



Kapadokya Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü

Odyoloji Anabilim Dalı

AKROMEGALİ HASTALARINDA İŞİTSEL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aylin HOCAOĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Nevşehir, 2023

AKROMEGALİ HASTALARINDA İŞİTSEL FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Aylin HOCAOĞLU

Kapadokya Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü
Odyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Nevşehir, 2023

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tez hazırlık aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Murat DOĞAN'a

Tez sürecimde desteklerinden dolayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK'e,

Çalışmamın Odyoloji Kliniği'nde yürütülmesine katkı sağlayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz BASUT'a,

Bu süreçte yanımda olan Odyoloji kliniği çalışanlarına,

Bu günlere gelmemi sağlayan hayatımdaki maddi ve manevi en büyük destekçim canım annem ve rahmetli babama,

Hayatımın en önemli dönüm noktalarından biri olan, her konuda beni destekleyen kıymetli eşim Uzm. Dr. Erhan HOCAOĞLU'na,

Varlığıyla hayatımıza renk katan, evimizi şenlendiren biricik kızım Asel HOCAOĞLU'na,

Tez sürecimde takip edilen hastaların çalışmaya yönlendirilmesini sağlayan ve çalışmama katılım sağlayan herkese teşekkürlerimi sunarım...

Aylin HOCAOĞLU

ÖZET

HOCAOĞLU, Aylin. *Akromegali Hastalarında İşitsel Fonksiyonların Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir, 2023.

Giriş ve Amaç: Akromegali ilişkili yumuşak doku genişlemesi ve kemik hipertrofinin kulak problemlerine neden olabileceği düşünülebilir, ancak bu durum yeterince doğrulanmamıştır. Literatürde akromegali hastalarında işitme kaybını değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır ve elde edilen sonuçlar heterojendir. Bu çalışmada akromegali hastalarında işitme semptomlarının, iletim tipi ve sensörinöral işitme kayıplarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda akromegali tanısıyla takip edilen bireyler hasta grubunu; yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteki sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturmuştur. Katılımcılar semptom sorgulaması sonrasında akustik immitansmetrik inceleme, saf ses odyometrisi, konuşma odyometrisi ve otoakustik emisyon testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 70 akromegali hastası ve 70 sağlıklı birey (toplam 140 katılımcı, 72 kadın, 68 erkek) dahil edildi. Tüm çalışma grubunda ortalama yaş $52,2 \pm 10,6$ idi. Akromegali grubunda her iki kulakta da işitme kaybı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sağ kulak için $p=0,007$, sol kulak için $p=0,001$). Akromegali grubunda %58,6 hastada en az bir kulakta işitme kaybı tespit edildi ($p=0,001$). Bu grupta tüm frekanslarda hava yolu işitme eşikleri daha yüksek bulundu. Herhangi bir kulağında iletim tipi kayıp olan hasta oranı %38,6, sensörinöral kayıp olan hasta oranı %37,1 olarak hesaplandı. İleri yaş ve aktif hastalık süresi işitme kaybını etkileyen faktörler olarak bulundu. Akromegali grubunda konuşmayı ayırt etme yüzdesi daha düşük saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada akromegali hastalığı ile iletim tipi ve sensörinöral tip işitme kaybının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akromegali hastalarının diğer

komplkasyonların taramalarında olduğu gibi işitme kaybı yönünden de rutin odyolojik izlemi uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, sensörinöral, iletim, işitme kaybı, işitsel fonksiyon

ABSTRACT

HOCAOĞLU, Aylin. *Evaluation of Auditory Functions in Patients with Acromegaly*, Master's Thesis, Nevşehir, 2023.

Introduction: It may be thought that soft tissue enlargement and bone hypertrophy associated with acromegaly may cause ear problems, but this has not been sufficiently confirmed. There are few studies in the literature evaluating hearing loss in patients with acromegaly, and the results are heterogeneous. In this study, it was aimed to evaluate the hearing symptoms, conductive type and sensorineural hearing losses in patients with acromegaly.

Materials and Methods: Individuals followed up with a diagnosis of acromegaly in the Endocrinology Department of Uludağ University Hospital formed the patient group. Healthy individuals with similar age and gender characteristics constituted the control group. Participants were evaluated with acoustic immittance examination, pure tone audiometry, speech audiometry and otoacoustic emission test after symptom questioning.

Results: 70 patients with acromegaly and 70 healthy individuals (total 140 participants, 72 females, 68 males) were included in the study. The mean age in the entire study group was 52.2 ± 10.6 years. Hearing loss in both ears was significantly higher in the acromegaly group than in the control group ($p=0.007$ for the right ear, $p=0.001$ for the left ear). Hearing loss was detected in at least one ear in 58.6% of patients in the acromegaly group ($p=0.001$). Air-conduction thresholds were found to be higher at all frequencies in this group. The rate of patients with conductive loss in either ear was 38.6%, and the rate of patients with sensorineural loss was 37.1%. Advanced age and duration of active disease were found to be factors affecting hearing loss. The percentage of speech discrimination was found to be lower in the acromegaly group ($p<0.001$).

Conclusion: In this study, it was shown that acromegaly is associated with conductive and sensorineural hearing loss. Routine audiological follow-up of patients with acromegaly may be appropriate in terms of hearing loss.

Keywords: Acromegaly, sensorineural, conductive, hearing loss, auditory function

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. AKROMEGALİ.....	4
1.1.1. Tanım.....	4
1.1.2. Epidemiyoloji.....	4
1.1.3. Patogenez.....	4
1.1.4. Klinik Bulgular.....	7
1.1.5. Tanı.....	9
1.1.6. Tedavi ve Takip.....	9
1.2. İŞİTME SİSTEMİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	11
1.2.1. İşitme Sistemi Anatomisi.....	11

1.2.2. İşitme Sistemi Fizyolojisi.....	15
1.3. İŞİTME FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
1.3.1. İmmitansmetrik Değerlendirme.....	17
1.3.2. Saf Ses Odyometri ve Konuşma Odyometrisi.....	20
1.3.3. Otoakustik Emisyon (OAE).....	23
1.3.4. İşitsel Beyin Sapı Cevabı (Auditory Brainstem Response, ABR).....	24
1.4. İŞİTME KAYIPLARI.....	25
1.4.1. İşitme Kaybı Tipleri ve Nedenleri.....	25
1.4.2. İşitme Kaybı Dereceleri.....	26
1.4.3. İşitme Kaybının Konfigürasyonu.....	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
2.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ VE HİPOTEZİ.....	28
2.2. HASTA VE KONTROL GRUBU.....	28
2.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	29
2.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	29
2.3. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	30
2.3.1. İmmitansmetrik Değerlendirme.....	30
2.3.2. Otoakustik Emisyon.....	30
2.3.3. Saf Ses Odyometri.....	31
2.3.4. Konuşma Odyometrisi.....	31
2.4. ÇALIŞMANIN ETİK BOYUTU.....	31
2.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	32
3. BULGULAR.....	33

3.1. BİREYLERİN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	33
3.2. BİREYLERİN ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI.....	37
3.2.1 Akustik İmmitansmetrik İnceleme Bulguları.....	37
3.2.2. Saf Ses Odyometrisi Bulguları.....	40
3.2.3. Konuşma Odyometrisi Bulguları.....	50
3.2.4. Otoakustik Emisyon Bulguları.....	51
4. TARTIŞMA.....	53
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKÇA.....	65
EK 1. ORIJİNALLİK RAPORU.....	73
EK 2. ETİK KURUL İZİNİ.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	75

KISALTMALAR DİZİNİ

ABR: İşitsel Beyin Sapı Cevabı (Auditory Brainstem Response)

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ANSI: Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü

ASHA: Amerikan Konuşma, Dil ve İşitme Birliği (American Speech-Language-Hearing Association)

ASR: Akustik Stapedial Refleks

dB: Desibel

DKY: Dış Kulak Yolu

DPOAE: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar

ECV: Kulak Kanalı Hacmi

EOM: Efüzyonlu Otitis Media

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

GH: Büyüme Hormonu

GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

HYİE: Hava Yolu İşitme Eşiği

Hz: Hertz

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

İTİK: İletim Tip İşitme Kaybı

KYİE: Kemik Yolu İşitme Eşiği

LH: Luteinizan Hormon

MCL: En Rahat Duyma Seviyesi

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

MR: Manyetik Rezonans

MSOC: Medial Superior Olivar Kompleks

OAE: Otoakustik Emisyon

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OKB: Orta Kulak Basıncı

SD: Konuşmayı Ayırt Etme (Speech Discrimination)

SNİK: Sensörinöral Tıp İşitme Kaybı

SPL: Ses Basınç Seviyesi (Sound Pressure Level)

SRT: Konuşmayı Alma Eşiği (Speech Recognition Threshold)

SSO: Saf Ses Ortalaması

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TEOAE: Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (Transient Evoked Otoakustik Emisyon)

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

UCL: Tedirgin Edici Ses Yüksekliği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Büyüme Hormonu Salgısını Etkileyen Faktörler	7
Tablo 2. Konuşmayı Tanıma Yüzdelerine Göre İletişim Özellikleri.....	23
Tablo 3. İşitme Kaybının Derecelendirilmesi	27
Tablo 4. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.....	33
Tablo 5. Akromegali Grubu Klinik Özellikleri	35
Tablo 6. Akromegali Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Parametreleri	35
Tablo 7. Otolojik Semptomların Karşılaştırmalı Değerlendirmesi	37
Tablo 8. Timpanometrik Değerlendirme Bulgularının Akromegali ve Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması	39
Tablo 9. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Akustik Refleks Değerlendirmesi Karşılaştırmaları	40
Tablo 10. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Saf Ses Ortalamalarının Karşılaştırılması (dB)	40
Tablo 11. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Hava Yolu İşitme Eşiklerinin Karşılaştırılması (dB)	41
Tablo 12. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Kemik Yolu İşitme Eşiklerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 13. Akromegali ve Kontrol Gruplarında İşitme Kayıplarının Derecelendirilmesi ve Tiplendirilmesi	44
Tablo 14. Akromegali Hastalarında Yaşın İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi	47
Tablo 15. Akromegali Grubunda Cinsiyetin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi	47
Tablo 16. Büyüme Hormonu Düzeyinin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 17. Büyüme Hormonu Düzeyinin Normal veya Yüksek Olmasının İşitme Kaybına Etkisinin Karşılaştırılması	48
Tablo 18. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyinin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi.....	49

Tablo 19. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyinin Normal veya Yüksek Olmasının İşitme Kaybına Etkisinin Karşılaştırılması	49
Tablo 20. Aktif Akromegali Hastalık Süresinin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi	50
Tablo 21. Radyoterapi Alma Durumunun İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi	50
Tablo 22. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Konuşmayı Alma Eşiği (SRT), Konuşmayı Ayırt Etme Skoru (SD), En Rahat Dinleme Seviyesi (MCL) ve Tedirgin Edici Ses Yüksekliği (UCL) Parametrelerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 23. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (TEOAE) Açısından Akromegali ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipofizin Anatomik Yerleşimi	5
Şekil 2. Büyüme Hormonu Salgılayan Hipofizer Makroadenom MR görüntüsü..	8
Şekil 3. Koronal Kesitten Kulağın Bölümleri	11
Şekil 4. Akustik Refleks Arkı	20
Şekil 5. Akromegali ve Kontrol Grubunda Frekanslara Göre Hava Yolu İşitme Eşiklerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması (Sağ Kulak).....	42
Şekil 6. Akromegali ve Kontrol Grubunda Frekanslara Göre Hava Yolu İşitme Eşiklerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması (Sol Kulak).....	42
Şekil 7. Akromegali ve Kontrol Gruplarında İşitme Kayıplarının Tiplere Göre Dağılımı (Sağ Kulak)	45
Şekil 8. Akromegali ve Kontrol Gruplarında İşitme Kayıplarının Tiplere Göre Dağılımı (Sol Kulak)	46

GİRİŞ

Akromegali, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) aşırı üretimine yol açan, büyüme hormonunun (GH) düzensiz aşırı salgılanması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Vakaların %95'inden fazlasında sebep GH üreten benign hipofiz adenomudur. Nadir görülen bir endokrinolojik bozukluk olan akromegalinin prevalansı yüz binde 5,9 olarak bildirilmiştir. Yavaş seyirli bir hastalık olup ortanca tanı yaşı 40-47 arasında değişmektedir (Ogedegbe ve ark., 2022). Akromegali ile uyumlu klinik bulguları olan hastalarda biyokimyasal değerlendirme sonrasında tanı konulmaktadır. Bunun için ilk basamakta serum IGF-1 düzeyi ölçülür. Tanıyı doğrulamada standart yöntem oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında GH değerlerinin ölçülmesidir. Biyokimyasal değerlendirme sonrasında manyetik rezonans (MR) ile hipofiz görüntülemesi yapılarak adenomun boyutu, lokalizasyonu ve invazyon durumu tespit edilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; TEMD, 2022). Tedavisinde adenomun cerrahi olarak çıkarılması çoğunlukla tercih edilen ilk basamak yaklaşımdır. Gerekli durumlarda medikal tedavi (oktreotid, lanreotid, pasireotid, kabergolin, pegvisomant) ve radyoterapi başvuru olan diğer terapötik yaklaşımlardır (Brunetti ve ark., 2022).

Akromegali vücutta birçok organı etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. GH hipersekresyonu IGF-1'in gereğinden fazla üretimine yol açar ve bu da somatik aşırı büyüme, çoklu komorbiditeler ve artan mortalite ile karakterize bir tablo ortaya çıkarır. Akral büyüme, yüzde kabalaşma, hiperhidrozis, yumuşak doku şişliği, artralji, uyku apnesi, karpal tünel sendromu sık görülen bulgulardan bazılarıdır. Ayrıca lokal tümör etkisine bağlı baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipopituitarizm ortaya çıkabilir (Vilar ve ark., 2017). Oro-fasial değişiklik olarak; makroglossi, paranasal sinüs hipertrofisi, frontal kemiklerin kalınlaşması, çıkıntılı glabella, dental diastema ve maloklüzyon, mandibular aşırı büyüme ve prognatizm, burun ve kulaklarda genişleme, dudaklarda kalınlaşma ve cilt kırışıklıkları görülebilir (De Stefani ve ark., 2022; Vilar ve ark., 2017).

Akromegali ilişkili yumuşak doku genişlemesi ve kemik hipertrofinin kulak problemlerine neden olabileceği düşünülebilir, ancak bu durum yeterince doğrulanmamıştır. Literatürde akromegali hastalarında işitme kaybını değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır ve sonuçlar çelişkilidir (Teixeira ve ark., 2018). Graham ve Brackmann'ın yayınladığı (1978) üç hastalık vaka serisinde, orta kulak cerrahisi sırasında mastoid kortikal kemik ve posterior duvarda hipertrofi gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu alanda şimdiye kadar en geniş hasta popülasyonu ile yapılmış çalışma olan Doig ve Gatehouse'un çalışmasında (1984), 56 akromegali hastasına odyometrik değerlendirme yapılmış; akromegali ve kontrol grubu arasında hava-kemik boşluğu yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada 30 akromegali hastası iletim tipi işitme kaybı (İTİK) yönünden değerlendirilmiştir (Babic ve ark.). Hastalarda otomikroskopi, diyapozon testleri, odyometri, timpanometri, stapes refleksi ve otoakustik emisyon ile değerlendirme yapılmış; 7 hastada (%23) orta kulak havalanma problemi saptanmıştır (timpanogramda en azından bir kulakta tip B veya tip C). Sağlıklı kontrol grubunda ise orta kulak havalanma problemi saptanan birey olmamıştır. 2012 yılında ülkemizde yapılan 44 akromegali hastasını kapsayan bir çalışmada hastalar saf ses odyometre, konuşma odyometrisi, timpanometre, otoakustik emisyon, temporal kemik bilgisayarlı tomografisi ve kulak MR ile değerlendirilmiştir (Aydın ve ark.). Hastaların %9'unda iletim tipi, %30'unda sensörinöral, %18'inde mikst tip işitme kaybı tespit edilmiş, yapısal olarak ise %20 hastada mastoid skleroz gözlenmiştir. Carvalho ve arkadaşlarının çalışması (2012), akromegali hastalarında işitsel uyarılmış beyin sapı yanıtlarını (ABR) değerlendirmiştir. İncelenen 34 hastanın 12'sinde (%35,3) sensörinöral işitme kaybı (SNİK) (çoğunlukla yüksek frekanslarda) saptanmıştır.

Akromegali hastalarında işitsel fonksiyonları değerlendiren şu ana kadar yapılmış sınırlı sayıda çalışmada tutarlı sonuçlar elde edilememiş ve heterojen bulgulara rastlanmıştır. Bu alanda daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada akromegali hastalarında işitme

semptomlarının, iletim tipi ve sensörinöral işitme kayıplarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. AKROMEGALİ

1.1.1. Tanım

Akromegali sıklıkla hipofiz bezindeki bir adenoma bağlı aşırı GH üretimi sonucunda ortaya çıkan, somatik şekil bozukluğuna ve sistemik etkilere neden olan bir hastalıktır. “Uçların büyümesi” anlamına gelen akromegali ilk defa 1886 yılında Pierre Marie tarafından tanımlanmıştır. GH fazlalığı çocuklarda epifizyal füzyondan önce ortaya çıktığında jijantizm (devlik) denilen kontrolsüz boyuna uzamaya neden olur. Epifiz plakları kapandıktan sonra fazla salgılandığında ise vücutta özellikle uç kısımlarda kemik ve kıkırdaklarda kontrolsüz büyümeye neden olur ve akromegali tablosu ortaya çıkar (Ben-Shlomo ve ark., 2008).

