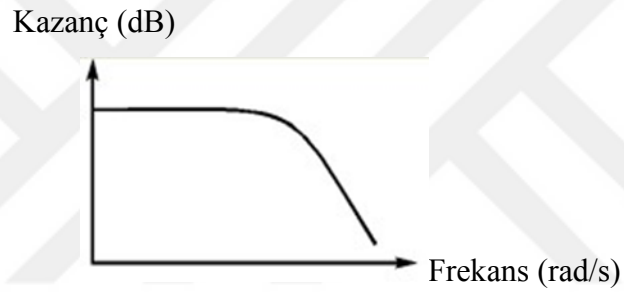


Resim 2. BERA test yapılışı. Elektrotların yerleşimi

Yükselteç: İşitsel yanıtın zayıf elektriksel sinyallerini yükseltip işlenebilir hale getiren sistemdir. BERA kayıtları sırasında yükselteç, gelen sinyali 100.000 kat kadar artırır.

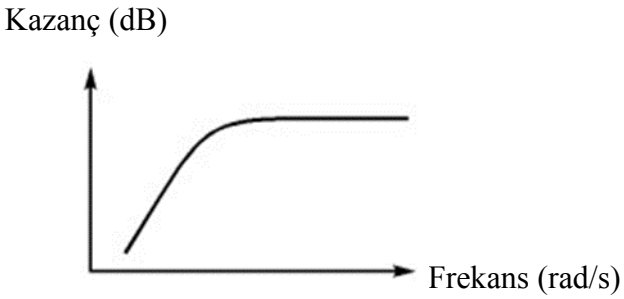
Filtreler: Herhangi bir sinyalin istenmeyen frekans bant veya bantlarındaki enerjisinin azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılması filtreleme işlemidir. Bu amaçla 3 tür filtre kullanılır:

Alçak geçirgen filtre: Üst frekans sınırına sahiptir ve bu sınırın altındaki frekansları enerjilerini koruyarak geçirirken, üstündeki frekansların enerjisini düşürür. Bu filtrenin sınırı, sinyal kalitesini bozabilecek düzeydeki yüksek frekanslı gürültüyü ortadan kaldıracak düzeyde olmalıdır. Bu düzey genellikle 3000 Hz. olarak kabul edilmiştir.



Şekil 7. Alçak geçirgen filtre

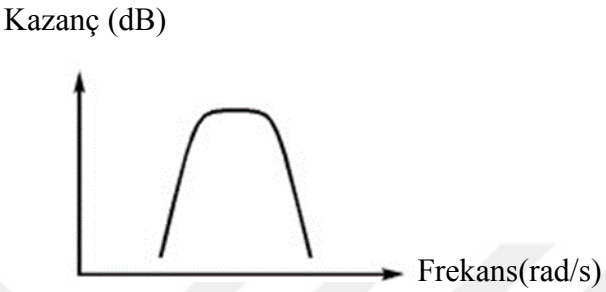
Yüksek geçirgen filtre: Alt frekans sınırına sahiptir ve bu sınırın üstündeki frekansları enerjilerini koruyarak geçirirken, altındaki frekansların enerjisini düşürür. Bu filtrenin sınırı uyarılmış potansiyellerin düşük frekanslı bileşenlerini yok etmeyecek düzeyde olmalıdır. Yüksek geçirgen filtrelerin sınırının 50 Hz'in üzerinde olması, birçok cihazın elektriksel gürültüsünü filtrelediği için çok faydalıdır.



Şekil 8. Yüksek geçirgen filtre

Bant geçirgen filtre: Alçak ve yüksek geçirgen filtrelerin bir birleşimidir. Üst ve alt frekans sınırları bulunur. Bu sınırlar arasındaki frekanslar geçirilirken, sınırların üstünde ve altında kalan frekansların enerjileri düşürülür.

Tüm bunlar göz önüne alındığında, klikler için 100/150 Hz.-3000 Hz. arası, Tone Burst'ler için 30-3000 Hz. arası band pass filtreler kullanılması uygundur.



Şekil 9. Band geçirgen filtre

4. Averajlama: Gürültülü bir sinyalden, istenen sinyalin filtrelenmesidir.

Skalpte elektroensefalik faaliyet tarafından oluşturulan zemin gürültüsü, BERA dalgalarının küçük voltajına göre oldukça büyük kalır. Averajlama yapılmadan bu dalgaları gözlemek mümkün değildir.

Averajlama, ses uyaranıyla başlayan kayıt işlemi belirli bir süre devam eder. BERA'da bu süre genellikle 10 ms'dir. Bazı patolojik durumlarda zaman aralığını artırmak gerekir. Bu süreye kapı veya epoch adı verilir. Bu işlem tekrarlanarak genel olarak 1024 örnekleme kullanılır, kayıtlar üst üste çakıştırılır. Böylece ses uyaranıyla başlatılan hedef sinyal örneklerin çoğunda bulundurulup kuvvetlendirilirken, kayıtlara giren gürültülerin gözardı edilmesi sağlanır. Sonuç olarak dalgalar daha iyi gözlenmiş olur (31).

5. Artefakt dışlama: Kayıtlar sırasında hastanın ani hareketleri veya elektriksel artefaktlar o anda kaydedilmekte olan tekil yanıtları etkileyerek gürültülü bir kayıda sebep olur. Tekil yanıtlardaki artefakt bütün averajı etkilediği için, kayıtların kalitesinin bozulmasına neden olur, bu durum artefakt dışlamayı gerektirir. Kayıt cihazı her tekil yanıtın amplitüdünü ölçer. Bu değer önceden belirlenmiş olan eşik değerin üzerindeyse, cihaz bu tekil değeri ortalamaya dahil etmez.

Artefakt dışlama eşiği hastaya özel belirlenmelidir. Bir hasta için kullanılan eşik değeri, başka bir hasta için yüksek olabilir. Ayrıca düşük bir eşik değeri son averajın

kalitesini yükseltmekle beraber, birçok tek cevabı dışlayacağı için test süresinde uzama meydana gelir (31).

6. Maskeleme: Tonal uyarılar akustik yanlamaya neden olduğundan hava yolundan verilmeleri halinde dahi diğer kulağın eşiğinin 55-60 dB üzerinde verilmesi durumunda test edilmeyen kulak maskelenir. Maske seviyesi test edilen kulağa verilen uyarı şiddetinin 40dB altında maske gürültüsü verilmesidir.

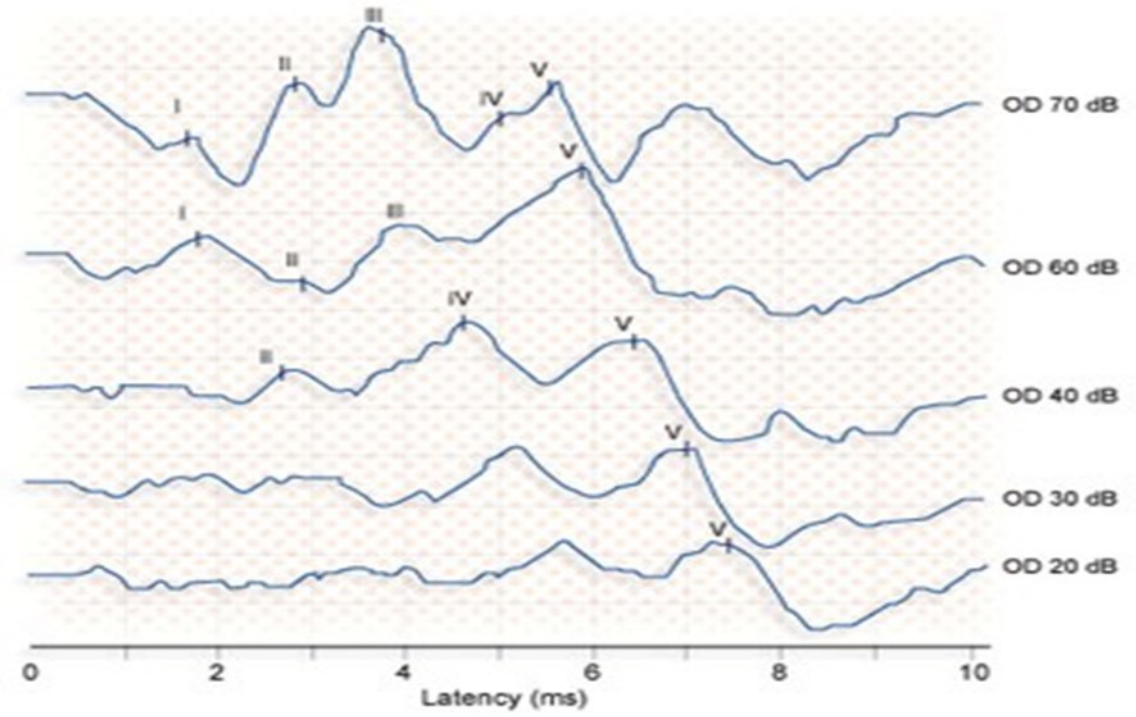
Klik BERA'da durum biraz farklıdır. Yapılan çalışmalar klik uyarıda akustik yanlama tonal uyarıdaki kadar değildir, bu nedenle maskelemeye gerek yoktur. Ancak yapılan bazı çalışmalarda yüksek uyarı klik uyaranın akustik yanlama yaptığı yönünde raporlanmıştır. Klik uyarıda akustik yanlama için bulunan değer diğer kulağın elektrofizyolojik eşiğinin 50-85 dB üzerinde bulunmuştur (31).

2.4.5. Uyarıya Bağlı Değişkenler

Uyarı şiddeti: Uyarı şiddetinin azalması, tüm dalgalarda latansların gecikmesine, amplitüdlerin küçülmesine ve morfolojilerinin bozulmasına yol açar. BERA' nın erken komponentlerinde, geç komponentlere göre daha fazla amplitüd azalması gözlenir. Bu nedenle I. dalga, orta stimulus şiddetlerinden itibaren şiddet azaldıkça tanınması güçleşir.

I. dalga eşiğin 40-50 dB üzerinde, III. dalga eşiğin 20-30 dB üzerinde, V. dalga eşiğin 5-15 dB üzerinde elde edilebilmektedir. Bu sebeple elektrofizyolojik eşiğin saptanmasında V. dalga kullanılır. Elektrofizyolojik eşik, davranış eşiğinin yaklaşık 10 dB kadar üzerinde bulunur. I., II. ve IV. dalgalar sadece yüksek şiddetlerde elde edilebilir. II., IV., VI. ve VII. dalgalar değişken ve her zaman oluşmayabilir. Bu nedenle, klinik uygulamalarda I., III. ve V. dalgaları tanı aracı olarak kullanılır.

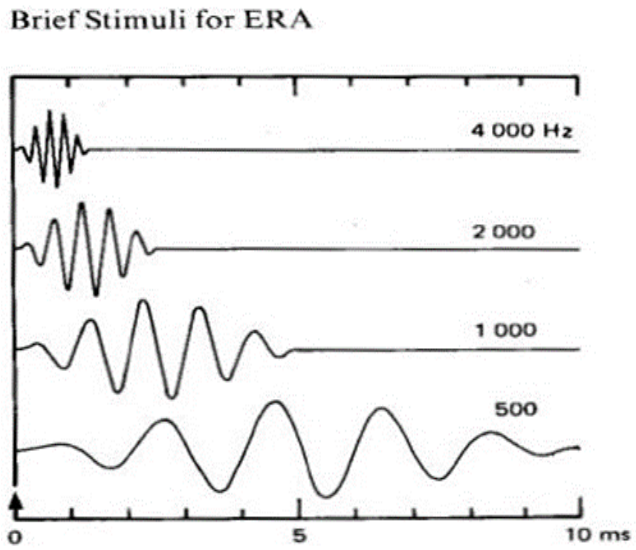
BERA'da uyarı şiddetinin azalmasıyla dalgaların ortaya çıkışı gecikir ama dalgalar arası latanslarda herhangi bir değişiklik olmaz. Uyarı şiddetinin BERA'ya etkisi latans-şiddet fonksiyon eğrileri ile ortaya konabilir.



Şekil 10. Sol kulak'a ait Klik Uyarılı ABR dalgaları

Uyarı frekansı: Klik uyarının, kokleada sadece 2000-4000 hz frekans alanlarını etkilemesi ile hastanın işitmesi açısında fikir edinilir. Fakat odyogramın şekline yakın bir şekil elde edilmek isteniyorsa frekans belirliliği olan uyarılarla yapılan BERA tercih edilmelidir.

Bu şekilde elde edilen BERA yanıtlarına "Frekansa Spesifik Yanıtlar (FFR)" denilmektedir. FFR elde etmede geliştirilmiş en iyi teknik Tone Burst BERA'dır. Frekansı belirli uyarılarla yapılan kayıtlarda, uyarı frekansı azaldıkça dalga latansları artar.



Şekil 11. 2-1-2 periodlu Tone Burst Uyaran Formatı

Uyarı tekrarlama oranı: Kayıtları etkileyen nedenlerden biri de uyarının saniyedeki tekrarlama oranıdır. Bunun ile retrokoklear-koklear patoloji ayrımı ve normal yanıtlardan ayrımı yapılır. Uyarı tekrarlama oranı arttıkça dalga latansları artar, retrokoklear patolojilerde ise bu artış ileri boyutlardadır. Uyarı tekrarlama oranındaki artış, dalga amplitüdlerini azaltır ve detaylar silinmeye başlar.

Uyarı polaritesi: Polaritenin değişmesinden, latans ve amplitüdde ciddi bir etkilenme olmaz iken, dalga morfolojisi etkilenir. Kesin olmamakla beraber, rarefaction kliklerle tüm dalgaların daha net olarak oluştuğu; condensation kliklerin, erken komponentlerin amplitüdlerini bir miktar azalttığı; alternating kliklerle, koklear mikrofoniğin baskılanması sonucu traselerin başındaki artefaktların kaybolduğu söylenmektedir.

Örnekleme büyüklüğü: İşlemin sayısı arttıkça, gürültü seviyesi azalır fakat büyük toplamlara ulaşılınca da yanıtların görünürlüğü azalır. 1024 ila 2048 averajlar lezyon yerinin tespitinde yeterlidir. Fakat 4000' e kadar saydırılmasını önerenler de bulunmaktadır. Eşik tayininde averajın, dalga V' in latansına karar verilebilecek kadar devam etmesi gereklidir. İyi test şartları altında, yüksek şiddette bu yanıt 256 taramayla dahi elde edilebilir.

