

164966

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRESBİAKUZİDE, SAF SES VE KONUŞMA ODYOMETRİSİ,
OTOAKUSTİK EMİSYON, BEYİN SAPI ODYOMETRİK
İNCELEMELERİNİ KULLANARAK PATOLOJİNİN
LOKALİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kadriye Şerife BOYNUKALIN

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa ÇALGÜNER**

ANKARA

2005

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde emeği geçen başta Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muharrem Gerçeker olmak üzere, Prof. Dr. Rıza Keser, Prof. Dr. Esen Beder, Prof. Dr. Mustafa Çalgüner, Prof. Dr. Tevfik Aktürk, Prof. Dr. Metin Akıner, Prof. Dr. Alp Demireller, Prof. Dr. Babür Küçük, Prof. Dr. Mustafa Saatçi, Prof. Dr. Gürsel Dursun, Prof. Dr. İrfan Yorulmaz, Prof. Dr. Yücel Anadolu'ya teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Çalgüner'e ve Dr. Ahmet Tataragaşı, Uzman Odyolog Nevin Tansel, Odyometrist Elvan Yılmaz, Odyometrist Mehtap Kütükçü'ye, istatistiksel analizdeki yardımları için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan araştırma görevlisi Dr. Derya Gökmen Öztürk'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Kadriye Şerife BOYNUKALIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar ve ŞEKİL LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İşitme Fizyolojisi.....	3
2.2 Presbiakuzinin Tarihçesi	5
2.3 Presbiakuzinin Epidemiyolojisi.....	7
2.4 Presbiakuzinin Etyolojisi ve Presbiakuzide Patolojinin Yeri	8
2.5 Presbiakuzide Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
2.6 Presbiakuzide Tedavi ve Prognoz	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	19
ÖZET	29
SUMMARY	31
KAYNAKLAR.....	33

KISALTMALAR

ABR	İşitsel Beyin Sapı Cevapları
dB	Desibel
DM	Diabetes Mellitus
DPOAE	Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon
DTH	Dış Tüy Hücreleri
EcochG	Elektrokokleografi
GDT	Gap Detection Testi
GFAP	Glial Fibriller Asit Proteini
HT	Hipertansiyon
İTH	İç Tüy Hücreleri
KAO	Konuşmayı Ayırdetme Oranı
OAE	Otoakustik Emisyon
S/N	Sensörinöral
SISI	Short Increment Sensitivity Index
SRT	Konuşmayı alma eşiği (Speech reception treshold)
SSO	Saf Ses Ortalaması
TPOAE	Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon

TABLolar ve ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
TABLO 1. Olgulara EŞlik Eden Kronik Hastalıkların Oranları	15
TABLO 2. Olgulara EŞlik Eden Semptomların Oranları.....	15
TABLO 3. Olguların Saf Ses ve Konuşma Odyometrisi Verilerinin Ortalamaları ..	15
TABLO 4. Olguların Frekanslarına GÖre DPOAE Elde Edilme Oranları.....	16
TABLO 5: Olguların ABR Ardından Elde Edilen Verilerinin Ortalamaları	16
TABLO 6. Olguların Odyogram Tiplerine GÖre Oranları	17
ŞEKİL 1. Odyogram Tipleri	17



1. GİRİŞ

İşitme, organizmanın çevreye uyumunu ve çevreyle iletişimini sağlayan en önemli fonksiyonlardan biridir. Yeni doğan bir bebeğin çevresiyle olan iletişimi ve çevresel oryantasyonu, sağlıklı bir işitme ile sağlanabilir. İnsanın sosyal ortamda bireysel yaşamını sürdürebilmesi için de işitme fonksiyonunun büyük bir önemi vardır. Ancak işitme fonksiyonu yaşlanmayla birlikte bozulur. Schuknecht: 'Biyolojik yaşlanma, genotipin ve türlerin adaptasyonunun neden olduğu fizyolojik bir olaydır. Normal onarım mekanizmasının azalması sonucunda deoksiribonükleik asid (DNA) hatalarının kademeli birikimi, kalıtsal faktörlerin üzerine eklenir.' demiştir.^{1,2} Schuknecht kırk yıl önce bu satırları yazarken günümüzdeki yaşlanmayla ilgili araştırmaların ana hatlarını ortaya koymuştur.

Yaşlanma sürecinde oluşan sensörinöral (S/N) işitme kaybı için 'presbiakuzi' terimi kullanılır.² Presbiakuzi, yaşlılarda bireyin iletişim aktivitesini azaltan, toplumdaki aktif birey olma yükümlülüğünü kısıtlayan yaşlı popülasyonun en önemli hastalıklarından biridir. Presbiakuzinin patolojik temeli kısmen anlaşılabilmiştir. Presbiakuzide; periferik işitsel sistemde iyi tanımlanmış değişiklikler ile, beyin sapı işitsel yollarında ve korteksde bazı değişiklikler olduğunu gösteren kanıtlar vardır.¹⁻⁷

Presbiakuzide işitme kaybını değerlendirebilmek ve patolojik temel değişiklikleri anlayabilmek için kullanılan çeşitli klinik odyolojik metotlar vardır.³ Bu klinik metotlar arasında olan, saf ses ve konuşma odyometrisi işitme kaybını değerlendirmenin primer yoludur. Ancak hastanın teste adaptasyonu, entellektüel kapasitesi, psikik yapısı saf ve konuşma odyometrisiyle elde edilen işitme eşiklerini etkiler.³⁻⁶ Bu nedenle saf ses odyometrisi büyük ölçüde subjektif bir test olarak nitelendirilmektedir. İşitmeyi değerlendirmede son yirmi yılda yaygınlaşan çeşitli objektif odyolojik tetkikler de kullanılmaktadır.³ Bu odyolojik metotlar; koklear fonksiyonu değerlendirmede kullanılan otoakustik emisyon (OAE), işitme eşiği ve işitme rezervinin ölçülmesinde işitme yolları boyunca oluşan değişiklikleri tespit etmede kullanılan beyin sapı odyometrisi yani İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR)'dir.²⁻⁶ OAE ve ABR rutin klinik incelemede presbiakuzinin tanısında kullanılmamasına rağmen araştırmalarda ve deneysel çalışmalarda, presbiakuzideki

patolojik değişikliklerin yerini belirlemede fayda sağlamak amaçlı kullanılmaktadır.²⁻

6

Bu çalışmanın amacı; presbiakuzili hastalarda patolojinin lokalizasyonunu, periferik ve santral işitsel yollardaki değişikleri saf ses ve konuşma odyometrisi, Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (Distortion Product Otoacoustic Emission=DPOAE), ABR gibi farklı odyolojik metodlar kullanarak, değerlendirmek ve belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 İşitme Fizyolojisi

İşitme, başın çevresinde oluşan ses dalgalarının dış kulak, orta kulak ve iç kulak aracılığı ile beyin sapı ve ardından korteksdeki işitme merkezi tarafından algılanmasıdır. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar. Orta kulak, dış kulak yolundaki hava boşluğunda bulunan ses enerjisinin kokleadaki sıvı ortama ulaşmasını sağlar. Ses dalgalarının zar ve kemikçik zincirini harekete geçirmesi sonucunda stapes tabanı, perilenfi hareketlendirir. Ses dalgaları, sıvı ortama taşınması sırasında enerji kaybına uğrar. Bu enerji kaybı 30 desibel (dB) olarak bilinmektedir.⁸ Ancak orta kulak ve kemikçikler akustik enerjinin uğradığı bu kaybı telafi etmektedirler. Kemikçikler kaldıraç gibi etki eder ve sesi yaklaşık 2.5 dB yükseltir.⁸ Orta kulağın asıl telafi mekanizması kulak zarı ile stapes arasındaki yüzey farkından doğmaktadır. Akustik enerji timpanik membrandan oval pencereye iletilirken yüzey farkından dolayı 17 kat yükselerek geçer ve bu da yaklaşık 25 dB'lik kazancı gösterir.⁸

Perilenfin hareketi basiller membranın hareketini sağlar. Basiller membranın hareketi, membran üzerindeki iç tüy hücrelerinin (İTH) ve dış tüy hücrelerinin (DTH) silyumlarında da bir harekete neden olur.⁸ Bu hareket silyumları depolarize ederek affarent elektriksel sinir impulslarının oluşmasına neden olur.³⁻⁶ İTH'nin stereosilyaları longitudinal yerleşimli sığ bir eğim oluştururken, DTH'nin stereosilyaları radyal yerleşimli V şeklinde bir yerleşim gösterir. Koklea frekansa göre tonotopikal olarak organize olmuştur.³⁻⁶ Basiller membran üzerinde, bazal dönüş yüksek frekanslara ve apikal dönüş alçak frekanslara hassas olmak üzere her frekans için o frekansa hassaslaşmış tüy hücrelerinin yer aldığı bir odak vardır.³⁻⁶ Tüy hücrelerinden alınan nöral kodlar spiral ganglion hücrelerine ve daha sonra da akustik (koklear) sinire iletilir.

Pontobulber oluktan beyin sapına giren akustik sinir, ponsun alt yarısında posterolateral olarak yerleşen dorsal, anterolateral ve posteroventral koklear nükleuslarda sonlanır.⁴⁻⁶ Bu nükleuslardaki hücreler de tonotopikal dağılım gösterir. Dorsal bölüm hücreleri kokleanın alçak frekans alanlarından, ventral bölüm hücreleri

ise yüksek frekans alanlarından gelen lifleri alırlar.⁴ Koklear nukleus ile akustik sinir arasında bağlantı sadece ipsilateralıdır. İşitme yollarındaki elektriksel akımın kodlanması en kompleks biçimde koklear nukleuslarda meydana gelmektedir.⁴⁻⁶ Koklear çekirdeklerde bulunan 9 çeşit hücre vardır. Bunlardan bazıları; sferik, çalı, multipolar, granüler, ahtapot hücrelerdir.⁴ Sferik hücrelerin elektriksel akımın aktarılmasında ve kodlanmasında görevi vardır. Hücrelerden çıkan aksonlar 3 demet oluşturur. Bunlar ventral, intermediate, dorsal akustik strialardır.⁴ Ventral akustik stria medullayı geçerek superior lateral olive, superior medial olive, trapezoid cismin medial nukleusu ve inferior kollikulusda sonlanır.⁴⁻⁶ Intermediate akustik stria hem aynı hem de karşı taraf olmak üzere trapezoid cisimde superior lateral olive bölgesinde sonlanır.⁴⁻⁶ Dorsal akustik stria'dan çıkan liflerde lateral leminuskus ve inferior kollikulusun santral nukleusunda sonlanır.⁴⁻⁶ Koklear nukleuslar ile daha üst seviyedeki nöral yapılar arasında hem ipsilateral hem de kontralateral bağlantı vardır. Koklear nukleuslardan çıkan sinir lifleri ponsun lateralinde ve hemen orta kısmının biraz lateralinde bulunan superior oliver komplekse ulaşırlar. Superior oliver kompleksde 5 ayrı nukleus vardır. Bunlar lateral superior oliver, trapezoid cisim, medial superior oliver, 2 preoliver nukleuslardır.⁴⁻⁶ Tüm kompleksde yüksek frekansa duyarlı hücreler medial, alçak frekansa duyarlı hücreler lateral yerleşimlidir.^{4-6,8} Superior oliver kompleks her bir kulaktan gelen uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonunu belirler. Bu kompleksin bir diğer fonksiyonu ise çaprazlaşan olivokoklear band ile kendine gelen tüm sinir ve tek fibril akımını inhibe etmektir. Böylelikle uyarının şiddetini düşürerek gürültüye karşı toleransı sağlar. Bu durum stapes kası dışında gürültüden koruyan ikinci mekanizmadır.