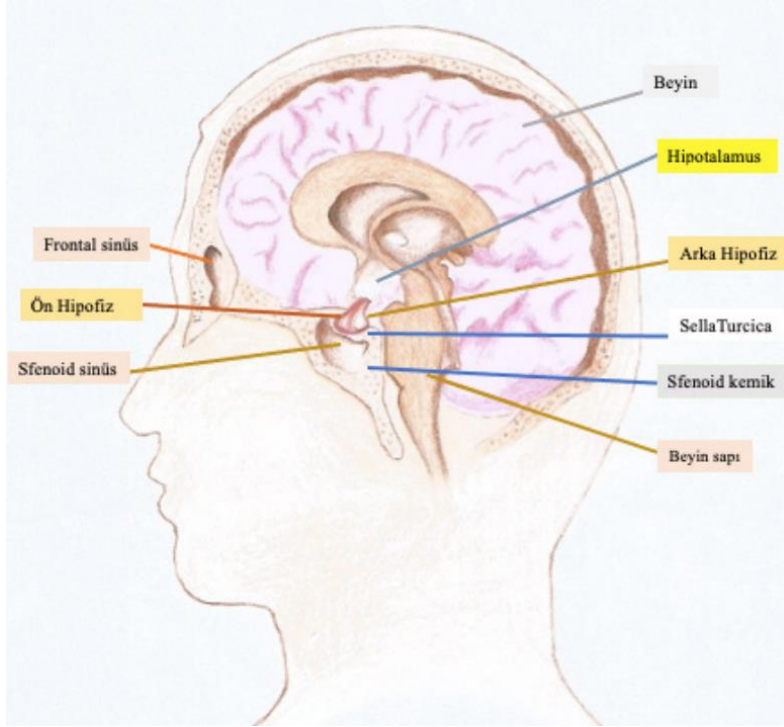
1.1.2. Epidemiyoloji

Akromegali nadir görülen bir hastalık olup prevalansı milyonda 28-137, yıllık insidansı ise 2-11 olgu olarak bildirilmektedir. Her iki cinsiyette insidans birbirine yakındır (erkeklerde milyonda 2-10, kadınlarda milyonda 3-12). Hipofiz tümörlerinin %10-15 kadarını oluşturur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ortalama tanı yaşı 40-47 arası değişmektedir. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık 4 yaş erken ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular yavaş seyirli olup semptomların başlaması ile tanı arası geçen süre ortalama 4,5-5 yıldır ve bu süre 15 yıla kadar uzayabilmektedir (Lavrentaki ve ark., 2017; TEMD, 2022).

1.1.3. Patogenez

Hipofiz bezi (pituitary gland) vücuttaki birçok hormonun salgısının düzenlenmesinde görev alan yaşamsal öneme sahip bir endokrin bezdir. Sfenoid

kemiğin *sella turcica* olarak isimlendirilen anatomik oluşumunun içerisinde yer alır (Şekil 1; Elbüken, 2021). Salgılarının neredeyse tamamı hipotalamustan kaynaklanan hormonlar veya sinirsel iletimler tarafından kontrol edilir. Pitüiter bezin ön lob (adenohipofiz), orta lob ve arka lob (nörohipofiz) olmak üzere üç kısmı vardır. Ön hipofizden prolaktin, GH (somatotropik hormon), tiroid uyarıcı hormon (TSH), luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanır. Akromegali %98 hastada ön hipofizdeki somatotrop hücrelerden gelişen bir adenomdan aşırı GH salınması nedeniyle oluşmaktadır (Elbüken, 2021; Gadelha ve ark., 2019). Hipotalamustan salgılanan ve GH salgısının kontrolünde görevli “büyüme hormonu salgılatıcı hormon”un (GHRH) aşırı sekresyonu da nadir akromegali sebeplerindedir. Çok nadir olarak tümörlerden ektopik GH sekresyonu da akromegaliye neden olabilir (Biswal ve ark., 2008).



Şekil 1. Hipofizin Anatomik Yerleşimi

Hipofiz bezindeki adenomlar boyutlarına göre mikroadenom (<1 cm) ve makroadenom (>1 cm) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Akromegaliye neden olan somatotrop adenomların tanı anında yaklaşık %75'i makroadenom şeklindedir.

Yavaş klinik seyir ve hastalığın geç teşhis edilmesinin bu duruma katkısının olduğu düşünülmektedir (Lavrentaki ve ark., 2017; Klimko ve ark., 2020).

Ön hipofizdeki bulunan hücrelerin %30-40 kadarını oluşturan somatotrop hücrelerin akromegalideki klonal genişlemesinin nedeninin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Tümör oluşumunu başlatmak için aktive edilmiş bir onkogen gerekli olabilir ve tümör büyümesinin desteklenmesi GHRH ve diğer büyüme faktörlerinin stimülasyonunu gerektirebilir. Akromegalide multipl endokrin neoplazi (MEN) -1, McCune Albright Sendromu gibi genetik hastalıklarla nadiren birliktelik görülebilir. Akromegali hastalarının %25 kadarında GH ile birlikte prolaktin salgısında da artış izlenmektedir (Melmed, 2020).

Somatotropik hormon olarak da bilinen GH, 191 amino asit uzunluğunda tek zincirli küçük bir protein molekülüdür. Hücre boyutları ve mitozu artırarak vücutta büyüme kabiliyetine sahip hemen hemen tüm dokularda büyümeye neden olur. Kemik büyümesini sağlayan kondrositler ve osteojenik hücrelerin çoğalma hızını ve protein depolanmasını artırır. Bu genel etkisinin dışında çeşitli metabolik etkileri de mevcuttur. Protein sentezini artırması, hücrelerin glukoz kullanımını azaltması, yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesini artırması bu etkilerden bazılarıdır. GH salgılanması sabit bir hızda olmayıp gün içinde artan ve azalan dalgalar şeklindedir. Çok sayıda faktör bu pulsatil salınımı etkileyebilmektedir. Özellikle açlık, hipoglisemi ve uyku durumlarında GH sekresyonu uyarılmaktadır (Hall, 2013; Melmed ve ark., 2009). Tablo 1'de GH sekresyonunu etkileyen faktörler özetlenmiştir (Hall, 2013).

Tablo 1. Büyüme Hormonu Salgısını Etkileyen Faktörler

Uyarıcı Faktörler	Baskılayıcı Faktörler
Hipoglisemi	Hiperlisemi
Plazmada serbest yağ asitlerinin azalması	Plazmada serbest yağ asitlerinin artışı
Amino asit düzeyinin artışı (arjinin)	Yaşlanma
Açlık, protein eksikliği	Şişmanlık
Travma, stres	Somatostatin
Egzersiz	Ekzojen büyüme hormonu
Östrojen, testosteron	İnsülin benzeri büyüme faktörleri (somatomedinler)
Derin uyku	
GHRH	
Ghrelin	

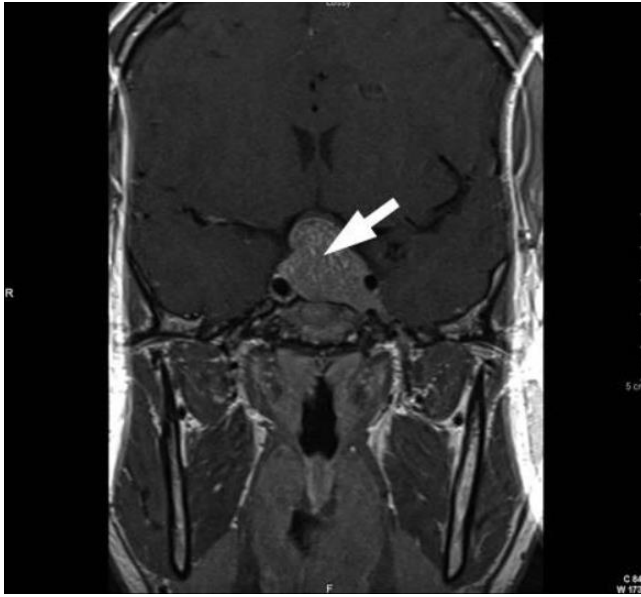
GHRH: büyüme hormonu serbestleştirici hormon

Kemik ve diğer periferik dokulardaki büyüme etkilerinin büyük kısmının GH'un doğrudan etkisinden çok somatomedinler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Somatomedinlerin büyüme üzerindeki etkilerinin çoğu insülinin etkilerine benzediğinden insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) olarak da isimlendirilirler. İçlerinde en önemlisi olan somatomedin C (IGF-1) akromegali patogeneğinde kritiktir. IGF-1 GH'un etkisi ile esas olarak karaciğerden salgılanmaktadır. Plazma proteinlerine zayıf bağlanan GH'un yarı ömrü 20 dakikadan kısa iken, IGF-1'in yarı ömrü yaklaşık 20 saattir (Ershadinia ve ark., 2022; Le Roith ve ark., 2001; Hall, 2013).

1.1.4. Klinik Bulgular

Akromegalideki klinik bulgular GH ve IGF-1 hipersekresyonunun neden olduğu metabolik etkiler veya hipofizdeki adenomun basısına bağlı ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda belirti ve komplikasyonların birçoğunun hastalık

aktivitesi ve süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ben-Shlomo ve ark., 2008). En sık gözlenen bulgulardan biri vücudun uç bölgelerinin büyümesi anlamına gelen akral büyümedir. Buna bağlı olarak ayakkabı numarasında artış, yüzüklerin parmağa sığmaması gibi belirtiler oluşabilir. Yüz görünümünde kabalaşma, baş ağrısı, terleme artışı (hiperhidrozis), horlama, ciltte kalınlaşma, karpal tünel sendromu, eklem ağrısı ve artropati sık görülen diğer belirti ve bulgulardandır. Oro-fasial değişikliklerden; makroglossi (dilde büyüme), paranazal sinüs hipertrofisi, frontal kemiklerin kalınlaşması, çıkıntılı glabella, diş aralarının açılarak seyrekleşmesi ve maloklüzyon, mandibular aşırı büyüme ve prognatizm, burun ve kulaklarda genişleme, dudaklarda kalınlaşma ve cilt kırışıklıkları görülebilir (De Stefani ve ark., 2022; Vilar ve ark., 2017). Hipofiz adenomu çok büyüdüğünde lokal bası etkisiyle görme alanında daralmaya, kranial sinir defektlerine ve hipofizer yetmezliğe sebep olabilir. Şekil 2’de GH salgılayan hipofiz makroadenomunun kavernoöz sinüslere yayılması ve optik kiazmanın elevasyonu görülmektedir (Melmed ve ark., 2009).



Şekil 2. Büyüme Hormonu Salgılayan Hipofizer Makroadenom MR görüntüsü

Akromegalide kardiyovasküler komplikasyonlar, solunum sistemi hastalıkları ve kanser riskindeki yükseliş nedeniyle mortalitede 2-4 kat artış bildirilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomyopati, hipertansiyon ve kalp

yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlar daha sık görölmektedir. Volüm artışı ve damar yapısındaki değişiklikler hipertansiyona neden olmaktadır. Büyüme hormonunun glukozun hücre içine girişini engellemesi bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus gelişimine neden olabilir. Bu hastalarda görülen hipertansiyon ve diabetes mellitus iskemik kalp hastalığı gelişimi yönünden bir risk oluşturur. Uyku apne sendromu, nodüler guatr, kolorektal polipler ve kolon kanserleri, nöropsikiyatrik bozukluklar akromegalinin yol açabildiği diğer bozukluklardandır (TEMD, 2022; Gadelha ve ark., 2019).

1.1.5. Tanı

Hastalığın tanısı klinik ve laboratuvar değerlendirme sonrasında konulur. GH salınımı pulsatil olduğundan random GH ölçümünün tanı değeri düşüktür, ancak $<0,4$ mcg/L bulunması ve beraberinde IGF-1 düzeyinin normal saptanması akromegali tanısını dışlar (Chanson ve ark., 2008). Tanı koymak için IGF-1 ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 yüksek saptanan hastalarda 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Bu test esnasında hastaya 75 gram glukoz verilmeden hemen önce ve 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz ve GH ölçümü yapılır (TEMD, 2022). Test süresince ölçülen en düşük GH değerinin 1 mcg/L'nin üzerinde saptanması durumunda akromegali tanısı doğrulanır. Akromegali tanısı konulduktan sonra hipofizer manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılarak lezyonun boyutu, lokalizasyonu ve çevre dokulara etkisi değerlendirilir (Ershadinia ve ark., 2022; Chanson ve ark., 2008).

1.1.6. Tedavi ve Takip

Akromegali hastaları yeterli tedavi edilip hastalık kontrolü sağlandığında mortalite normal sağlıklı popölasyonla benzer düzeye inmektedir (Gadelha ve ark., 2018). Akromegali tedavisinde ilk tercih adenomun cerrahi ile çıkarılmasıdır. Çoğunlukla transsfenoidal yolla cerrahi uygulanır. Lezyonun boyutu, invazyon durumu ve cerrahın tecrübesi operasyonun başarısını etkileyen faktörlerdendir

(Melmed ve ark., 2009). Mikroadenomlu hastaların %80-85'inde, makroadenomlu hastaların ise %50-65'inde cerrahi sonrası biyokimyasal kür sağlanabilmektedir. Postoperatif dönemde serum IGF-1 düzeylerinin stabilleşmesi ise 12 ay sürebilir (TEMD, 2022).

Medikal tedavi cerrahi sonrası GH ve IGF-1 düzeyleri yüksek seyreden hastalarda veya nadiren ilk basamakta tercih edilebilir. Medikal tedavide en sık tercih edilen ajanlar somatostatin analoglarıdır (oktreotid, lanreotid, pasireotid). Ülkemizde bulunan uzun etkili somatostatin analogları oktreotid LAR ve lanreotid autogel'dir. Çoğu hasta için önerilen başlangıç tedavi dozu oktreotid LAR için 20 mg, lanreotid autogel için ise 90 mg'dır. Olası yan etkiler karın ağrısı, şişkinlik, diare, enjeksiyon bölgesinde ağrı, cilt irritasyonu ve safra taşıdır. Tedavi etkinliği bir sonraki enjeksiyondan hemen önce ölçülen GH ve IGF-1 değerleri ile 3-6 ayda bir değerlendirilir. Diğer bir medikal tedavi seçeneği olan pegvisomant subkutan yolla uygulanan GH reseptör antagonistidir. Bir dopamin agonisti olan kabergolin ise özellikle hiperprolaktineminin eşlik ettiği akromegali hastalarında tercih edilmekle birlikte etkinliği düşüktür (TEMD, 2022; Giustina ve ark., 2020).

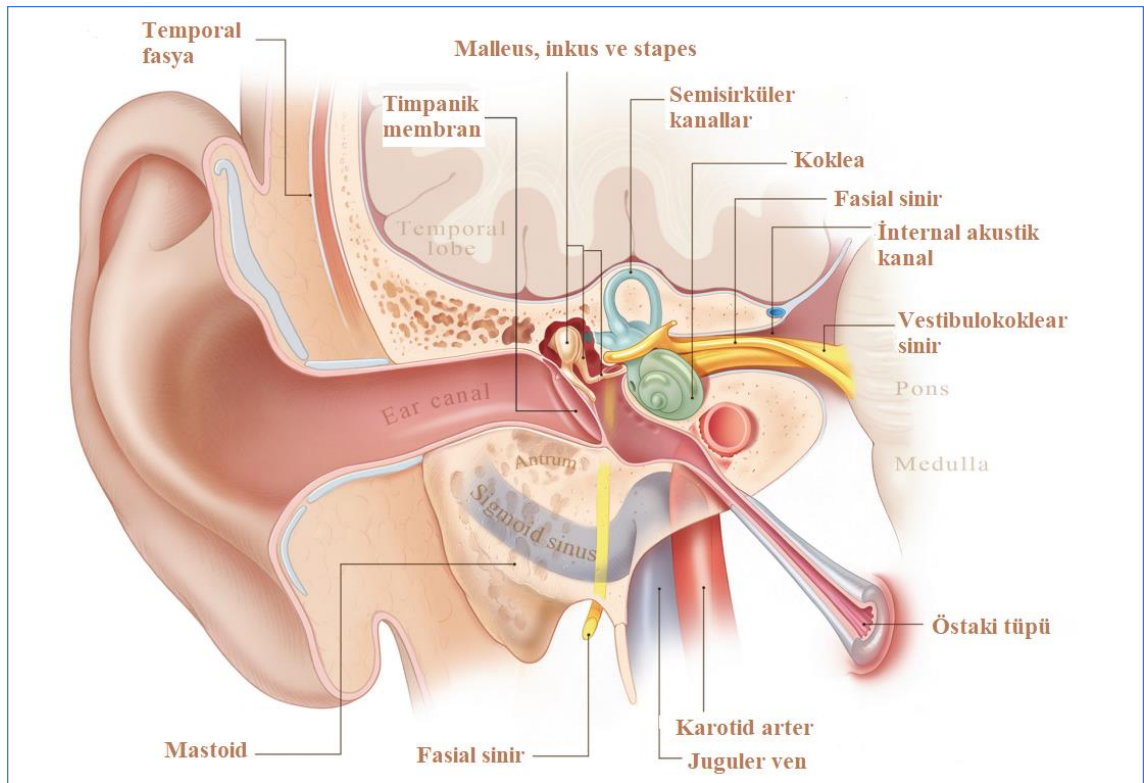
Büyüme hormonu fazlalığı cerrahi sonrası düzelmeyen ve medikal tedaviye rağmen hastalık kontrol altına alınamayan hastalarda radyoterapi uygulanabilir. Konvansiyonel veya stereotaktik radyoterapi tercih edilebilir. Radyoterapinin etkisinin ortaya çıkması yıllar alabilir. Bu hastaların hipopituitarizm gelişimi yönünden uzun süreli takibi önerilir (Ershadinia ve ark., 2022).

Akromegali tanılı tüm hastaların kardiyovasküler hastalıklar, tiroid nodülü, kolorektal kanserler, diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoartrit ve uyku apnesi yönünden rutin izlemi önerilir (TEMD, 2022).

1.2. İŞİTME SİSTEMİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

1.2.1. İşitme Sistemi Anatomisi

İşitme sistemi, periferik ve santral işitme sistemi olarak iki kısımda incelenir. Periferik işitme sistemi dış kulak, orta kulak ve iç kulaktan meydana gelir. Santral işitme sistemi koklear sinir, koklear nükleus, süperior olivar kompleks, lateral lemnisküs, medial genikulat cisim ve işitme korteksinden oluşur. Temporal kemik içerisinde yer alan kulak işitme ve denge sisteminin periferik organıdır (Çakır, 2021). Şekil 3'te koronal kesitte kulağın bölümleri gösterilmiştir (Jackler ve ark., 2014).



Şekil 3. Koronal Kesitten Kulağın Bölümleri

Dış kulak yapılarını kulak kepçesi (Pinna, Auricula) ve dış kulak yolu (DKY, *External Auditory Meatus*) oluşturur. Elastik kıkırdak yapısında olan kulak kepçesi

ses dalgalarını toplar ve DKY'a iletilmesini sağlar. Kulak kepçesinin şekli sesin lokalizasyonuna yardımcı olurken yapısal özelliği sayesinde de sesin filtrelenmesi ve yükseltilmesinde rol oynar. Heliks, antiheliks, scaphoid fossa, konka, tragus, antitragus, triangular fossa kulak kepçesinin anatomik bileşenlerini oluşturur (Dallos, 1973; Seikel, 2010).

Dış kulak yolu lateral 1/3'lük kısmı kıkırdak, medial 2/3'lük kısmı kemik yapıda olan bir kanaldır. Çapı 7 mm olup, uzunluğu konkadan ölçüldüğünde ortalama 25-27 mm kadardır. Kıkırdak kanal (pars cartilaginea) epiteli daha kalın ve hareketli olup seröz ve seromusunöz bezler içerdiğinden serumen/buşon salgılar. Kemik kanalın (pars ossea) içerisinde ise salgı bezleri bulunmaz. DKY iki yerde daralır; ilki kartilaj dokunun bitiminde, ikincisi kemik dokunun başlangıcında istmus adında (DKY'nin en dar kısmı) kulak zarına 5 mm uzaklığındaki bölgededir (Belgin, 2017).