Şiddet eşiğe yaklaştıkça dalga V latansına karar verebilmek için daha fazla örneğe ihtiyaç vardır. Eşik seviyesinden şüphe edildiğinde örnekler göreceli olarak

büyük averajlara ulaşmalıdır (en az 1024). Çoğu klinik uygulamada 2048 işlem, gürültünün azaltılmasında üst sınırdır, genellikle 1024 yeterlidir (31).

5. Uyaranın veriliş biçimi: Uyaranlar tek kulağa veya her iki kulağa aynı anda verilmekle birlikte, odyolojik değerlendirmelerde tek kulak kullanılması daha uygundur. Her iki kulağa aynı anda kullanıldığında amplitüd değerinde artış gözlenmiştir (42).

2.4.6. Kişiye Bağlı Değişkenler

Yaş: Kişiye bağlı en önemli değişkenlerden biridir. İşitme yollarındaki gelişim, dendrit dallanmasında artma ve fibril çaplarında genişlemeler şeklinde devam eder. İşitme yollarının gelişimi ile birlikte latanslarda azalma meydana gelir. V. dalga, merkezi işitme yollarındaki gelişimin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yaşın artması, V. dalga latansını azaltır ve bu azalma 12-18 aylar arasında yavaşlar, latans süreleri erişkin insandaki değerlere yaklaşır.

I. dalga latansındaki azalma ise periferik işitme alanındaki gelişiminin ifadesidir. Yenidoğanlarda, I. dalga latansı biraz geç, amplitüdü ise erişkinlerden oldukça fazladır. Amplitüd yüksekliği kokleanın mastoide yakınlığı, latans uzunluğu ise koklear yüksek frekans alanının matürasyonunun henüz tamamlanmamış olması ile açıklanmaktadır. Periferik ve merkezi gelişim hızları birbirinden farklı olduğundan, I-V intervalinde sürekli bir azalma gözlenir. Bu azalma 18 ay civarında sabit değerde kalmaya başlamasına rağmen, I-V intervalinin erişkindeki değerine tam olarak ulaşması 10 yaş civarına kadar sürebilir (31).

Cinsiyet: Prematüre erkeklerde BERA latansları kızlara göre daha geç oluşur. Terminde yenidoğanlarda ise latans ve amplitüdde her iki cinsiyet arasında fark bulunamamıştır. Bu durum merkezi ve çevresel gelişiminin tamamlandığı 5-10 yaş dönemine kadar devam eder.

Gelişim sonrası dalga latanslarının stabilite kazanmasından sonra bedensel büyümenin başlamasıyla BERA latansları tekrar artmaya başlar. Bu gecikme kemikleşme yaşının sona ermesine kadar devam eder. Kadınlarda nöral yolların yapısal olarak daha kısa olması ve bazı hormonal farklılıkların bulunması, latansların, erkeklere göre daha kısa olmasını açıklar. Bu nedenle kadınlarda I-V intervali 0.2-0.4 ms. daha kısadır.

Yaş ilerledikçe I-V intervali artar. Kadınlarda bu artış daha hızlı olduğundan, erkekler ile arasındaki interval farkı 45-50 yaşlarda ortadan kalkacak duruma gelir.

Vücut ısısı: Vücut ısısının artması işitme siniri fibrillerindeki iletim hızını artırarak latanslarda kısalmaya neden olur. Menstrüel siklusun 12. ve 26. günleri arasında yaklaşık 1 oC artan beden ısısı, I-V intervalinde 0.1 ms kısalmaya neden olur. Düşük beden ısısı olarak tabir edilen hipotermi ise ters etkiyle latans sürelerini artırır.

Farmakolojik ajanlar: Diazepam, halotan, nitröz oksit gibi sedatif ve anesteziklerin BERA'yı etkilemedikleri, ancak düzenli lidokainin morfolojik yapıyı bozduğu ortaya konulmuştur. Ancak barbitüratların ve intoksikasyon düzeyinde alınan alkolün, dalga intervallerini etkilediği gösterilmiştir.

2.5. Yenidoğanlarda İşitsel Beyin Sapı Cevapları

2.5.1. Morfoloji

Çocuklarda BERA'yı etkileyen ölçüm parametreleri erişkinlerden farklıdır. Yenidoğanların BERA'sında erişkinlerde görülen 6 veya 7. dalgaya karşın, 3 tane verteks pozitif dalga vardır. Bunlar erişkinlerin I., III. ve V. dalgalarına denk gelmektedir. Bunların absolüt ve interpik latansları erişkinlerden daha uzun, rölatif amplitüdleri ise erişkinlere oranla daha fazladır (43).

Prematürelerde işitsel beyin sapı cevaplarının kaydedilebilir aktivasyona ulaşması, 27-28 haftada başlarken, genellikle 30. Haftadan sonraya kalmaktadır. İlk tespit edildiği zamanlarda ancak yüksek stimulus şiddetlerinde ortaya çıkar ve bu cevapların en belirgin komponenti I. dalgadır. V. dalga genellikle düzgün formasyonda değildir ve amplitüdü oldukça düşüktür (43).

Prematürelerde I. dalganın ortaya çıkışı 27 ile 30. gebelik haftalarında olmaktadır. Bu dalganın doğum sırasında tespit edilen amplitüd değeri, doğum sonrası ikinci haftanın sonunda iki kat artar. Bunu takip eden 2,5- 3 ay boyunca amplitüdde bir değişme olmazken sonraki dönemde amplitüd devamlı olarak azalır ve erişkin değerine ulaşır. V. dalganın prematürelerde belirgin hale gelmesi 32. gebelik haftasından sonra olmaktadır. Bu dalganın amplitüdü doğumdan sonra sürekli artar ve birinci yılın sonunda maksimum değerine erişir. Bundan sonra V. dalga amplitüdü azalarak erişkin

değerine iner. Prematürelerde III. dalganın gelişim süreci pek belirgin değildir. Bu sürecin I. dalgaya veya V. dalgaya benzediğini ileri süren görüşler vardır (43).

2.5.2. Amplitüd

Genel olarak BERA dalgaları infant popülasyonunda en büyük amplitüdde iken, neonatlarda en küçük amplitüddedir (43). Absolüt dalga amplitüdleri kıyaslandığında, V. dalga infantlarda erişkinlere oranla belirgin derecede düşük amplitüde sahiptir. Ancak I. dalga, infantlarda erişkinlerin iki katı amplitüddedir. Bu durum infantlarda kafatası ölçülerinin küçük olması nedeniyle I. dalga jeneratörünün alıcı elektroda yakın olması ile izah edilmektedir (43).

BERA dalgaları arasında amplitüd kıyaslaması, santral ve periferik aktiviteyi temsil etmeleri açısından, I. Ve V. dalga için yapılmaktadır. V/I amplitüd oranı infantlarda 1 iken, erişkinlerde 3' tür (43,44). Yenidoğanların V/I oranının erişkinlerdeki değere ulaşması, 12. ay civarında gerçekleşmektedir.

2.5.3. Latans

Değişik yaş gruplarında I., III. ve V. dalgalar ile I-V interpik intervalinin latans değerleri, prematürelerde, normal yenidoğanlarda ve erişkinlerde olmak üzere tabloda gösterilmiştir (Tablo 1)(45).

Tablo 1. Çeşitli yaş gruplarında 6 ayrı şiddette elde edilen I, III, V dalga latansları ve I-V intervali ortalama değerleri (Prematür değerleri Cox'tan, diğer değerler Muş ve ark.'dan alınmıştır.)

	33 - 34 Hft. Prm.				35 - 36 Hft. Prm.				37 - 38 Hft. Prm.				39 - 40 Hft. Prm.			
dB	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V
80	2.26	5.01	7.38	5.13	2.13	4.47	7.19	5.06	2.02	4.61	7.01	4.99	1.79	4.26	6.72	4.93
70	2.59	5.22	7.49	4.90	2.33	4.97	7.41	5.08	2.24	4.75	7.17	4.93	1.94	4.57	6.83	4.89
60	3.07	5.38	7.76	4.69	2.73	5.33	7.68	4.95	2.47	5.06	7.28	4.70	2.38	4.71	7.07	4.69
50	-	5.79	8.19	-	-	5.72	8.11	-	-	5.43	7.65	-	-	5.01	7.31	-
40	-	6.17	8.51	-	-	6.00	8.51	-	-	5.61	7.95	-	-	5.36	7.65	-
30	-	-	8.88	-	-	-	8.77	-	-	-	8.39	-	-	-	8.03	-

	3 Hft.Nor.				2 Ay Nor.				4 Ay Nor.				8 Ay Nor.			
dB	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V
80	1.54	4.22	6.50	4.96	1.58	4.18	6.41	4.83	1.51	4.07	6.24	4.73	1.52	3.83	5.85	4.32
70	1.73	4.39	6.68	4.95	1.73	4.42	6.66	4.93	1.64	4.23	6.46	4.81	1.61	3.94	5.99	4.38
60	2.03	4.67	6.91	4.88	1.78	4.77	6.91	5.12	1.85	4.50	6.68	4.83	1.85	4.32	6.25	4.39
50	-	5.05	7.18	-	-	5.08	7.27	-	-	4.93	6.99	-	-	4.58	6.49	-
40	-	5.39	7.57	-	-	5.39	7.59	-	-	5.27	7.33	-	-	4.99	6.86	-
30	-	-	8.01	-	-	-	8.10	-	-	-	7.78	-	-	-	7.41	-

	16 Ay Nor.				32 Ay Nor.				6 Yıl Nor.				Erş.			
dB	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V	I	III	V	I-V
80	1.51	3.80	5.73	4.22	1.56	3.78	5.68	4.12	1.54	3.67	5.58	4.12	1.63	3.72	5.55	3.91
70	1.64	3.97	5.92	4.21	1.71	3.96	5.87	4.16	1.71	3.83	5.81	4.16	1.85	3.92	5.79	3.93
60	1.85	4.13	6.13	4.29	2.01	4.31	6.13	4.11	1.90	4.01	6.03	4.11	2.02	4.20	6.04	3.94
50	-	4.54	6.50	-	-	4.55	6.44	-	-	4.38	6.34	-	-	4.64	6.44	-
40	-	4.84	6.87	-	-	4.82	6.77	-	-	4.79	6.83	-	-	4.98	6.99	-
30	-	-	7.41	-	-	-	7.27	-	-	-	7.32	-	-	-	7.57	-

İnfantlar ile erişkinler arasında latans açısından en önemli fark, absolüt ve interpik latanslar yönüyle aradaki zaman farklılığıdır. İlerleyen yaşla birlikte bu farkta azalma meydana gelir (43).

Literatürde I. dalganın latansının erişkinlerdeki değerine ulaşma süresi konusunda farklı tespitler yapıldığı göze çarpmaktadır. Bazı yazarlar bu sürenin doğumdan sonraki ilk 3-6 hafta içinde tamamlandığını ileri sürerlerken, bazıları sürenin doğumdan sonraki 2-3 ay içinde tamamlandığını iddia etmektedir. V. dalgadaki latans değişikliklerinin erişkin değerine ulaşması konusundaki görüşler I. dalgada olduğu gibi farklı değildir. Bu sürecin 12-24 aylar arasında tamamlandığı, yayınlanan çalışmaların ortak bulgusudur (43).

Periferik ve santral işitsel matürasyonun göstergesi olan I. ve V. dalgaların, erişkin değerlerine farklı zamanlarda ulaşması nedeniyle, I-V interpik intervalinin süresi yaşın artması ile azalma gösterir. Doğumda yaklaşık 5.00ms civarında olan bu interval, 2-3 yaşlar arasında erişkin değerine ulaşır (43).

2.6. Yenidoğanlarda BERA' nın ölçüm değişkenlikleri

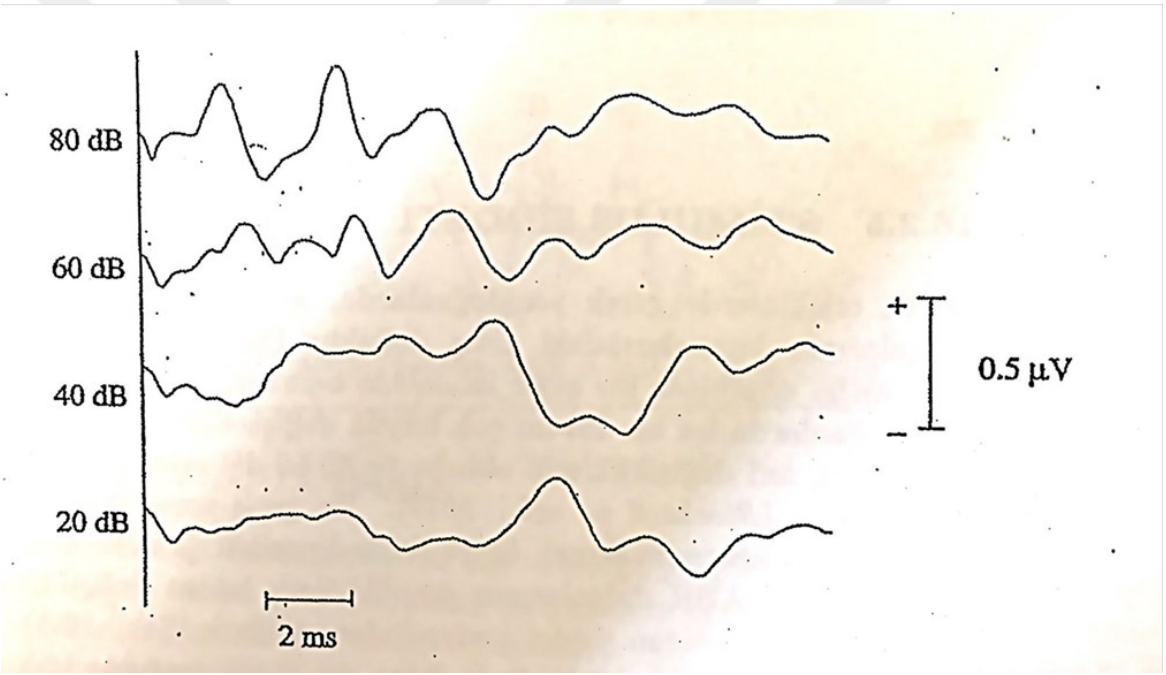
Yaş: Yaş faktörü BERA'nın latans, amplitüd ve morfolojisini etkiler. Bu faktörün dalga latanslarına etkisi bir fonksiyon içinde dökümante edildiğinde, prematürelerde, 32 ile 34. gebelik haftaları arasında absolüt dalga latanslarının çok hızlı bir şekilde kısaldığı görülmektedir. Bu hız 38 ile 40. haftalar arasında azalır. Örneğin V. dalganın kısalma hızı 0.4 ms'den 0.1 ms' ye, I. dalganın kısalma hızı 0.45 ms'den 0.15 ms' ye düşmektedir (43).