Lateral leminuskus asendan ve desendan işitsel liflerin meydana getirdiği ponsun üst yarısında posterolateral yerleşimli bir demettir. Lateral leminuskus, koklear çekirdekler ve superior oliver kopleksi inferior kollikulusa bağlar. Ventral ve dorsal olarak 2 nukleusdan oluşur. Lateral leminuskusda da tüm işitsel yollarda olduğu gibi hücre dağılımı tonotopikaldır. Dorsalde alçak frekans hücreleri, ventralde ise yüksek frekans hücreleri bulunmaktadır.

Çıkan bütün işitme liflerinin belli başlı buluşma noktası inferior kollikulusdur. Daha önceki yapılardaki gibi burada da tonotopikal organizasyon izlenir. Inferior

kollikulusdan sonra sinir lifleri medial genikulat cisme uzanır.⁴ Medial genikulat cisim (MGC) talamusda bulunur ve inferior kollikulusdan çıkan lifler ve işitme kompleksinden inen lifleri alır. Primer işitme kompleksi temporal lobun üst kısmında yerleşmiş olan Brodman 41 ve 42'dir.⁴⁻⁶ Yapısal olarak diğer kortikal bölgelere benzer ve frontal, temporoparietal bölgelerle bağlantıları vardır. Bu bölgeler konuşma ve görme ile ilgilidir. İşitme kompleksinin bunlara ek olarak 3 tane inen lif kompleksleri vardır. Bunlar ponsa, talamusa giden liflerdir.

2.2 Presbiakuzinin Tarihçesi

Presbiakuzinin sözlük anlamı 'iç kulakta dejeneratif değişiklikler nedeniyle, yaşla birlikte ortaya çıkan doğal işitme kaybı'dır.² Presbiakuzi kelimesinin kökü 'presby'dir ve Yunanca 'yaşlı' anlamına gelir. 'Cusis' kelimesi yine Yunanca 'işitme' anlamına gelir.² 1894 yılında Zwaardemaker, ilk defa yaşlılardaki işitme kaybını 'presbiakuzi' olarak adlandırmıştır.⁵ O dönemde işitme kaybını 'Galton'un fisiltıları'nın oktavlarını artırarak ölçmüştür.² Çocuklar ile yaşlıları karşılaştırmış ve 11. ve daha yüksek oktavlardaki fisiltıların yaşlılar tarafından işitilmediğini tespit etmiştir.² Sonuç olarak Zwaardemaker yaşlılarda yüksek tonlarda işitmenin seçici olarak azaldığını belirtmiştir. Zwaardemaker, ilk olarak presbiakuzi terimini kullansa da ondan 50 yıl önce yaşlılardaki işitme kaybını bilimsel olarak ilk defa Toynbee araştırmıştır.² Toynbee klinik bulgularla patolojik bulguların uyumunu araştırmış ve premortem işitme kaybı olan yaşlıların, postmortem 18 temporal kemiğini incelemiştir.² Kısıtlı teknoloji ile, hastaların işitme kayıplarını saatin tik tak sesini duyup duymadıklarını sorarak tespit etmiş ve histolojik incelemeler sırasında mikroskop kullanmamıştır.² Bu sınırlı imkanlarla orta kulağa odaklanmış ve orta kulak mukozasının, timpanik membranın kalınlaşmasından dolayı işitme kaybının olabileceği sonucuna ulaşmıştır.^{1,2}

Bunch, yaşlılarda 2 kHz ve üzerindeki frekanslarda işitmede azalma olduğunu belirtmiştir.¹ Histolojik yapı ile saf ses odyometrisinin uyumluluğunu araştırmak postmortem çalışmalar gerektirdiği için kolay değildir. Crowe ve Saxon yaşlıların iç kulağının histolojik değerlendirmesini yapmış, korti organında ve spiral ganglionda yaşlanmayla dejeneratif değişikliklerin olduğunu tespit etmişlerdir.¹ İlk olarak bu yaşlılık sürecinin spiral gangliondan başladığı savunulmuştur ancak 1952 yılında

Saxen bu tezi kabul etmediğini belirtmiştir.^{1,2} 1955 yılında Schuknecht odyolojik dataların histolojik bulgularla uyumunu araştırmıştır ve presbiakuziyi sınıflandırmıştır. 1993 yılında 21 temporal kemik çalışmasıyla bulgularını tekrar teyit etmiş, metabolik ve mekanik olmak üzere iki ayrı grup daha eklemiştir.⁷ Schuknecht'in öne sürdüğü bu gruplandırma halen kabul görmektedir.⁸ Gacek ve Schuknecht presbiakuzinin 4 histopatolojik tipini tanımlamışlardır:⁷

1. Sensoriyal Presbiakuzi: Tüy hücre kaybı ile karakterizedir.

2. Nöral Presbiakuzi: Spiral ganglion hücrelerinin ve aksonların kaybı ile karakterizedir.

3. Metabolik Presbiakuzi: Strial atrofi ile karakterizedir.

4. Mekanik Presbiakuzi: İletim tipi presbiakuzi olarak da adlandırılır.

Sensoriyal Presbiakuzinin odyometrik bulguları orta yaşlarda başlayan ani, dik eğimli yüksek frekansları içeren bilateral yavaş simetrik progresyon gösteren, S/N işitme kaybını içerir.^{7,8} Patolojik lezyonlar kokleanın bazalindeki ilk milimetresi ile sınırlıdır. Tüy hücrelerinin ve destek hücrelerinin kaybına bağlı korti organında atrofi ve düzleşme olur. Bunun yanı sıra yaşlanma pigmenti olan lipofuksin birikimi görülür.⁸

Nöral presbiakuzinin odyometrik bulguları, yavaş ve hafif eğimle yüksek frekanslara doğru olan ama ileri derecede düşük konuşmayı ayırdetme oranı olan S/N işitme kaybı ile karakterizedir.^{7,8} Sesi ayırdetmedeki zorluk pek çok vakada amplifikasyona inatçı vakaların habercisidir. Kokleanın bazalinde bulunan osseous spiral laminanın spiral ganglion ve sinirlerinde atrofi görülür.^{1,8} Korti organı sensoriyal presbiakuzinin tersine sağlamdır.

Strial presbiakuzi (Metabolik presbiakuzi), 3. ve 6. dekadlar arasında başlayan, yavaş yavaş ilerleyen bütün frekansları içeren, bilateral sensoriyal işitme kaybı ile karakterizedir.^{1,8} Konuşmayı ayırdetme oranı genellikle iyidir ve koklear hassasiyet yoktur. Bu durum sıklıkla aileseldir ve amplifikasyondan fayda görür.³ Karakteristik patolojik bulguları; kokleanın bazalinde, apikalinde veya tümünde stria vaskularis atrofisidir.⁶ Genellikle korti organı ve spiral ganglion hücreleri etkilenmezler.

İç kulak iletim presbiakuzisi bilateral, alçak frekansları tutan konuşmayı ayırdetme oranı korunan S/N işitme kaybı ile karakterizedir.^{7,8} Bu durum ile anatomik bir korelasyon bilinmemektedir ancak basiller membranın hareketinin

kısıtlanmasından dolayı fonksiyonel kaybın olduğu hipotezi hakimdir.^{1,7,8} Spiral ligamanın atrofisinin histopatolojik şekli hastanın yaşamı boyunca değişir.⁸ Bu değişiklikler kokleanın apeks ve bazalinde izlenir.⁸ Lateral koklear duvardan korti organının ayrılması sonucunda olan kistik dejenerasyon işitme kaybının nedeni olabilir.

Schucknet'in tarif ettiği odyogram tipleri ile histopatolojik değişikliklerin belirgin bir farklılaşması olmayan, herhangi bir gruba dahil edilmeyen presbiakuzi grubu 'bilinmeyen presbiakuzi' olarak adlandırılmıştır.⁸ Bu bilinmeyen grupta da basiller membranda kalınlaşma veya spiral gangliondaki değişimlerin etkili olabileceği anlatılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan bazı postmortem çalışmalarda bazal membranın kalınlaşmasını yaşlılarda belirgin olarak izlenmediği saptanmış.⁹ Özellikle de odyogram tiplerinin kokleanın bazalinde izlenen kalınlaşmayla uyumlu olmadığı izlenmiş.⁹

2.3 Presbiakuzinin Epidemiyolojisi

Genel olarak S/N işitme kaybının ve presbiakuzinin prevalansı ile ilgili net bilgiler elimizde yoktur.¹ Ancak Amerikada S/N işitme kaybı olan insanların sayısı tahmini olarak Amerikan toplumunun %8.8'ini oluşturan 20,732,000'dür.^{1,3} İşitme kaybı olan hastaların işitme kaybını rapor etmemesinden dolayı bu rakamdan daha fazla oranda S/N işitme kaybı olan hasta olabilir. İngiltere'de yapılan büyük kesitsel çalışmalarda yaşlılardaki işitme kaybının S/N karakterde olduğudur. Rakamsal olarak da İngiltere'nin nüfusunun büyük bir kısmını 60 yaş üzerindeki insanların oluşturması nedeniyle, presbiakuzi nüfusun büyük bir kısmını etkileyen sosyal bir olay haline gelmektedir.³ Bunun yanı sıra İngiltere'de Davis, Danimarka'da ise Ostri, yaptıkları longitudinal çalışmalarda zaman ilerledikçe %97 bireyin işitme kaybının olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁰ Bu azalmanın hızı yaşa bağlıdır. 55 yaş altındaki bireylerde 10 yılda 3 dB kaybı olsa da, 55 yaş üzerindeki bireylerde 10 yılda 9 dB S/N işitme kaybı mevcut olduğunu saptamışlardır.¹⁰

2.4 Presbiakuzinin Etyolojisi ve Presbiakuzide Patolojinin Yeri

1965 yılında Bredburg'un elektron mikroskopunu kullanmasıyla histolojik araştırmalarda belirgin ilerleme olmuştur.² ABR'nın, elektrokokleografinin (EcochG), OAE'nun gelişmesiyle de presbiakuzide patolojinin lokalizasyonunu araştırmada belirgin ilerleme kaydedilmiştir. Bu fizyolojik gelişmelerin yanı sıra epidemiyoloji, moleküler biyoloji ve genetikteki gelişmeler de, presbiakuzinin çok yönlü araştırılmasına fırsat sağlanmış ve presbiakuzinin çok yönlü bir kronik hastalık olduğunu göstermiştir.

şu anda presbiaküzinin spesifik nedenleri spekülatifdir. Ancak seneler içerisinde maruz kalınan akustik travmalar, diğer kronik hastalıklar, kimyasal maddeler, genetik olarak programlanmış biyolojik dejenerasyonun ve bunun gibi pek çok faktörlerin birleşimi olduğu da bilinmektedir.