Timpanik membranla kemik labirent arasında yer alan orta kulak sesin iletim ve amplifikasyonunda görevli önemli bir yapıdır. Temporal kemiğin içinde yerleşmiş olan orta kulak boşluğu (cavitas tympanica) üç kemikçik, iki kas ve kemikçiklerin duvarlara tutunmasını sağlayan dört ligaman barındırmaktadır. Üst, alt, dış, iç, ön ve arka olmak üzere altı duvarlı bir yapı olarak düşünülebilir. Arkada antrum mastoideum aracılığıyla cellulae mastoidea, önde östaki borusu aracılığıyla nazofarinks ile bağlantılıdır (Seikel, 2010; Ergun ve ark., 2021). Orta kulak hava boşluğunun hacmi normal işiten bireyler arasında da değişkenlik göstermektedir. Cavitas tympanica 0,5-1,0 cm³ arasında değişen hacme sahiptir (Stepp, 2005).

Kulak zarı (timpanik membran) orta ve dış kulağı birbirinden ayırmaktadır. Ortalama kalınlığı 0,1 mm, uzunluğu 10-11 mm, genişliği 8-9 mm'dir. Kabaca oval şekillidir ve DKY tabanı ile 55 derecelik bir açı oluşturur. Orta tabakası radyal ve

dairesel esnek lifler içerir. Zarın alt ¼'lük gergin kısmı pars tensa olarak isimlendirilir ve sesi emen bölümdür. Üstteki gevşek ve fibröz dokudan fakir alana pars flaccida adı verilir. Zarın orta noktası olan umbo ise orta kulak kemikçiklerinden malleus'un zara yapışması ile oluşur (Luers, 2016; Belgin, 2017).

Orta kulakta yer alan üç kemikçik bir zincir oluşturarak akustik enerjinin timpanik membrandan iç kulağa geçişini sağlar. Bu kemikçiklerin en büyüğü olan malleus en dış kısımda yer almaktadır ve yaklaşık 9 mm uzunluğundadır. Uzun kolu olan manibrium boyunca kulak zarına yapışır. Malleus'un baş kısmı kemikçik zincirin ara elemanı olan inkus'un gövdesiyle birleşir. İnkus'un lenticular process kısmı ise en küçük ve son kemikçik olan stapes'in baş kısmıyla bağlantılıdır. Stapes'in boyun kısmı çatallaşarak üzengi şeklini oluşturur. Stapes'in taban kısmı annular ligaman vasıtasıyla temporal kemik üzerinde yer alan oval pencereye dayanır. Orta kulağın iç duvarında oval pencere (fenestra vestibuli) ve oval pencerenin aşağı-arkasında yuvarlak pencere (fenestra cochlea) yer almaktadır. Ses dalgalarının orta kulak iletim elemanlarından geçip iç kulak sıvılarında bir dalga hareketi oluşturabilmesi için bu iki pencerenin karşıt fazda titreşmeleri önemlidir (Belgin, 2017; Ergun, 2021).

Orta kulakta yer alan iki kastan biri olan M. stapedius 6 mm uzunluğundadır. Orta kulağın arka duvarında bulunan piramidal eminens'den başlar ve stapes'in boyun kısmına tutunur. Stapes'in tabanını orta kulağa doğru çekerek oval pencereden uzaklaştırır ve iç kulağı yüksek şiddetteki seslerden korur. Bu kasın siniri N. facialis'in stapedial dalıdır. 25 mm uzunluğunda bir kas olan M. tensor tympani ise malleus'un manibrium kısmına tutunmaktadır. Kasıldığında kulak zarını içe doğru çeker ve akustik impedansını değiştirir. Trigeminal sinirin mandibuler dalı tarafından inerve edilir (Luers, 2016).

Östaki tüpü (tuba auditiva) orta kulak ile nazofarinks arasında uzanan erişkinde 3,5 cm uzunluğa sahip bir yapıdır. Üst 1/3 kısmı kemik, alt 2/3 kısmı kıkırdak yapıdadır. Kulak zarının her iki yüzünün atmosfer basıncı ile dengelenmesinde ve zarın içe çökmesinin engellenmesinde önemlidir (Smith, 2016).

İç kulak kemik ve membranöz labirentten oluşan, işitme organı (koklea) ve denge organının (vestibüler sistem) bulunduğu bölgedir. Kemik labirent vestibül, semisirküler kanallar ve kemik koklear kanaldan oluşur. Kemik labirentin salyangoza benzeyen kısmı olan koklea kendi üzerinde 2 tam $\frac{3}{4}$ kıvrım yapar. İç duvar olarak görev yapan merkezi dikey aksı modiolus olarak isimlendirilir. Kemik labirentin iç yüzeyindeki yumuşak doku kokleayı üç kanala ayırır: skala vestibüli, skala media ve skala timpani. Skala vestibüli stapesin tabanının dayandığı oval pencereden başlar ve skala timpani ile kokleanın apeksinde helikotrema denilen bölgede birleşir. Skala timpani ise yuvarlak pencere tarafından kapatılır. Skala vestibüli ve skala media'yı birbirinden Reissner membranı ayırırken, skala media ve skala timpani'yi baziler membran ayırır. Skala vestibüli ve skala timpani'nin içini dolduran sıvı perilenf olarak isimlendirilir. Perilenf'in içeriği sodyum yönünden zengindir ve ekstraselüler sıvıya benzer. Perilenf sıvısı aquaductus cochlea aracılığıyla beyin omurilik sıvısıyla bağlantı halindedir. Skala media ise intraselüler sıvıya benzer şekilde potasyumdan zengin içeriğe sahip endolenf denilen bir sıvıyla doludur (Akşit, 2019; Ergun 2021).

Korti organı bazilar membranın skala media yüzünde yer alan, tüy ve destek hücrelerinden oluşan işitsel duyu organıdır. Korti organında iç tarafta modiolus'a yakın kısımda iç tüylü hücreler, dış tarafta stria vaskülarise yakın kısımda dış tüylü hücreler bulunur. Mekanoreseptör görevi gören bu tüylü hücrelerin üst bölümündeki tüycüklere stereocilia denir. Korti organındaki tüy hücreleri tektorial membran ile baziler membran arasında yer almaktadır. Dış tüylü hücreler bazal zarın üzerinde üç dizi halinde bulunurlar. Tip II afferent sinir dendritleri ve efferent

sinirin medial aksonları ile sinaps yaparlar. İç tüylü hücreler ise Tip I afferent işitme sinirinin dendritleri ile sinaps yapar (Akşit, 2019).

Tüy hücreleri ile temasta bulunan aksonların hücre gövdesi kokleanın içinde bulunan spiral ganglionlardır. Bipolar hücre özelliğindeki bu spiral ganglion hücreleri beyin sapında bulunan koklear çekirdeklere uzun sinir lifleri gönderir. Bu liflerin bir araya gelmesiyle oluşan işitme siniri denge siniri ile birlikte ponsa girmektedir. Santral işitme sistemi koklear sinirin sonlandığı beyin sapındaki koklear nukleuslardan başlar. Yine beyin sapında yerleşmiş olan superior olivar kompleks koklear çekirdeklerden gelen bilginin entegrasyonunda önemli olup her iki kulaktan gelen işitsel bilginin ilk karşılaşma yeridir. İşitsel uyarı lateral lemniskus, inferior kollikulus ve medial genikulat cisim gibi santral işitme sistemindeki diğer önemli anatomik yapılar aracılığıyla temporal lobda yerleşmiş olan işitsel kortekse ulaşır (Oliver ve ark., 1995; Probst ve ark., 2011; Belgin, 2017).

1.2.2. İşitme Sistemi Fizyolojisi

Kulak kepçesi 5000 Hz civarındaki frekans bölgelerinde sesi toplayarak timpanik membran vasıtasıyla kulak kanalına aktarır. Kulak kanalı sesi filtreleyerek amplifiye eder. Kulak zarı DKY'dan gelen sesleri kulak kemikçikleriyle oval pencereye aktarırken, ses dalgalarının yuvarlak pencereye ulaşmasını önler (Türkyılmaz, 2021).

Orta kulağa gelen akustik enerjinin havadan sıvı ortama geçişi esnasında 30 dB'lik kayıp oluşur. Sesin orta kulaktan iç kulağa geçişinde de aynı durum söz konusudur. İç kulak sıvılarında normal timpanik membran ve kemikçiklerden daha fazla akustik direnç vardır. Orta kulağın sesi güçlendirme (empedans eşitleme) etkisi sayesinde iç kulak sıvılarındaki enerji kaybı önlenir (Belgin, 2004). Hidrolik sistem, ossiküler kaldıraç etkisi ve timpanik membranın yapısı

empedansın eşitlenmesini sağlayan sistemlerdir. Hidrolik sistem aralarında en etkin ve en fazla kazanç sağlayanıdır. Yüzey alanı 55 mm² olan timpanik membran, 3,2 mm² olan stapes tabanının titreşen bölümünün yaklaşık 17 katıdır. Aradaki fark sayesinde ses 25 dB SPL yükseltilir. Malleusun uzunluğu inkusun prosesinden 1,3 kat fazladır ve oval pencerede ossiküler kaldıraç etkisi sayesinde 2 dB'lik kazanç sağlar (Arslan, 2021). Kulak zarının yapısının esnek ve konik şeklinde olması sesi 6 dB daha güçlendirir ve bu sayede kaybedilen enerji geri kazanılmış olur (Kaya & Gündüz, 2015).

Koklea, uyarıyı içerdiği farklı frekans bileşenlerine ayrıştırarak tanımlar. Kokleadaki sesin iletimiyle ilgili Bekesy 1953'te ilerleyen dalga teorisini tariflemiştir. Baziler membrandaki titreşimin frekansa bağlı değişebileceğini ve kokleadaki ses analizinde kullanılabileceğini bildirmiştir. İlerleyen dalga teorisinde; baziler membranın yapısından dolayı yüksek frekanstaki sesler vestibüle yakın taraftayken, düşük frekanstaki sesler apektedir. Helmholtz 1885'teki rezonans teorisinde ise baziler membranın perilenfteki basınç değişiklikleriyle harekete geçtiğini ileri sürmüştür. İki teoriyi de destekleyen klinik çalışmalara rağmen fikir birliği sağlanamamıştır (Gold, 1987; Jahn, 2001).

Baziler membran sesin analizinden sorumludur ve tonotopik organizasyon da işitsel sinir sistemiyle birlikte değerlendirilir. Baziler membran düşük şiddetteki sesleri yükselterek N. vestibulokoklearis'e iletir. Bu etki hücre zarındaki elektriksel değişime bağlı dış tüy hücrelerinin hareketiyle ilişkilendirilebilir (Gold, 1987).

Dış tüylü hücreler hafif seslerde baziler membranın titreşimini artırarak iç tüylü hücreleri aktive ederler. İç tüylü hücrelerin stereocilialarının tektorial membran tarafından yana yatırılmasıyla iyon kapaklarının açılması sağlanır. Gürültülü ortamda ise efferent sinirlerden gelen uyarılar sonrasında baziler membranın hareketini yavaşlatırlar (Belgin, 2017; Kaya & Gündüz, 2015).

1.3. İŞİTME FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1.3.1. İmmitansmetrik Değerlendirme

İmmitans odyometrisi, orta kulak fonksiyonunu belirlemede kullanılan objektif bir yöntemdir. Yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir. Timpanometrinin yanı sıra akustik refleks, östaki tüpü fonksiyon testleri ve refleks decay testlerini de içerir. Akustik refleks İTİK ve diğer otolojik tanının belirlenmesi açısından önemlidir. Otoskleroz, timpanik membran perforasyonu, ossiküler zincir kopuklukları, fasiyal sinir disfonksiyonu ve beyin sapı bozukluklarının teşhisinde tanıyı netleştirme açısından değerlidir (Sutherland ve ark., 1990).

Timpanometri testi orta kulak basıncı, statik esneklik değeri ve kulak kanalı hacminin ölçümünü içerir. Bu test sonucunda elde edilen timpanogram tipleri aşağıda belirtilmiştir (Jerger ve ark., 1972; Jerger ve ark., 1970; Polat & Kartal, 2021):

- Tip A: Normal basınç alanında (-100 ile +50 daPa) normal amplitüdle tepe veren timpanogramdır. Orta kulak basıncı ve timpanik membrandaki hareketlilik normaldir. Genellikle orta kulağın normal olduğu durumda elde edilmekle birlikte otosklerozun erken evresinde de gözlenebilir, bu sebeple akustik refleks ölçümüyle birlikte değerlendirilmelidir.
- Tip As: Normal basınç alanında tepe veren, düşük amplitüdlü timpanogramdır. Kulak zarının hareketliliği sınırlıdır. Otoskleroz veya skarlı timpanik membran varlığında gözlenir.
- Tip Ad: Normal basınç alanında tepe veren, yüksek amplitüdlü timpanogramdır. Kemikçik zincir kopukluğunda veya gevşek (*flasid*) timpanik membran varlığında oluşur.
- Tip B: Belirgin tepe noktası bulunmayan düz ya da basık tepeli timpanogramdır. Dış kulak kanalı hacmi normal olmasına rağmen elde

edilirse orta kulakta sıvı varlığı, kulak zarında hareketliliğin olmaması ya da az olmasından kaynaklanır. Dış kulak kanalı hacmi büyük iken saptanır ise dış kulak kanalının yeterli şekilde tıkanmadığını ya da membranda perforasyon varlığını düşündürür.

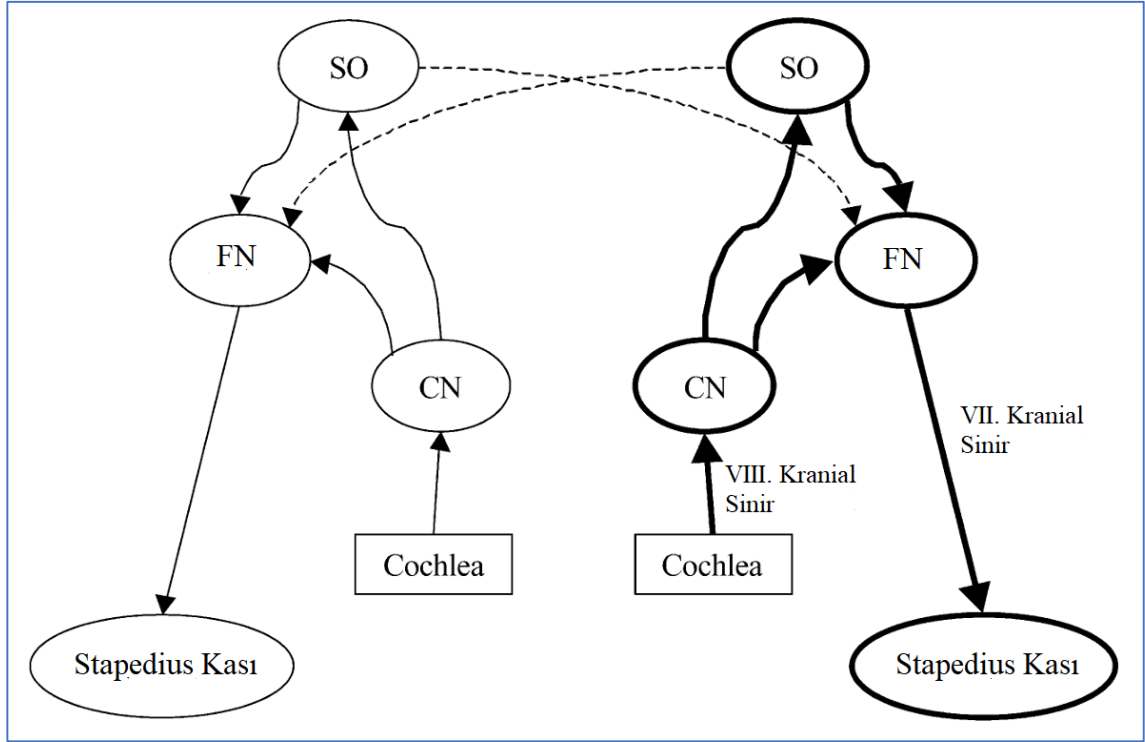
- Tip C: Negatif basınç alanında tepe noktası veren, komplians değeri düşük ya da normal sınırdaki olabilen timpanogramdır. Statik esnekliğin düşük olması orta kulakta mayi birikimini gösterirken, normal sınırdaki olması östaki disfonksiyonu varlığına işaret eder.

Östaki tüpü orta kulaktaki basıncın dengelenmesinde görevlidir. Orta kulağı korumak amacıyla normalde kapalıdır; ancak esneme, çiğneme ve yutkunma sırasında açılır. Hastanın otoskopik bakışı normal olmasına rağmen kulakta dolgunluk, basınç hissi gibi semptomları bulunuyorsa veya tip C timpanogram gözlenmesi durumunda östaki tüp fonksiyon testi yapılmalıdır. Bu amaçla yapılabilecek değerlendirmelerden biri olan valsalva testinde hasta burnunu tutar ve arka nazofarenkse hafifçe üfler. Böylelikle orta kulağa pozitif basınç uygulanmış olur. Timpanogram eğrisinin pozitif alana kayması beklenir. Toynbee testinde ise hasta burnunu tutup yutkunur, böylelikle orta kulağa negatif basınç uygulanmış olur. Timpanogram eğrisinin negatif alana kayması beklenir. Sonuç olarak östaki fonksiyon testleri sırasında timpanogram eğrisinin çizilen ilk timpanograma göre pozitif ya da negatif alana kayması beklenir, basınçta değişikliğin olmaması östaki disfonksiyonu varlığını gösterir (değerler arasında 15 daPa ve üzerinde fark olmalıdır) (Topçu, 2022).