Vücut ısısı: Vücut ısısının 35 santigrat derecenin altına düşmesi, BERA dalgalarının latanslarının artmasına ve amplitüdlerinin azalmasına neden olmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipotermi oldukça sık karşılaşılan bir problemdir ve başka nörolojik anormalliklerle beraberdir. Bunların BERA' ya etkisi hipoterminin yarattığı etkinin artmasına neden olur. Ancak bunun ayrımını yapabilmek mümkün değildir (43).

Cinsiyet: Erişkin insanlarda I-V intervali erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 0.2 ms kadar uzundur. İnfantlarda ve preadölesan çocuklarda cinsiyet faktörünün BERA latanslarına herhangi bir etkisi yoktur (43). Ancak prematürelerde bu etki görülür. 33-39 haftalık erkek prematürelerde yüksek nörolojik risk nedeniyle, BERA kötü yönde etkilenmesine rağmen bu hastaların büyük bir bölümünde, 4 ay sonra yapılan testlerde bu etkinin ortadan kalkmış olduğu görülmektedir.

Kondüktif işitme kaybı: Kondüktif işitme kaybına yol açan orta kulak patolojileri, kokleaya ulaşan ses enerjisinin miktarını azaltarak BERA'da absolüt dalga latanslarının artmasına neden olur. Normal yenidoğanlar ile prematürelerin yoğun bakım ünitelerinde tedavi görenlerinde, kondüktif patolojiye yol açan çok sayıda faktör vardır. Örneğin, solunum ve beslenme amacıyla yapılan entübasyonlar, salgı faaliyetini azaltarak östaki fonksiyonlarını etkilerler (46).

Stimulus şiddeti: Gerek erişkinlerde gerek yenidoğanlarda, azalan stimulus şiddeti ile BERA dalgalarının latanslarında doğal olarak bir artış meydana gelir. Erişkinlerde latans artışı lineer olmayan bir seyir izlemesine rağmen belirli bir düzene sahiptir. Yenidoğanlarda ise bu durum çok büyük değişkenlikler içerir. Erişkinlerde I. dalga için ani değişikliklerin olduğu ve 40-50 dB arasında bulunan bir geçiş zonu vardır. Bu geçiş zonu yenidoğanlarda 30-40 ve 70-80 dB arasında olmak üzere iki kademelidir. BERA dalgalarının amplitüdleri, latans değişikliklerine paralel bir şekilde stimulusun şiddet seviyesinden etkilenir (Şekil 12). Erişkinlerde olduğu gibi yenidoğanlarda da I. dalga, 60-70 dB arasında bulunan bir geçiş zonunda amplitüd olarak 2 katı değere ulaşır.



Şekil 12. Azalan stimulus şiddeti ile BERA dalgalarında meydana gelen latans uzaması (şekil Cox' tan alınmıştır)

Stimulus polaritesi: Stimulus polaritesinin BERA dalgalarının latanslarına kesin bir etkisi vardır. Ancak meydana gelen değişikliklerin niteliği konusunda görüş birliği yoktur. Stockard ve ark. yenidoğanlarda pozitif ve negatif polariteli klikler ile elde edilen cevaplar arasında belirgin farklar olduğunu ifade etmektedirler (45). Çünkü, polarite faktörü I. dalgayı ve dolayısı ile interpik intervallerini primer olarak etkilemektedir. Polaritenin dalga amplitüdlerine de etkisi vardır. Alternating polariteli klik uyarıların yenidoğanlarda I. dalgayı distorte ettiği bildirilmiştir. Ancak bu

polaritenin stimulus artefaktını azalttığı da bilinmektedir. Bu yüzden elde edilen I. dalgada distorsiyon bulgusu olmadığı takdirde, yenidoğanlarda testlerin alternating polariteli klik uyarılarla yapılması tavsiye edilmektedir (45).

Stimulus frekansı: BERA ile en iyi işitsel cevap klik uyarı ile elde edilir. Senkronize nöral aktivitenin en iyi şekilde bu uyarı ile elde edilmesine karşın, uyarma süresinin kısalığı nedeniyle klik uyarının frekans spesifitesi yoktur. Bu uyarı ile 1000Hz ve üstünde koklear foksiyon hakkında bir bilgi edilebilir. Buna karşın, frekans belirliliği olan tonal uyarıların da frekans saçılma problemi vardır (47).

Stimulus süresi: Çocuklarda ve erişkinlerde stimulus yükselme zamanındaki artışların, elde edilen cevapları latans artışı tarzında etkiledikleri bilinmektedir. Ancak amplitüd faktörü bundan etkilenmez. Yenidoğanlarda ise stimulus yükselme zamanındaki artışın dalga latanslarına etkisi, erişkinlere oranla minimal derecededir.

Stimulus tekrarlama oranı: Stimulus tekrarlama oranındaki değişiklikler, BERA dalgalarında hem latansı hem de amplitüdü etkilemektedir. Odituar sistem ne kadar immatür ise bu etki o kadar fazla olmaktadır. BERA dalgalarının bu faktörden etkilenmesi birbirlerinden farklıdır. Erken komponentlerin tekrarlama oranındaki artıştan latans ve amplitüd yönüyle etkilenmeleri, geç komponentlere oranla daha azdır. Stimulus tekrarlama oranındaki artışın her 10 tekrar fazlası için V. dalga latansında yarattığı gecikme erişkinlerde 60-79µs, yenidoğanlarda 140-163µs ve prematürelerde 227µs olarak ölçülmüştür (43).

Pediatrik yaş grubunun BERA taramalarında test süresini kısaltması açısından, genellikle saniyede 30-40 tekrarlı klik hızları kullanılmaktadır. Ancak 30 ve daha fazla tekrarlı uyarılarda, özellikle I. dalga amplitüdünün azalması sonucu, nörolojik değerlendirme problemi ortaya çıkmaktadır. Nörolojik uygulamalar için 10 tekrarlı, odyolojik uygulamalar için 20 tekrarlı uyarılar tercih edilmektedir.

Elektrot konfigürasyonu: Elektrot pozisyonları, BERA dalgalarının morfoloji ve latansını etkilemektedir. I. dalga amplitüdü horizontal kayıtlarda vertikal kayıtlara oranla daha büyük olarak elde edilmektedir. Buna karşın maksimum V. dalga amplitüdü, vertikal montajla sağlanmaktadır. Pediatrik yaş grubunda vertikal montajla temin edilen V. dalga amplitüdü, horizontal olana oranla %40 daha fazladır (43).

2.7. BERA Test Tekniği

Test yapılırken hasta hareketsiz ve uykuda olmalıdır. En ideali spontan uyku halidir ancak küçük çocuklarda sedasyon için sıklıkla farmakolojik ajanlar kullanılır. Kloralhidrat, diazepam ve midazolam bu amaçla en çok kullanılan sedatif etkili ajanlardır. Bazı durumlarda genel anestezi gerekebilir. Genel olarak klik uyarılar seçilir. BERA testi 90 dB' de başlar ve 10 dB' e kadar düşürülür. Sırayla her dB' de elde edilen traseler alt alta getirilerek kaydedilir ve karşılaştırmaları yapılır. 90 dB' e yanıt alınamazsa 100, 110 dB ile deneme yapılır (31).

2.8. ROP

2.8.1. Tarihçe

Terry tarafından 1942 yılında tanımlanmış olup daha sonra retrolental fibroplazi (RLF) olarak adlandırılmıştır (4). Daha sonra patogenezin daha iyi anlaşılması üzerine geç skatrisyel evre olan retrolental fibroplazi yerine erken dönemi de kapsayan prematüre retinopatisi olarak adlandırılmıştır. Prematüre infantlarda daha sık görüldüğü düşünülen bu hastalıkta birçok risk faktörü değerlendirilmiş ve destekleyici oksijen tedavisinin güçlü bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir (5).

Yüksek miktarda ve kontrolsüzce oksijen kullanımı 1950'lerde yapılan çalışmalarda PR ile ilişkilendirilmiştir (48,49). Bundan dolayı destekleyici oksijen tedavisine kısıtlama getirilmiştir. Bu kısıtlama ile PR insidansı azalırken, oksijen kullanımının yetersizliği sonucu " Respiratuar Distres Sendromu" (RDS) ve buna bağlı ölüm ve nörolojik hastalıklarda artış gözlenmiştir (50).

Yeniden yüksek düzey oksijen kullanımı ile prematüre bebeklerin yaşam oranı artmıştır ve indirekt oftalmoskopi ile PR daha erken evrelerde saptanarak yeniden insidansında artış gözlenmiştir (51).

Arteryel oksijen düzeyi yakın takip edilerek hedef oksijen satürasyon düzeylerinin düşürülmesi ile PR sıklığı azalmış ve 1990' larda hedef oksijen satürasyon protokolü çoğu yenidoğan yoğun bakım servislerinde uygulanmıştır (52,53).

2.8.2. Epidemiyoloji

Yaklaşık 7000 infantın kör olmasıyla sonuçlanan ilk PR epidemisi 1948-1954 arasında Amerika' da meydana gelmiştir (54). 1960'larda yüksek düzey oksijen nedeiyle PR insidansı artmıştır (55,56). Doğum ağırlığı ve doğum haftası çok küçük infantlarda umbilikal arter kateterizasyonu ile oksijen konsantrasyonu takibi gerçekleştirilmesine rağmen ikinci bir ROP epidemisi meydana gelmiştir (57).

Gilbert ve arkadaşları PR'leri inceleyerek tüm dünyadaki PR epidemiyolojisini 3 grup olarak belirlemişlerdir (58). Yüksek gelirli ülkelerde preterm infantların çoğu yaşatılabilmekte ve PR tedavisi ile körlük sınırlı oranda ortaya çıkmaktadır.

Gelir düzeyi düşük ülkelerde pretermler için yoğun bakım üniteleri yeterli olmadığından, infantlar yaşatılamamakta ve bu nedenle PR' ye bağlı körlük gözlenmemektedir.

Latin Amerika ve Asya gibi orta gelir düzeyi olan ülkelerde pretermler için yoğun bakım imkanlarının yeterli olması preterm infantların yaşatılabilmesini sağlamaktadır. Ancak tarama ve tedavi için gerekli şartların yetersizliği PR' ye bağlı körlüğün epidemi oluşturmasına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü çocukluk çağı körlüğü ile ilgili VISION 2020 Programı ile PR takibi yapılmasının gerekliliğini sunmuştur (59).

2.8.3. Risk Faktörleri

2.8.3.1. Gebelik Yaşı ve Doğum Ağırlığı

PR risk faktörlerinden düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası dışındakiler için net bir fikir birliliği olmamıştır. CRYO-ROP çalışmasında eşik hastalık (threshold) gelişimi ile ilgili bazı bağımsız risk faktörleri ortaya konmuştur. Bunlar; düşük doğum ağırlığı, erken gebelik haftası, çoğul gebelik, beyaz ırktır (60). PR bu çalışmada 750 gramdan daha düşük doğum ağırlıklı infantların %90'ında, 1000-1250 gram doğum ağırlıklı infantların %47'sinde çeşitli derecelerde görülmüştür. Evre III PR, 750gramdan daha düşük doğum ağırlıklı infantların %37'sinde görülürken 1000-1250 gram arasında doğum ağırlığı olan infantların %8'inde görülmüştür. Doğum ağırlığı gibi benzer durum doğum haftası için de geçerlidir ve 28 haftadan daha erken doğan preterm infantlarda

PR görülmesi %83 iken 31 haftadan küçük preterm infantlarda bu oran %30 olarak bulunmuştur

PR hem çok düşük doğum haftası (24-27 hafta) hem de çok düşük doğum ağırlığı (<1000 gram) olan infantlarda sıklıkla görülmektedir (61,62).

2.8.3.2. Oksijen, Hipoksi, Hiperoksi, Karbondioksit

Uzun süreli oksijen verilmesinin PR'de risk faktörü olduğu ispatlanmıştır. Preterm infantlarda eksojen oksijen verilmesinin ve hiperoksinin PR ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Birinci PR epidemisi yüksek doz oksijen tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Oksijen düzeyindeki düşüş ile PR görülme sıklığı da azalmıştır.

PR gelişiminde bir diğer risk faktörü oksijen tedavisinin süresidir. Yüksek riskli infantlarda kısa süreli ve düşük düzeyde oksijen tedavisi PR sıklığını azaltmaktadır. Arteryel oksijen düzeyinde dalgalanmaların eşik PR gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Oksijen konsantrasyonundaki dalgalanmalar (hiperoksi-hipoksi durumu) patolojik VEGF düzeylerine ve retinal vaskülarizasyonun gecikmesine neden olmaktadır (63). Hızlı monitorizasyon, arteryel oksijen konsantrasyonun kısıtlı ve stabil kalması PR insidansını azaltan faktörlerdir.

Başka bir çalışmada, PR gelişmeyen ve sonradan PR gelişen preterm infantlar kıyaslandığında, PR gelişenlerde eritrosit sayısının artmış olduğu gözlenmiş ve uzun süreli fetal hipoksinin risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (64).

Hipokarbi ve hiperkarbinin PR ile ilişkisinde kesin sonuçlar mevcut değildir. Bir çalışmada hipokarbi ve hiperkarbinin PR riskini artırdığı bildirilmesine rağmen başka bir çalışmada PR ile karbondioksit ilişkilendirilememiştir (65).