Yaşlanma ile birlikte, pek çok organ sistemlerinde yavaş hücre kayıpları gelişir. Hücre sayısındaki, ve ağırlığındaki bu azalma bütün yaşlanan organizmalarda izlenir.¹ Fizyolojik değişiklikler; oksijen kullanımında ve dolaşımda azalmayı, lipofuksin ve diğer yapıların intrasellüler birikimini, kolesterol lipidlerinin ekstrasellüler birikimini içerir.¹ Yaşlanma genetik hücresel sistemin dejenerasyonu olarak da görülebilir.¹ Genetik hasar rasgele kötüleşmesi veya programlanmış kötüleşmesi sonucunda olabilir.¹⁻³ Bir önceki somatik hücre genleri DNA'nın inaktivasyonu ile irregüler bir hızda yaşam boyunca birikir. Daha sonra genlerin selektif aktivasyonu ve baskılanması olur. İnsanlarda ve hayvan modellerinde yaş ile düzenli olarak primer kokleanın bazalinde iç ve dış tüy hücreleri ve destek hücrelerinde morfolojik değişiklikler olduğu açık olarak gösterilmiştir.⁸ DTH'i İTH'ine göre daha fazla azalır. Yaş ile ilişkili olarak VIII. kranial sinir fiberlerinde azalma yaşlı sıçanların %20'inde bildirilmiştir.⁸ Yaşa bağlı değişiklikler beyin sapında superior oliver komplekse kadar giden yüksek seviyelerde de oluşabilir.¹¹

Yaşlanma ile sadece iç kulakta değil aurikula, dış kulak yolu, orta kulak yapılarında da değişiklikler meydana gelir. Aurikulada bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom sıklığı artar.¹⁻³ Serumen bezlerindeki dejenerasyon ve total sayıdaki azalma ile serumen üretiminde azalma meydana gelir. Bu da kuru bir serumene neden olur ve cildin daha az korunmasına neden olur ve enfeksiyon riskini artırır.

Bunun yanı sıra yaş ile birlikte ciltte atrofi olur, bu da kaşıntı ve kendi kendine laserasyon insidansını artırır. Orta kulaktaki histolojik değişiklikler, inkudomalleolar ve inkudostapedial eklemlerin dejeneratif artritine bağlı inflamatuvar etkiler sonucunda olabilir.¹ Histopatolojik değişiklikler eklem kapsüllerinde hiyalinizasyon ve eklem kartilajlarında kalsifikasyon ile karakterizedir.¹⁻⁴ Ancak bu değişiklikler sonucunda çok az iletim tipi işitme kaybı görülür.¹

Presbiakuzinin ileri sürülen etyolojileri; vasküler, gürültü, diabetes mellitus, genetik, metabolik, demans sebeplerdir.² Vasküler hastalıklar yaşlılarda işitme kaybının nedenlerinden biri olarak tahmin edilen sebeplerden biridir. Ancak bunun histopatolojik kanıtları yetersizdir.² Yenidoğanda yaş ilerledikçe insan koklear vasküler yapısının progresif involüsyonu gösterilmiştir ve ilk 1. dekada kokleanın bazalinde bulunan arterioller, dış spiral damarlar erişkin boyuta geldiği saptanmıştır.^{1,2} Spiral ligamanda kapiller ve arteriollerin devaskülarizasyonun da yaş ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.³ İç kulak damarlarındaki dejeneratif değişiklikler ile retinadaki mikroanjiopatide izlenen dejeneratif değişiklikler arasında benzerlik bulunmuş ve vasküler kanalların tıkanıdığı gösterilmiştir.¹⁻³

Presbiakuzide patolojinin lokalizasyonu uzun yıllardır tartışılmaktadır. İlk defa Hinchcliffe presbiakuzinin santral nedene bağlı olabileceği hipotezini ortaya atmış ve yaşla birlikte beyinde meydana gelen dejenerasyona bağlı olabileceğini savunmuştur.² Welsh santral verileri değerlendirmek için 3 grup hastaya testler yapmış ve yaş ilerledikçe santral değerlendirmenin yavaşladığını saptamıştır.⁸ Presbiakuzinin santral bir fenomen olmadığını anormal saf ses eşiklerinden dolayı saf ses odyometrisini ve konuşma odyometrisini bulan Soucek savunmuştur.⁴ Bunun yanı sıra halen santral değişimlerden dolayı konuşmayı ayırtedmedeki bozulmanın meydana geldiği bu durumda 'fenomik regresyon' denmektedir. Bu hipotez için Holmes yaşlılar ile erişkinleri karşılaştırmış ve bir farklılık tespit etmemiştir.⁹ Bütün bunlar yaşlılarda santral aktivasyonda bir zayıflama olduğunu açıkça göstermiştir. Ancak bunu presbiakuzinin tek bir açıklaması olarak belirtmek yanlıştır.

Presbiakuzinin sadece santral bir fenomen olduğu konusundaki hipotezin histolojik desteği zayıftır. Hansen ve Reske-Nielsen kalitatif çalışma yapmışlar. Santral dejenerasyonu ve aterosklerotik değişiklikleri yaygın olarak saptamışlardır.¹⁰ Ancak bunlar korti organındaki ve spiral gangliondaki dejenerasyon oranıyla uyumlu

değildir. Konigsmark kadavralardaki işitsel yolları incelemiş hücrelerin sayısında bir azalma bulmamıştır.⁴ Toynebee presbiakuzinin sebebi olarak orta kulaktaki değişiklikler olduğunu savunmuştur.⁴ Bunu destekleyen birkaç yazı yayınlanmış ve Nixon kemikçiklerde ankiloz tespit etmiş ve 4 kHz'de 12 dB'li kayıp olduğunu saptamıştır.^{3,4} Beglay'ın bulduğu 'short increment sensitivity index' (SISI)'i presbiakuzili hastalara uygulamış ve koklear hassasiyetin arttığını gözlemlemiştir.⁴ Bu da presbiakuzinin bir koklear patoloji olduğunu öne sürer. Yine Lehnhardt bu presbiakuzili gruba tone decay testini uygulamış ve retrokoklear lezyonu gösteren bir bulgu izlenmemiştir.⁴ Soucek, ABR ve EcochG testlerini uygulamış ve latanslarda belirgin artma tespit etmiştir. Bunu da yaşlanmış kokleadaki azalmış aktivite olarak yorumlamıştır.⁴ I., III. ve V. dalgaların pik amplitüdlerinde azalma izlenmiş, yine azalmış koklear aktivite olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra interperik latanslarında gençlerle aynı değerlerin bulunması santral yollarda belli bir değişim olmadığını bir göstergesi olduğunu savunmuşlardır. Bütün bunlar presbiakuzinin koklear bir patoloji olduğunu gösterse de sadece ABR sonuçlarına bakarak işitsel santral yollarda nöronların kaybı olarak da açıklanabilir. Soucek ve Michaels ekstratimpanik EcoG'yi bulmuştur ve presbiakuzili hastalarda N₁ komponentinde değişiklikler saptamış ancak N₂ amplitüdünde değişiklik saptanmamıştır. Değişikliklerin tüy hücreler üzerinde olduğunu belirtmişlerdir.⁴ Elektrofizyolojik kanıtlarda presbiakuzinin daha çok koklear bir fenomen olduğu tespit edilmiştir.⁴

Yaşlanmış iç kulak ile ilişkili patolojik değişiklikler literatürde kanıtlanmış ve yayınlanmıştır.¹⁻⁹ Bir bireyin yaşı arttıkça yüksek frekanslardaki işitme eşikleri artar.¹⁰ Presbiakuzi olarak adlandırılan progresif işitme kaybı ile sonlanabilir. Günümüzde yaşlanmayla oluşan kokleadaki yapısal değişikliklerle ilgili elimizdeki bilgiler postmortem ve hayvan çalışmalarına dayanır.¹⁻⁹ Bunun yanı sıra santral işitsel yolların beyin sapı kısmı ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle ventral koklear çekirdek, dorsal koklear çekirdek, superior oliver kompleks, inferior kollikulusda ganglion hücrelerinde, değişiklikler ve superior temporal girusda hücre popülasyonunda azalma saptanmıştır.¹⁻⁹ Yani presbiakuzideki periferik yani iç kulaktaki değişimlerin yanı sıra santral bazı faktörlerinde etkili olabileceği bilinmektedir. Presbiakuzinin etyolojisinin yanı sıra patolojik lokalizasyonu da çok yönlü ve kompleks bir konudur.

2.5 Presbiakuzi'de Tanı ve Ayırıcı Tanı

Presbiakuzinin tanısı detaylı bir hikaye alınması, kulak burun boğaz muayenesi ve saf ses odyometrisi, timpanogram incelemeleri sonucunda konur. Asimetrik S/N işitme kaybı saptandığında beyin sapı odyometrisi ve/veya magnetik rezonans görüntüleme mutlaka uygulanmalıdır. İşitme kaybı semptomuna ek olarak diziness ve vertigo semptomu olanlara elektronistagmografi yapılması gerekebilir. Presbiakuzinin ayırıcı tanısında ototoksisite, akustik travma, konjenital S/N işitme kayıpları, vitamin D eksikliği gibi metabolik hastalıklar, muskuler distrofi ve multiple sikleroz gibi nörolojik hastalıklar, Meniere Hastalığı, otoimmün kaynaklı hastalıklar, vaskulitler, barotravma, sifilize bağlı labirentitler, labirent fistülü, kronik otitis media akılda tutulmalıdır.¹

2.6 Presbiakuzi'de Tedavi ve Prognoz

Amplifikasyon yani işitme cihazları halen presbiakuzinin en önemli tedavi şeklidir. Koklear implantasyon yapılan hastalarda ortalama odyolojik test skorları implantasyon sonrasında anlamlı derecede artar. Koklear implant sonrasında yaşlılarda özellikle yaş ile birlikte kaybolan sosyal aktivitelerin yerine gelmesinde, telefon kullanımında, iletişim kurmada ciddi bir yarar sağlandığı gösterilmiştir.¹⁻⁹ Yaşlılardaki kendine güveni artırmış, acil durumlarda bireyler yardım isteyebilir hale gelmişlerdir. Komplikasyonları tecrübe edilmemiştir ancak kardiak ve solunum yolu hastalıklarında komplikasyonlarda artış beklenebilir.

Uzun dönemde diet faktörleri bazı yaş gruplarında işitme kaybının progresyonunu azaltmada efektif olabilir.¹⁻⁹ Bu faktörlerden en önemlileri anti oksidan etkisi olan vitamin E ve vitamin C'nin presbiakuzinin tedavisinde ve presbiakuzinin engellenmesinde rasyonel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.¹² Ancak bu durumu kesinleştirebilmek için daha fazla data ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

Presbiakuzide genellikle işitme kaybı yıllar içerisinde yavaş gelişse de konuşmayı ayırdetme oranları düşük olanlar ve nöral presbiakuzi olarak

tanımlananlar daha hızlı S/N işitme kaybına uğrarlar.⁸ Bu nedenle bu tür S/N işitme kaybı olanlar daha sık takip edilmeli, rehabilitasyonu için uygun işitme cihazları ve gerekirse de koklear implant planlanmalıdır.

Bu yüzyılda yaşlı popülasyonun büyümesiyle presbiakuzi otologların sık karşılaştığı bir durumdur. Önemli bir sensoriyal duyu olan işitmeden yoksun kalmak algulamada ve kişilikte değişikliklere, genellikle de içe dönüklüğe, sosyal ayrılmalara neden olabilir. Bütün bu nedenlerden dolayı presbiakuzinin patolojik nedenleri daha iyi ortaya konabilirse, ileri dönemlerde presbiakuziyi önlemeye yönelik tedavi şekilleri konusunda daha kapsamlı araştırmalar yapılabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na 1 Nisan 2004-1 Kasım 2004 tarihleri arasında başvuran hastalar içinden 65 yaş üzerinde, kulak muayenesi normal ve kulak ameliyatı geçirmemiş olan, akustik travma, ototoksik ilaç kullanım hikayesi ve nörolojik hastalığı olmayan, 40 presbiakuzili hasta seçildi ve çalışma kapsamına alındı. Hastalar diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıklar ve tinnitus, vertigo gibi semptomlar yönünden sorgulandı. Hastaların işitmelerini değerlendirmek için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Odyoloji Ünitesi'nde saf ses ve konuşma odyometrisi, DPOAE ve ABR kayıtları yapıldı.