Akustik refleks ölçümleri, davranışsal odyogramla çapraz kontrol sağlayarak koklear ve retrokoklear patolojilerin ayırımına yardımcı olur. Yüksek şiddetteki akustik uyarana yanıt olarak stapes kasının kasılması prensibine dayanır (akustik stapedial refleks, ASR). Refleks eşiği, uyarın seviyesi ile değil (dB HL), incelenen kulağın işitme eşiğiyle (dB SL) ilişkilidir. İletim patolojilerinde işitme kaybının miktarı kadar işitme eşiği de yükselir, kayıp 30 dB'in üzerindeyse refleks alınamaz. Çünkü 110 dB HL (eşiğin 70 dB veya üzerinde) uyarana gerek

vardır. Bu sebeple orta kulak patolojilerinde etkilenen kulakta genellikle refleks alınamaz. SNİK varlığında ise refleks eşiği 50 dB'lik işitme kaybına kadar sabitken, kaybın miktarı arttıkça eşik de artar. Ancak ASR eşiği tüy hücre hasarı olan kulakta daralır, normal işiten kulaklara göre işitme eşiğine daha yakındır (İşitme eşiği ile refleks arasındaki fark 55 dB ve altındaysa Metz rekrutment pozitif). ASR yanıtları bir prob tonu (tek frekanslı veya geniş bant gürültü) kullanılarak kulak kanalından ölçülür. Tepki iki taraflıdır; uyarının bir kulaktan verilmesi, cevabın ise her iki kulaktan da alınması anlamına gelir. Ölçümler ipsilateral ya da kontralateral kulağa verilen uyararla birlikte 226 Hz'lik prob tone kullanılarak Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü'nün (ANSI) immitans aletleri standartlarına (S3.39-2012) göre yapılır (Schairer ve ark., 2013; Hoth ve ark., 2017; Sutherland ve ark., 1990; Borg ve ark., 1973).

Akustik refleksler ipsilateral ve kontralateral olarak değerlendirilmektedir. İpsilateral refleks değerlendirmesinde ölçüm sırasında bir kulağa hoparlör diğerine prob yerleştirilir. Hoparlörden hem prob ton (226 Hz) hem de akustik uyarı verilir. Probun yerleştirildiği kulaktan uyarı verilir ve refleks kaydedilir. Kontralateral refleks için ölçüm sırasında uyarı hoparlörün yerleştirildiği kulaktan verilir, probun yerleştiği kulaktan yani karşı kulaktan ise refleks kaydı alınır (Altın, 2018; Akşit, 2019; Baldwin ve ark., 2006). Refleks arkı değerlendirmesinde dış kulak yolundan yüksek şiddette akustik uyarı verilir. Sırasıyla orta kulak, koklea, VIII. sinir ve koklear nükleusu geçerek ipsilateral ve kontralateral medial superior olivar komplekse (MSOC) ulaşır. Bu seviyedeki işitme yollarıyla VII. sinir arasında refleks arkı oluşturur. VII. sinirin dalı olan N. stapedius, her iki kulakta da stapes kasının kasılmasını sağlayarak akustik refleksini oluşturur (Şekil 4; Bar-Haim ve ark., 2002).



Şekil 4. Akustik Refleks Arkı

SO: Superior Olivar Kompleks, FN: Fasial Nukleus, CN: Cochlear Nukleus

Efüzyonlu otitis media (EOM) varlığında ipsilateral ve kontralateral refleks elde edilemez. Tek taraflı iletim patolojilerinde etkilenen kulakta ipsilateral ve kontralateral refleksler, karşı kulakta ise kontralateral refleksler alınmaz. Tek taraflı 7.sinir paralizisinde etkilenen tarafta ipsilateral, karşı kulakta kontralateral refleks alınmaz. Bilateral koklear patolojilerde koklea etkilendiğinden akustik refleks oluşmaz. Tek taraflı vestibüler schwannomda hem ipsilateral hem de kontralateral akustik refleks alınmaz (Hunter ve ark., 1999).

1.3.2. Saf Ses Odyometri ve Konuşma Odyometrisi

Saf ses odyometrisinde amaç işitme eşiklerini saptayabilmek, işitme kaybı varlığında ise işitme kaybının tipini, derecesini, işitme eşiklerinin konfigürasyonunu belirleyebilmektir. Periferik işitsel sistemi değerlendirmektedir. Hastanın teste katılımını gerektirdiğinden subjektif bir test yöntemidir. Saf ses

sinyalleri 125-8000 Hz arasındaki frekanslarda, insert veya supra-aural kulaklıklar aracılığıyla kulağa iletilir. Hastadan sesi duyduğunda elini kaldırması ya da düğmeye basarak yanıt vermesi istenir. Hava yolu eşik ölçümünde uyarıların kulaklık kullanılarak (dış, orta ve iç kulak yoluyla) iletilmesinde işitsel yol kullanıldığından periferik işitme sisteminin bütünlüğünü değerlendirir. Her kulakta, her frekans için işitebildiği (sinyalin %50'sini alabildiği) en düşük şiddette eşik saptanır. Eşik belirlemede en sık kullanılan ve önerilen yöntem Modified Hughson Westlake Prosedürü'dür. Eşik değeri desibel işitme seviyesinde (dB HL) ölçülür ve odyogram formuna kaydedilir (Carhart ve ark., 1959; Davies ve ark., 2016).

Hava yolu işitme testi dış, orta ve iç kulaktaki işitme sisteminin işlevi hakkında fikir verir. Bu testte 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz frekanslar değerlendirilir. Saf ses ortalaması (SSO) hesaplanırken ise, hava yolu işitme eşiklerindeki 500, 1000, 2000, 4000 Hz ölçümlerin ortalaması alınır (Ahn ve ark., 2007). Kemik yolu işitme testi kokleayı doğrudan uyararak işitsel eşik bilgisi sağlar. Hava yolu ve kemik yolu işitme eşikleri arasındaki farklar, varsa işitme kaybının tipini ve işitme kaybının büyüklüğünün belirlenmesini sağlar. Hava yolundan farklı olarak kemik yolu eşikleri 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'de değerlendirilir. Eşik belirlemede kemik vibratör mastoid kemiğe ya da alna yerleştirilir. Odyologlar çoğunlukla mastoid yerleşimi tercih etmektedir. Mastoid yerleşimin avantajı aynı uyarı seviyesinde eşik 8-14 dB daha düşük saptanmasıdır (ANSI, 2010).

Konuşma testleri saf ses odyometrisini destekler ve lezyon lokalizasyonunun belirlenmesine yardımcı olur. Hava yolu iletimiyle kullanılan konuşma testleri; konuşmayı alma eşiği (*speech reception threshold* - SRT), konuşmayı ayırt etme skoru (*speech discrimination* - SD), en rahat dinleme seviyesi (*most comfortable loudness* - MCL) ve tedirgin edici ses yüksekliğidir (*uncomfortable loudness* - UCL).

Konuşmayı Alma Eşiği kişinin sesi algılayabildiği en düşük düzeydir. Hastaya “üç heceli kelime listesi” okunur ya da kayıttan dinletilir, söylenen kelimelerin %50’sini doğru tekrarlayabildiği en düşük şiddet eşik olarak kabul edilir. SSO ile uyumlu olması gerekir (SSO ile arasındaki fark $-/+ 10$ dB’i aşmamalıdır). SRT’nin saf ses eşliğinden daha iyi olması beklenir, aksi durumda santral ya da retrokoklear patoloji varlığı akla gelmelidir.

Konuşmayı Ayırt Etme Skoru kişinin konuşmayı anlama yeteneğini değerlendirir. SRT’nin üzerine 25-40 dB eklenerek teste başlanır. “25 kelimelik tek heceli kelime listesi” okunur ya da kayıttan dinletilir. Hasta söylenen kelimeleri tekrar eder. Hastanın doğru tekrarlayabildiği kelime sayısı 4 ile çarpılarak skor (yüzde) belirlenir. SD iletim tip kayıplarda yüksek (genellikle %90-100 arasında), koklear kayıplarda işitme kaybı ile orantılı derecede düşük, retrokoklear patolojilerde ise skor anormal derecede düşüktür (Baiduc ve ark., 2013). Tablo 2’de Jerger&Hayes’e göre konuşmayı ayırt etme sınıflandırması gösterilmiştir (Jerger ve ark., 1977).

Tablo 2. Konuşmayı Ayırt Etme Yüzdelerine Göre İletişim Özellikleri

Konuşmayı Ayırt Etme Yüzdesi	İletişimsel Beceri
%90-100	Konuşmayı ayırt etme yeteneği normal
%75-90	Konuşmayı ayırt etmede hafif derecede zorlanma, özellikle telefon konuşmalarında
%60-75	Konuşmayı ayırt etmede orta derecede güçlük
%50-60	Konuşmayı ayırt etmede ileri derecede güçlük
%50 ve altı	Konuşmayı ayırt etme yeteneği azalmış, akıcı konuşmayı takip edemez

En Rahat Dinleme Seviyesi bireyin konuşmayı en rahat algıladığı ses seviyesidir. Tedirgin Edici Ses Yüksekliği konuşma sesinin rahatsız edici hale geldiği seviyedir. Normal işiten kulak 100 dB HL şiddetindeki sesi tolere edebilirken, koklear patolojilere bağlı işitme kaybı olan bireyde bu seviye daha düşüktür (Katz ve ark., 2014; Durankaya, 2021).

1.3.3. Otoakustik Emisyon

Otoakustik emisyonlar (OAE), kulak kanalına yerleştirilen mikrofon aracılığıyla kaydedilebilen, kokleadaki dış tüylü hücrelerin fonksiyonunu değerlendiren düşük şiddetteki ses dalgalarıdır (Kemp ve ark., 1978). Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (*Transient-Evoked Otoacoustic Emissions*, TEOAE) ve Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar (*Distortion Product Otoacoustic Emissions*, DPOAE) hem frekansa hem de kulağa özgü bilgi sağlar. Sinyal-Gürültü oranının (SNR)>6 dB olması emisyonun varlığını gösterir. Subjektif işitme kaybının koklear lokalizasyonunu objektif olarak doğrular (Gorga ve ark., 1997; Hall ve ark., 2016). Ayrıca OAE değerlendirmesi ototoksisite, işitsel nöropati spektrum bozukluğu ve işitsel işleme bozukluğunun tespitini sağlar (Bass ve ark., 2014). İşitme kaybı 34+/- 4 dB'in üzerinde (0,5-4 kHz aralığında subjektif eşiklerin minimum değeri) olan kulaklarda TEOAE kaydedilemez. DPOAE'ler için ise daha yüksek frekanstaki işitme kaybında (47 +/- 3 dB) emisyon alınamaz (Hoth ve ark., 1996).

1.3.4. İşitsel Beyin Sapı Cevabı (*Auditory Brainstem Response, ABR*)

İşitme sınırı ve beyin sapı çekirdeklerinin elektriksel aktivitesi yüzeysel elektrotlar kullanılarak ölçülür ve ABR testine kaydedilir. Merkezi işitme sisteminin objektif değerlendirilmesine olanak sağlar. ABR dalgaları koklear nükleus, superior olivar kompleks ve inferior kollikulus da dahil olmak üzere VIII. sinir liflerinden ve beyin sapı çekirdeklerinden gelen nöral senkronizasyonu ölçmektedir. İşitsel uyarılmış potansiyellerin işitme eşiklerini belirlemede faydalı

olduğu bilinse de ABR'nin işitme testi olmadığı unutulmamalıdır. Retrokoklear patolojilerin saptanmasına, sensörinöral tip kayıplarda lezyon yerinin belirlenmesine yardımcı olur. ABR dalgaları farklı anatomik bölgelerle ilişkilidir: I. dalga: Sekizinci sinirin distali, II. dalga: Sekizinci sinirin proksimali, III. dalga: Koklear nükleus, IV. dalga: Superior Olivar Kompleks, V. dalga: Lateral Lemniskus, VI ve VII. dalga: İnférieur Kollikulus (Baiduc ve ark., 2013).

ABR testinde farklı tipte uyarılar kullanılabilir. Bunlar chirp, klik ve ton burst uyarıdır. Sonuçların değerlendirilmesinde I-III-V mutlak latans; I-III, I-V ve III-V dalgalar arası interpeak latans değerleri, dalgaların morfolojisi ve amplitüdüleri kullanılır. Tutarlılığı sebebiyle işitsel eşik seviyesinin yorumlanmasında V. dalga kullanılmaktadır. ABR bileşenlerinin latans ve amplitüdüleri, periferik işitsel yapıları ve beyin sapındaki işitsel yolları etkileyen lezyon ve işlev bozukluklarını gösterir (Markand ve ark., 1994; Jacobson ve ark., 1980).

1.4. İŞİTME KAYIPLARI

1.4.1. İşitme Kaybı Tipleri ve Nedenleri

İşitme kaybının tiplendirmesi işitme kaybına sebep olan patolojinin hangi anatomik bölgeden kaynaklandığına ilişkin bilgi sağlar. Patolojinin kaynağı dış veya orta kulakta ise iletim tip, koklea veya işitme sinirindeyse sensörinöral tip, hem dış/orta hem de koklea/işitme sinirindeyse mikst tip işitme kaybı olarak adlandırılır. İşitme kaybının tipi hava yolu ve kemik yolu eşik değerlerine göre belirlenir.

İletim tip işitme kayıplarında kemik yolu eşikleri tüm frekanslarda normal olmasına rağmen, hava yolu eşikleri normal değer dışındadır. İlâveten hava

yolu ile kemik yolu eşikleri arasındaki fark en az 10-15 dB olmalıdır. Bu tip kayıplarda problem dış ya da orta kulaktır.

Sensörinöral tip işitme kayıplarında hava yolu ile kemik yolu işitme eşikleri normal sınırın dışındadır. Eşikler birbirine çakışık olabilir, aradaki farkın 10 dB'i aşmaması gerekir. Sorun iç kulak ile işitsel korteks arasındaki işitsel yoldadır.

Mikst tip işitme kayıplarında ise hava yolu ve kemik yolu işitme eşikleri normal sınırın dışındadır ve arasında gap bulunur. Hava yolu ile kemik yolu eşik farkı en az bir frekansta 10 dB'i aşmalıdır. Aynı kulakta hem iletim hem de sensörinöral tip kayıp birlikteliği gözlenir. Sesin iletimi ve algılanmasında sorun vardır (Akşit ve ark., 2019).

Santral kaynaklı kayıplarda neden beyin sapı ve serebellar korteksteki patolojilerdir. Bu tip kayıplarda hem işitme hem de denge etkilenir. Tek taraflı ve yavaş artan SNİK, tinnitus ve sersemlik hissi (*dizziness*) birlikteliğinde akla santral işitme kaybı varlığı gelmelidir. Santral patolojilerde işitme kaybı genellikle tek taraftadır. Nadiren bilateral olabilir. Kayıp ani başlangıçlı olabilir ancak genellikle giderek şiddetlenir. En önemli göstergesi ise SD skorlarının anormal derece düşük olmasıdır. Konuşmaları takip etmede zorluk görülür (Akşit, 2019).

Fonksiyonel işitme kaybı organik bir kayıp olmamasına rağmen hastanın psikojenik olarak veya fayda sağlama amacıyla işitme kaybının olduğuna inanması ya da işitme kaybı varmış gibi davranmasıdır. Objektif test bataryaları kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucunda tanı alır (Akşit, 2019).

İşitme kaybının iki kulakta da aynı derecede olması durumunda simetrik, kulaklar arasında farklı derecelerde kaybın olması durumunda ise asimetrik işitme kaybının varlığı söz konusudur.

1.4.2. İşitme Kaybı Dereceleri

İşitme kaybı sınıflandırılırken üç veya dört frekanstaki hava yolu işitme eşik değerinin ortalaması alınır. Bu frekanslar 500, 1000, 2000 Hz ya da 500, 1000, 2000, 4000 Hz şeklinde değerlendirilebilir. İşitme kaybının derecelendirilmesinde dünyada farklı kriterler uygulanmaktadır. Yaygın olarak kullanılanlarından biri Clark'ın 1981 yılında tanımladığı ve Amerikan Konuşma, Dil ve İşitme Birliği (*American Speech-Language-Hearing Association*) ASHA'nın da önerdiği sınıflandırmadır (Tablo 3).

Tablo 3. İşitme Kaybının Derecelendirilmesi

-10- 15 dB	Normal işitme
16-25 dB	Çok hafif
26-40 dB	Hafif
41-55 dB	Orta
56-70 dB	Orta-İleri
71-90 dB	İleri
90 dB üzeri	Çok ileri

1.4.3. İşitme Kaybının Konfigürasyonu

Odyogram konfigürasyonu kaybın şeklini belirlediğinden patolojinin lokalizasyonunun tanımlanması açısından önemli olabilir. *Ski-slopping* olarak isimlendirilen konfigürasyonda alçak frekanslarda kayıp azdır ya da işitme normaldir; yüksek frekanslarda ise işitme eşikleri normal sınırın altındadır ve ani düşüş gösterir. Alçak frekanslar iyi olduğundan karşıdakinin konuşması yeterli gürültüde hissedilir, ancak yüksek frekanslarda kayıp olduğundan hasta karşıdaki kişinin kelimelerinin ağzının içinde yuvarlandığından şikayet eder. Yüksek frekanslar normal ya da normale yakın sınırlarda iken alçak frekanslarda işitme

daha kötüyse, yüksek frekanslara doğru yükselen tarzda konfigürasyon görülür (giderek yükselen, *rising*). İTİK'da ya da meniere hastalığında saptanır. Düz tarzda (*flat*) konfigürasyonda oktavlar arası fark 5 dB'den azdır. Bisküvi ısırığı (*cookie bite*) olarak isimlendirilen konfigürasyonda orta frekanslarda işitme kaybı belirgindir. Çentikli (*notched*) odyogramda ise herhangi bir frekansta 20 dB ve üzeri kayıp varken komşu frekanslarda kayıp izlenmemektedir (Stach ve ark., 2010; Şerbetçioğlu & Öztürk, 2022).

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. ÇALIŞMANIN TÜRÜ VE HİPOTEZİ

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesi'nde Endokrinoloji Bilim Dalı iş birliği ile yürütülen kesitsel bir çalışmadır.

Katılımcılar akromegali tanısına yönelik rutin kontrolleri için hastaneye başvurdukları esnada odyolojik açıdan değerlendirilmiştir. Araştırmaya dahil edilecek hastalar öncelikle otolojik semptomlar (işitme azlığı, kulakta dolgunluk hissi, çınlama, kulak ağrısı, baş dönmesi) ve akromegali için almış olduğu tedaviler (medikal tedavi, cerrahi, radyoterapi) açısından sorgulanmıştır. Sonrasında katılımcılara ayrıntılı odyolojik değerlendirme yapılmıştır. Odyolojik değerlendirme sonrası hastaların dosya veya laboratuvar kayıtlarından son IGF-1 ve GH değerlerine ulaşılmıştır.

Araştırmanın Hipotezleri;

H0: Akromegali hastalığı ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H1: Akromegali hastalığı ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki vardır.

2.2. HASTA VE KONTROL GRUBU

Uludağ Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda akromegali tanısıyla takip edilen ve rutin poliklinik kontrol günlerinde Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na yönlendirilen bireyler hasta grubunu; yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteki sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya toplam 140 gönüllü (70 akromegali, 70 kontrol) katılımcı dahil edilmiştir. Çalışma grubunda ortalama yaş $52,2 \pm 10,6$ iken, kadın/erkek oranı 72/68 idi.

2.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-70 yaş arası
- Yazılı onam alınan
- Yeni tanı veya daha önce tanı almış olup Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen akromegali hastaları
- Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla benzer özellikteki sağlıklı bireyler dahil edildi.