2.8.3.3. Büyüme Faktörleri, Vegf, Igf

VEGF anjiyogenez için gerekli olan mikro-makovasküler endotel hücreleri için güçlü mitojenik aktivite yaratan ve doku hipoksisi ile düzenlenen büyüme faktörüdür. Retina hipoksik durumda iken VEGF düzeyleri yükselirken oksijen düzeyi arttığında VEGF düzeylerinde azalma meydana gelir (64).

IGF-I (İnsülin benzeri büyüme faktörü I)' de bir büyüme faktörüdür ve doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile IGF-I düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır.

Normal damar gelişiminde görev yaparken retinal neovaskülarizasyonu ve VEGF aktivitesini oksijen düzeyinden bağımsız olarak düzenler. Aynı doğum haftasında olan PR'si olan ve olmayan yenidoğanlar kıyaslandığında, PR saptanan yenidoğanlarda IGF-I düzeyi daha düşük bulunmuştur (66).

2.8.3.4. Genetik Faktörler

Prematürite ve çevresel etkenler dışında PR gelişiminde genetik faktörler de etkilidir. Klinik özellikleri benzer olan prematüre infantların bazısında PR'nin ilerlediği görülürken bazısında gerilediği görülmektedir (67).

2.8.3.5. Periventriküler-İntraventriküler Kanama

PR gelişimi ile intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazi arasında yakın ilişki mevcuttur. Retina da nöral doku yapısında olduğu için santral sinir sistemi dolaşım sistemi ile benzerlik göstermektedir. Kan akımı bozukluğu durumunda santral sinir sistemi gibi retinal dokuda da hasar meydana gelmektedir (68,69).

2.8.3.6. Erken Dönemde Işıktan Kaçınma

Işığa maruziyet ile PR arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çok merkezli yapılan bir çalışmada (70) ve bir metaanalizde (71) retinanın ışığa maruziyeti gözlük kullanılarak azaltılmış ancak PR sıklığında azalma meydana gelmemiştir.

2.8.3.7. Prostoglandin Sentetaz İnhibitörleri

500-1000 gram doğum ağırlığı olan preterm infantlarda, patent duktus ateriozus profilaksisi için kullanılan indometazinin PR gelişimi açısından olumsuz etkisi gösterilmemiştir (72). Yapılan deneysel bir çalışmada PR' de hasar evresiyle aynı zamanlı ibuprofen uygulamasında retinanın normal gelişiminin etkilenmeden PR sıklığının azaldığı bildirilmiştir (73).

2.8.3.8. Steroid Tedavisi

Steroidin prenatal dönemde kullanılması ile PR insidansı ve şiddetinde azalma görülmüştür. Postnatal dönemde akciğer hastalığı nedeniyle kullanılan steroidin kriyoterapi gerektiren hasta sayısında azalma yarattığı ortaya atılmıştır (74).

2.8.3.9. Transfüzyonlar

Transfüzyonlar ile doku hasarı ve PR gelişiminin kolaylaştığı bildirilmiştir. Erişkin tip hemoglobinin fetal hemoglobine oranla daha yüksek miktarda oksijen taşıma kapasitesinde olması ve bu nedenle serbest radikal oluşumunu arttırarak doku hasarı oluşturduğu bildirilmiştir (75-80).

2.8.3.10. Serum bilirubin düzeyleri

Yapılan çalışmalarda serum bilirubin düzeyi ile ilgili kesin sonuçlar bildirilmemiştir ancak bazı prospektif çalışmalarda PR ile serum bilirubin düzeyi arasında net bir ilişki ortaya koyulamamıştır.

2.8.3.11. Sürfaktan Tedavisi

Doğum ağırlığı çok düşük olan preterm infantların sürfaktan tedavisi ile yaşam oranları artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sürfaktan tedavisi ile PR sıklığında artışa sebep olmadığı ortaya koyulmuştur ancak günümüzde doğum haftası çok düşük olan preterm infantların da yaşatılabiliyor olması nedeni ile PR sıklığında artış gözlenmiştir (81-84).

2.8.3.12. Preeklampsi

Preeklampsi ile PR arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Fetal olgunlaşmanın toksemide daha hızlı olduğunu ve buna bağlı olarak PR insidansının azaldığını Seiberth (85) ve Purohit (86) çalışmalarında öne sürmüşlerdir.

Shah (87) ise düşük doğum haftası ve ağırlığı olan preterm infantlarda tokseminin PR insidansında artış meydana getirdiğini öne sürmüştür.

2.8.3.13. Vitaminler

Serbest radikaller ve oksidatif hasar PR patogenezinde rol oynamaktadır. A ve E vitaminleri antioksidan özellikte vitaminlerdir ve yapılan çalışmalarda A vitamini düşüklüğünün PR gelişimi ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir. A vitamini düzeyi düşük olan ve bu nedenle A vitamini verilen ileri derece düşük doğum ağırlıklı infantlarda eşik PR insidansında azalma meydana gelmiştir (88). Aynı şekilde E vitamini düzeyi düşük olan ve çeşitli dozlarda E vitamini verilen infantlarda ciddi seyirli PR gelişiminde azalma meydana gelmiştir (89).

2.8.3.14. Rekombinan Epo Tedavisi

Rekombinan eritropoetin kullanımının PR riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (61).

2.8.3.15. İnositol

Serum inositol düzeylerindeki düşüklük, PR sıklığında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90).

2.8.3.16. Metabolik Asidoz

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada metabolik asidozun PR gelişiminde risk faktörü olduğu ve bunu da PR benzeri neovaskülarizasyon yaparak oluşturduğu bildirilmiştir (91).

2.8.3.17. Eritrosit Glutatyon Durumu

Vücutta indirgenerek antioksidan rol oynayan glutatyonun indirgenmiş glutatyon hali aktif PR olan infantlarda oldukça azalır. Bu durum da oksidatif hemoliz oluşumuna sebebiyet vermektedir (92).

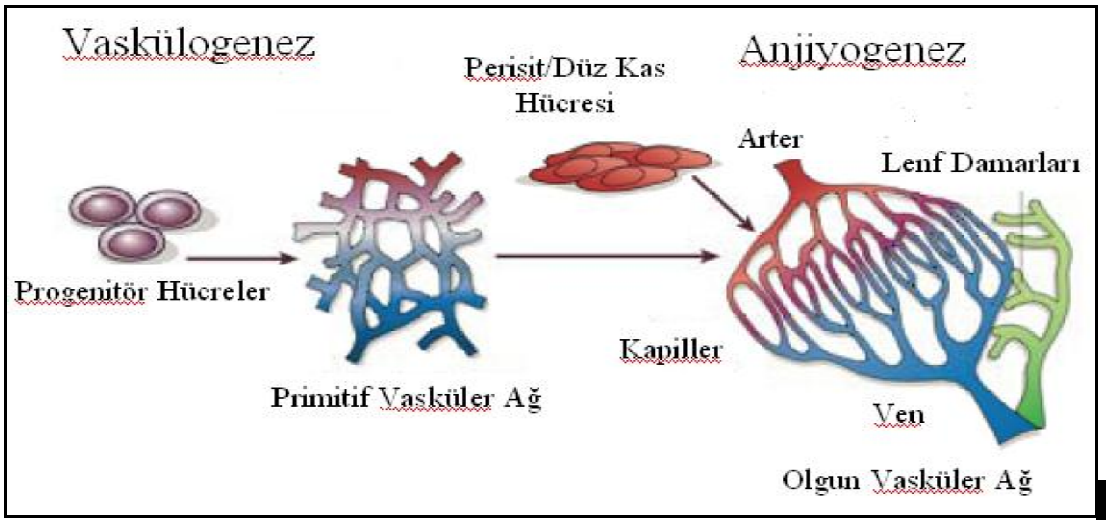
2.8.3.18. Diğer faktörler

Bronkopulmoner displazi (93), serebral palsi (94), postnatal yetersiz kilo alımı (85), sepsis (95), maternal preeklampsi (96), çoğul gebelik (97) ve inotropik ajana (mizoguchi, allegaert) ihtiyaç duyulması gibi diğer bazı risk faktörleri de ortaya atılmış olmasına rağmen bu faktörlerin PR için bağımsız birer risk faktörü olup olmadığı kesin kanıtlanmamıştır.

2.8.4. Patogenez

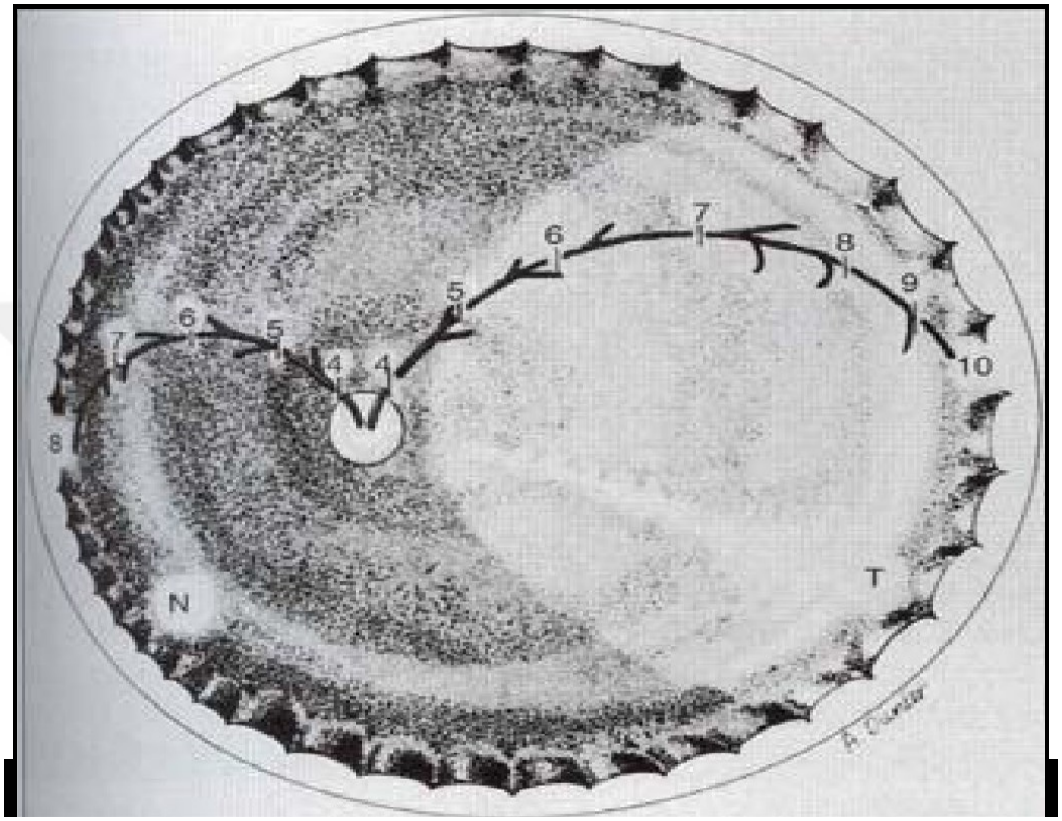
2.8.4.1. Normal Retina Damar Gelişimi

Retinal damarlanma fetal hayatın dördüncü ayında başlamaktadır. İlk faz olan vaskülogenezis 15. ve 21. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. İkinci faz olan anjiogenezis ise 22. ve 40. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir



Şekil 13. Fetal hayatta sırasıyla vaskülogenez ve anjiyogenez, Carmeliet, Nature 2005, 438:932.

Retinal damarlanma, gebeliğin 16. haftasında optik sinirden başlayarak her iki gözde simetrik olarak perifere doğru ilerler, fetal hayatın otuz ikinci haftasında nazal ora serrataya ulaşır. Temporal bölgede ise retinal damarlanma doğum sonrasına kadar devam etmektedir (98,99).



Şekil 14. İnsanlarda damar gelişiminin şematik çizimi (100).

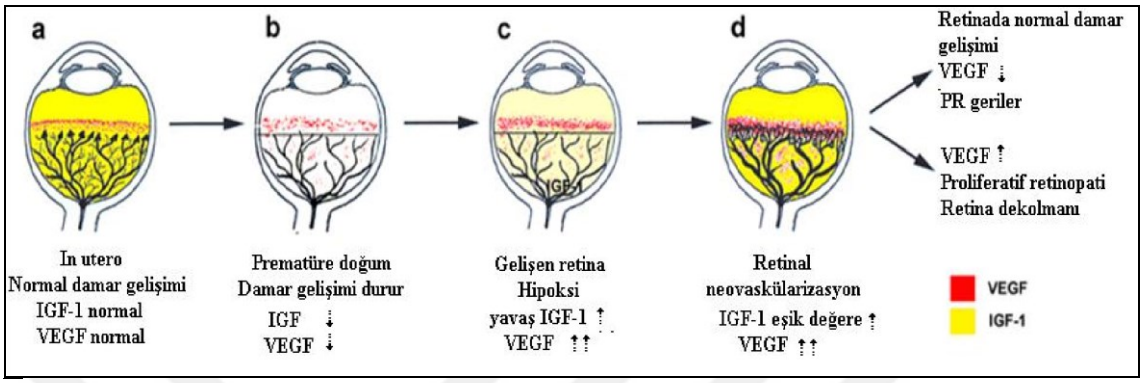
2.8.4.1.1. Smith ve Ashton'un Bifazik Teorisi

Ashton ve arkadaşları retinal damarlanmayı retinal olgunlaşma ve retinal metabolik talep arasındaki bağlantı PR' nin postgestasyonel yaşla olan ilişkisi ile açıklamaktadır (101,102). PR patogenezi prematüre doğum ile başlayarak bifazik olarak gelişir (102,103).

PR patogenezi 2 evreye ayrılır:

A) Faz 1, prematür doğumu takip eden başlangıç reaksiyonudur ve "hiperoksi-vazoobliterasyon" fazı olarak isimlendirilir.

B) Faz 2 ise "hipoksi-vazoproliferasyon" fazıdır. Faz 1 çok sık görülür ve sonuç olarak zararsızken, faz 2 anatomik olarak daha tehlikeli olabilir. Bu fazlar sırayla olmalarına rağmen patofizyolojik olarak birbiri içine geçmiş süreçlerdir.