Saf ses odyometri, odyoloji ünitesinde akustik olarak tam izole kabinde, C520 kalibrasyon cihazı ile kalibre edilmiş klinik odyometre cihazları (Interacoustic AC40, di) ile sinyaller kulaklıkla (TDH 39) verilerek yapıldı. İşitme eşikleri 125 Hz'den başlayıp 8 kHz'e kadar ölçüldü. Saf ses ortalamaları (SSO) hesaplandı. Elde edilen odyogramlar ani yüksek frekanslarda kayıp, bütün frekanslarda kayıp, hafif eğimli kayıp, lineer yüksek frekanslarda kayıp olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Konuşma odyometrisinde mikrofondan canlı olarak odyometrist sesi verildi. Konuşmayı alma eşiği (Speech reception threshold-SRT), konuşmayı ayırtma oranı (KAO) elde edildi. SRT, hastaya okunan kelimelerin %50'sini anlayabildiği en küçük değerdir, ve hava yolu eşiklerinin ortalamasının 10 dB üzerinde test başlatıldı. 6 kelime okundu ve tekrarlama istendi. Eğer 3 tanesini doğru olarak cevaplarsa ses şiddeti 5 dB azaltıldı. Hasta 3'ten daha az kelimeyi doğru söyleyene kadar 5 dB'lik azaltmalara devam edildi. Hasta 3'ten daha az kelime söylediğinde ses şiddeti 5 dB arttırılmaya başlandı. Tekrar 3 kelime veya daha fazlasını doğru söyleyebildiği ses şiddeti konuşmayı alma eşiği olarak kabul edildi. KAO, Türkiye'de kullanılan tek heceli kelime listesi kullanılarak saptandı. Canlı mikrofondan odyometrist tarafından tek heceli kelime listesi okunarak hastadan tekrar etmesi istendi. Okunan 25 kelimedenden kaç tanesinin doğru söylendiği sayılarak KAO belirlendi.

DPOAE ölçümleri ILO 292 Otoakustik Analiz sistemi (Otodynamics, Ltd), Tıp R9M DPOAE probe uçları kullanılarak akustik olarak tam izole olmayan bir odada yapıldı. 2f₁-f₂ frekansında oluşan uyarının, f₂/f₁ oranı 1.2 olan iki primer tonu vardı.

L_1 için uyarı şiddeti 65 dB, L_2 için ise uyarı şiddeti 55 dB'dir. Stimulus şiddet süresi aynı tutulurken, DPOAE verileri düşük frekansdan yükseğe doğru $f_2=1.0-6.3$ kHz arasında farklı frekans bölgelerinde kaydedildi ve distorsiyon bağımlı odyogram (DP-gram) elde edildi. DP-gram elde etmek için hastanın dış kulak yoluna hastaya uygun kulak tıkaçları kullanılarak DPOAE probu (Type R9M) yerleştirildi. Hastanın her iki kulağına da ölçüm yapıldı. DP-gramda her bir frekans bandında DP amplitüdü, gürültü seviyesi (Noise Floor 2 SD) amplitüdünden en az 3 dB veya daha fazla ise emisyon vardır olarak değerlendirildi. Her frekansda emisyonun varlığı değerlendirildi.

ABR akustik olarak tam izole olmayan 3x3x2.5 metre boyutlarında bir odada yapıldı. Ölçümler Synergy Medelec Multimedia EMG-EP (Oxford Instruments) sisteminde 2 chanel EP'de bulunan BAER seçeneğinden yapıldı. Hastalara tetkik öncesinde herhangi bir premedikasyon uygulanmadı. TECA silver-silver chloride disk elektrodlar kullanıldı. Elektrodlar yerleştirilmeden önce uygulanacak bölge temizlendi ve elektrodların iletimini artırmak için özel bir iletken pasta kullanıldı. Ölçüm öncesinde kayıt sahasındaki direncin 0.6 nOhm'dan düşük olmasına dikkat edildi. Aktif elektrod vertekse, referans elektrodlar ise mastoide yerleştirildi. Stimulus olarak 20 ms süreyle hastanın işitme eşiğine bakılmaksızın 60 dB, 70 dB, 90 dB, 100 dB işitme düzeylerinde klik uyarılar verildi. 1500 cevabın ortalaması bilgisayar yardımıyla tek trase halinde elde edildi ve o işitme düzeyindeki cevabı olarak kabul edildi. I., III., V. Dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V interpike latansları elde edildi.

Elde edilen SSO, KAO, SRT değerlerinin, I., III., V. Dalga latans ve I-III, I-V, III-V, I-V interpike latans değerlerinin, odyogram tipinin, emisyon valığının yaş ile olan ilişkisi, ve elde edilen değerlerin birbiriyle olan ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel analizler Mann-Withney U testi, Kruskal-Wallis varyans analizi, Ki-kare testi ve Spearman ilişki katsayısı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 40 presbiakuzi tanısı konmuş 22'si erkek 18'i kadın hasta katıldı. Hastalar 60–85 yaşları (ortalama yaş=70.7±2.9 yaş) arasında idi. Hastaların presbiakuziye eşlik eden kronik hastalıklarının, semptomlarının oranları Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlendi. Hastaların yapılan saf ses ve konuşma odyometrisi, ABR kayıtlarının verilerinin ortalamaları ve DPOAE varlığının, odyogramlarının tiplerinin oranları Tablo 3, 4, 5, 6'da özetlendi.

TABLO 1: Olgulara Eşlik Eden Kronik Hastalıkların Oranları

	N=OLGU SAYISI	%
Diabetes Mellitus (DM)	14	35
Hipertansiyon (HT)	17	42.5
Koroner Arter Hastalığı	10	25

TABLO 2: Olgulara Eşlik Eden Semptomların Oranları

	N=OLGU SAYISI	%
Tinnitus	26	65
Vertigo	14	35

TABLO 3: Olguların Saf Ses ve Konuşma Odyometrisi Verilerinin Ortalamaları

	SAĞ KULAK ORTALAMALARI	SOL KULAK ORTALAMALARI
SSO (SAF SES ORTALAMASI)	44.83±1.78 dB	44.68±1.75 dB
SRT (KONUŞMAYI ALMA EŞİĞİ)	43.88±1.78 dB	43.25±1.71 dB
KAO (KONUŞAMAYI AYIRDETME ORANI)	%78.83±2.24	%78.1±2.07

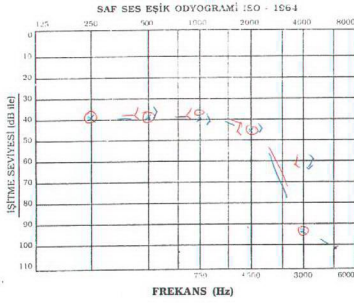
TABLO 4. Olguların Frekanslarına Göre DPOAE Elde Edilme Oranları

FREKANSLAR	SAĞ KULAK		SOL KULAK	
	N=OLGU SAYISI	%	N=OLGU SAYISI	%
1000 Hz	21	52.5	21	52.5
2000 Hz	11	27.5	11	27.5
3000 Hz	4	10	4	10
4000Hz	4	10	3	7.5
5000 Hz	2	5	2	5
6000 Hz	0	0	0	0

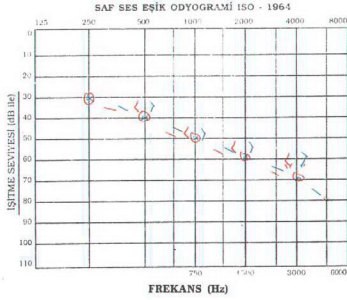
TABLO 5: Olguların ABR Ardından Elde Edilen Verilerinin Ortalamaları

	SAĞ KULAK	SOL KULAK
	ORTALAMALARI	ORTALAMALARI
I. DALGA LATANSI (100 dB)	1.83±0.04 msn	1.83±0.04 msn
III. DALGA LATANSI (100 dB)	3.96±0.04 msn	3.96±0.04 msn
V. DALGA LATANSI (100 dB)	5.71 ±0.04 msn	5.69±0.04 msn
I-III İNTERPİK LATANSI (100 dB)	2.12±0.03 msn	2.12±0.03 msn
I-V İNTERPİK LATANSI (100 dB)	4.00±0.01 msn	3.88±0.06 msn
III-V İNTERPİK LATANSI (100 dB)	1.75±0.06 msn	1.74±0.06 msn
V. DALGA LATANSI (90 dB)	5.88±0.04 msn	5.87±0.04 msn
V. DALGA LATANSI (70 dB)	6.20±0.04 msn	6.20±0.05 msn
V. DALGA LATANSI (60 dB)	6.48±0.05 msn	6.68±0.06 msn

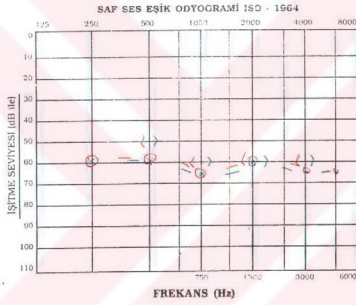
ŞEKİL 1. Odyogram Tipleri



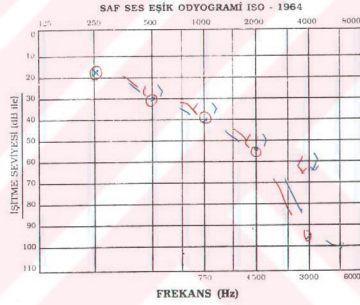
A. Ani Yüksek Frekanslarda Kayıp



B. Hafif Eğimli Kayıp



C. Tüm Frekanslarda Aynı Kayıp



D. Lineer Yüksek Frekanslarda Kayıp

TABLO 6. Olguların Odyogram Tiplerine Göre Oranları

ODYOGRAM TİPLERİ	N=OLGU SAYISI	%
Ani Yüksek frekanslarda kayıp	10	25
Hafif eğimli kayıp	9	22.5
Tüm frekanslarda aynı kayıp	9	22.5
Lineer yüksek frekanslarda kayıp	12	30

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda yaşın artmasıyla birlikte SSO'nda ve SRT'de anlamlı düzeyde ($p<0.05$) artış, KAO'nında ise anlamlı düzeyde ($p<0.05$) azalma saptandı. Yaş ile; bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga

latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Kadınlar ile erkeklerin, SSO, KAO, SRT değerleri, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalar odyogramlarının tiplerine göre ayrıldı ve odyogram tipleri ile SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Olgular tinnitusu olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldığında tinnitusu olanlar ile olmayanların SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri arasında anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi ($p>0.05$). Olgular Diabetes Mellitus (DM) olup olmadıklarına göre ayrıldı. DM olanların ile DM olmayanların SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri arasında anlamlı bir farklılık elde edilmedi ($p>0.05$). Olgular hipertansiyon (HT) olup olmadıklarına göre ayrıldı. HT olanlar ile HT olmayanların SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Olguların SSO ve KAO arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). SSO'ı arttıkça KAO'nın azaldığı tespit edildi. SSO ile SRT arasında da anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). SSO arttıkça SRT'nin arttığı saptandı. SSO ile bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. Dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). KAO ile bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Zaman ilerledikçe 65 yaşın üzerindeki bireylerin popülasyondaki oranı artmaktadır. Şu anda yaşlıların, popülasyonun %12'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir.³ Yapılan araştırmalar 2030 yılında yaşlıların toplumun %32'ini, yani şimdikininki iki katını oluşturacağını göstermektedir.³ Amerikan toplumunda 74-85 yaşları arasındaki insanların son yirmi beş yılda %57 oranında arttığı izlenmiştir.³ 85 yaşın üzerindeki bireylerin son 25 yıl içerisindeki artışı ise %91'dir. Presbiakuzi ise, yaşlılardaki en sık görülen kronik hastalıklardan biridir.³ Yaşın ilerlemesiyle birlikte işitme kaybı artar.³ 65-74 yaşları arasında %33, 75-84 yaşları arasında %45, 85 yaş üzerinde %62 oranında hasta işitme kaybı şikayeti ile doktora başvurmaktadır.³ Bu epidemiolojik çalışmalara göre presbiakuzi zaman ilerledikçe artan bir sıklıkla otorinolaringologların ve odyologları karşısına çıkacaktır.