2.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı veya 70 yaş üstü bireyler
- Çalışma için yazılı onam alınamayan bireyler
- Geçirilmiş kulak cerrahisi öyküsü
- Son 1 ay içinde ototoksik ilaç kullanımı
- Konjenital koklear malformasyon
- Ailesel işitme kaybı öyküsü

- Sifiliz
- Malignite öyküsü
- Anamnezinde kafa travması bulunan bireyler
- Otoskopik incelemesinde timpanik membran perforasyonu saptanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

2.3. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Akromegali hastaları ve kontrol grubundaki bireylere odyolojik değerlendirme öncesinde otoskopik bakı yapılmıştır. Otoskopik bakısı normal olan hasta ve kontrol grubundaki bireylere işitmenin objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan testler uygulanmıştır. Orta kulak patolojilerini ekarte etmek amacıyla akustik immitansmetri (timpanometri ve akustik refleks) testi, iç kulaktaki tüy hücrelerinin fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla otoakustik emisyon testi yapılmıştır. Ardından işitme eşiklerini subjektif olarak değerlendiren saf ses odyometri testi ve konuşma odyometrisi uygulanmıştır.

2.3.1. İmmitansmetrik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin immitansmetrik ölçümleri *GS/TympStar Middle Ear Analyzer V2 (Grason-Statler Inc. Tiger/USA)* model immitansmetre ile 226 Hz prob tone kullanılarak yapıldı. Timpanometri testinde orta kulak basıncı (OKB), komplians (compliance) ve kulak kanalı hacim (ECV) ölçümleri ile timpanogram değerlendirildi. Akustik refleksler ipsilateral olarak incelendi. İpsilateral refleks testi için 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz'de aynı kulaktan uyaran verilip, aynı kulaktan alınan yanıtlar değerlendirildi. Refleks yanıtları var/yok şeklinde kaydedildi.

2.3.2. Otoakustik Emisyon

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (*transient evoked otoacoustic emissions*, TEOAE) ölçümü *Otometrics Madsen AccuScreen Pro* ile yapıldı. Emisyonlar pozitif ve negatif olma durumuna göre değerlendirildi.

2.3.3. Saf Ses Odyometri

Tüm katılımcılara saf ses odyometri testi ve konuşma odyometrisi *GSI 61 CLINICAL AUDIOMETER (Grason-Stadler Inc.)* model odyometre cihazı ile çift kabinli sessiz odada yapıldı. Bireylerin hava yolu işitme eşikleri Telephonics TDH-39 kulaklıklar aracılığıyla 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 8000 Hz frekanslarında; kemik yolu işitme eşikleri Radioear B-71 kemik vibratör aracılığıyla 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarında tespit edildi. Hava ve kemik yolu için SSO hesaplanırken 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz ölçümlerinin ortalaması alındı. Hava yolu ve kemik yolu işitme eşikleri “*descending*” tekniği ile belirlendi. Çalışmaya alınan bireylerde işitme kayıplarının derecelendirilmesinde Clark ve arkadaşlarının 1981’de tanımladığı ve ASHA’nın da önerdiği sınıflama kriterleri baz alındı (Tablo 3).

2.3.4. Konuşma Odyometrisi

Tüm katılımcıların saf ses odyometri testleri yapıldıktan sonra saf ses ortalaması (SSO) hesaplandı ve konuşma testleri canlı ses uyarını ile çift kabinli sessiz odada, *TDH-39* kulaklıklar kullanılarak yapıldı. Konuşmayı Alma Eşiği (SRT), Türkçe Fonetik Dengeli Üç Heceli Kelime Listesi kullanılarak belirlendi. Konuşmayı Ayırt Etme Skoru (SD) ise Türkçe Fonetik Tek Heceli Kelime Listesi kullanılarak en rahat duyma seviyesinde (MCL) yapıldı ve skor bulundu. Ardından katılımcıların Tedirgin Edici Ses Yüksekliği (UCL) değerleri saptanarak odyogram formuna kaydedildi.

2.4. ÇALIŞMANIN ETİK BOYUTU

Çalışma Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 31.10.2022 tarih ve 22.20 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek 2).

Tüm katılımcılardan odyolojik değerlendirme öncesinde araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair ayrıntılı yazılı onam alınmıştır.

2.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Hasta ve kontrol grubuna ait elde edilen verilerin analizi için SPSS 29.0 istatistik programı kullanıldı. İstatiksel analizde tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile; sürekli değişkenler ise normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafiği) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk/Kolmogrov-Smirnov testleri) ile değerlendirildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı kategorik değişkenler için ki-kare testleri, sayısal değişkenler için Bağımsız Örneklem T-Testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alındı.

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. BİREYLERİN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Uludağ Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda akromegali tanısıyla takip edilen 70 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteki 70 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Toplam 140 gönüllü (280 kulak) odyolojik değerlendirmeye alındı. Tüm çalışma grubunda ortalama yaş $52,2 \pm 10,6$ yıl olarak hesaplandı (aralık 24-68 yaş). Katılımcıların 72'si (%51,4) kadın, 68'i (%48,6) erkekti. Akromegali ve kontrol grubunda yaş ortalaması benzerdi ($p=0,943$) (Tablo 4). Akromegali ve kontrol grubunda yaş grubu dağılımlarına bakıldığında; 20-29 yaş arasında 1'er (%1,4), 30-39 yaş arasında 10'ar (%14,3), 40-49 yaş arasında 15'er (%21,4), 50-59 yaş arasında 25'er (%35,7), 60-69 yaş arasında 19'ar katılımcı (%27,1) mevcuttu. Akromegali ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı eşitti (36 kadın, 34 erkek).

Tablo 4. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

Parametre	Grup	
	Akromegali (n=70)	Kontrol (n=70)
Cinsiyet^b		
Kadın	36(51,4)	36(51,4)
Erkek	34(48,6)	34(48,6)
Yaş^a	$52,2 \pm 10,5$	$52,1 \pm 10,7$

^aOrtalama \pm Std. Sapma, ^bYüzde-frekans

Akromegali grubunda ortalama hastalık süresi $13,0 \pm 7,9$ yıl idi. İki hasta yeni tanı almıştı. Hastaların 63'üne (%90,0) hipofiz cerrahisi uygulanmıştı. 58 hasta (%82,9) 1 kez, 3 hasta (%4,3) 2 kez, 2 hasta (%2,9) 3 kez opere edilmişti. İlk

cerrahi sonrası geçen süre ortalama $12,7 \pm 7,9$ yıl olarak bulundu. Hastaların 17'sinin (%24,3) radyoterapi öyküsü mevcuttu. Radyoterapi sonrası ortalama süre $11,7 \pm 6,0$ yıl idi. Toplamda 48 (%68,6) akromegali hastası bu hastalık için medikal tedavi almaktaydı (38 sadece enjeksiyon tedavisi, 6 sadece kabergolin tedavisi, 4 hasta eş zamanlı enjeksiyon ve kabergolin). 23 hasta (%32,9) oktreotid, 18 hasta (%25,7) lanreotid, 10 hasta (%14,3) kabergolin, 1 hasta pegvisomant (%1,4) tedavisi altındaydı. Hastaların 64'ünde (%91,4) GH düzeyi normal, 6'sında (%8,6) yaş ve cinsiyete göre referans aralığının üzerinde saptandı. Hastaların ortalama GH düzeyi $2,6 \pm 8,8$ mcg/L idi. IGF-1 düzeyi 58 hastada (%82,9) normal sınırlarda iken, 12 hastada (%17,1) referans aralıktan yüksek bulundu. Hastaların ortalama IGF-1 düzeyi $178,8 \pm 96,3$ mcg/L idi. Akromegali grubundaki bireylerin "aktif hastalık süresi"ni belirlemek amacıyla, akromegali tanısı konulmasından itibaren son yüksek IGF-1 düzeyi saptanana kadarki geçen süre hesaplandı. Ortalama aktif hastalık süresi $7,8 \pm 7,1$ yıl idi (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Akromegali Grubu Klinik Özellikleri

Parametre	n	%
Cerrahi		
Yok	7	10,0
Var	63	90,0
Cerrahi Sayısı		
0	7	10,0
1	58	82,9
2	3	4,3
3	2	2,9
Radyoterapi		
Yok	53	75,7
Var	17	24,3
İlaç		
Yok	22	31,4
Oktreotid	23	32,9
Lanreotid	18	25,7
Kabergolin	10	14,3
Pegvisomant	1	1,4
GH		
Normal	64	91,4
Yüksek	6	8,6
IGF-1		
Normal	58	82,9
Yüksek	12	17,1

GH: büyüme hormonu, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1

Tablo 6. Akromegali Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Parametreleri

Parametre	Ortalama±Std. Sapma	Ortanca(Min-Maks)
Hastalık Süresi (yıl)	13,0±7,9	12,5(0-33)
Aktif Hastalık Süresi (yıl)	7,8±7,1	5,5(0-26)
Cerrahi Sonrası Süre (yıl)	12,7±7,9	12,0(0-33)
Radyoterapi Sonrası Süre (yıl)	11,7±6,0	10,0(3-27)
GH (mcg/L)	2,6±8,8	0,62(0,05-69,00)
IGF-1 (mcg/L)	178,8±96,3	151(37-569)

GH: büyüme hormonu, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1

Çalışmada tüm katılımcılar (n=140) ayrıntılı odyolojik değerlendirme öncesinde otolojik semptomlar yönünden sorgulandı (Tablo 7). İşitme azlığı şikayeti akromegali grubunda 23 hastada (%32,9), kontrol grubunda 9 bireyde (%12,9) mevcuttu. Kulakta dolgunluk hissi akromegali grubunda 13 hastada (%18,6), kontrol grubunda 5 bireyde (%7,1) gözlemlendi. Çınlama şikayeti akromegali hastalarının 24'ünde (%34,3), kontrol grubundaki bireylerin 15'inde (%21,4) mevcuttu. 4 akromegali hastası (%5,7) kulak ağrısı şikayeti olduğunu belirtirken, sağlıklı kontrol grubunda kulak ağrısı olan katılımcı yoktu. Akromegali grubunda 14 (%20,0), kontrol grubunda 3 birey (%4,3) baş dönmesi şikayeti olduğunu belirtti. İki grup otolojik semptomlar yönünden karşılaştırıldığında; işitme azlığı (p=0,005), kulakta dolgunluk hissi (p=0,043) ve baş dönmesi (p=0,004) oranları akromegali grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Çınlama (p=0,09) ve kulak ağrısı (p=0,12) yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Otolojik Semptomların Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

Parametre	Grup		p
	Akromegali (n=70)	Kontrol (n=70)	
	n(%)	n(%)	
İşitme Azlığı			
Yok	47(67,1)	61(87,1)	0,005
Var	23(32,9)	9(12,9)	
Kulakta Dolgunluk Hissi			
Yok	57(81,4)	65(92,9)	0,043
Var	13(18,6)	5(7,1)	
Çınlama			
Yok	46(65,7)	55(78,6)	0,09
Var	24(34,3)	15(21,4)	
Kulak Ağrısı			
Yok	66(94,3)	70(100,0)	0,12
Var	4(5,7)	0	
Baş Dönmesi			
Yok	56(80,0)	67(95,7)	0,004
Var	14(20,0)	3(4,3)	

*Ki-kare Testi

3.2. BİREYLERİN ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

3.2.1 Akustik İmmitansmetrik İnceleme Bulguları

Tüm katılımcılara yapılan timpanometrik değerlendirme sonucunda (tablo 8); akromegali grubunun sağ kulak OKB değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,021$). Sol kulak OKB için iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,557$). Sağ ($p=0,284$) ve sol ($p=0,156$) kulak kompliyans değerleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ kulak ECV ($p<0,001$) ve sol kulak ECV ($p<0,001$) parametreleri akromegali grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Akromegali grubunda sağ kulakta

55 hastada (%78,6) tip A, 1 hastada (%1,4) tip As, 10 hastada (%14,3) tip Ad, 1 hastada (%1,4) tip B, 3 hastada (%4,3) tip C timpanogram elde edildi. Akromegali hastalarında sol kulakta 52 hastada (%74,3) tip A, 3 hastada (%4,3) tip As, 7 hastada (%10,0) tip Ad, 3 hastada (%4,3) tip B, 5 hastada (%7,1) tip C timpanogram mevcuttu. Her iki kulağında da tip A timpanogram elde edilen 44 (%62,9) akromegali hastası vardı. En az bir kulağında tip B timpanogram saptanan hasta sayısı 3 (%4,3), en az bir kulağında tip C timpanogram saptanan hasta sayısı 8 (%11,4) idi. Kontrol grubunda her iki kulağında da tip A timpanogram elde edilen birey sayısı 61'di (%87,1). Kontrol grubunda tip B timpanogram elde edilen birey bulunmazken, 1 bireyde (%1,4) her iki kulakta da tip C timpanogram saptandı. Sağ kulak ($p=0,109$) ve sol kulak ($p=0,118$) timpanogram tipleri akromegali ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Her iki kulakta da tip A timpanogram elde edilen bireyler karşılaştırıldığında, akromegali grubundaki bireylerin oranı kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,001$).

Tablo 8. Timpanometrik Değerlendirme Bulgularının Akromegali ve Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Parametre	Grup		p
	Akromegali (n=70)	Kontrol (n=70)	
OKB sağ kulak^a (daPa)	-11,24±48,77	5,52±20,26	0,021 ^c
OKB sol kulak^a (daPa)	-9,77±67,12	1,05±27,32	0,557 ^c
Kompliyans sağ kulak^a	0,78±0,53	0,70±0,42	0,284 ^d
Kompliyans sol kulak^a	0,78±0,53	0,67±0,36	0,156 ^d
ECV sağ kulak^a (ml)	1,86±0,39	1,44±0,30	<0,001 ^d
ECV sol kulak^a (ml)	1,85±0,40	1,40±0,27	<0,001 ^d
Timpanogram Sağ Kulak^b			
Tip A	55(78,6)	65(92,9)	
Tip As	1(1,4)	0	
Tip Ad	10(14,3)	4(5,7)	0,109 ^e
Tip B	1(1,4)	0	
Tip C	3(4,3)	1(1,4)	
Timpanogram Sol Kulak^b			
Tip A	52(74,3)	62(88,6)	
Tip As	3(4,3)	3(4,3)	
Tip Ad	7(10,0)	4(5,7)	0,118 ^e
Tip B	3(4,3)	0	
Tip C	5(7,1)	1(1,4)	

^aOrtalama±Std. Sapma, ^bYüzde-frekans, ^cMann-Whitney U Testi, ^dBağımsız Örneklem T-Testi, ^eFisher's Exact Test

OKB: Orta kulak basıncı, ECV: Kulak kanalı hacmi

Akustik refleks değerlendirmesinde; sağ kulak ipsilateral 500 Hz (p=0,001), sağ kulak ipsilateral 1000 Hz (p<0,001) ve sağ kulak ipsilateral 2000 Hz (p=0,001) parametreleri akromegali grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (Tablo 9). Sol kulakta 500 Hz (p=0,132), 1000 Hz (p=0,071) ve 2000 Hz (p=0,071) ipsilateral akustik refleksler değerlendirildiğinde; akromegali grubunda refleks yanıtı alınan hasta sayısı daha düşük bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 9. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Akustik Refleks Değerlendirmesi Karşılaştırmaları

Parametre	Grup		p
	Akromegali (n=70)	Kontrol (n=70)	
	n(%)	n(%)	
Sağ İpsilateral 500 Hz	55(78,6)	68(97,1)	0,001
Sol İpsilateral 500 Hz	58(82,9)	64(91,4)	0,132
Sağ İpsilateral 1000 Hz	54(77,1)	68(97,1)	<0,001
Sol İpsilateral 1000 Hz	58(82,9)	65(92,9)	0,071
Sağ İpsilateral 2000 Hz	53(75,7)	67(95,7)	0,001
Sol İpsilateral 2000 Hz	58(82,9)	65(92,9)	0,071

3.2.2. Saf Ses Odyometrisi Bulguları

Akromegali hastalarında ortalama SSO hava yolu için sağ kulakta $20,4\pm 16,7$, sol kulakta $19,3\pm 14,7$ dB bulundu. Kemik yolu için sağ kulakta ortalama $13,9\pm 13,6$, sol kulakta $14,0\pm 13,2$ dB idi. SSO karşılaştırıldığında; sağ kulak hava yolu ($p<0,001$), sağ kulak kemik yolu ($p=0,002$), sol kulak hava yolu ($p=0,001$) ve sol kulak kemik yolu ($p=0,002$) parametrelerinin tamamı akromegali grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Saf Ses Ortalamalarının Karşılaştırılması (dB)

Parametre	Grup		p
	Akromegali (n=70)	Kontrol (n=70)	
	Ortalama±Std. Sapma	Ortalama±Std. Sapma	
Hava Yolu (sağ kulak)	$20,4\pm 16,7$	$12,0\pm 8,4$	<0,001
Kemik Yolu (sağ kulak)	$13,9\pm 13,6$	$8,0\pm 7,7$	0,002
Hava Yolu (sol kulak)	$19,3\pm 14,7$	$12,1\pm 9,8$	0,001
Kemik Yolu (sol kulak)	$14,0\pm 13,2$	$8,2\pm 7,8$	0,002

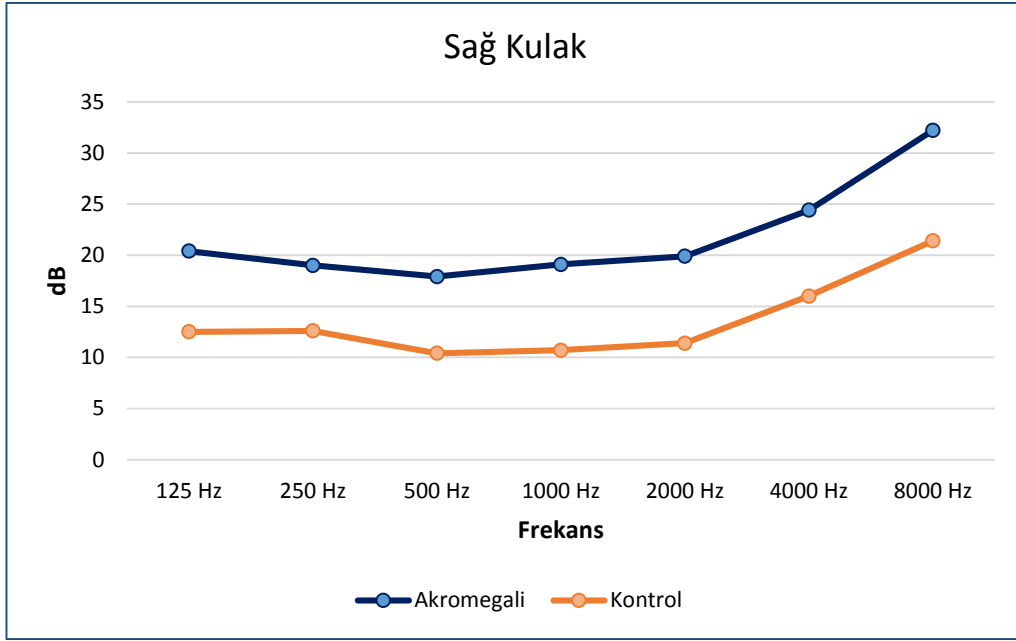
Hava yolu işitme eşikleri her frekans için ayrı değerlendirildiğinde; HYİE sağ kulak 125 Hz ($p=0,001$), HYİE sağ kulak 250 Hz ($p=0,009$), HYİE sağ kulak 500 Hz ($p=0,002$), HYİE sağ kulak 1000 Hz ($p=0,004$), HYİE sağ kulak 2000 Hz ($p=0,004$), HYİE sağ kulak 4000 Hz ($p=0,005$), HYİE sağ kulak 8000 Hz ($p=0,003$), HYİE sol kulak 125 Hz ($p=0,001$), HYİE sol kulak 250 Hz ($p=0,001$),

HYİE sol kulak 500 Hz ($p<0,001$), HYİE sol kulak 1000 Hz ($p=0,019$), HYİE sol kulak 2000 Hz ($p=0,014$), HYİE sol kulak 4000 Hz ($p=0,002$), HYİE sol kulak 8000 Hz ($p=0,009$) parametrelerinin tümü akromegali grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 11, Şekil 5 ve 6).