Şekil 15. PR mekanizması (60)

2.8.5. Sınıflandırma

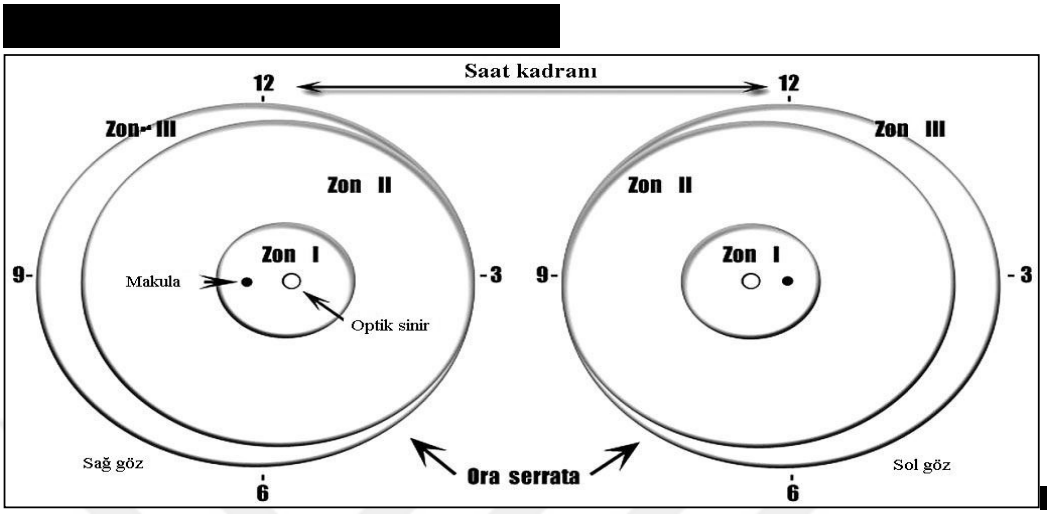
Uluslararası PR sınıflaması (ICROP-The International Classification of Retinopathy of Prematurity) ilk defa 1984 yılında yayınlanmış ve 1987'de geliştirilmiştir (104,105). Pediatrik oftalmologlar ve retina uzmanlarından oluşan uluslararası bir grup, 2005 yılında ICROP' a son şeklini vermiştir.

Bu sınıflandırmada 4 parametre mevcuttur (106):

1. Yerleşim alanı
2. Tutulum miktarı
3. Vasküler proliferasyon evresi
4. Artı hastalık varlığı

2.8.5.1. Yerleşim Alanı

PR Uluslararası Sınıflandırması retinayı 3 zona ayırır (Şekil 16):



Şekil 16. Prematüre Retinopatisi Zonları. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006;117:572- 576.

Zon 1: Optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapında bir alandır.

Zon 2: Zon 1 periferik sınırından bir daire şeklinde nazal kısımda ora serrataya temporal kısımda ise anatomik ekvatora uzanır.

Zon 3: Zon 2 temporalinde kalan hilal şeklindeki kısımdır. Diskten en uzakta olan ve damarlanması en son gerçekleşen kısımdır.

2.8.5.2. Tutulum Miktarı

Hastalığın yayıldığı alan 30º'lik meridyenler şeklinde belirtilir.

2.8.5.3. Vasküler Proliferasyon Evresi

Retina değişiklikleri hastalık şiddetine göre evrelere ayrılır.

Evrelendirme;

Evre 1 (demarkasyon hattı): Vasküler -avasküler retina arasındaki gri-beyaz çizgiyi (ridge hattı) tanımlar.

Evre 2 (Kalkık kenar): Demarkasyon hattında kabarıklaşma olmasıdır.

Evre 3 (Retina dışı fibrovasküler proliferasyon): Ridge hattından vitreye uzanan alanda fibrovasküler proliferasyon olmasıdır.

Evre 4 (Parsiyel retina dekolmanı): Retinada parsiyel dekolman olmasıdır.

a. Makülayı tutmayan

b. Makülayı da tutan

Evre 5 (total retina dekolmanı): Retinanın total dekolmanıdır.

2.8.5.4. Artı (plus) Hastalık

Posterior retina venlerinde genişleme ve arterioler kıvrım artışı olması, iris damarlarının konjesyonu, pupilla dilatasyonunun zorlaşması (pupiller rijidite) ve vitre bulanıklığı olmasıdır.

2.8.5.5. Artı Öncesi (pre plus) Hastalık

Arka kutup damarlarında normalden daha fazla venöz genişleme olması fakat bulgular artı hastalık tanısı için yetersizse, buna artı öncesi hastalık denir.

2.8.5.6. Agresif Posterior PR (AP-ROP)

Agresif posterior PR, posterior retinada (bölge 1 veya posterior bölge 2) nadir görülen, ancak hızlı ilerleme gösteren şiddetli bir retinopati şeklidir. Posterior yerleşimli olması ve artı hastalığın belirgin olması ve retinopatinin tam tanımlanmamış olması AP-ROP'un karakteristik özellikleridir. Hızlı ilerlemesi nedeniyle genellikle evre 5 hastalık ile sonuçlandığından erken tanı koyulması gereklidir.

2.8.5.7. Eşik Hastalık

CRYO-ROP çalışmasında tanımlanmıştır (107). Eşik öncesi hastalık; tedavi edilme sınırına yakın olan, eşik hastalık ise tedavi gerektiren hastalıktır.

Zon 1 veya 2'de ardışık beş saat kadranı veya ayrı ayrı bölgelerde toplam sekiz saat kadranı evre 3 ve artı hastalık bulunması eşik hastalık olarak isimlendirilir.

Eşik hastalık tespit edilen bebeklerin 72 saat içerisinde tedavi edilmesi gereklidir.

2.8.5.8. Eşik Öncesi Hastalık

ET-ROP çalışmasında tanımlanmıştır (108). Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır:

Tip 1 (yüksek riskli eşik öncesi hastalık):

• Zon 1'de artı hastalığın bulunduğu herhangi bir evre veya artı hastalığın eşlik etmediği evre 3

• Zon 2'de artı hastalıkla birlikte olan evre 2 veya 3

Tip 2 (Düşük riskli eşik öncesi hastalık):

• Zon 1'de artı hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya 2

• Zon 2'de artı hastalığın olmadığı evre 2 veya evre 3

3. MATERYAL- METOD

Bu çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2018-Haziran 2018 tarihleri arasında, işitme tarama testi olan otoakustik emisyondan geçmiş, ROP olan 20 preterm infant ve ROP olmayan 20 preterm infant olmak üzere, 24-36 hafta arasında doğum haftası olan 40 preterm infant dahil edilmiştir. İnfantlara klinik BERA (klik uyaranlı) testi yapılmış olup doğum haftası, cinsiyeti ve ROP gruplarına göre değerlendirilmesi yapılmıştır.

ROP olup olmaması, doğum haftasının değişkenliğinin etkisi ve cinsiyetin etkisi araştırılmış ve istatiktiksel olarak değerlendirilmiştir.

Hiperbilirübinemisi, mikrosefalisi, Rh uyuşmazlığı, TORCH gibi konjenital enfeksiyonlarından biri, doğum sonrası konjenital malformasyonu veya sendromu olan infantlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü her bir grup için ayrı olarak Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre parametrik ve non-parametrik testler uygulanmıştır. V. dalga latans değerleri sağ ve sol ayrı olmak üzere ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri, ROP grupları, cinsiyet grupları, doğum haftası grupları, ROP ve cinsiyet grupları, ROP ve doğum haftası gruplarına göre hesaplanmıştır. Karşılaştırmalarda ROP grupları, cinsiyet grupları, ROP ve cinsiyet gruplarına göre V. dalga latans değerleri için Student's t Test ve Mann Whitney U Testi kullanılırken, doğum haftası grupları ile ROP ve doğum haftası grupları V. dalga latans değerleri için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis ve post hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır. ROP gruplarına ve doğum haftasına göre cinsiyet dağılımı için Ki Kare tetsi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık seviyesi bütün analizlerde 0,05 olarak alınmıştır. Verilerin analizi SPSS 21.0 versiyonda gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen infantlar 24-36 hafta arasında 24-28, 29-32, 33-36 hafta olmak üzere üç doğum haftası olarak sınıflandırılmıştır. İnfantların 22' si kız 18'i erkek olmak üzere doğum haftası ve cinsiyet dağılımı Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya katılan bireylerin doğum haftası ve cinsiyete göre dağılımı

	Doğum Haftası				
Cinsiyet	24-28	29-32	33-36	Toplam	p
Kız	5 (%50,0)	10 (%50,0)	7 (%70,0)	22 (%55,0)	0,545
Erkek	5 (%50,0)	10 (%50,0)	3 (%30,0)	18 (%45,0)	
Toplam	10 (%100,0)	20 (%100,0)	10 (%100,0)	40 (%100,0)	

p: Ki Kare Test

Doğum haftasına göre ROP (+) ve ROP (-) infantlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Doğum haftasına göre ROP (+) ve ROP (-) infantlar

Doğum haftası	**ROP(+)**	**ROP(-)**	**Toplam**
24-28	10	0	10
29-32	7	13	20
33-36	3	7	10
Toplam	20	20	40

Kızların 14'ünde, erkeklerin ise 6'sında olmak üzere 20 infantta ROP mevcut iken, 20'sinde ROP yoktur. Cinsiyete göre ROP dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir ve ROP gruplarına göre cinsiyet dağılımları arasında fark yoktur.

Tablo 4. ROP gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Rop (Evet)	Rop (Hayır)	Toplam	p
Kız	14 (%70,0)	8 (%40,0)	22 (%55,0)	0,057
Erkek	6 (%30,0)	12 (%60,0)	18 (45,0)	
Toplam	20 (%100,0)	20 (%100,0)	40 (%100,0)	

p: Ki Kare Test

Çalışmaya dahil edilen infantların sağ ve sol kulak için ayrı ayrı, ROP gruplarına göre V. dalga latansları incelenmiş olup bu latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktur. Bu bulgular Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. ROP gruplarına göre sağ ve sol kulak V. dalga latansları

	Sağ					**Sol**				
	Ortalama	**S.S.**	**Min**	**Maks.**	**p**	**Ortalama**	**S.S.**	**Min**	**Maks.**	**p**
90 dB										
ROP (+)	7,36	0,70	6,19	8,15	0,470	7,15	0,79	6,09	8,12	0,745
ROP (-)	7,18	0,73	6,18	8,13		7,07	0,41	6,56	7,91	
80 dB										
ROP (+)	7,51	0,67	6,19	8,72	0,695	7,57	0,80	6,06	8,85	0,571
ROP (-)	7,42	0,80	6,19	8,74		7,48	0,73	6,61	8,83	
70 dB										
ROP (+)	7,64	0,96	5,87	9,10	0,280	7,74	0,89	6,35	9,25	0,716
ROP (-)	7,52	0,84	6,35	9,10		7,65	0,81	6,05	9,23	
60 dB										
ROP (+)	8,00	1,16	5,56	9,80	0,346	8,07	1,25	5,98	10,08	0,766
ROP (-)	7,92	0,88	6,60	9,78		8,14	0,82	6,94	10,05	
50 dB										
ROP (+)	8,50	1,37	6,38	10,54	0,279	8,52	1,44	6,35	11,06	0,767
ROP (-)	8,09	0,85	6,86	10,48		8,12	0,81	6,52	10,18	
40 dB										
ROP (+)	8,28	1,13	6,67	9,95	0,791	7,88	0,76	6,69	8,68	0,088
ROP (-)	8,46	0,76	7,03	9,91		8,45	0,60	6,77	9,12	
30 dB										
ROP (+)	8,69	1,09	7,36	10,24	0,622	8,22	0,71	7,09	9,10	0,130
ROP (-)	8,84	0,68	7,62	10,16		8,64	0,64	6,94	9,27	
20 dB										
ROP (+)	9,20	1,11	8,02	10,92	0,437	8,97	0,75	7,65	10,05	0,204
ROP (-)	9,41	0,70	8,36	10,88		9,33	0,73	7,70	10,16	

Sağ ve sol kulak için ROP (+) olan ve ROP (-) olan infantlarda kızlar ve erkekler arasında V. dalga latanslarının karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. ROP (+) ve ROP (-) infantlarda V. dalga latanslarının kızlar ve erkeklerde sağ ve sol kulaklarda karşılaştırılması

ROP				Sağ					Sol				
				Ort	S.S.	Min	Maks	p	Ort	S.S.	Min	Maks	p
Evet		90 db	Kız	6,85	0,57	6,19	7,57	0,057	7,19	0,88	6,09	8,12	-
			Erkek	7,87	0,35	7,37	8,15		6,96	-	6,96	6,96	
		80 db	Kız	7,23	0,46	6,19	7,75	0,040	7,34	0,70	6,06	8,12	0,037
			Erkek	8,05	0,72	7,28	8,72		8,15	0,80	6,86	8,85	
		70 db	Kız	7,36	0,88	5,87	8,38	0,056	7,43	0,69	6,35	8,21	0,014
			Erkek	8,44	0,78	7,41	9,10		8,56	0,88	7,09	9,25	
		60 db	Kız	7,85	0,96	6,14	9,02	0,397	7,85	1,13	6,56	10,00	0,291
			Erkek	8,35	1,57	5,56	9,80		8,51	1,46	5,98	10,08	
		50 db	Kız	8,39	1,27	6,48	9,99	0,503	8,26	1,25	6,96	11,06	0,320
			Erkek	8,78	1,75	6,38	10,54		9,11	1,80	6,35	10,63	
		40 db	Kız	7,99	1,01	6,67	9,74	0,099	7,97	0,68	6,83	8,68	0,667
			Erkek	8,86	1,24	6,88	9,95		7,58	1,26	6,69	8,47	
		30 db	Kız	8,28	0,75	7,36	9,05	0,164	8,33	0,62	7,36	9,10	0,857
			Erkek	9,40	1,33	7,43	10,24		7,90	1,14	7,09	8,70	
		20 db	Kız	8,74	0,69	8,12	9,65	0,257	9,16	0,59	8,52	10,05	0,857
			Erkek	9,89	1,36	8,02	10,92		8,47	1,16	7,65	9,29	
Hayır		90 db	Kız	6,62	0,75	6,18	7,49	0,167	6,73	0,25	6,56	7,02	0,067
			Erkek	7,46	0,59	6,77	8,13		7,22	0,39	6,86	7,91	
		80 db	Kız	6,86	0,63	6,19	7,49	0,093	7,01	0,48	6,61	7,54	0,040
			Erkek	7,77	0,70	6,99	8,74		7,71	0,74	6,79	8,83	
		70 db	Kız	7,04	0,56	6,35	7,78	0,075	7,29	0,41	6,82	7,75	0,083
			Erkek	7,87	0,85	7,03	9,10		7,95	0,94	6,05	9,23	
		60 db	Kız	7,42	0,62	6,60	8,26	0,091	7,68	0,55	6,94	8,30	0,021
			Erkek	8,29	0,88	7,46	9,78		8,56	0,81	7,78	10,05	
		50 db	Kız	7,79	0,66	6,86	8,83	0,384	7,99	0,51	7,20	8,55	0,397
			Erkek	8,28	0,93	7,28	10,48		8,27	1,09	6,52	10,18	
		40 db	Kız	8,18	0,84	7,03	9,68	0,167	8,69	0,32	8,26	9,12	0,048
			Erkek	8,70	0,64	7,79	9,91		8,10	0,75	6,77	8,57	
		30 db	Kız	8,50	0,64	7,62	9,06	0,094	8,91	0,33	8,55	9,27	0,421
			Erkek	9,14	0,60	8,47	10,16		8,37	0,80	6,94	8,78	
		20 db	Kız	9,04	0,71	8,36	9,82	0,234	9,61	0,66	8,68	10,16	0,421
			Erkek	9,73	0,53	9,31	10,88		9,04	0,75	7,70	9,47	

(S.S. = standart sapma)

Buna göre bulgularımız;

• Sağ kulak için, ROP olan grupta cinsiyetler arasında V. dalga latansında 80dB' de anlamlı fark vardır ve latans kızlarda daha kısadır (p = 0,040).