Bu çalışmada kliniğimize ve polikliniğimize başvuran hastaların içinden seçilen 65 yaş üzerinde 40 presbiakuzili hastanın sağ ve sol kulakta SSO ortalama 44.83 ± 1.78 dB ve 44.68 ± 1.75 dB, sağ ve sol kulakta KAO ortalama 78.83 ± 2.24 ve 78.1 ± 2.07 saptandı. Elde ettiğimiz diğer bulgulara göre yaş ile SSO, KAO, SRT değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0.05$). Bunun yanı sıra odyogram tipleri ile yaş karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Yaş arttıkça anlamlı düzeyde SSO'nun, SRT'nin arttığı ve KAO'nun azaldığı tespit edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda da, genç sağlıklı bireylerle yaşlılar karşılaştırıldığında yaşlılarda anlamlı düzeyde SSO'nda yükselme KAO'nda azalma, konuşma odyometrisinde bozulma olduğu bildirilmiştir.^{3,13,14} Literatürde yapılan araştırmalarda presbiakuzili vakaların çoğunda saf ses odyometrisinde yüksek frekanslara doğru artan eşikler saptanmıştır.¹³ Alçak frekanslarda saf ses ortalamaları yüksek olan hastaların ileriki yıllarda alçak frekanslardaki değişim oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹³ Aynı şekilde yüksek frekanslarda saf ses ortalamaları yüksek olan hastaların ileriki yıllarda yüksek frekanslardaki değişim oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹³

DTH'indeki yaşa bağlı değişiklikler OAE'na yansımaktadır.³ Bu nedenle OAE yaşın koklea ve DTH'inin fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmede kullanılan bir cihazdır. OAE'nun bulunmasıyla yaşlılarda Geçici Uyarılmış Otoakustik

Emisyon (TPOAE)'a bakılmış yaşı ve işitme kaybının artmasıyla birlikte emisyonların alınmadığı saptanmıştır.^{15,16,17} Yine benzer çalışmalar DPOAE ile yapılmış ve emisyonun bütün frekanslarda azaldığı tespit edilmiştir.^{18,19} Bizim çalışmamızda olguların DP-gramlarında her bir frekans bandında DP amplitüdü, gürültü seviyesi (Noise Floor 2 SD) amplitüdünden 3 dB veya daha fazla olanları 1000 Hz'de %52, 2000 Hz'de %27.5, 3000 ve 4000 Hz'de %10, 5000 Hz'de %5'idi. Yüksek frekanslara doğru emisyon alınmasının azaldığı saptandı ve olguların hiç birinde 6000 Hz'de emisyon elde edilmedi. DPOAE varlığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bunun nedeni ise hastaların çoğunda emisyon elde edilmemesi emisyon elde edilenlerin sayısının çok düşük olmasıdır. DTH'nin fonksiyonu ile otoakustik emisyonun ilişkili olduğu bilinmektedir.³ Bu sonuçlar ışığında bu kırk presbiakuzili olgunun çoğunda yüksek frekanslarda daha büyük oranda olmak üzere DTH disfonksiyonu olduğu, lezyonun kokleada olduğu düşünüldü. Yaşlanma sürecinde bizim çalışmamızda olduğu gibi frekans yükseldikçe DPOAE amplitüdülerinin azaldığı bazı araştırmalarda da gösterilmiştir.^{13, 20, 21}

Bonfils yaptığı araştırmada 60 yaş altındaki bireylerin tamamına yakınında OAE var iken, 60 yaş üzerindeki bireylerde OAE'nun olmama oranı belirgin düzeyde artmıştır.² Bunun yanı sıra yapılan araştırmalarda yaşlılarda DPOAE elde edilememesindeki en önemli faktör işitme kaybının derecesi olarak gösterilmiştir.¹⁸ DPOAE kullanarak Nieschalk ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2 ayrı çalışmada yaşlılarda DPOAE'nun belirgin düzeyde azaldığı, hem de bu azalma oranının saf ses eşiklerine göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.² Bu çalışmanın sonucunda da DTH'nin tüy hücrelerinin kaybının işitme kaybının da habercisi olduğu ve lezyonun lokalizasyonunun koklea olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların SSO'ları ile DPOAE elde etme oranları karşılaştırıldığında anlamlı çıkmadı ($p>0.05$). Bunun nedeni ise vakaların SSO değerlerinin yüksek olması ve vakaların bu nedenle büyük kısmında emisyon elde edilememesidir.

Çalışmamızda bulunan kırk olgunun ABR'de elde edilen dalgalarının latanslarında uzamalar fark edilse de bunların koklear kayıpla korele olduğu sadece diğer literatürdeki araştırmalara benzer şekilde 0.2 ms'nlik bir uzama olduğu, patolojik değişiklikler olmadığı tespit edildi. I-III, I-V, III-V interpike latans düzeylerinin normal olmasından da I., III., V. dalga latanslarındaki uzamanın koklear

kaybın yansımaya bağılı olduğu, beyin sapında bulunan işitsel yollarda patoloji olmadığını düşündürdü. Kronolojik yaş ile ABR'de izlenen I. ve V. dalgaların latansları arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

1978 yılında Beagley ve Sheldrake 70 normal işitmeli yaşlı olguyu incelemiş. 60, 70, 80 dB'lik klik uyarılar vererek I. ve V. Dalgaların latanslarını ve I-V intermik latanslarını karşılaştırmış anlamlı bir değişme saptanmamış.³ Jerger ve Hall V. dalga latansındaki değişiklikleri araştırmış normal işitme kaybı olanlar ile işitme kaybı olmayanlar karşılaştırılmış ve yaşın latanslar üzerinde çok küçük bir etkisi olduğu saptanmıştır.^{3, 22} Normal işitmesi olup yaşlı olanlarda ortalama 0.2 msn latanslarda artış saptanmış. S/N işitme kaybı olanlarda da anlamlı bir latans değişikliği saptanmamış.^{3, 22, 23} Bütün bu bulgulara karşılık olarak Rowe ve Harkins yaptıkları araştırmalarda yaşlılar gençlerle karşılaştırıldığında I., III., ve V. dalga latanslarında hatırı sayılır bir artış saptamıştır.³

ABR kokleadan çıkan nöroelektrik aktivitenin koklear sinir ve beyin sapındaki dağılımıdır. Bu nedenle ABR kokleanın ürettiği elektrik sinyalden doğrudan etkilenir. Koklear işitme kaybıyla birlikte ABR bulguları arasında değişik bir korelasyon meydana gelir. Örneğin işitme eşiğine yakın değerlerdeki uyarılar ile oluşturulan ABR kayıtlarında elde edilen dalgaların latans, amplitüd ve morfolojisi zayıf iken işitme eşisinin belli bir miktar üzerindeki şiddette uyarıların meydana getirdiği ABR dalgaları, amplitüdü çok daha iyi hatta normale yakın değerlerde latans, amplitüd, ve morfolojiye sahip olabilirler.⁴ Kobaylarda yapılan araştırmalarda ABR dalgalarının latanslarındaki değişiklikleri, daha çok var olan koklear kayıpla ilişkili özellikle yüksek frekanslardaki kayıpla gözükken hafif latans değişiklikleri olarak değerlendirmişlerdir.²⁴

Nörootolojik tanıda ABR dalgalarının absöüt, intermik ve interaural latanslarının ölçümü en sık kullanılan yöntemlerdir.⁶ Retrokoklear lezyonların tanısında bu değerlerin patolojik sınırlara kayması esas alınır. Ancak koklear lezyonlardaki patolojik değerlerin bilinmesi ve bunların retrokoklear patolojilerden ayırıcı tanısının yapılması zorunludur. Çünkü kovansiyonel odyometriyle ayırım çok daha büyük hata payıyla mümkün olmaktadır. Efektif bir sinyal çıkışının olmadığı yaygın koklear disfonksiyonla karakterize ağır koklear işitme kayıplarında tüm frekansların etkilenmesi nedeniyle hiçbir ABR dalgası elde edilemez. Bu bulgunun

diagnostik değeri yoktur. Buna karşın saf ses odyometrik eşiklerde orta derecede kayba neden olan koklear lezyonlarda belirgin ABR'de V. dalganın latans değişiklikleri ortaya çıkar. Bilindiği gibi V. dalganın latansı kokleanın 2 kHz-4 kHz alanını hakimiyeti altındadır.⁴ Kokleanın 500 Hz-1000 Hz alanının ABR formasyonuna etkisinin daha çok V. dalgayı takip eden verteks negatif dalga üzerinde olduğu ifade edilmektedir. Nitekim düşük frekanslı işitme kayıplarının ABR parametrelerini etkilediğine ilişkin olarak literatürde ikna edici delillere rastlanmamaktadır.^{4,6}

Presbiakuzinin santral bir patolojiden kaynaklanıp kaynaklanmadığı sadece beyin sapı düzeyinde ABR ile değil kortikal seviyede de araştırılmıştır. Özellikle temporal rezolüsyon aktivitesini değerlendirmek için 'gap detection testi' (GDT) uygulanmıştır.¹³ Bu test ile yapılan araştırmalarda yaş, SSO, SRT değerlerindeki değişiklikler ile GDT'nde izlenen değişiklikler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.²⁵ Bazıları da yaş ile GDT deki değişikliklerini yaşlı bir grupla genç bir grubu karşılaştırarak incelemiş ve yaşlılarda anlamlı seviyede değişiklikler saptamıştır.^{26,27} Ancak bazı araştırmalarda yaşlanma ile GDT arasında bir ilişki tespit edilememiştir. GDT'nin yaşla değil işitme kaybıyla değişikliğe uğradığını savunmuşlardır.²⁸

Çalışmamızda kadınlar ile erkeklerin saf ses ortalamaları, odyogram tipleri, SRT, KAO'ları, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bunun yanı sıra yapılan önceki çalışmalarda yüksek frekanslardaki işitme sensitivitesinin erkeklerde kadınlara göre daha çabuk azaldığı tespit edilmiştir.^{29,30} Ancak yüksek frekans eşiklerinde kadınlar ile erkekler arasında anlamlı bir farklılık olmayan yazılar da vardır.¹³ Bu cinsiyet farkı sadece odyometrik veriler sonucunda değil DPOAE'nun elde edilen amplitüdüleri açısından da araştırılmış ve kadınlarda daha yüksek amplitüdüler elde edilmiştir.³¹ Ancak farelerle yapılan araştırmalarda yaşlı erkekler ile kadınlar arasında farklılık saptansa da bu farklılık anlamlı bulunmamıştır.³²

Çalışmamıza katılan presbiakuzili hastaların %65'inde tinnitus semptomu mevcut idi. Olgular tinnitusu olanlar ve olmayan olarak ayrıldığında tinnitusu olanlar ile olmayanlar arasında SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri açısından

anlamli bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Yapılan çalışmalarda 65 yaş üzerindeki hastalar arasında tinnitus onuncu en sık semptomdur.³ Literatürde tinnitusun özellikle yüksek frekanslardaki işitme kayıpları ile birlikte olduğu belirtilse de bizim çalışmamızda odyogram tipleri ile tinnitus arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).¹