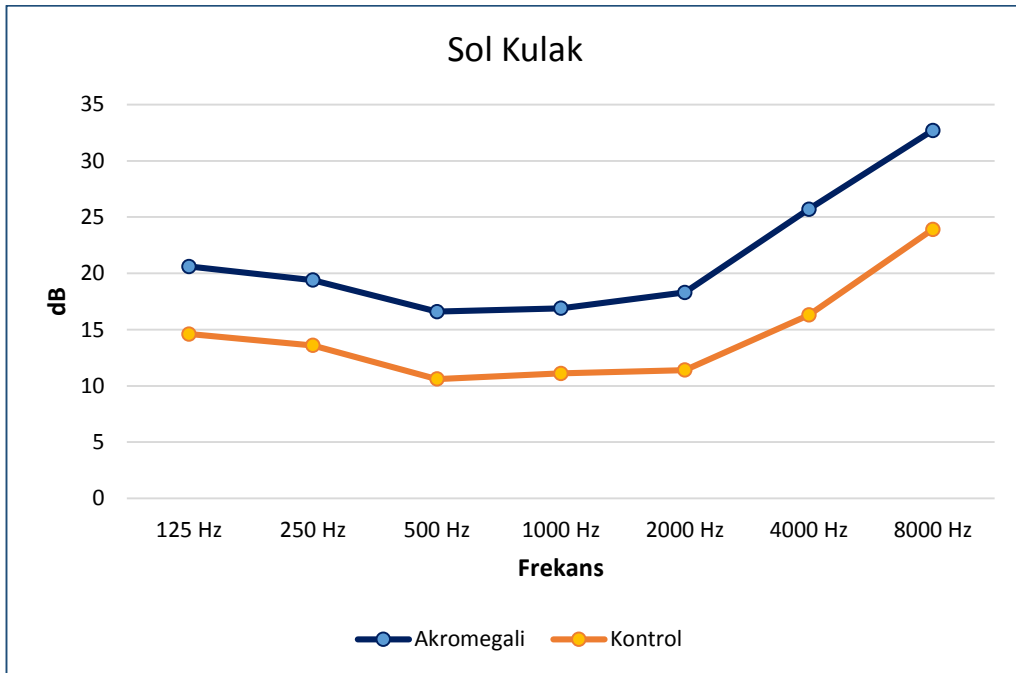
Tablo 11. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Hava Yolu İşitme Eşiklerinin Karşılaştırılması (dB)

Parametre	Grup		p
	Akromegali(n=70)	Kontrol(n=70)	
	Ortalama±Std. Sapma	Ortalama±Std. Sapma	
HYİE Sağ Kulak 125 Hz	20,4±14,9	12,5±6,3	0,001 ^a
HYİE Sağ Kulak 250 Hz	19,0±14,9	12,6±5,2	0,009 ^a
HYİE Sağ Kulak 500 Hz	17,9±15,4	10,4±6,9	0,002 ^a
HYİE Sağ Kulak 1000 Hz	19,1±18,3	10,7±7,2	0,004 ^a
HYİE Sağ Kulak 2000 Hz	19,9±18,4	11,4±9,3	0,004 ^a
HYİE Sağ Kulak 4000 Hz	24,4±20,3	16,0±13,7	0,005 ^a
HYİE Sağ Kulak 8000 Hz	32,2±25,9	21,4±15,2	0,003 ^b
HYİE Sol Kulak 125 Hz	20,6±12,7	14,6±9,8	0,001 ^a
HYİE Sol Kulak 250 Hz	19,4±12,6	13,6±8,9	0,001 ^a
HYİE Sol Kulak 500 Hz	16,6±12,0	10,6±9,0	<0,001 ^a
HYİE Sol Kulak 1000 Hz	16,9±15,7	11,1±10,1	0,019 ^a
HYİE Sol Kulak 2000 Hz	18,3±16,9	11,4±10,6	0,014 ^a
HYİE Sol Kulak 4000 Hz	25,7±20,9	16,3±13,1	0,002 ^b
HYİE Sol Kulak 8000 Hz	32,7±23,2	23,9±15,4	0,009 ^b

^aMann-Whitney U Test, ^bBağımsız Örneklem T-Testi, HYİE: hava yolu işitme eşiği



Şekil 5. Akromegali ve Kontrol Grubunda Frekanslara Göre Hava Yolu İşitme Eşiklerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması (Sağ Kulak)



Şekil 6. Akromegali ve Kontrol Grubunda Frekanslara Göre Hava Yolu İşitme Eşiklerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması (Sol Kulak)

Kemik yolu işitme eşikleri her frekans için ayrı değerlendirildiğinde; KYİE sağ kulak 500 Hz ($p=0,001$), KYİE sağ kulak 1000 Hz ($p=0,042$), KYİE sağ kulak 2000 Hz ($p=0,01$), KYİE sağ kulak 4000 Hz ($p=0,037$), KYİE sol kulak 500 Hz ($p=0,001$) ve KYİE sol kulak 4000 Hz ($p=0,01$) parametreleri akromegali grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Sol kulakta 1000 Hz ($p=0,168$) ve 2000 Hz'de ($p=0,055$) akromegali grubunda işitme eşikleri daha yüksek bulunmakla birlikte iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

Tablo 12. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Kemik Yolu İşitme Eşiklerinin Karşılaştırılması

Parametre	Grup		p
	Akromegali (n=70)	Kontrol (n=70)	
	Ortalama±Std. Sapma	Ortalama±Std. Sapma	
KYİE Sağ Kulak 500 Hz	11,7±11,3	6,4±5,7	0,001 ^a
KYİE Sağ Kulak 1000 Hz	11,5±14,0	6,6±6,7	0,042 ^a
KYİE Sağ Kulak 2000 Hz	14,9±16,5	8,4±9,2	0,01 ^a
KYİE Sağ Kulak 4000 Hz	16,6±17,0	11,3±12,4	0,037 ^b
KYİE Sol Kulak 500 Hz	11,4±10,4	6,5±6,7	0,001 ^a
KYİE Sol Kulak 1000 Hz	10,6±13,2	6,7±7,0	0,168 ^a
KYİE Sol Kulak 2000 Hz	14,7±16,3	9,1±9,7	0,055 ^a
KYİE Sol Kulak 4000 Hz	18,6±19,0	11,5±12,3	0,01 ^b

^aMann-Whitney U Test, ^bBağımsız Örneklem T-Testi, KYİE: kemik yolu işitme eşiği

Akromegali hastaları ve kontrol grubundaki bireylerin işitme kayıpları Clark ve arkadaşlarının 1981'de tanımladığı (Tablo 3) kriterlere uygun olarak derecelendirildi. Akromegali hastalarında sağ kulakta 35 bireyde (%50,0) işitme kaybı saptanmadı (Tablo 13). Sağ kulakta 16 hastada (%22,9) çok hafif, 13 hastada (%18,6) hafif, 1 hastada (%1,4) orta, 4 hastada (%5,7) orta-ileri, 1 hastada (%1,4) çok ileri derecede işitme kaybı saptandı. Kontrol grubunda sağ kulakta işitme kaybı olmayan 52 (%74,3) birey mevcuttu. İki grup sağ kulakta işitme kaybı yönünden karşılaştırıldığında akromegali grubunda işitme kaybı istatistiksel anlamlı yüksek ($p=0,007$) bulundu. Akromegali hastalarında sol kulakta 32 bireyde (%45,7) işitme kaybı saptanmadı. Sol kulakta 21 hastada (%30,0) çok hafif, 10 hastada (%14,3) hafif, 4 hastada (%5,7) orta, 3 hastada (%4,3) orta-ileri

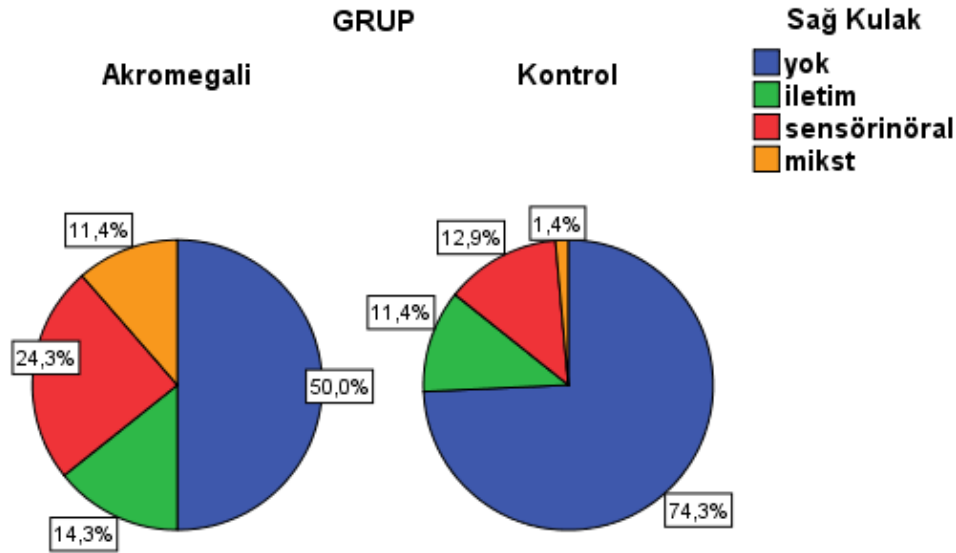
işitme kaybı saptandı, çok ileri işitme kaybı olan hasta yoktu. Kontrol grubunda sol kulakta işitme kaybı olmayan 55 (%78,6) birey mevcuttu. İki grup sol kulakta işitme kaybı yönünden karşılaştırıldığında akromegali grubunda işitme kaybı istatistiksel anlamlı yüksek ($p=0,001$) bulundu.

Tablo 13. Akromegali ve Kontrol Gruplarında İşitme Kayıplarının Derecelendirilmesi ve Tiplendirilmesi

Parametre	Grup		p
	Akromegali n(%)	Kontrol n(%)	
İşitme Kaybı (Sağ Kulak)			
Yok	35(50,0)	52(74,3)	0,007
Çok Hafif	16(22,9)	13(18,6)	
Hafif	13(18,6)	4(5,7)	
Orta	1(1,4)	1(1,4)	
Orta-İleri	4(5,7)	0(0,0)	
Çok İleri	1(1,4)	0(0,0)	
İşitme Kaybı (Sol Kulak)			
Yok	32(45,7)	55(78,6)	0,001
Çok Hafif	21(30,0)	10(14,3)	
Hafif	10(14,3)	3(4,3)	
Orta	4(5,7)	1(1,4)	
Orta-İleri	3(4,3)	1(1,4)	
Kayıp Taraf			
Yok	29(41,4)	50(71,4)	0,001
Unilateral Sağ	3(4,3)	5(7,1)	
Unilateral Sol	7(10,0)	2(2,9)	
Bilateral	31(44,3)	13(18,6)	
Kayıp Tipi (Sağ Kulak)			
Yok	35(50,0)	52(74,3)	0,009
İletim	10(14,3)	8(11,4)	
Sensörinöral	17(24,3)	9(12,9)	
Mikst	8(11,4)	1(1,4)	
Kayıp Tipi (Sol Kulak)			
Yok	32(45,7)	55(78,6)	0,001
İletim	15(21,4)	4(5,7)	
Sensörinöral	17(24,3)	9(12,9)	
Mikst	6(8,6)	2(2,9)	

Akromegali grubunda 41 hastada (%58,6) en az bir kulakta işitme kaybı mevcutken, 29 hastada (%41,4) iki kulakta da işitme normal bulundu. Üç hastada

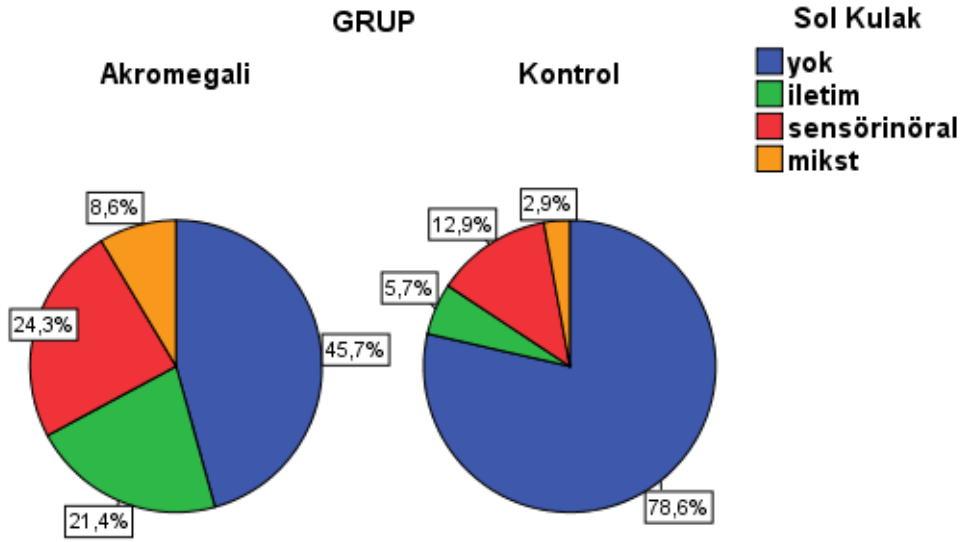
(%4,3) sağda unilateral, 7 hastada (%10,0) solda unilateral, 31 hastada (%44,3) bilateral işitme kaybı saptandı. Kontrol grubunda 20 bireyde (%28,6) en az bir kulakta işitme kaybı mevcutken, 50 bireyde (%71,4) iki kulakta da işitme normaldi. En az bir kulakta işitme kaybı mevcudiyetine göre iki grup kıyaslandığında akromegali grubunda işitme kaybı anlamlı yüksek ($p=0,001$) saptandı.



Şekil 7. Akromegali ve Kontrol Gruplarında İşitme Kayıplarının Tiplere Göre Dağılımı (Sağ Kulak)

Akromegali hastalarında sağ kulakta 10 hastada (%14,3) iletim tipi, 17 hastada (%24,3) sensörinöral, 8 hastada (%11,4) mikst tip işitme kaybı saptandı (Şekil 7). Kontrol grubunda sağ kulakta 8 hastada (%11,4) iletim tipi, 9 hastada (%12,9) sensörinöral, 1 hastada (%1,4) mikst tip kayıp mevcuttu. İki grup arasında sağ kulakta işitme kaybı tiplendirmesi yönünden istatistiksel anlamlı ($p=0,009$) farklılık bulundu. Akromegali hastalarında sol kulakta 15 hastada (%21,4) iletim tipi, 17 hastada (%24,3) sensörinöral, 6 hastada (%8,6) mikst tip kayıp gözlemlendi (Şekil 8). Kontrol grubunda sol kulakta 4 hastada (%5,7) iletim tipi, 9 hastada sensörinöral (%12,9), 2 hastada (%2,9) mikst tip kayıp vardı. İki grup arasında sol kulakta işitme kaybı tiplendirmesi yönünden istatistiksel anlamlı ($p=0,001$) farklılık bulundu. İki kulak birlikte değerlendirildiğinde; herhangi bir

kulağında iletim tipi kayıp olan 27 (%38,6) akromegali hastası ve kontrol grubunda 11 (%15,7) birey olduğu görüldü. İletim tipi kayıp olan birey sayısı akromegali grubunda anlamlı yüksekti ($p=0,002$). Herhangi bir kulağında SNİK olan 26 (%37,1) akromegali hastası mevcutken kontrol grubunda bu sayı 12 (%17,1) idi. Herhangi bir kulağında SNİK saptanan birey sayısı akromegali grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p=0,008$). İki kulaktan en az birinde mikst tip işitme kaybı saptanan hasta sayısı akromegali grubunda 11 (%15,7), kontrol grubunda 3 (%4,3) idi. Herhangi bir kulağında mikst tip kayıp saptanan birey sayısı akromegali grubunda anlamlı yüksekti ($p=0,024$).



Şekil 8. Akromegali ve Kontrol Gruplarında İşitme Kayıplarının Tiplere Göre Dağılımı (Sol Kulak)

Akromegali hastalarında yaşın işitme kaybına etkisi değerlendirildiğinde; hem sağ kulak ($p<0,001$) hem de sol kulak ($p<0,001$) için işitme kaybının olduğu grupta yaş ortalamaları olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Akromegali Hastalarında Yaşın İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi

Parametre	İşitme Kaybı		p
	Yok	Var	
Yaş^a Sağ Kulak	48,9±10,5	57,3±8,4	<0,001
Yaş^a Sol Kulak	49,6±10,7	58,1±8,8	<0,001

^aOrtalama±Std. Sapma

Akromegali grubunda cinsiyetin sağ kulak ($p=0,098$) ve sol kulak ($p=0,796$) işitme kaybı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Akromegali Grubunda Cinsiyetin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi

Parametre	Cinsiyet		p
	Kadın n(%)	Erkek n(%)	
İşitme Kaybı (Sağ Kulak)			
Yok	40(55,6)	47(69,1)	0,098
Var	32(44,4)	21(30,9)	
İşitme Kaybı (Sol Kulak)			
Yok	44(61,1)	43(63,2)	0,796
Var	28(38,9)	25(36,8)	

Akromegali hastalarında GH değerlerinin işitme kaybına etkisi değerlendirildiğinde (Tablo 16); sağ kulakta işitme kaybı olan bireylerde ortalama GH düzeyi işitmesi normal olan bireylerden yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,166$). Benzer şekilde, sol kulakta işitme kaybı olan bireylerde ortalama GH düzeyi işitmesi normal olanlardan yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,136$).