• Sol kulak için, ROP olan grupta cinsiyetler arasında V. dalga latansında 80dB' de anlamlı fark vardır ve latans kızlarda daha kısadır (p= 0,037).

• Sol kulak için, ROP olan grupta cinsiyetler arasında V. dalga latansında 70dB' de anlamlı fark vardır ve latans kızlarda daha kısadır (p = 0,014).

• Sol kulak için ROP olmayan grupta cinsiyetler arasında V. dalga latansında 80dB' de anlamlı fark vardır ve latans kızlarda daha kısadır (p=0,040).

• Sol kulak için ROP olmayan grupta cinsiyetler arasında V. dalga latansında 60dB' de anlamlı fark vardır ve latans kızlarda daha kısadır (p=0,021).

• Sol kulak için ROP olmayan grupta cinsiyetler arasında V. dalga latansında 40dB' de anlamlı fark vardır ve latans erkeklerde daha kısadır (p= 0,048).

• Sol kulak için kızlarda ROP grupları arasında V. dalga latansında 40dB' de anlamlı fark vardır. V. dalga latansı ROP olanlarda daha kısadır (p= 0,038).

ROP ayrımı yapmadan doğum haftasına göre 40 infant için V. dalga latansı değerlendirilmesi Tablo 7'deki gibidir.

Tablo 7. ROP ayrımı yapmadan 40 infant için tanımlayıcılar (V. dalga latansı)

		Sağ					**Sol**				
dB		**Ort**	**S.S**	**Min**	**Maks**	**p**	**Ort**	**S.S**	**Min**	**Mak**	**p**
90	**24-28 hf**	7,67	0,53	6,88	8,15	0,228	7,02	0,96	6,09	8,00	0,709
	29-32 hf	7,19	0,74	6,18	8,13		7,19	0,53	6,56	8,12	
	33-36 hf	6,82	0,65	6,19	7,49		6,89	0,24	6,61	7,04	
80	**24-28 hf**	7,88	0,62	7,09	8,72	0,063	7,67	1,01	6,06	8,85	0,310
	29-32 hf	7,44	0,76	6,19	8,74		7,61	0,67	6,61	8,83	
	33-36 hf	6,98	0,43	6,19	7,49		7,10	0,47	6,61	7,79	
70	**24-28 hf**	**8,15**	**0,93**	**6,06**	**9,10**	0,011	7,99	1,06	6,40	9,25	0,214
	29-32 hf	7,63	0,83	6,35	9,10		7,73	0,77	6,05	9,23	
	33-36 hf	**6,97**	**0,63**	**5,87**	**7,78**		7,28	0,62	6,35	8,30	
60	**24-28 hf**	8,35	1,31	5,56	9,80	0,070	8,38	1,43	5,98	10,08	0,195
	29-32 hf	8,07	0,89	6,60	9,78		8,24	0,92	6,94	10,05	
	33-36 hf	7,36	0,68	6,14	8,26		7,57	0,66	6,56	8,47	
50	**24-28 hf**	**8,99**	**1,49**	**6,38**	**10,54**	0,041	8,93	1,55	6,35	10,63	0,156
	29-32 hf	8,32	1,01	6,86	10,48		8,30	1,12	6,52	11,06	
	33-36 hf	**7,66**	**0,72**	**6,48**	**8,83**		7,79	0,55	6,96	8,51	
40	**24-28 hf**	8,81	1,14	6,88	9,95	0,329	7,54	0,89	6,69	8,47	0,197
	29-32 hf	8,40	0,90	6,67	9,91		8,38	0,59	6,77	9,12	
	33-36 hf	8,08	0,87	6,80	9,68		8,21	0,76	6,83	9,10	
30	**24-28 hf**	9,33	1,16	7,43	10,24	0,055	7,89	0,81	7,09	8,70	0,295
	29-32 hf	8,90	0,71	7,62	10,16		8,61	0,65	6,94	9,27	
	33-36 hf	8,23	0,65	7,36	9,06		8,48	0,66	7,36	9,10	
20	**24-28 hf**	9,89	1,36	8,02	10,92	0,066	8,49	0,82	7,65	9,29	0,205
	29-32 hf	9,51	0,67	8,36	10,88		9,36	0,70	7,70	10,16	
	33-36 hf	8,77	0,65	8,12	9,82		9,24	0,65	8,68	10,05	

(S.S = standart sapma)

• Sağ kulak ölçümleri için doğum haftası gruplarına göre; V. dalga latansı 70 dB' de istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,011). 24-28 hafta ile 33-36 hafta arasında hafta arttıkça ortalamada azalma yani V. dalga latansında kısalma gözlenmiştir (p=0,008).

• Sağ kulak ölçümleri için doğum haftası gruplarına göre; V. dalga latansı 50 dB'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,041). 24-28 hafta ile 33-36 hafta arasında hafta arttıkça ortalamada azalma yani V. dalga latansında kısalma gözlenmiştir (p=0,032).

• Sol kulak ölçümleri için doğum haftası gruplarına göre anlamlı farklılıklar çıkmamıştır.

ROP (+) ve ROP (-) olan infantlarda doğum haftasına göre sağ ve sol kulak için V. dalga latansı değerlendirilmiş olup Tablo 8'deki gibidir.

Tablo 8. ROP gruplarına göre doğum haftası ve V. dalga latansları

			Sağ					Sol				
ROP			**Ortalama**	**S.Sapma**	**Minimum**	**Maksimum**	**p**	**Ortalama**	**S.Sapma**	**Minimum**	**Maksimum**	**p**
Evet	**90 db**	**24-28 hafta**	7,67	0,53	6,88	8,15	0,104	7,02	0,96	6,09	8,00	0,719
		29-32 hafta	6,84	0,69	6,19	7,57		7,29	0,77	6,61	8,12	
		33-36 hafta	-	-	-	-		-	-	-	-	
	80 db	**24-28 hafta**	7,88	0,62	7,09	8,72	0,057	7,67	1,01	6,06	8,85	0,659
		29-32 hafta	7,10	0,48	6,19	7,62		7,55	0,49	6,61	8,12	
		33-36 hafta	6,99	-	6,99	6,99		6,86	-	6,86	6,86	
	70 db	**24-28 hafta**	**8,15**	**0,93**	**6,06**	**9,10**	0,018	7,99	1,06	6,40	9,25	0,186
		29-32 hafta	7,48	0,55	6,35	8,12		7,72	0,51	6,83	8,38	
		33-36 hafta	**6,47**	**0,82**	**5,87**	**7,41**		6,71	0,51	6,35	7,07	
	60 db	**24-28 hafta**	8,35	1,31	5,56	9,80	0,114	8,38	1,43	5,98	10,08	0,262
		29-32 hafta	8,02	0,72	6,61	8,92		8,13	1,04	6,99	10,00	
		33-36 hafta	6,78	0,73	6,14	7,58		7,00	0,43	6,56	7,41	
	50 db	**24-28 hafta**	8,99	1,49	6,38	10,54	0,091	8,93	1,55	6,35	10,63	0,093
		29-32 hafta	8,60	1,08	6,88	9,95		8,58	1,45	7,36	11,06	
		33-36 hafta	6,99	0,61	6,48	7,66		7,36	0,44	6,96	7,83	
	40 db	**24-28 hafta**	8,81	1,14	6,88	9,95	0,196	7,54	0,89	6,69	8,47	0,325
		29-32 hafta	8,22	1,11	6,67	9,74		8,44	0,21	8,31	8,68	
		33-36 hafta	7,35	0,72	6,80	8,17		7,67	0,86	6,83	8,55	
	30 db	**24-28 hafta**	9,33	1,16	7,43	10,24	0,137	7,89	0,81	7,09	8,70	0,353
		29-32 hafta	8,53	0,79	7,62	9,00		8,72	0,36	8,38	9,10	
		33-36 hafta	7,78	0,54	7,36	8,38		7,98	0,87	7,36	8,59	
	20 db	**24-28 hafta**	9,89	1,36	8,02	10,92	0,166	8,49	0,82	7,65	9,29	0,272
		29-32 hafta	9,20	0,73	8,36	9,65		9,51	0,47	9,23	10,05	
		33-36 hafta	8,28	0,14	8,12	8,38		8,76		8,76	8,76	
Hayır	**90 db**	**29-32 hafta**	7,36	0,75	6,18	8,13	0,325	7,15	0,46	6,56	7,91	0,390
		33-36 hafta	6,82	0,65	6,19	7,49		6,89	0,24	6,61	7,04	
	80 db	**29-32 hafta**	7,70	0,85	6,22	8,74	0,119	7,64	0,79	6,65	8,83	0,228
		33-36 hafta	6,98	0,48	6,19	7,49		7,15	0,50	6,61	7,79	
	70 db	**29-32 hafta**	7,72	0,97	6,43	9,10	0,185	7,74	0,91	6,05	9,23	0,519
		33-36 hafta	7,18	0,43	6,35	7,78		7,47	0,55	6,83	8,30	
	60 db	**29-32 hafta**	8,10	1,00	6,60	9,78	0,243	8,30	0,90	6,94	10,05	0,291
		33-36 hafta	7,60	0,53	6,61	8,26		7,85	0,58	6,99	8,47	
	50 db	**29-32 hafta**	8,17	0,97	6,86	10,48	0,581	8,16	0,97	6,52	10,18	0,815
		33-36 hafta	7,94	0,59	6,88	8,83		8,05	0,46	7,36	8,51	
	40 db	**29-32 hafta**	8,51	0,80	7,03	9,91	0,756	8,36	0,69	6,77	9,12	0,512
		33-36 hafta	8,38	0,77	7,14	9,68		8,62	0,37	8,26	9,10	
	30 db	**29-32 hafta**	9,01	0,69	7,66	10,16	0,183	8,56	0,76	6,94	9,27	0,610
		33-36 hafta	8,50	0,60	7,62	9,06		8,81	0,28	8,55	9,10	
	20 db	**29-32 hafta**	9,62	0,66	8,42	10,88	0,171	9,29	0,80	7,70	10,16	0,849
		33-36 hafta	9,07	0,66	8,36	9,82		9,40	0,69	8,68	10,05	

(S.S = standart sapma)

• Sağ kulak için ROP olanlarda doğum haftası gruplarına göre V. dalga latansı 70dB' de anlamlı fark vardır (p=0,018). Buna göre bu fark, 24-28 hafta ile 33-36 hafta arasındadır ve hafta arttıkça ortalamada kısalma görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Preterm doğumun işitme sisteminin olgunlaşma hızına etkisi hem teorik hem de klinik öneme sahip bir konudur (109,110). İşitsel sistemin nörofizyolojik olgunlaşmasında rol oynayan önemli unsurlar periferik olarak kokleanın olgunlaşması ve merkezi olarak artan sinaptik etkinlik, dendritik büyüme ve aksonal miyelinizasyondur (110,111).

Aşırı preterm bebeklerde BERA eşiklerindeki yükselme periferik işitme sisteminde disfonksiyon olduğunu gösterir. I. dalga latansındaki artış esas olarak bir eşik yükselmesinin sonucudur ve dolayısıyla çevresel işitsel işlev bozukluğunu da beraberinde getirir (112).

Wang ve ark.'nın 2015 yılındaki çalışmalarında, infantlarda III. dalga ve özellikle V. dalga latansındaki artış , artmış BERA eşik değeri ve artmış dalga I latansı ile kısmen ilişkilidir ve merkezi işitsel disfonksiyonu kısmen yansıtmaktadır. Yine aynı çalışmada temel olarak beyin sapı işitsel yolaklarındaki bozuklukla ilgili, infantlarda I-V intervalindeki anormal artışın perinatal komplikasyonlara bağlı olduğu düşünülmekte ve bu durumun da preterm doğumlarla ilgili bir gelişme gecikmesinin kısmi göstergesi olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle, periferik işitsel işlev bozukluğuna ek olarak, yoğun bakım ünitesinde çok erken doğan bebeklerde de merkezi işitme bozukluğu vardır (112).

Beyin sapındaki vestibüler ve işitsel yolaklar miadında doğumdan önce erken ve hızlı miyelinize olur. Term infantlarda işitsel yolakta miyelinizasyonun %95' i gerçekleşmiş olur (110,113-116).

Günümüzde normal prematüre bebeklerde bazı sınırlı veriler mevcut olmasına rağmen, normal popülasyonlarının seçimine ilişkin kriterleri şimdiye kadar açıkça tanımlanmamıştır. Tüm çalışmalarda, standart sapmaların çeşitli doğum haftalarında geniş bir varyasyonu vardır (117).