Herhangi bir kronik hastalığa sahip olmanın işitme kaybına neden olduğu değişik araştırmacılar tarafından tespit edilmiştir.³³ DM, bu kronik hastalıklar grubu içerisinde en fazla araştırılan gruptur. Olgularımızın %35'i DM'lu idi. DM olanlar ile DM olmayanların arasında SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri açısından anlamli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Literatürde Parving, DM ile hipotiroidizmin presbiakuziyi etkilediği hipotezini ortaya atmıştır.^{2,34} Bunun yanı sıra yapılan diğer çalışmalarda diabetli hastalarda saf ses odyometrilерinde herhangi bir anormallik olmamasına rağmen %40 hastanın ABR cevaplarında anormallikler saptanmış ve diabetin santral işitsel yolları etkilediği hipotezi ortaya atılmıştır.³ Daha sonra yapılan çalışmalarda da DM'lü hastaların odyometrik incelemelerine göre işitme kaybının yüksek frekanslarda olduğunu belirtenler varsa da bütün frekanslarda değişiklik saptayanlarda vardır.^{35,36} Tabii bütün bunların anlam ifade edebilmesi için hastaların ne kadar zamandır tedavi aldıkları veya kan şekeri regölasyonunun durumu önem kazanmaktadır. Ancak DM olan hastaların ek işitme kaybına neden olabilecek diğer kronik hastalıklara sahip olma oranı da yüksek olduğu ve multiple ilaç tedavisi kullandığı için araştırmak ve sonuç elde etmek zordur. Son yıllarda yapılan kapsamlı bir araştırmada diabetli hastalarda diabetli olmayanlara göre daha fazla işitme kaybı tespit edilmiştir.³⁷

Çalışmamızda kırk presbiakuzili olgunun 17'sinde HT vardı. HT'lu olanlar ile HT'lu olmayanlar SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri açısından karşılaştırıldığında anlamli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Pek çok sistemik faktörü presbiakuzinin nedeni içinde gösterilmiştir. Ancak alışmalar kontrollü değildir. 1902'den bu yana kardiovasküler hastalıklar ile hipertansiyonun presbiakuzi nedenlerinden biri olduğu hipotezi vardır.² Kesitsel bir çalışmada kalp hastalığı olanlarda yapılan araştırmada %83'ünde hafif S/N işitme kaybı saptanmıştır.³⁸ Gates'in yaptığı çalışmada, kardiovasküler hastalık ile presbiakuzi arasındaki ilişki

araştırılmış ve ilişki saptanmamıştır.²⁵ Sadece sistolik kan basıncı ile presbiakuzi arasında ilişki saptanmıştır.²⁵ Presbiakuzi ile hiperkolesterolemi ve aterosklerozis arasında ilişki olduğu hipotezi ortaya atılmıştır.² Rosen de Finlandiyadaki yüksek kolesterol düzeyi olan populasyon ile Yugoslavyadaki düşük kolesterol düzeyi olan populasyonu karşılaştırmış.² Düşük kolesterol düzeyine sahip populasyonda yaşla birlikte işitme kaybındaki düşmenin daha yavaş olduğu bulunmuştur.² Ancak bu durum diğer ilişkili olabilecek sebeplerin varlığını ekarte ettirmez.

Çalışmamızda olguların SSO ve KAO, SRT değerlerinin kendi arasındaki ilişkilerinin anlamlı olduğu, SSO arttıkça KAO'nun azaldığı ($p<0.05$), SSO arttıkça SRT'in arttığı saptandı ($p<0.05$). Yani konuşma odyometrisi skorlarının elde edilen odyometrik eşiklerden anlamlı düzeyde etkilendiği saptandı. Ancak konuşma odyometrisinde elde edilen KAO ve SRT gibi skorların I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V interpike latans düzeyleri ve DPOAE varlığı ile arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Daha önce yapılan çalışmalarda, genç sağlıklı bireylerle yaşlılar karşılaştırıldığında yaşlılarda anlamlı düzeyde SSO'nda yükselme KAO'nda da azalma olduğu görülmüş.³ Ancak Mazelova ve arkadaşları 'gap detection' testiyle temporal bölgedeki değişiklikleri tespit etmiş ve konuşma odyometrisi skorlarının sadece odyometrik skorlardan değil temporal değişikliklerden de etkilendiğini göstermişlerdir.¹³

Konuşma testleri işitme kaybından doğan akustik konfüzyonları, dinleme sonrasında algılama şeklini, tek heceli kelimeleri algılamayı objektif olarak test eder.¹ Buna ek olarak iletişimin yeterliliğini ölçmede büyük bir fayda sağlayarak işitme cihazının yeterliliğini ve gerekliliğini değerlendirmede fayda sağlar. İlk olarak bizim çalışmamızda da olduğu gibi KAO'larına bakılmış ve yaş arttıkça KAO azaldığı izlenmiş.³ Genç ile yaşlı grupları karşılaştıracak şekilde çalışmalar yapılmış ve yaşlılarda KAO'larının gençlere göre düşük olduğu tespit edilmiştir.^{39,40} Yaşlılarda konuşma odyometrisinin sadece işitme kaybından mı yoksa yaşlılığa bağlı kognitif ve mental fonksiyonların bozulmasından dolayı mı azaldığı konusunda da araştırmalar yapılmış. Jerger yaşlılardaki konuşmayı anlamadaki azalmanın kognitif azalmaya bağlı olabileceği hipotezini savunmuştur.^{3,38} Bazı araştırmacılar kognitif ve mental fonksiyon ile konuşma odyometrisi arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir.⁴¹ Bazıları da işitme kaybının konuşma odyometrisini etkileyen en önemli etken

olduğunu göstermiştir.^{25,38} Yaşlılarda konuşma odyometrisinin gürültüde sessizlikte olduğundan daha fazla etkilendiği tespit edilip, işitme kaybı olmayan yaşlılar ile gençler karşılaştırıldığında santral işitsel bir disfonksiyon olabileceğini tespit eden araştırmacılar da vardır.⁴²

İnsanlarda presbiakiziyle yapılan patolojik lokalizasyona yönelik çalışmaların dezavantajı, elimizdeki DPOAE ve ABR verilerinin histopatolojik incelemelerle elde edilecek veriler ile karşılaştırma yapılamamasıdır. Bu nedenle patolojinin lokalizasyonu için histopatolojik olarak hem iç kulağı hem de santral yolları incelemek için hayvan deneyleri yapılmıştır. Literatürde presiakuziyi araştırmak için beş hayvan modeli kullanılmıştır. Bunlar; C57 faresi⁴³, CBA/J faresi⁴³, gerbil⁴⁴, çinçilla⁴⁵ ve sıçanlardır⁴⁶. Ancak presbiakuzinin kompleks etyolojisini ve fonksiyonel değişikliklerini hayvanlar üzerinden araştırmakta kolay değildir. Çünkü hiçbir hayvan modeli insan presbiakuzisini araştırmada ideal değildir. Gerbil ve C57 fareleri diğerleriyle kıyaslandığında daha idealdir.⁴⁵

Hayvan deneylerinde de DTH'inde, stria vaskülarisde dejenerasyon ve atrofi, basiller membranda kalınlaşma, Na/K-ATPase enziminde azalma, ve endokoklear potansiyelde azalma saptanmıştır. Endokoklear potansiyeli, birçok enzimin birleşiminin ve iyon kanallarının aktivitesi sonucunda oluşur. Bu nedenle endokoklear potansiyeldeki azalmanın nedeni olarak iyon transportunda etkili olan, lateral duvarda strial ligamanda ve stria vaskülarisde bulunan Na/K-ATPase aktivitesindeki azalma olduğu öne sürülmüştür.⁴⁶⁻⁴⁹ Bu tür morfolojik değişiklikler DTH'inin fonksiyonunda azalmaya neden olur.⁵⁰ Suksinat dehidrogenaz enziminin azalmasının DTH'inde dejenerasyona neden olduğu farelerde gösterilmiştir.⁵¹

Hayvan deneyleri sadece kokleayı yani periferik yapıları incelemek için değil santral yapıları incelemek için de yapılmıştır. Santral işitsel yollardaki, periferik dejenerasyondan bağımsız presbiakuziye bağlı olan değişiklikler tam olarak anlaşılammıştır. Anlaşılması da halen güçtür çünkü periferik işitsel yapıları korunmuş yaşlılar çok az sayıdadır. Histolojik çalışmalarda kokleada sensoriyal hücre kaybı olmayan yaşlı (24 aylık) CBA farelerin anteroventral, posteroventral ve dorsal koklear çekirdeklerindeki toplam hücre sayısı histolojik verilere göre azalmıştır.⁵² Bunun yanı sıra bazı yaşlı kobaylarda periferik yapılardan bağımsız

işitsel beyin sapındaki yollarda izlenen nörotransmitterlerde azalma saptanmıştır. Değişik serilerde farklı sonuçlar elde edilmiştir.⁵³ Bunlar:

1. İnferior kollikulusda nörotransmitter olan gama-amino butirik asit (GABA)'te azalma⁵⁴
2. Tüm GABA düzeylerinde azalma⁵⁵
3. GABA salınımında azalma⁵⁴
4. GABA-B reseptör bağlanmasında azalma⁵⁵
5. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimin aktivitesinde azalma⁵⁶
6. GABA salınımında azalma⁵⁷'dir.

Yaşlı birlikte inferior kollikulusun santral çekirdeğinde sinapslarda bozulma olabileceği savunulmuş.⁵⁸ Ancak bütün hayvanlarda aynı sonuç elde edilememiştir.⁵⁹ Yaşlı hamsterlarda yapılan çalışmalarda, beyin sapında nitrik oksid üretiminde artış saptanmıştır.⁶⁰

Yaşlı kobaylarda ABR değişikliklerinin periferik değişikliklerle paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bunlar; cevapların amplitüdlerinde azalma^{61,62}, latanslarında uzama⁶¹, tekrarlama hızının amplitüd ve latanslardaki yaptığı değişimlerdir^{63,64}. Bunun yanı sıra santral işitsel yollarda C57 farelerinde periferik kodlamada değişiklik olmaksızın farklılaşmalar olabileceği belirtilmiştir.⁶⁵⁻⁶⁷ Sıçanlardaki ventral koklear nukleuslarda bulunan astrositlerin glial fibriller asit proteinindeki (GFAP) değişiklikler incelenmiş ve yaşlı olanlarda GFAP ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır.⁶⁸

Bütün bunlara ek olarak son yıllarda özellikle kokleadaki periferik işitsel sistemde meydana gelen mitokondrial delesyonlar sonrasında yaşlanmaya bağlı işitme kaybının olduğu savunulmaktadır. Mitokondrial delesyon varlığı değişik araştırmacılar tarafından ortaya konulduğunda bu delesyonları engellenmek için çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.⁶⁸⁻⁷² Özellikle reaktif oksijen metabolitlerinin mitokondrial DNA delesyonuna neden olmasından yola çıkarak farelerde, bunları engellediği bilinen Vitamin E, Vitamin C ve %30 kalorik kısıtlamanın mitokondrial DNA delesyonunu Fisher sıçanlarda azalttığı görülmüştür.⁶⁹ Bu nedenle bu vitaminler ve kalorik kısıtlamanın presbiakuzinin tedavisinde ve presbiakuzinin engellenmesinde rasyonel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. Yine Fisher sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada da anti-oksidan olduğu bilinen lesitin oral

olarak verilmiş ve mitokondrial delesyonların daha az olduğu saptanmıştır.⁷³ Sadece hayvan deneyleri değil yapılan postmortem çalışmalarda da membranöz kokleada mitokondrial mutasyonların oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir.⁷⁴