Tablo 16. Büyüme Hormonu Düzeyinin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi

Parametre	İşitme Kaybı		p
	Yok	Var	
Serum GH Düzeyi^a mcg/L			
Sağ Kulak	1,17±1,62	4,09±12,23	0,166
Serum GH Düzeyi^a mcg/L			
Sol Kulak	1,04±1,27	3,97±11,77	0,136

^aOrtalama±Std. Sapma, GH: büyüme hormonu

Büyüme hormonu düzeyinin yaş ve cinsiyete göre referans aralıktan yüksek olup olmamasının işitme kaybına etkisi değerlendirildi. GH düzeyinin normal olmasının sağ kulak (p=0,673) ve sol kulak (p=0,209) işitme kaybı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 17).

Tablo 17. Büyüme Hormonu Düzeyinin Normal veya Yüksek Olmasının İşitme Kaybına Etkisinin Karşılaştırılması

Parametre	Büyüme Hormonu Normalliği		p
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	
İşitme Kaybı (Sağ Kulak)			
Yok	33(51,6)	2(33,3)	0,673
Var	31(48,4)	4(66,7)	
İşitme Kaybı (Sol Kulak)			
Yok	31(48,4)	1(16,7)	0,209
Var	33(51,6)	5(83,3)	

Akromegali hastalarında IGF-1 düzeyinin işitme kaybına etkisi değerlendirildiğinde (Tablo 18); ortalama IGF1 düzeyinin sağ kulak (p=0,501) ve sol kulak (p=0,058) işitme kaybı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 18. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyinin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi

Parametre	İşitme Kaybı		p
	Yok	Var	
Serum IGF1 Düzeyi^a (mcg/L)	170,9±86,9	186,6±105,5	0,501
Sağ Kulak			
Serum IGF1 Düzeyi^a (mcg/L)	156,2±53,2	197,8±118,7	0,058
Sol Kulak			

^aOrtalama±Std. Sapma, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Serum IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre referans aralıktan yüksek olup olmamasının işitme kaybına etkisi değerlendirildi. IGF-1 düzeyinin normal olmasının sağ kulak (p=0,526) ve sol kulak (p=0,114) işitme kaybı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu (Tablo 19).

Tablo 19. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyinin Normal veya Yüksek Olmasının İşitme Kaybına Etkisinin Karşılaştırılması

Parametre	IGF-1 Normalliği		p
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	
İşitme Kaybı (Sağ Kulak)			
Yok	30(51,7)	5(41,7)	0,526
Var	28(48,3)	7(58,3)	
İşitme Kaybı (Sol Kulak)			
Yok	29(50)	3(25)	0,114
Var	29(50)	9(75)	

Akromegali grubunda aktif hastalık süresinin (tanı anından son yüksek IGF-1 saptanana kadarki süre) işitme kaybına etkisi değerlendirildi (Tablo 20). Sağ kulak için, ortalama aktif hastalık süresi işitme kaybı olan hastalarda (9,4±7,9 yıl) kayıp olmayanlardan (6,2±5,8) daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0,059). Sol kulakta ise aktif hastalık süresi işitme kaybı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,029).

Tablo 20. Aktif Akromegali Hastalık Süresinin İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi

Parametre	İşitme Kaybı		p
	Yok	Var	
Aktif Hastalık Süresi^a (yıl)			
Sağ Kulak	6,2±5,8	9,4±7,9	0,059
Aktif Hastalık Süresi^a (yıl)			
Sol Kulak	6,0±5,6	9,3±7,9	0,029

^aOrtalama±Std. Sapma

Akromegali hastalarında radyoterapi tedavisinin işitme kaybına etkisi değerlendirildiğinde, radyoterapi alma durumunun sağ kulak (p=0,401) ve sol kulak (p=0,325) işitme kaybı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Radyoterapi Alma Durumunun İşitme Kaybına Etkisinin Değerlendirilmesi

Parametre	Radyoterapi Alma Durumu		p
	Radyoterapi yok n(%)	Radyoterapi var n(%)	
İşitme Kaybı (Sağ Kulak)			
Yok	27(52,9)	7(41,2)	0,401
Var	24(47,1)	10(58,8)	
İşitme Kaybı (Sol Kulak)			
Yok	25(49)	6(35,3)	0,325
Var	26(51)	11(64,7)	

3.2.3. Konuşma Odyometrisi Bulguları

Akromegali ve kontrol grubunda konuşma odyometrisi bulguları karşılaştırıldığında; SRT sağ kulak (p=0,002), SRT sol kulak (p=0,001), SD sağ kulak dB (p<0,001), SD sol kulak dB (p<0,001), MCL sağ kulak (p<0,001) ve MCL sol kulak (p<0,001) değerleri akromegali grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. SD yüzdesi sağ kulak (p<0,001) ve SD yüzdesi sol kulak (p<0,001) değerleri ise akromegali grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

düşük saptandı. UCL sağ kulak ($p=0,553$) ve UCL sol kulak ($p=0,131$) değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 22).

Tablo 22. Akromegali ve Kontrol Gruplarında Konuşmayı Alma Eşiği (SRT), Konuşmayı Ayırt Etme Skoru (SD), En Rahat Dinleme Seviyesi (MCL) ve Tedirgin Edici Ses Yüksekliği (UCL) Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Grup		p
	Akromegali	Kontrol	
	Ortalama±Std. Sapma	Ortalama±Std. Sapma	
SRT Sağ Kulak (dB)	21,8±17,3	13,7±10,3	0,002
SRT Sol Kulak (dB)	21,1±15,5	14,1±11,9	0,001
SD Sağ Kulak (%)	91,8±8,0	95,6±5,0	<0,001
SD Sol Kulak (%)	91,6±7,7	95,6±5,1	<0,001
SD Sağ Kulak (dB)	59,0±11,8	52,2±7,4	<0,001
SD Sol Kulak (dB)	59,4±12,5	52,8±8,6	<0,001
MCL Sağ Kulak (dB)	58,8±11,9	51,7±8,2	<0,001
MCL Sol Kulak (dB)	59,3±12,6	52,4±7,5	<0,001
UCL Sağ Kulak (dB)	100,4±3,4	100,1±2,8	0,553
UCL Sol Kulak (dB)	100,5±2,4	101,3±3,3	0,131

3.2.4. Otoakustik Emisyon Bulguları

Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar için akromegali ve kontrol grubu kıyaslandığında; TEOAE sağ kulak ($p<0,001$) ve TEOAE sol kulak ($p<0,001$) oranları akromegali grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (TEOAE) Açısından Akromegali ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Parametre	Grup		p
	Akromegali (n=70) n(%)	Kontrol (n=70) n(%)	
TEOAE Sağ Kulak			
Negatif	25(35,7)	6(8,6)	<0,001
Pozitif	45(64,3)	64(91,4)	
TEOAE Sol Kulak			
Negatif	26(37,1)	6(8,6)	<0,001
Pozitif	44(62,9)	64(91,4)	

*Ki-kare Testi

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu çalışmada akromegali hastalarında işitme semptomlarının, iletim tipi ve sensörinöral işitme kayıplarının değerlendirilmesi amaçlandı. Akromegali hastası 70 birey ile, yaş ve cinsiyet yönünden benzer özellikteki 70 sağlıklı birey karşılaştırıldı. Çalışmanın sonucunda işitme kaybı semptomu olan hasta oranı, her iki kulağın SSO'ları, her iki kulakta tüm frekanslarda HYİE'leri akromegali grubunda daha yüksek bulundu. SD yüzdesi ve TEOAE alınma oranları akromegali grubunda anlamlı düşük saptandı. Akromegali hastalarında işitme kaybının sağlıklı kontrol grubundan daha sık olduğu gösterildi. İletim tipi, sensörinöral tip ve mikst tip işitme kayıplarının tamamı akromegali grubunda anlamlı fazla bulundu.

İşitme kaybı, genetik veya çevresel faktörlerin rol oynadığı, özellikle ileri yaşta sıklığı artan ve klinik pratikte yaygın karşılaşılan bir problemdir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda çeşitli endokrin sistem ve metabolik hastalıkların da işitme kaybı patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (Cherian ve ark., 2017). Akromegali hastalığı da multisistemik bir hastalık olup vücutta birçok dokuyu etkilemekte, önemli metabolik komplikasyonlara ve morbidite artışına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra duysal sistem fonksiyonlarını da etkileyebildiği saptanmıştır (Ozkok ve ark., 2014; Hatipoglu ve ark., 2014). Ayrıca GH ve IGF-1 hipersekresyonu periostal kemik formasyonunu uyarmakta, kemik yapıların ve yumuşak dokuların genişlemesine sebep olabilmektedir. Yüz bölgesi ve kranial kemikler de etkilenebilmekte; prognatizm, frontal sinüste genişleme, kalvaryal hiperostoz (özellikle iç tabakada), oksipital çıkıntıda genişleme gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir (Guglielmi, 2008). Benzer şekilde temporal kemik ve kemikçik zincirde de yeni kemik formasyonu ve hipertrofiye neden olabileceği düşünülebilir. Ancak akromegalinin kulak üzerine etkisine dair şu ana kadar yapılan çalışmalar kısıtlıdır ve çelişkili veriler mevcuttur. Muhtemelen nadir

görülen bir hastalık olmasının da etkisiyle çalışmalar genellikle az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır. Teixeira ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan ve akromegali ile işitme kaybı ilişkisini değerlendiren derleme çalışmasında da bu durumun üzerinde durulmuş, daha tutarlı sonuçlar elde edilmesi için daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Richards'ın 1968 yılında yayınlanan 15 akromegali hastasının değerlendirildiği çalışmada, incelenen 30 kulağın 5'inde otoskleroz ile ilişkili İTİK saptandığı ve tüm hastalarda değişen derecelerde SNİK izlendiği belirtilmiştir. 1978 yılında Graham ve Brackmann üç hastalık vaka serisi yayınlamış ve orta kulak cerrahisi sırasındaki gözlemlerini bildirmiştir. Üç hastanın tamamında mastoid kortikal kemikte belirgin kalınlaşma ve posterior kanal duvarında hipertrofi gözlemlenmiştir. Bir hastada kemik hipertrofisine bağlı DKY lümeninde basılanma izlenmiştir. Diğer bir hastada malleus ve inkus normalden büyük bulunmakla birlikte; tüm hastalarda oval ve yuvarlak pencere, internal akustik kanal, koklea ve vestibül gibi orta ve iç kulak yapılarının ilişkisinin normal olarak izlendiği bildirilmiştir. Bu alanda şimdiye kadar en geniş hasta popülasyonu ile yapılmış çalışma olan Doig ve Gatehouse'un çalışmasında (1984) 56 akromegali hastası saf ses odyometrisi ile kontrol grubuyla karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda akromegali ve kontrol grubu arasında İTİK yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ozata ve arkadaşlarının çalışmasında (1997) henüz tedavi edilmemiş 10 akromegali hastası ABR ve periferik sinirlerde somatosensoryel uyarılmış potansiyeller yönünden incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda kısa hastalık süresine sahip akromegali hastalarında periferik sinirlerde tutulum izlenmekle birlikte beyin sapı yanıtları normal saptanmıştır. 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada (Babic ve ark.) 30 akromegali hastası yaş ve cinsiyet yönünden benzer özellikteki 20 sağlıklı birey ile İTİK yönünden karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. Hastalarda otomikroskopi, diyapozon testleri, odyometri, timpanometri, stapes refleksi ve OAE ile inceleme yapılmıştır. 7 akromegali hastasında (%23) en az bir kulakta orta kulak ventilasyon problemi saptanmış ve bu durum yaş, uzun hastalık süresi

ve düşük GH düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Hiçbir hastada otoskleroz tespit edilmemiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise orta kulak havalanma problemi gözlenen birey olmamıştır. Sonrasında yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 51 olan 37 akromegali hastasında ABR ile değerlendirme yapılmış ve 47 sağlıklı bireyle karşılaştırılmıştır (Pilecki ve ark., 2008). Akromegali grubunda %44,6 oranında latans uzaması tespit edilmiştir. Akromegalideki glukoz metabolizması değişikliklerinin beyin sapındaki işitsel yolların miyelinizasyonunda azalmaya neden olmuş olabileceği yorumu yapılmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 42 ve ortalama hastalık süresi 6 yıl olan 26 akromegali hastası kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak otoskopi, saf ses, timpanometri, OAE ve stapes refleksi bakılarak değerlendirilmiştir (Yıldırım Baylan ve ark., 2011). Sağ kulak 4000 Hz haricinde her iki kulakta tüm frekanslarda işitme eşiklerinde artış saptanmıştır. Sağ DKY hacminde artış izlenmiş; bununla birlikte diğer sonuçlar (timpanometri, ASR ve OAE) yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. 2012 yılında Carvalho ve arkadaşlarının çalışmasında 34 akromegali tanılı hasta saf ses ve ABR ile değerlendirilmiştir. 12 hastada (%35,3) 8'i bilateral olmak üzere SNİK gösterilmiştir. SNİK'in özellikle yüksek frekanslarda (3000-8000 Hz) fazla olduğu bulunmuştur. İşitme kaybının yaş, uzun hastalık süresi ve düşük GH ile ilişkili olabileceği ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığı belirtilmiştir. Akromegaliye yönelik tedavi yöntemleri, glukoz ve lipid değerleri gibi klinik parametrelerle de işitme kaybı arasında ilişki görülmemiştir. Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında (2012) 44 akromegali hastası ve kontrol grubunda 36 sağlıklı birey saf ses odyometre, konuşma odyometrisi, timpanometre, OAE yanı sıra; temporal kemik bilgisayarlı tomografisi ve kulak MR ile değerlendirilmiştir. Hastaların %9'unda iletim tipi, %30'unda sensörinöral, %18'inde mikst tip işitme kaybı tespit edilmiş; hastalık aktivitesiyle işitme kaybı arasında ilişki saptanmamıştır. Yapısal olarak ise en yaygın bulgu olarak %20 hastada mastoid skleroz görülmüştür. Ancak mastoid skleroz sıklığı yönünden kontrol grubuyla anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Akromegali hastalarında görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilen 84 kulağın 5'inde kemikçik anormalliği, 3'ünde orta kulak havalanma problemi, 2'sinde internal akustik kanal anormalliği, 1'inde DKY problemi saptanmıştır. İlâveten %50 hastada kontrol grubundan

anlamli fazla olarak temporomandibuler eklem dejenerasyonu gözlemlendiği belirtilmiştir. Son olarak 2017 yılında Tabur ve arkadaşlarının çalışmasında 41 akromegali hastası 24 sağlıklı birey ile karşılaştırılmıştır. Akromegali grubunda SSO daha yüksek, SD daha düşük bulunmuştur. Ayrıca internal akustik kanalda daralma tespit edilmiştir. Akromegali hastalarının %32'sinde en az bir kulakta işitme kaybı (bunların %54'ü SNİK, %46'sı İTİK) saptanmıştır.

Çalışmamızın demografik verileri değerlendirildiğinde, akromegali grubunda kadın ve erkek hasta sayısı birbirine yakın saptanmış; ortalama yaş 52,2, ortalama hastalık süresi 13 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular literatür verileri ile uyumludur (Lavrentaki ve ark., 2017; Colao ve ark., 2019; TEMD, 2022). Hastaların %91,4'ünde GH, %82,9'unda IGF-1 normal aralıkta olup bu veriler hastaların büyük kısmında hastalığın tedaviyle kontrol altına alındığını göstermektedir. Ancak %68,6 hastanın medikal tedaviye ihtiyaç duyması ve %24,3 hastanın RT öyküsünün bulunması hastaların cerrahi sonrası kür oranının beklenenden düşük olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda mikroadenomlu hastaların %80-85'inde, makroadenomlu hastaların ise %50-65'inde cerrahi sonrası biyokimyasal kür sağlanabildiği gösterilmiştir. Lezyonun boyutu, invazyon durumu ve cerrahın tecrübesi operasyonun başarısını etkileyen faktörlerdendir (Melmed ve ark., 2009; Colao ve ark., 2019). Çalışmamızın yapıldığı hastanenin referans merkez olması nedeniyle daha agresif vakaların takip ediliyor olması bu hususta rol oynamış olabilir. Ayrıca çalışmamızda hastalar rutin kontrol günlerinde değerlendirilmiştir, sadece çalışmaya katılmak için hastaneye başvurmamıştır. Aylık enjeksiyon tedavisi için hastaneye başvuran hastaların da çalışmaya dahil edilmiş olması ve hastalığı stabil seyreden hastaların daha seyrek kontrole gelmesi nedeniyle çalışma grubuna girmemiş olması medikal tedavi alan hasta oranının yüksek saptanmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastalar otolojik semptomlar yönünden sorgulanmış ve akromegali grubunda işitmede azalma şikayeti kontrol grubundan daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu durum odyometrik incelemeler sonucunda saptanan yüksek işitme kaybı oranını destekler niteliktedir. İşitme kaybı semptomu %32,9 hastada mevcutken, testler sonucunda en az bir kulağında işitme kaybı saptanan hasta oranı %58,6 bulunmuştur. Bu farkın nedeni hastanın diğer kulağının normal olması nedeniyle kaybı farketmemesi veya çok hafif ve hafif kayıpların da orana dahil edilmesi olabilir.

Kulakta dolgunluk hissi olduğunu belirten hasta oranı akromegali grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda akromegali hastalarında dolgunluk hissi belirten hasta oranı (%18,6) Yıldırım Baylan ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer bulunmuştur (%21,1). Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %30 olarak belirtilmiştir. Bu semptom östaki tüp disfonksiyonu nedeniyle orta kulakta basıncın dengelenememesi sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda akromegali grubunda en az bir kulağında tip C timpanogram saptanan hasta sayısı 8 (%11,4) iken kontrol grubunda sadece 1 hasta olması bu farkı destekler niteliktedir. Aydın ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında ise görüntüleme yöntemlerinde östaki disfonksiyonu tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda baş dönmesi tarifleyen hasta oranı akromegali grubunda daha yüksek saptanmış olup bu belirti akromegali hastalarında vestibüler sistemin de değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Graham ve arkadaşlarının üç vakalık serisinde (1978) ise cerrahi esnasında horizontal semisirküler kanallar normal olarak gözlenmiş ve baş dönmesi nedenini açıklayacak bir bulgu elde edilmemiştir.

Çınlama ve kulak ağrısı şikayetleri yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çınlama şikayeti olduğunu belirten hasta oranı akromegali grubunda %34,3 olup Yıldırım Baylan ve ark. (2011) ve Aydın ve ark.'nın (2012) çalışma bulgularıyla uyumludur.