Pretermlerin doğum haftasına göre BERA ölçümlerinde literatürde farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Periferik ve santral işitsel yolların çok erken doğmuş (aşırı preterm) bebeklerde düzgün bir şekilde gelişmediği ileri sürülse de bazı çalışmalar pretermlerin BERA değerlerinde önemli anormallikler bildirmemişlerdir (117,118). Jiang'ın 1995 yılında

yaptığı çalışmada, doğum sonrasında 6 yaşına kadar takip edilen, preterm ve term bebekler arasında BERA karşılaştırılmış ve hiçbir belirgin fark bulunamamıştır (119).

Jiang ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları bir başka çalışmada ise çok erken doğmuş (aşırı preterm) bebeklerde I-V dalga aralığı hafifçe artma eğilimi göstermiş ancak term bebeklerle arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca aşırı preterm bebeklerde dalga I latansının hafifçe arttığı bulunmuştur (120). Bu durumun işitsel beyin sapında belirgin bir anormalliği göstermediğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bir manyetik rezonans çalışmasında, term ve preterm bebekler arasında miyelinizasyon aşamasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (121).

Delorme ve Collet'in yaptıkları çalışmalarda ise, 2 haftadan daha kısa ekstrauterin yaşamı olan preterm bebeklere kıyasla 2 haftadan daha uzun bir ekstrauterin yaşamı olan preterm bebeklerde III ve V. dalgalar ve I-III, I-V intervalleri daha kısa çıkmıştır. Daha uzun ekstrauterin yaşamı olan bebeklerde bu gecikme sürelerinin daha az olması ve intervallerin azalmış olması ile işitsel sistemin gelişmiş bir olgunlaşmasının yanında anatomik faktörlere de bağlı olduğu ileri sürülmüştür (109,122,123)

Preterm ve term infantlarda yapılan bazı çalışmalarda BERA' nın dalga latansları ve intervalleri gibi komponentlerinin doğum haftasının artışı ile maturasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu komponentler perinatal dönemdeki hipoksi, asidoz, viral enfeksiyon, intraventriküler kanama gibi durumlardan etkilenmektedir. Bu durumlar işitme yolunun koklea ya da diğer bölümlerine seçici olarak zarar verebileceğinden farklı latansların ölçümü lezyonların lokalizasyonları hakkında yardımcı olabilir (12).

Jiang ve ark.'nın yaptıkları bir diğer çalışmada, majör perinatal komplikasyonu olmayan orta veya geç preterm bebeklerde (33-36hf), erken doğmuş bebekler ve term bebekler arasında BERA' da çok az fark görülmüş ve hafta arttıkça latanslarda kısalma olduğu bildirilmiştir (124). Yine majör komplikasyonu olmayan 32 hafta veya daha düşük doğum haftası olan preterm bebeklerde de minimal BERA farklılıkları görülmüş ve hafta arttıkça latanslarda kısalmada olduğu bildirilmiştir (125).

Bizim çalışmamızda ise infantları ROP ayrımı yapmadan doğum haftasına göre incelediğimizde sağ kulakta V. dalga latansının 70 dB'de doğum haftası arttıkça azaldığı gözlenmiştir. Yine sağ kulakta ROP olan infantlarda V. dalga latansı 70dB'de

doğum haftası arttıkça kısalmaktadır. Bu sonuçlar Delorme, Collet ve Jiang'ın yaptığı çalışmalarda elde ettiği sonuçları destekler niteliktedir (124-126).

Beagley ve ark, Rosenhall ve ark, Sturzebecher ve ark, Jerger ve ark, Chu, Allison ve ark'nın çalışmalarında; cinsiyet ve yaşın BERA latanslarını etkilediği, kızlarda erkeklere göre dalgaların ve intervallerin daha erken ve kısa olarak görüldüğü bildirilmiştir (126,127-131). Bizim çalışmamızda da, sağ ve sol kulak için ROP grupları cinsiyete göre incelendiğinde, ROP olan infantlarda V. dalga latansı 80dB' de hem sağ hem de sol kulakta kızlarda daha kısa bulunmuştur. Ayrıca sol kulakta yine ROP olan infantlarda 70dB'de de V. dalga latansı kızlarda kısa bulunmuştur. ROP olmayan infantlarda sol kulakta V. dalga latansı 60 ve 80dB' de anlamlı olarak kızlarda kısa bulunmuş olup literatürü destekler niteliktedir.

ROP, çocukluk çağı körlüğüne sebep olan preterm infantların retinal vazoproliferatif hastalığıdır (132-134). ROP' un ilk fazı sırasında düşük IGF-I ve VEGF seviyeleri nedeniyle retinal damar büyümesi baskılanır. İkinci faz olan vazoproliferatif faz sonunda neovaskülarizasyonlar artmış VEGF salınmasına neden olan retinal hipoksiden dolayı oluşur. Gelişmekte olan beyin için de IGF-I gereklidir ve beyin sapında akson olgunlaşması ve miyelinizasyon için önemli bir faktördür (135). Serebellumda IGF-I, Purkinje hücreleri gibi serebellar nöronların gelişimini ve hayatta kalmasını destekler (136). Bazı hayvan çalışmalarında IGF-I salınımının serebellum ve beyin sapında yüksek olduğu gösterilmiştir (137,138).

Perinatal ve postnatal enfeksiyonlar, postnatal yetersiz beslenme, oksijen seviyelerinde dalgalanma, sonuç olarak immatür solunum sistemi ve neonatal hastalıklar IGF-I üretimini prematüre infantlarda engellemektedir. Drost ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ciddi ROP' lu infantlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha küçük beyin sapı ve serebellar hacim gözlenmiştir (139).

Sveinsdottir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da ROP' un herhangi bir evresi olan pretermlerde beyin hacminin küçük olduğu ve sonraki takiplerde nöral, bilişsel ve motor gelişim bozukluğu gerçekleştiği bildirilmiştir (140).

Sopieha ve arkadaşları retinal mikrovasküler dejenerasyonu, neovaskülarizasyonu, mevcut tedavilerini ve ROP patogenezinde oksijenin de rolünü içeren güncel kavramları incelemişlerdir (141). Ayrıca Yis ve arkadaşları, gelişen beyin

ve beyinde hücre ölümüne yol açan hiperoksik maruziyeti tartışmışlardır. Oksijeni ROP ve gecikmiş kortikal gelişimden sorumlu tutmuşlardır (142).

Literatürdeki çalışmalar göstermektedir ki, ROP ve dolayısıyla ROP' a sebep olan faktörler beyin hacminde, serebllum hacminde ve beyin sapı hacminde küçülmeye sebep olmakta ve bu da retinanın ve beynin gelişimi için gerekli olan ortak yolların varlığının olasılığını artırmaktadır (140).

Bizim çalışmamızda ROP olan ve olmayan infantlar arasında BERA değerleri kıyaslandığında; sadece V. dalga latansı 40dB'de ROP olanlarda daha kısa bulunmuş, ancak bunun dışındaki diğer bulgular arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Bu da ROP'lu infantlarda işitme yolaklarında olumsuz bir etkinin oluşmadığını gösterebilir. Ancak daha geniş hasta grubu ile yapılacak başka çalışmalarla farklı sonuçlar elde edilebilir.

Pretermlerde yapılan BERA testlerinde kıyaslama yapmak oldukça güçtür. Bunun temel nedeni, pretermlerin çoğunda neonatal yoğun bakım gerekliliği, multipl komplikasyonların varlığı ve doğum haftası ve test haftasındaki çeşitliliğin çok olmasının sınıflandırmada güçlük yaratmasıdır.

Bizim çalışmamız, ROP'lu pretermlerde BERA değerlendirmesinin ilk defa yapılmış bir ön çalışma niteliğindedir. Hasta sayısı arttırılarak yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara yol göstermesi bakımından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen infantların sağ ve sol kulak için ayrı ayrı, ROP gruplarına göre V. dalga latansları incelenmiş olup bu latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktur.
2. Literatürde V. dalga latanslarının cinsiyete göre farklılık gösterdiği ve kızlarda daha kısa olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde olarak hem sağ hem de sol kulak için; ROP olan infantlarda cinsiyetler arasında V. dalga latansı 80dB'de kızlarda daha kısa; sol kulakta, ROP olan infantlarda cinsiyetler arasında V. dalga latansı 70dB'de kızlarda daha kısa; sol kulakta ROP olmayan infantlarda cinsiyetler arasında V. dalga latansı 80dB'de kızlarda daha kısa; sol kulakta ROP olmayan infantlarda cinsiyetler arasında V. dalga latansı 60dB' de kızlarda daha kısa olarak bulunmuştur. Yalnızca sol kulakta, ROP olmayan infantlarda cinsiyetler arasında V. dalga latansı 40dB' de erkeklerde daha kısa olarak bulunmuştur.
3. Literatürde V. dalga latanslarının doğum haftasına göre doğum haftası arttıkça kısaldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde; sağ kulakta doğum haftası gruplarına göre; V. dalga latansının 70dB' de, 24-28 hafta ile 33-36 hafta arasında hafta arttıkça kısaldığı; yine sağ kulakta doğum haftası gruplarına göre; V. dalga latansının 50 dB'de 24-28 hafta ile 33-36 hafta arasında hafta arttıkça kısaldığı görülmüştür. Ancak sol kulak ölçümleri için doğum haftası gruplarına göre latanslarda farklılık gözlenmemiştir.
4. ROP' lu hastalarla ilgili BERA çalışması literatürde gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda, ROP olan ve olmayan infantların BERA değerleri karşılaştırıldığında; sağ kulakta, ROP olan infantlarda, doğum haftasına göre V. dalga latansının 70dB' de 24-28 hafta ile 33-36 hafta arasında hafta arttıkça kısaldığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre ROP' un infantlarda BERA test değerleri üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı sonucuna varılmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Santi PA, Mancini P: Coclear anatomy and central auditory pathway. In: Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, Vol 4. 4th ed. Philadelphia : Elsevier Mosby; 2005: 3379-3401.

2. Netter HF, Craig JA, Perkins J. Atlas of neuroanatomy and neurophysiology. Icon Custom Communications; 2004.

3. Madanoğlu NA. Kohleanın işitme mekanizmasındaki yeri. Otoskop 2003; 2: 78-82.

4. Terry, T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens.1.Preliminary report. Am J Ophthalmol 1942; 25: 203-204.

5. Campbell, K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia. Med J Aust 1951; 2(2): 48-50.

6. FCAT. Terminologia Anatomica. International Anatomical Terminology. New York: Thieme;1998

7. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. İnsan Anatomisi Fotoğraflı Disseksiyon Atlası. Çeviri: Akkın SM. İstanbul: Deomed;2009

8. Berkovitz BKB(Ed.). External and middle ear. In: Standring S, editör. Gray's Anatomy. 39th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone;2005. Chapter 38;649-61

9. Goycoolea MV, Marting G, Marting G. Anatomy of the ear. In: de Souza C, Goycoolea MV, Ruah CB, editors.Textbook of the ear Nose and Throat. New York: Orient Longman;1995;4-12

10. Demirant A. Kulak: işitme ve denge organı. In Gövsa Gökmen F, editör. Sistematik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi;2003;892-907

11. Akkın SM. Kraniyal sinirler. In Gövsa Gökmen F,editör. Sistematik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003;789-822

12. Aslan A. Timpanoplastide Cerrahi Anatomi, varyasyonlar. In: Uzun C, editör. Temel Timpanoplasti. Edirne: Trakya KBB ve BBC Derneği Yayınları 1;2008;1-10

13. Aslan A. Temporal Kemik Anatomisi. In : Koç C,editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.Ankara: Güneş Kitabevi;2004; 45-56

14. Gulya AJ. Anatomy of the Temporal Bone with Surgical Implications. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007;31-136

15. Cingi E. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. 3. Baskı. Eskişehir: Etam AŞ Matbaası Tesisleri; 1995;3-19

16. Friedmann I. Pathology of the Ear . New York: Blackwell;1974;4-24

17. Keser R. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Hastalıkları. Ankara: Antıp AŞ; 2000;1-10

18. Devranoğlu İ. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi(1. Baskı).İstanbul: Deomed;2011;1-10.

19. Lee KJ. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. New York: Medical Examination Pub.Co.Inc.; 1985. 1-30

20. Palva T. Color Atlas of the Anatomy and Pathology of the Epitimpanum .Basel: Karger AG; 2001;3-52

21. Devranoğlu İ. Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi. In: İ.Ü.C.T.F. KBB Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri. Kulak Burun Boğaz Ders Kitabı. İstanbul: İ.Ü. Basım Evi; 2009;117-38

22. Aktürk T. Mastoid pnömatizasyon ve kronik otitis media ilişkisi. Ankara Otolaringoloji Derneği 1. Uluslararası Simpozyumu Kitapçığı. Ankara. 8-11 Mayıs 1988;41-4

23. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1988;15-35.

24. Mawson RS. Disease of the ear. 3rd ed. London: Edward Arnold Publishers; 1974;17-45

25. Tos M. Manuel of Middle Ear Surgery. Vol 2:MAstoid Surgery and Reconstructive Procedures. New York: Thieme; 1995;54-56.

26. Önerci M. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş Boyun Cerrahisi, Otoloji Cilt 1,Bölüm 4. Ankara Matsa Basımevi;2016;33-41.

27. Willis DW. Özel Duyular. İç Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, eds. Fizyoloji, Mosby Yayınevi, Türkçesi;2008. Bölüm 8: Ankara: Güneş Tıp Kitabev; 2008: 118-54

28. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1991: 570-8.

29. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Vol1. Ch2: işitme ve denge fizyolojisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998: 77-128.

30. Aslan A. Kulak anatomisi, Belgin E. İşitme fizyolojisi. İç: Koç C ed. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013:47- 72.

31. Çetin K. Tone Burst Uyarılı İşitsel Beyinsapı ve Klinik Uygulamalar. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi,2012.

32. Koga, K.,Tonaka,Y.(1980):Auditory brainstem responses and behavioral audiometry: Developmental comalates. Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg.106:564-566

33. Özdamar, Ö.,Stein, L.(1981):Auditory brainstem response (ABR) in unilateral hearing loss.Laryngoscope, 91:565-574

34. Muş, N., Yağlıdere, Ö.,Aktaş,T.,Aktaş,D.,Dündar,A. (1991b):Erişkin insanlardan beyin sapı uyarılmış işitme cevaplarının stimulus parametreleri yönünden araştırılması.GATA Bülteni, 33:1093-1106

35. Hall JW. Handbook of Auditory Evoked Responses. Allyn and Bacon, Massachusetts. 1992

36. Scherg, M. ve von Cramon, D. A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: Results of a spatio-temporal dipole model, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1985, 62, 290-299.