Kokleanın normal fonksiyonu 100 gene dayanır.² Presbiakuzinin genetik kökeninin araştırılması için hayvan modelleri özellikle sıçanlar üzerinde araştırma yapılmaktadır. Yaşa bağlı işitme kaybının farelerde güçlü bir genetik temeli olduğu gösterilmiştir.² Farenin 10. kromozomu üzerinde bulunan alel alfa-1, gap junction proteinini üretir.² Bu proteinde intersellüler bağlantılar için önemlidir. Bu gen B6 kodu olarak adlandırılmaktadır ve bu gendeki mutasyonlar presbiakuziye benzer zamanla ilerleyen S/N işitme kaybına neden olur.² Ah1, Ah1 2, Ah1 3 genleri spesifik kollejenleri kodlayan genlerdir ve farelerin bu genlerden bulundurması zamanla S/N işitme kaybına bağlı olduğu gösterilmiştir.^{1,2} Presbiakuzili fare modellerinde bu Ah1 genlerinin ekspresyonu görülmüştür.² Bunun yanı sıra bir Yahudi ailesi araştırılmış ve 5. kromozom üzerindeki POU 4F3 geninin defektif olduğu gözlenmiştir. Bu genin kokleanın tüy hücrelerinde eksprese edildiği görülmüştür.²

Bütün bu bilgilerin ışığında presbiakuzide patolojinin lokalizasyonunun uzun yıllardır tartışıldığı ve araştırıldığı anlaşılmıştır. Çünkü fizyolojik gelişmelerin yanı sıra epidemiyoloji, moleküler biyoloji ve genetikteki gelişmelerde presbiakuzinin çok yönlü araştırılmasına fırsat sağlanmış ve presbiakuzinin çok yönlü bir kronik hastalık, patolojisinin kompleks olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada

- Yaş ile SSO, SRT ve KAO arasında anlamlı bir ilişki olduğu yaş ilerledikçe SRT'nın, SSO'nun arttığı ve KAO'nun azaldığı saptandı.
- Kırk presbiakuzili olgunun çoğundan yüksek frekanslarda daha büyük oranda olmak üzere emisyon alınmadığı izlendi. Bundan yola çıkarak DTH disfonksiyonunun varlığı yani, koklear hasarın varlığı tespit edildi.
- Çalışmamızda bulunan kırk olgunun ABR'de elde edilen dalgalarının latanslarında uzamalar fark edilse de bunların koklear kayıpla korele olduğu sadece diğer literatürdeki araştırmalara benzer şekilde 0.2 msn'lik bir uzama olduğu patolojik değişiklikler olmadığı tespit edildi. I-III, I-V, III-V intermik latans düzeylerinin normal olmasından da I., III., V. dalga latanslarındaki

uzamanın koklear kaybın yansımaya bağlı olduğu, beyin sapında bulunan işitsel yollarda patoloji olmadığını düşündürdü.

- Kadınlar ile erkeklerin SSO'ları, odyogram tipleri, SRT, KAO'ları, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- KAO ve SRT'nin işitme kaybından doğrudan etkilenebileceği saptandı.
- Kronik hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında, saf ses odyometri, konuşma odyometrisi, DOAE, ABR verileri açısından bir farklılık saptanmadı. Tinnitus semptomunun olması ile yüksek frekanslı tutan işitme kaybı arasında bir ilişki tespit edilemedi.

Zaman ilerledikçe presbiakuzili hastalar artan sıklıkta otologlara başvuracaktır. Oluşacak işitme kaybının, bireyin yaşam kalitesini ve sosyal yaşamını etkilemeden tanı alması ve hatta engellenmesi gelecek için en büyük hedeftir. Bu hedefe ulaşabilmek için, presbiakuzinin patolojik lokalizasyonunun bilinip ona göre farmakolojik tedavinin ve işitme cihazlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Presbiakuzide, Saf Ses Ve Konuşma Odyometrisi, Otoakustik Emisyon, Beyin Sapı Odyometrik İncelemelerini Kullanarak Patolojinin Lokalizasyonunun Değerlendirilmesi

Presbiakuzi, yaşlılarda bireyin iletişim aktivitesini azaltan, toplumdaki aktif birey olma yükümlülüğünü kısıtlayan, yaşlı popülasyonun en önemli hastalıklarından biridir. Presbiakuzinin patolojik temeli kısmen anlaşılabilmiştir. Bu çalışmanın amacı; presbiakuzili hastalarda patolojinin lokalizasyonunu, periferik ve santral işitsel yollardaki değişiklikleri saf ses ve konuşma odyometrisi, Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (Distortion Product Otoacoustic Emission=DPOAE), İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR) gibi odyolojik farklı metodlar kullanarak, değerlendirmek ve belirlemektir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran 40 presbiakuzili hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların işitmeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Odyoloji Ünitesi'nde saf ses ve konuşma odyometrisi, DPOAE ve ABR kayıtları yapılarak değerlendirildi.

Saf Ses Ortalaması (SSO) sağ ve sol kulakta ortalama 44.83 ± 1.78 dB ve 44.68 ± 1.75 dB, sağ ve sol kulakta Konuşmayı Ayırtetme Oranı (KAO) ortalaması $\%78.83 \pm 2.24$ ve $\%78.1 \pm 2.07$ ' idi. Elde ettiğimiz diğer bulgulara göre yaş ile SSO, KAO, Konuşmayı Alma Eşiği (Speech Reception Threshold-SRT) değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.05$). Bunun yanı sıra odyogram tipleri ile yaş karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$). Olguların DPOAE varlığının oranı 1000 Hz'de $\%52$, 2000 Hz'de $\%27.5$, 3000 ve 4000 Hz'de $\%10$, 5000 Hz'de $\%5$ ' idi. DPOAE varlığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki elde edilmedi ($p > 0.05$). Çalışmamızda olguların ABR'de elde edilen dalgalarının latanslarında uzamalar fark edilse de 0.2 msn'lik bir uzama olduğu patolojik değişiklikler olmadığı tespit edildi. I-III, I-V, III-V intermik latans düzeyleri normal saptandı. Kadınlar ile erkeklerin odyogram tipleri, SSO, SRT, KAO'ları, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Olgular tinnitusu olanlar ve olmayan olarak ayrıldığında tinnitusu olanlar ile olmayanlar arasında SSO, KAO, SRT, bütün frekanslarda DPOAE varlığı, I., III., V. dalga latansları, I-III, I-V, III-V, I-V intermik latansları, odyogram tipleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Çalışmamızda olguların SSO ve KAO, SRT değerlerinin kendi arasındaki ilişkilerinin anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Kronik hastalığı (Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon) olanlar ile olmayanlar arasında saf ses odyometri, konuşma odyometrisi, DOAE, ABR parametreleri açısından bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak yaşın artmasıyla saf ses ve konuşma odyometri verilerinin anlamlı düzeyde farklılaştığı ve işitmenin azaldığı saptandı. Hastalarda yüksek frekanslarda daha belirgin olmak üzere emisyon alınmadığı izlendi. Bundan yola çıkarak dış tüy hücre disfonksiyonunun yani koklear hasarın varlığı tespit edildi. I-III, I-V, III-V intermik latans düzeylerinin normal olmasından da I., III., V. dalga latanslarındaki

uzamanın koklear kaybın yansımasına bağlı olduğunu, beyin sapında bulunan işitsel yollarda patoloji olmadığını düşündürmektedir. Presbiakuzinin patolojik lokalizasyonunun belirlenmesi ancak elektrofizyolojik testlerle histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle mümkün olabilmektedir. Patolojik lokalizasyon açıklandıkça farmakolojik tedavinin ve işitme cihazlarının geliştirilmesi daha hızlı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (Distortion Product Otoacoustic Emission=DPOAE), İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR), Konuşma Odyometrisi, Presbiakuzi, Saf Ses Odyometrisi.



SUMMARY

The Evaluation of Pathologic Localization By Using Pure Tone Audiometry, Speech Audiometry, Distortion Product Otoacoustic Emission, and Auditory Brain Stem Response in Presbycusis

Presbycusis is one of the major diseases in elderly which reduces the communicating activity of older adults and limits the duty of individual activity in the society. The pathologic basis of presbycusis is partially understood. The aim of this study is to evaluate the changes of peripheral and central auditory pathways in presbycusis and to localize the pathology by using pure tone audiometry, speech audiometry, Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE), and Auditory Brain Stem Responses (ABR).

In this study, 40 patients with presbycusis, who applied to Ankara University Medical School Department of Otorhinolaryngology, were included. In Ankara University Audiology Unit, pure tone audiometry, speech audiometry, DPOAE, ABR were recorded to evaluate the hearing loss.

Mean value of the Pure Tone Average (PTA) was 44.83 ± 1.78 dB and 44.68 ± 1.75 dB in right and left ear, mean value of speech discrimination ratio (SDR) was $78.83 \pm 2.24\%$ and $78.1 \pm 2.07\%$ in right and left ear. According to our findings, there was a significant relation between the age and the PTA, SDR, Speech Reception Threshold (SRT) ($p < 0.05$). Also there was no significant relation between the audiogram types and age ($p > 0.05$). The ratio of DPOAE presence at 1000 Hz was 52%, at 2000 Hz was 27.5%, at 3000 and 4000 Hz was 10%, at 5000 Hz was 5%. There was no significant relation between DPOAE existence and age ($p > 0.05$). In our cases even if ABR wave latencies became 0.2 ms longer, a pathologic change was not seen. I-III, I-V, III-V interpeak latencies were all in normal limits. When we compared PTA, SDR, SRT, DPOAE existence and ABR wave latencies of the men and women there was no significant difference ($p > 0.05$). There was no difference between the patients with tinnitus and without tinnitus when they were compared in respect to PTA, SDR, SRT, DPOAE existence and ABR wave latencies ($p > 0.05$). There was a significant relation between PTA and SDR, SRT ($p < 0.05$). There was not any difference between patients who had chronic disease (Diabetes Mellitus and Hypertension) and patients who had no chronic disease in respect to PTA, SDR, SRT, DPOAE existence and ABR wave latencies ($p > 0.05$).

In conclusion, it was found that the pure tone and speech audiometric results changed and hearing loss increased because of aging. DPOAE's absence increased in high frequencies and the presence of outer hair cell dysfunction in other words cochlear damage was seen in elderly. Although ABR wave latencies had become 0.2 ms longer, it was thought that there was no pathology in brain stem auditory pathways because of the normal levels of I-III, I-V, III-V interpeak latencies. The exact pathologic localization can be understood by electrophysiologic tests with histopathologic findings. As the pathologic localization is being explained, it will be easier to develop pharmacologic treatments and hearing aids.

Key Words: Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE), Auditory Brain Stem Responses (ABR), Speech Audiometry, Prebycusis, Pure Tone Audiometry.



KAYNAKLAR

1. Babin RW. Effects of Aging on the Auditory and Vestibular Systems. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. St Louis: Mosby Year Book, 1993: 3020-3030.
2. Jennings CR, Jones NS. Presbycusis. *J Laryngol Otol*. 2001; 115: 171-8.
3. Katz J. *Handbook of Clinical Audiology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
4. Muş N, Özdamar Ö. *İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları*. Ankara, 1996.
5. Hall JW. *Handbook of Otoacoustic Emissions*. Florida: Singular Publishing Group, 1999.
6. Hall JW. *Handbook of Auditory Evoked Responses*. Massachusetts: Allyn and Bacon, 1992.
7. Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993; 102: 1-16.
8. Canalis RF, Lampert PR. *The Ear Comprehensive Otolology*. Philadelphia: LWW Publishers, 2000.
9. Bhatt KA, Liberman MC, Nadol JB. Morphometric analysis of age-related changes in the human basilar membrane. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110: 1147-53.
10. Davis AC, Ostri B, Parving A. Longitudinal study of hearing. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1990; 476: 12-22.
11. Welsh LW, Welsh JJ, Healy MP. Central presbycusis. *Laryngoscope*. 1985; 95: 128-36.
12. Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope*. 2000; 110: 727-38.
13. Mazelova M, Mazelova J, Popelar J, Syka J. Auditory function in presbycusis: peripheral vs. central changes. *Exp Gerontol*. 2003; 38: 87-94.
14. Quaranta A, Sallustio V, Scaringi A. Cochlear function and speech recognition in the elderly. *Audiology*. 2001; 40: 301-7.

15. Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions: normative data and presbycusis. *Audiology*. 1988; 27: 27-35.
16. Bertoli S, Probst R. The role of transient-evoked otoacoustic emission testing in the evaluation of elderly persons. *Ear Hear*. 1997; 18: 286-93.
17. Quaranta N, Debole S, Di Girolamo S. Effect of ageing on otoacoustic emissions and efferent suppression in humans. *Audiology*. 2001; 40: 308-12.
18. Oeken J, Lenk A, Bootz F. Influence of age and presbycusis on DPOAE. *Acta Otolaryngol*. 2000; 120: 396-403.
19. Dorn PA, Piskorski P, Keefe DH, Neely ST, Gorga MP. On the existence of an age threshold frequency interaction in distortion product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*. 1998; 104: 964-71.
20. Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Martin GK. Clinical applications of otoacoustic emissions. *J Speech Hear Res*. 1991; 34: 964-81.
21. Strouse AL, Ochs MT, Hall JW. 3rd Evidence against the influence of aging on distortion-product otoacoustic emissions. *J Am Acad Audiol*. 1996; 7: 339-45.
22. Jerger J, Hall J. Effects of age and sex on auditory brainstem response. *Arch Otolaryngol*. 1980; 106: 387-91.
23. Ottaviani F, Maurizi M, D'Alatri L, Almadori G. Auditory brainstem responses in the aged. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1990; 476: 110-2.
24. Ingham NJ, Thornton SK, Comis SD, Withington DJ. The auditory brainstem response of aged guinea pigs. *Acta Otolaryngol*. 1998; 118: 673-80.
25. Humes LE, Watson BU, Christensen LA, Cokely CG, Halling DC, Lee L. Factors associated with individual differences in clinical measures of speech recognition among the elderly. *J Speech Hear Res*. 1994; 37: 465-74.
26. Snell KB, Frisina DR. Relationships among age-related differences in gap detection and word recognition. *J Acoust Soc Am*. 2000; 107: 1615-26.
27. Bertoli S, Smurzynski J, Probst R. Temporal resolution in young and elderly subjects as measured by mismatch negativity and a psychoacoustic gap detection task. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113: 396-406.
28. Moore BC, Peters RW, Glasberg BR. Detection of temporal gaps in sinusoids by elderly subjects with and without hearing loss. *J Acoust Soc Am*. 1992; 92: 1923-32.

29. Jerger J, Chmiel R, Stach B, Spretnjak M. Gender affects audiometric shape in presbycusis. *J Am Acad Audiol*. 1993; 4: 42-9.
30. Pearson JD, Morrell CH, Gordon-Salant S, Brant LJ, Metter EJ, Klein LL, Fozard JL. *Acoust Soc Am*. 1995; 97: 1196-205.
31. McFadden D, Champlin CA. Comparison of auditory evoked potentials in heterosexual, homosexual, and bisexual males and females. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2000; 1: 89-9.
32. Guimaraes P, Zhu X, Cannon T, Kim S, Frisina RD. Sex differences in distortion product otoacoustic emissions as a function of age in CBA mice. *Hear Res*. 2004; 192: 83-9.
33. Sixt E, Rosenhall U. Presbycusis related to socioeconomic factors and state of health. *Scand Audiol*. 1997; 26: 133-40.
34. Parving A, Elberling C, Balle V, Parbo J, Dejgaard A, Parving HH. Hearing disorders in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Audiology*. 1990; 29: 113-21.
35. Harner SG. Hearing in adult-onset diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981; 89: 322-7.
36. Celik O, Yalcin S, Celebi H, Ozturk A. Hearing loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *Auris Nasus Larynx*. 1996; 23: 127-32.
37. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003; 24: 382-6.
38. Jerger J, Jerger S, Pirozzolo F. Correlational analysis of speech audiometric scores, hearing loss, age, and cognitive abilities in the elderly. *Ear Hear*. 1991; 12: 103-9.
39. Gordon-Salant S. Age-related differences in speech recognition performance as a function of test format and paradigm. *Ear Hear*. 1987; 8: 277-82.
40. Weinstein BE, Ventry IM. Audiologic correlates of hearing handicap in the elderly. *J Speech Hear Res*. 1983; 26: 148-51.
41. Van Rooij JC, Plomp R. Auditive and cognitive factors in speech perception by elderly listeners. II: Multivariate analyses. *J Acoust Soc Am*. 1990; 88: 2611-24.
42. Frisina DR, Frisina RD. Speech recognition in noise and presbycusis: relations to possible neural mechanisms. *Hear Res*. 1997; 106: 95-104.

43. Parham K. Distortion product otoacoustic emissions in the C57BL/6J mouse model of age-related hearing loss. *Hear Res.* 1997; 112: 216-34.
44. Boettcher FA, Mills JH, Swerdloff JL, Holley BL. Auditory evoked potentials in aged gerbils: responses elicited by noises separated by a silent gap. *Hear Res.* 1996; 102: 167-78.
45. McFadden SL, Campo P, Quaranta N, Henderson D. Age-related decline of auditory function in the chinchilla (*Chinchilla laniger*). *Hear Res.* 1997; 111: 114-26.
46. Parham K, Sun XM, Kim DO. Distortion product otoacoustic emissions in the CBA/J mouse model of presbycusis. *Hear Res.* 1999; 134: 29-38.
47. Gratton MA, Schulte BA. Alterations in microvasculature are associated with atrophy of the stria vascularis in quiet-aged gerbils. *Hear Res.* 1995; 82: 44-52.
48. Gratton MA, Schmiedt RA, Schulte BA. Age-related decreases in endocochlear potential are associated with vascular abnormalities in the stria vascularis. *Hear Res.* 1996; 94: 116-124.
49. Ingham NJ, Comis SD, Withington DJ. Hair cell loss in the aged guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol.* 1999; 119: 42-7.
50. Mills DM, Norton SJ, Rubel EW. Vulnerability and adaptation of distortion product otoacoustic emissions to endocochlear potential variation. *J Acoust Soc Am.* 1993; 94: 2108-22.
51. McFadden SL, Ding D, Salvi R. Anatomical, metabolic and genetic aspects of age-related hearing loss in mice. *Audiology.* 2001; 40: 313-321.
52. McFadden SL. Morphology of the cochlear nucleus in CBA/J mice with chronic, severe sensorineural cochlear pathology induced during adulthood. *Hear Res.* 1994; 74: 1-21.
53. Caspary DM, Milbrandt JC, Helfert RH. Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Exp Gerontol.* 1995; 30: 349-60.
54. Caspary DM, Raza A, Lawhorn Armour BA, Pippin J, Arneric SP. Immunocytochemical and neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: implications for neural presbycusis. *J Neurosci.* 1990; 10: 2363-72.

55. Banay-Schwartz M, DeGuzman T, Palkovits M, Lajtha A. Calpain activity in adult and aged human brain regions. *Neurochem Res.* 1994; 19: 563-7.
56. Banay-Schwartz M, Palkovits M, Lajtha A. Heterogeneous distribution of functionally important amino acids in brain areas of adult and aging humans. *Neurochem Res.* 1993; 18: 417-23.
57. Milbrandt JC, Albin RL, Caspary DM. Age-related decrease in GABA receptor binding in the Fischer 344 rat inferior colliculus. *Neurobiol Aging.* 1994; 15: 699-703.
58. Raza A, Milbrandt JC, Arneric SP, Caspary DM. Age-related changes in brainstem auditory neurotransmitters: measures of GABA and acetylcholine function. *Hear Res.* 1994; 77: 221-30.
59. Kazee AM, West NR. Preservation of synapses on principal cells of the central nucleus of the inferior colliculus with aging in the CBA mouse. *Hear Res.* 1999; 133: 98-106.
60. Reuss S, Schaeffer DF, Laages MH, Riemann R. Evidence for increased nitric oxide production in the auditory brain stem of the aged dwarf hamster (*Phodopus sungorus*): an NADPH-diaphorase histochemical study. *Mech Ageing Dev.* 2000; 112: 125-34.
61. Boettcher FA, Mills JH, Norton BL. Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. I. Response amplitudes. *Hear Res.* 1993; 71: 137-45.
62. Boettcher FA, Mills JH, Norton BL, Schmiedt RA. Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. II. Response latencies. *Hear Res.* 1993; 71: 146-56.
63. Boettcher FA, White DR, Mills JH, Schmiedt BN. Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. III. Low-frequency responses and repetition rate effects. *Hear Res.* 1995; 87: 208-19.
64. Backoff PM, Caspary DM. Age-related changes in auditory brainstem responses in Fischer 344 rats: effects of rate and intensity. *Hear Res.* 1994; 73: 163-72.
65. Walton JP, Frisina RD, Meierhans LR. Sensorineural hearing loss alters recovery from short-term adaptation in the C57BL/6 mouse. *Hear Res.* 1995; 88: 19-26.

66. Boettcher FA, Mills JH, Swerdloff JL, Holley BL. Auditory evoked potentials in aged gerbils: responses elicited by noises separated by a silent gap. *Hear Res.* 1996; 102: 167-78.
67. Jalenques I, Burette A, Albuissou E, Romand R. Age-related changes in GFAP-immunoreactive astrocytes in the rat ventral cochlear nucleus. *Hear Res.* 1997; 107: 113-24.
68. Seidman MD, Quirk WS, Shirwany NA. Mechanisms of alterations in the microcirculation of the cochlea. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 884: 226-32.
69. Seidman MD, Ahmad N, Joshi D, Seidman J, Thawani S, Quirk WS. Age-related hearing loss and its association with reactive oxygen species and mitochondrial DNA damage. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004; 552: 16-24.
70. Willott JF, Erway LC, Archer JR, Harrison DE. Genetics of age-related hearing loss in mice. II. Strain differences and effects of caloric restriction on cochlear pathology and evoked response thresholds. *Hear Res.* 1995; 88: 143-55.
71. Fowler CG, Torre P 3rd, Kemnitz JW. Effects of caloric restriction and aging on the auditory function of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): The University of Wisconsin Study. *Hear Res.* 2002; 169: 24-35.
72. Ramsey JJ, Colman RJ, Binkley NC, Christensen JD, Gresl TA, Kemnitz JW, Weindruch R. Dietary restriction and aging in rhesus monkeys: the University of Wisconsin study. *Exp Gerontol.* 2000; 35: 1131-49.
73. Seidman MD, Khan MJ, Tang WX, Quirk WS. Influence of lecithin on mitochondrial DNA and age-related hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 127: 138-44.
74. Fischel-Ghodsian N, Bykhovskaya Y, Taylor K, Kahen T, Cantor R, Ehrenman K, Smith R, Keithley E. Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations. *Hear Res.* 1997; 110: 147-54.