37. Biacabe, B., Chevallier, J.M., Avan, P., Bonfils, and P., Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstemauditory evoked potentials, Auris Nasus Larynx, 2001, 28(1), 85-94 .

38. Britt, R.H., Rossi, G.T., Neural generators of brainstem auditory evoked responses. Part 1. Lesions studies, Soc Neuroscience, Abstract, 1980.

39. Møller A.R., Jho, H.D., Compound action potentials recorded from the intracranial portion of the auditory nerve in man: Effects of stimulus intensityand polarity, Audiology, 1991, 30(3), 142-163.

40. Yurtsever S. Multipl Sklerozisli Hastalarda ABR Sonuçları. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,2008.

41. Jerger,J.,Oliver,T.,Stach,B.(1985):Auditory brainstem response testing strategies.In:Jacobson,J.T.(Ed.),The Auditory Brainstem Response.College Hill Pres,San Diego,371-388

42. Glasscock III ME., Jackson CG., Josey AF.: Auditory Brainstem Response. 1. Ed. New York, Thieme Medical Publishers Inc. 1987.

43. Muş, N., Özdamar, Ö. İşitsel Beyin Sapı Cevapları. Ankara: 2005.

44. Chiappa, K.H., Gladstone, K.J., Young, R.R.(1979): Brainstem auditoryevoked responses: Studies of waveform variations in 50 normal human subjects. Arch. Neurol., 36:81-87.

45. Cox,L.C.(1985): Infant assessment: Developmental anda ge-related considerations. In: Jacobson, J.T.(Ed). The Auditory Brainstem REsponse. College Hill Press, San Diego;297 -316.

46. Balkany, T., Berman, S., Simmons, M., Jafek, B.(1978): Middle ear effusions in neonates. Laryngoscope, 88:398-405.

47. Eggermont J.J., Don, M.(1980): Analysis of click-evoked brainstem potentials in humans using high-pass noise masking. J. Acoustic. Soc. Am., 68: 1671-1675.

48. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effects of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. Am J Ophthalmol 1952;35: 1248-1253.

49. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: co-operative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. Arch Ophthalmol 1956;56: 481-543.

50. Palmer, E.A., Patz, A., Phelps, D.L., Spencer, R. Chapter 85- Retinopathy of Prematurity. Ed: Ryan SJ, Retina. 2001: 1472-1499.

51. Hunter, D.G., Mukai, S. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. Int Ophthalmol Clinics 1992; 32: 163-184.

52. Chow, L.C., Wright, K.W., Sola, A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? Pediatrics 2003; 111(2): 339-345.

53. Tin, W., Milligan, D.W., Pennefather, P., Hey, E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84(2): F106-110.

54. Silverman W. Retrolental Fibroplasia: a modern parable. New York: Grune & Stratton, 1980.

55. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. Trans Am Ophthalmol Soc 1983;81:549–591.

56. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH et al. Retinopathy ofprematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. Pediatrics 1990;86: 405-412.

57. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. Pediatrics 1981;67: 924-926.

58. Gilbert, C., Rahi, J., Eckstein, M., O'Sullivan, J., Foster, A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. Lancet 1997; 350(9070):12-14.

59. Pizzarello, L., Abiose, A., Ffytche, T., Duerksen, R., Thulasiraj, R., Taylor, H., Faal, H., Rao, G., Kocur, I., Resnikoff, S. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. Arch Ophthalmol 2004; 122(4):615-620.

60. Shaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF. Prognostic factors in the natural course of rethinopathy of prematurity.THA Cryotherapy for Rethinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1993; 100: 230-237.

61. Akkoyun I, Oto S, Yılmaz G. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. J AAPOS 2006; 10:449-453.

62. Sarıcı SÜ, Mutlu FM, Altınsoy Hİ. Prematüre Retinopatisi. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51:51-61.

63. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated oxygen fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. Mol Vis 2004; 10: 512-520.

64. Lubetzky R, Stolovitch C, Dollberg S, Mimouni FB, Salomon M, Mandel D. Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. Pediatrics 2005; 116:619-622.

65. Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. Am J Dis Child 1987; 141:154-160.

66. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Growth Horm IGF Res 2004; 14:140-144.

67. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, Zhang H, Bhandari V. Genetic susceptibility to retin opathy of prematurity. Pediatrics 2006; 118:1858-1863.

68. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. J Chin Med Assoc 2003;66:662-8.

69. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2002; 39:157-65.

70. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. N Engl J Med 1998; 338:1572-1576.

71. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 1:122.

72. Schmidt B, Davis P, Moddemann D. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001; 344:1966-1972.

73. Sharma J, Barr SM, Geng Y, Yun Y, Higgins RD. Ibuprofen improves oxygen-induced retinopathy in a mouse model. Curr Eye Res 2003; 27:309-314.

74. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1998; 116:601-605.

75. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1986;102:1-6.

76. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. Indian Pediatr 2004; 41:665-71.

77. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2001; 21:21-6.

78. Rekha S, Battu RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. Indian Pediatr 1996; 33:999-1003.

79. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. JAAPOS 2000;4:343-7.

80. Inder TE, Clement RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr 1997; 131:541-4.

81. Msall EM, Phelps DL, DiGaudino KM. On be half of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Pediatrics 2.

82. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity. 1989-1997. Pediatrics 1999;104:26-7.

83. Hack M, Wright LL, Shankaran S. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:457-64.

84. Clement R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol 1999;10:155-63.

85. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica 2000; 214:131-135.

86. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. Pediatrics 1985; 76:339-44.

87. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, Risk Factors of Retinopathy of Prematurity Among Very Low Birth Weight Infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore 2005;34:169-78.

88. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. J Pediatr 2003; 142:656-661.

89. Finer NN, Schindler RF, Grant G, Hill GB, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. Lancet 1982; 1:1087-1091.

90. Friedman CA, McVey J, Borne MJ. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000; 37: 79-86.

91. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 31/2 year outcome-structure and function. Arch Ophthalmol 1993; 111:339-344.

92. Inder TE, Clemett RS, Austin NC. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr 1997;131:541-4.

93. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. J AAPOS 2000; 4:343-7.

94. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (</=1000 g) neonates? Pediatrics 2000; 105:1036-40.

95. Hosono S, Ohno T, Kimoto H. No clinical correlation between bilirubin levels and severity of retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2002; 39:151-6.

96. Milner JD, Aly HZ, Ward LB. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. J Perinatol 2003;23: 208-11.

97. Sola A, Chow L. And Rogido M. Retinopathy of Prematurity and oxygen therapy: A changing relationship An pediatr (Barc) 2005; 62(1): 48-61

98. Foos RY, Kopelow SM. Development of retinal vasculature in paranatal infants. Surv Ophthalmol 1973;18:117–127.

99. Flynn JT. Retinopathy of prematurity. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 14871515.

100. Chen, J., Smith, L.E. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007; 10(2): 133140.

101. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. Am J Ophthalmol 1966;62: 412-435.

102. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. Br J Ophthalmol 1954;38: 397-432.

103. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity Growth Hormone &IGF Research 2004; 14: 140-S144.

104. Committee for the Classification of Retinopathy of prematury. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 1984;102:1130-1134.

105. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP. An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol. 1987;105: 906-912.

106. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. ArchOphthalmol 2005;123:991-999.

107. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. Arch Ophthalmol 1988;106: 471-479.

108. Early Treatment for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of Retinopathy of Prematurity. Results of the early treatment for Retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-1696.

109. Collet, L., Soares, I. , Morgon, A. and Salle, B. (1989): Is there a difference between extrauterine and intrauterine maturation on BAEP? Brain Dev. , 11, 293—296.

110. Eggermont, J.J. and Salamy, A. (1988): Maturational time course for the ABR in preterm and full term infants. Hearing Res., 33, 35—48.

111. Despland, P.A. (1985): Maturational changes in the auditory system as reflected in human brainstem evoked responses. Dev. Neurosci., 7, 73—80.

112. Wang C, Jiang ZD: Brainstem Auditory Response Findings in Very Preterm Babies in the Intensive Care Unit.Neonatology 2015;107:157-160.

113. Brody, B.A., Kinney, H.C., Kloman, A.S. and Gilles, F.H. (1987): Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 46, 283-301.

114. Lemir, R.J., Loeser, J.D., Leech, R. W. and Alvord, E.C. (1975): Normal and abnormal development of the human nervous system. Harper and Row Inc. Hagerstown.

115. Yakovlev, P.I. and Lecour, A. (1967): The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Regional Development of the Brain in Early Life, pp. 3—69. Editor: A.F.A. Minkowski. Davis, Philadelphia.

116. Gilles, F.H. (1976): Myelination in the neonatal brain. Hum. Pathol., 7, 244—248.

117. Fawer C-L, Dubowitz LMS 1982 Auditory brain stem response in neurologicallynormal preterm and fullterm newborn infants. Neuropediatrics 13:200–206.

118. Rotteveel JJ, de Graaf R, Colon EJ, Stegeman DF, Visco YM 1986 The maturationof the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. II: the auditory brainstem responses (ABRs). Hear Res 26:21–35.

119. Jiang ZD 1995 Maturation of the auditory brainstem in low risk preterm infants: acomparison with age-matched full term infants up to 6 years. Early Hum Dev 42:49–65.

120. Jiang ZD.,Brosi DM, Wilkinson AR: Auditory neural responses to click stimuli of different rates in the brainstem of very preterm babies at term. Pediatr Res 2002;51:454-459

121. Van de Bor M, Guit GL, Schreuder AM, van Bel F, Wondergem J, den Ouden L,Vielvoye GJ 1990 Does very preterm birth impair myelination of the central nervous system? Neuropediatrics 21:37–39

122. Pasman JW, Rotteveel JJ, Graaf R, Stegeman DF, Visco YM: The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses(BMC AERs). Early Human Development,31(1992) 113-129.

123. Delorme, C., Collet, L., Morgon, A. and Salle, B. (1986): Study of auditory evoked potentials in preterm newborns with same conceptional gestational ages at birth. In: Maturation of the CNS and Evoked Potentials; 352-355. Editor: V. Gallai. Elsevier, Amsterdam.

124. Jiang ZD, Wilkinson AR: Neonatal brainstem responses in moderately preterm infants. Acta Paediatr; 97:1366-1369.

125. Beagley HA, Sheldrake JB: Differences in brainstem response latency with age and sex. Br J Audiol 1979;12: 69-77

126. Jiang ZD., Brosi DM, Wilkinson AR: Auditory neural responses to click stimuli of different rates in the brainstem of very preterm babies at term. Pediatr Res 2002;51:454-459

127. Sturzebecher E., Werbs M. Effects of age and sex on auditory brainstem response. Scand Audiol 1987; 16:153-157.

128. Jerger J., Hall J. Effects of age and sex on auditory brainstem response. Arch Otolaryngol 1980; 106:387-391.

129. Chu N., Age-related latency changes in the brainstem auditory evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985; 62:431-436.

130. Allison T., Wood C., Goff W. Brainstem auditory pattern-reversal visual,and short-latency somatosensory evoked potentials: latencies in relation to age,sex,brain and body size. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1983; 59:619-636.

131. Rosenhall U., Bjorkman G., Pedersen K. , Kall A. : Brainstem auditory evoked potentials in different age groups. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985; 62:426-430.

132. M. E. Hartnett, "Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity," Ophthalmology, vol. 122, no. 1, pp. 200–210, 2015.

133. A. Hoogerwerf, N. E. Schalij-Delfos, M. J. Van Schooneveld, and J. U. M. Termote, "Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the central netherlands," Neonatology, vol. 98, no. 2, pp. 137–142, 2010.

134. P. G. Steinkuller, L. Du, C. Gilbert, a Foster, M. L. Collins, and D. K. Coats, "Childhood blindness," J. AAPOS, vol. 3, no. 1, pp. 26–32, 1999.

135. J. K. Moore and F. H. Linthicum, "The human auditory system: a timeline of development.," Int. J. Audiol., vol. 46, no. 9, pp. 460–478, 2007.

136. P. Ye, Y. Xing, Z. Dai, and a J. D. Ercole, "In vivo actions of insulin-like growth factor-I (IGF-1) on cerebellum development in transgenic mice: evidence that IGF increases proliferation of granule cell progenitors," vol. 95, pp. 44–54, 1996.

137. G. J. Popken, R. D. Hodge, P. Ye, J. Zhang, W. Ng, J. R. O. Kusky, and a J. D. Ercole, "In vivo effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on prenatal and early postnatal development of the central nervous system," Neuroscience, vol. 19, pp. 2056–2068, 2004.

138. K. D. Dentremont, P. Ye, a. J. D‟Ercole, and J. R. O‟Kusky, "Increased insulin-like growth factor-I (IGF-I) expression during early postnatal development differentially increases neuron number and growth in medullary nuclei of the mouse," Dev. Brain Res., vol. 114, no. 1, pp. 135–141, 1999.

139. Drost FJ, Keunen K, Moeskops P, Claessens NHP, Kalken V, Isgum I, Voskuil-Kerkhof ESM, Groenendaal F, de Vries S, Benders MJNL, Termote JUM: Severe retinopathy of prematurity is associated with reduced cerebellar and brainstem volumes at term and neurodevelopmental deficits at 2 years. Pediatr Res 2018;83(4):818-824.

140. Sveinsdottir K, Ley D, Hövel H, Fellman V, Hüppi PS, Smith LEH, Hellström A, Hansen Pupp I: Relation of Retinopathy of Prematurity to Brain Volumes at Term Equivalent Age and Developmental Outcome at 2 Years of Corrected Age in Very Preterm Infants. Neonatology 2018;114(1):46-52.

141. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, Lachapelle P, Chemtob S. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J Clin Invest 2010;120:3022–3032.

142. Yis U, Kurul SH, Kumral A, Cilaker S, Tugyan K, Genç S, Yilmaz O. Hyperoxic exposure leads to cell death in the developing brain. Brain Dev 2008;30:556–562.