Timpanometrik değerlendirme sonucunda iki grup arasında timpanogram tiplendirmesi yönünden anlamlı fark saptanmadı. Her iki kulakta da tip A timpanogram elde edilen bireyler karşılaştırıldığında ise, akromegali grubundaki bireylerin oranı anlamlı düşüktü. Akromegali hastalarında her iki kulağında da tip A timpanogram elde edilen hasta oranı %62,9 iken, en az bir kulağında tip B timpanogram elde edilen %4,3, tip C timpanogram saptanan %11,4 birey mevcuttu. Tip Ad saptanan hasta oranı da sağ kulakta %14,3, sol kulakta %10 idi. Yıldırım Baylan ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında 26 akromegali hastasının 4'ünde sağ kulakta, 4'ünde sol kulakta anormal timpanogram elde edilmekle birlikte sağlıklı gruba kıyasla anlamlı fark elde edilmemişti. Çalışmamızda ECV ölçümlerinin ortalaması akromegali grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte hastaların ECV değerleri 2,5 ml'nin altında idi.

Odyolojik bulguların değerlendirilmesi sonucunda 4 akromegali hastasında otoskleroz düşünüldü. Bu hastaların 1'inde sol kulakta hafif derecede mikst tipte işitme kaybı, 1'inde bilateral hafif derecede iletim tipte işitme kaybı, 1'inde sağ kulakta hafif derecede iletim tipte işitme kaybı gözlenmiştir. Diğer hastanın sağ kulağında hafif derecede mikst tipte işitme kaybı saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda tip As timpanogram, etkilenen kulakta ASR yanıtlarının alınamaması, 2 kHz frekansında kemik yolunda Carhart çentiği ve etkilenen kulakta TEOAE'lerin alınmaması durumu mevcuttur. Buna rağmen SD'lerin normal olması orta kulakta patoloji varlığını desteklemektedir ve stapedia otoskleroz tanısı ile uyumludur. Kontrol grubundaki bir hastanın sol kulağında işitme normal olmasına rağmen sağ kulağında orta derecede mikst tipte işitme kaybının gözlenmesi, SD'nin işitme kaybına göre anlamlı derecede düşük saptanması

retrokoklear patoloji varlığı ile uyumludur. İleri odyolojik tetkik ve radyolojik açıdan hastanın değerlendirilmesi kesin tanı açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda ASR ölçümünde ipsilateral refleksler değerlendirildi. Daha önce yapılan bir çalışmada en az bir kulağında ASR alınamayan hasta oranı %78 bulunmuştu (Tabur ve ark., 2017). Çalışmamızda akromegali hastalarında sağ kulakta tüm frekanslarda ASR alınan hasta oranı daha düşük bulundu. İlginç olarak sol kulakta refleks yanıtı alınan hasta sayısı kontrol grubundan düşük bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi. OKB değerlerinin de benzer şekilde akromegali grubunda sağ kulakta anlamlı düşük saptanmış olması bu bulguyu desteklemektedir. ASR alınamaması ile ilişkili olabilecek orta-ileri ve çok ileri işitme kayıplı birey sayısı da sağ kulak için 5 iken, sol kulak için 3'tür. Akustik reflekslerde sağ kulakta etkilenmenin neden daha fazla saptandığını açıklayabilmek açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Saf ses odyometrik değerlendirme sonucunda her iki kulakta tüm frekanslarda HYİE'leri akromegali grubunda daha yüksek bulundu. Bu durum akromegalide tüm frekansların etkilendiğini düşündürmektedir. Carvalho ve arkadaşlarının çalışmasında SNİK'ları değerlendirilmiş ve özellikle yüksek frekanslarda (3000-8000 Hz) etkilenme belirtilmiştir. Yıldırım Baylan ve arkadaşlarının çalışmasında (2011) ise sağ 4000 Hz hariç tüm frekanslarda anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda işitme kaybı saptanan birey oranı her iki kulak için akromegali grubunda anlamlı fazla bulunmuştur. Akromegali hastalarında %44,3 oranında bilateral, %14,3 oranında ise unilateral kayıp (toplamda %58,6) gösterilmiştir. Herhangi bir kulağında İTİK olan hasta oranı %38,6, SNİK oranı %37,1 şeklindedir. Carvalho ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında SSO 25 dB üzeri olduğunda işitme kaybı olarak kabul edilmiş ve SNİK oranı benzer (%35,3) bulunmuştur. Kaybın genellikle bilateral olduğu belirtilmiştir. Tabur ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında işitme eşiği 15 dB kabul edilmiş, en az bir kulağında kayıp saptanan hasta oranı %32 bulunmuştur.

Çalışmamızdaki benzer şekilde İTİK ve SNİK oranları birbirine yakın hesaplanmıştır. İnternal akustik kanalda kontrol grubuna göre daralma tespit edilmiş, bu durumun sinirlere bası etkisiyle SNİK'a neden olabileceği belirtilmiştir. Aydın ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında da işitme açısından SSO eşiği 15 dB alınmış olup en az bir kulağında işitme kaybı olan birey oranı %48 saptanmıştır. İşitme kaybı oluşumunda mastoid skleroz, geçirilmiş otit atakları, buşon oluşumu, perilenf artışı ve orta kulak basınç problemleri olası nedenler olarak sıralanmıştır. Ayrıca akromegali ilişkili metabolik komplikasyonlara bağlı koklear vaskülopatinin de SNİK gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Farklı bir çalışmada ABR ile değerlendirme sonrası akromegali grubunda %44,6 oranında latans uzaması tespit edilmiştir (Pilecki ve ark., 2008). Babic ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında ise İTİK %23 oranında bulunmuştur. Bu şekilde daha düşük oran saptanmasının nedeni Babic ve arkadaşlarının çalışmasında hasta popülasyonunun daha genç olması (ortalama yaş 46) olabilir.

Çalışmamızın kontrol grubunda bireylerin %28,6'sında en az bir kulakta işitme kaybı tespit edilmiştir. Bir bireyde de orta-ileri derecede kayıp gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 yaş civarı bireylerin 1/3'ünde işitme kaybı olduğu tahmin edilmektedir ve kayıp oranı yaş ile birlikte artmaktadır (Teixeira ve ark., 2018). Başka bir çalışmada da toplumda 50 yaş üzeri bireylerde işitme kaybının en az %25 oranında görüldüğü, 80 yaş üzerinde bu oranın %50'yi geçtiği ifade edilmiştir (Walker ve ark., 2013). Bu çalışmada da kontrol grubunda 50-59 yaş arası 25, 60-69 yaş arası 19 birey dahil edilmiş olup belli bir oranda kayıp görülmesi beklenen bir durumdur.

Yaş ve aktif hastalık süresi akromegali hastalarında işitme kaybını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Aksine; cinsiyet, radyoterapi, GH düzeyi ve IGF-1 düzeyi ile işitme kaybı arasında ilişki saptanmamıştır. Yaş ile işitme kaybı ilişkisi iyi bilinmektedir (Walker ve ark., 2013; Teixeira ve ark., 2018). Çalışmamızda RT ilişkili hasar yönünden değerlendirme yapılmış ve radyasyonun olumsuz etkisi

görülmemiştir. Aydın ve ark. ve Carvalho ve ark.'nın çalışmalarında da benzer şekilde RT ile ilişki saptanmamıştır. Akromegali hastalık kontrolünün ve şiddetinin işitme kaybı ile ilişkisinin olup olmadığı uzun süredir ilgi çeken bir konu olmuştur. 1968 yılında Richards ve arkadaşları GH düzeyi ile ilişki saptamamıştır. 2006 yılında Babic ve arkadaşları işitme kaybı olan bireylerde GH düzeyini daha düşük saptamış, IGF-1 yönünden ise anlamlı fark elde edilmemiştir. 2012'de Aydın ve arkadaşları işitme kaybı ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmadığını belirtmiştir. Aynı şekilde Carvalho ve arkadaşlarının çalışmasında (2012) GH ve IGF-1 düzeyi ile işitme arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür verileri, hastanın mevcut GH ve IGF-1 düzeylerinin işitmesine etkisi olmadığına dair sonucumuzu desteklemektedir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların aktif hastalık süresi de değerlendirilmiştir. Hastaların yüksek IGF-1 maruziyetine kaldığı süreyi tespit etmek amacıyla akromegali tanısı konulmasından itibaren son yüksek IGF-1 düzeyi saptanana kadarki geçen süre hesaplanmıştır. Sağ kulakta işitme kaybı olan hastalarda aktif hastalık süresi daha uzun bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark elde edilmemiştir. Sol kulakta ise aktif hastalık süresi işitme kaybı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular işitme kaybı gelişiminde hastanın son GH ve IGF-1 değerlerinden ziyade, GH ve IGF-1 hipersekresyonuna maruz kaldığı sürenin önemli olduğunu düşündürmektedir. Akromegalinin vücuttaki diğer komplikasyonları için yapılan çalışmalarda da belirti ve komplikasyonların birçoğunun hastalık aktivitesi ve süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ben-Shlomo ve ark., 2008).

Konuşma odyometrisi bulgularında UCL harici değerlendirmelerde akromegali grubunda daha olumsuz sonuçlara ulaşılmıştır. Akromegali ilişkili işitme kaybının artıyor olması nedeniyle SRT'nin yükselmesi ve SD yüzdelerinin düşmesi beklenen bir bulgudur. Tabur ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında da akromegali grubunda SD yüzdesi daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda TEOAE alınma oranları akromegali grubunda her iki kulakta anlamlı düşük saptandı. Bu bulgular işitme kaybının fazla görülmesiyle uyumludur. Yıldırım Baylan ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında ise OAE yönünden akromegali ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda DPOAE açısından değerlendirme yapılmamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akromegali nadir görülen bir hastalık olup bildiğimiz kadarıyla bu çalışma akromegali hastalarında en geniş hasta popülasyonu ile yapılan çalışmadır (Teixeira ve ark., 2018). Çalışmamızın sınırlayıcı yönleri ise işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarının değerlendirilmemiş olması ve görüntüleme yöntemleriyle yapısal analiz yapılmamasıdır.

Akromegali vücutta birçok doku ve organı etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Güncel rehberlerde akromegali tanılı tüm hastaların kardiyovasküler hastalıklar, tiroid nodülü, kolorektal kanserler, diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoartrit ve uyku apnesi yönünden rutin izlemi önerilmektedir (TEMD, 2022; Ogedegbe ve ark., 2022). İşitme kaybı yönünden önceki çalışmalarda heterojen bulgular elde edilmekle birlikte çalışmaların çoğunda işitme kaybıyla ilişkisi gösterilmiştir. Daha yüksek hasta sayısı ile yapılan çalışmamızda da tüm frekanslarda hava yolu eşiklerinde artış saptanmıştır. Akromegali hastalarında yüksek oranda sensörinöral, iletim tipi ve mikst işitme kaybı gösterilmiştir. Diğer komplikasyonların taramalarında olduğu gibi akromegali hastalarının işitme kaybı yönünden de rutin odyolojik izlemi uygun olabilir. Aktif hastalık süresiyle işitme kaybı arasındaki ilişki akromegali hastalığının erken dönemde etkin tedavisinin işitme kaybı gelişimini önlemede önemli olabileceği göstermektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Akromegali hastalarında yaş ve cinsiyet yönünden benzer özellikteki sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında işitme kaybı anlamlı yüksek bulunmuştur.
- 2) Akromegali grubunda hastaların %58,6'sında en az bir kulakta işitme kaybı tespit edilmiştir.
- 3) İşitme kaybının çoğunlukla bilateral olduğu gösterilmiştir (%44,3 bilateral, %14,3 unilateral).
- 4) Akromegali hastalarında hem iletim tipi hem de sensörinöral tip işitme kaybının arttığı gösterilmiştir. Herhangi bir kulağında iletim tipi kayıp olan hasta oranı %38,6, sensörinöral kayıp olan hasta oranı %37,1 bulunmuştur.
- 5) Her iki kulakta tüm frekanslarda hava yolu işitme eşikleri akromegali grubunda daha yüksek bulunmuştur.
- 6) Hastaların semptomları sorgulandığında işitmede azalma, kulakta dolgunluk hissi ve baş dönmesi şikayetleri akromegali grubunda anlamlı yüksek saptanmışken, çınlama ve kulak ağrısı açısından anlamlı fark elde edilmemiştir.
- 7) Her iki kulakta da tip A timpanogram elde edilen bireylerin oranı akromegali grubunda daha düşük saptanmıştır.
- 8) Sağ kulakta tüm frekanslarda ipsilateral akustik refleks alınan hasta oranı akromegali grubunda daha düşük bulunmuştur. Orta kulak basıncı akromegali hastalarında sağ kulakta kontrol grubundan düşük saptanmıştır.
- 9) Yaş ve aktif hastalık süresi (IGF-1'in yüksek seyrettiği süre) akromegali hastalarında işitme kaybını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Cinsiyet, radyoterapi, GH düzeyi ve IGF-1 düzeyi ile işitme kaybı arasında ilişki saptanmamıştır.
- 10) Akromegali hastalarında konuşmayı alma eşiği ve en rahat dinleme seviyesi daha yüksek, konuşmayı ayırt etme skoru daha düşük bulunmuştur.
- 11) Geçici uyarılmış otoakustik emisyonların alınma oranları akromegali grubunda her iki kulakta anlamlı düşük saptanmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda;

Akromegali hastalığı ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Akromegali hastalarının diğer komplikasyonların taramalarında olduğu gibi işitme kaybı yönünden de rutin odyolojik izlemi uygun olabilir.

KAYNAKÇA

- Ahn, J. H., Lee, H. S., Kim, Y. J., Yoon, T. H., & Chung, J. W. (2007). Comparing pure-tone audiometry and auditory steady state response for the measurement of hearing loss. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 136(6), 966–971.
- Altın, B. (2018). Akustik immitans ölçüm protokolü. G. Sennaroğlu, E. Yücel, M. D. Türkyılmaz, B. Ç. Çınar ve M. Batuk (Ed.), *Odyoloji klinik uygulama protokolleri* (s. 49-50). Ankara: Hipokrat Yayıncılık.
- Akşit, D. M. (2019). *Temel odyolojik testler*. Hipokrat Yayıncılık.
- American National Standards Institute. (2010). *Specifications for Audiometers. ANSI S3.6-2010*. New York, NY: American National Standards Institute, Inc.
- Arslan, S. (2021). İşitme sistemi fizyolojisi. D. M. Şahin ve D. D. H. B. Y. Çobanoğlu (Ed.), *Tüm yönleriyle odyoloji* (s. 30-32). İzmir: Us Akademi.
- Aydin, K., Ozturk, B., Turkyilmaz, M. D., Dagdelen, S., Ozgen, B., Unal, F., & Erbas, T. (2012). Functional and structural evaluation of hearing in acromegaly. *Clinical endocrinology*, 76(3), 415–419.
- Aydın, K. (2008). *Akromegali hastalarında işitmenin fonksiyonel ve yapısal olarak değerlendirilmesi* [Tıpta uzmanlık tezi]. Hacettepe Üniversitesi.
- Babic, B. B., Petakov, M. S., Djukic, V. B., Ognjanovic, S. I., Arsovic, N. A., Isailovic, T. V., ... Damjanovic, S. S. (2006). Conductive hearing loss in patients with active acromegaly. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 27(6), 865–870.
- Baiduc, R. R., Poling, G. L., Hong, O., & Dhar, S. (2013). Clinical measures of auditory function: the cochlea and beyond. *Disease-a-month : DM*, 59(4), 147–156.
- Baldwin M. (2006). Choice of probe tone and classification of trace patterns in tympanometry undertaken in early infancy. *International journal of audiology*, 45(7), 417–427.

- Bar-Haim Y. (2002). Introversion and individual differences in middle ear acoustic reflex function. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 46(1), 1–11.
- Bass, J. K., & Bhagat, S. P. (2014). Challenges in ototoxicity monitoring in the pediatric oncology population. *Journal of the American Academy of Audiology*, 25(08), 760-774.
- Belgin, E. (2004). *İşitme fizyolojisi. Çalışma Yaşamında Gürültü ve İşitmenin Korunması*, 7.
- Belgin, E. (2017). *Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve fizyolojisi* E. Belgin & A. S. Şahlı (Ed.), *Temel Odyoloji (2. baskı, s. 29–40)*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2008). Acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(1), 101–viii.
- Biswal, S., Srinivasan, B., Dutta, P., Ranjan, P., Vaiphei, K., Singh, R. S., & Thingnam, S. S. (2008). Acromegaly caused by ectopic growth hormone: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. *The Annals of thoracic surgery*, 85(1), 330–332.
- Borg E. (1973). On the neuronal organization of the acoustic middle ear reflex. A physiological and anatomical study. *Brain research*, 49(1), 101–123.
- Brunetti, A., Antonini, S., Saladino, A., Lavezzi, E., Zampetti, B., & Cozzi, R. (2022). Clinical Management of Acromegaly: Therapeutic Frontiers and New Perspectives for Somatostatin Receptor Ligands (SRLs). *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(6), 794.
- Carhart R, Jerger JF. Saf Ton Eşiklerinin Klinik Belirlenmesi için Tercih Edilen Yöntem. *J Konuşma Duyuma Bozukluğu*. 1959; 24 (4):330–345.
- Carvalho, M. A., Montenegro Júnior, R. M., Freitas, M. R., Vilar, L., Mendonça, A. T., & Montenegro, R. M. (2012). Sensorineural hearing loss in acromegalic patients under treatment. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 78(4), 98–102.
- Chanson, P., & Salenave, S. (2008). Acromegaly. *Orphanet journal of rare diseases*, 3, 17.

- Cherian, K. E., Kapoor, N., Mathews, S. S., & Paul, T. V. (2017). Endocrine Glands and Hearing: Auditory Manifestations of Various Endocrine and Metabolic Conditions. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(3), 464–469.
- Clark J. G. (1981). Uses and abuses of hearing loss classification. *ASHA*, 23(7), 493–500.
- Colao, A., Grasso, L. F. S., Giustina, A., Melmed, S., Chanson, P., Pereira, A. M., & Pivonello, R. (2019). Acromegaly. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 20.
- Çakır, A. (2021). İşitme sistemi anatomisi. M. Şahin ve B. Y. Çobanoğlu (Ed.), *Tüm yönleriyle odyoloji* (s. 11). İzmir: Us Akademi.
- Dallos, P. The Auditory periphery: Biophysics and physiology, Academic press, New York, 1973.
- Davies R. A. (2016). Audiometry and other hearing tests. *Handbook of clinical neurology*, 137, 157–176.
- De Stefani, A., Dassie, F., Wennberg, A., Preo, G., Muneratto, A., Fabris, R., ... Bruno, G. (2022). Oral Manifestations and Maxillo-Facial Features in the Acromegalic Patient: A Literature Review. *Journal of clinical medicine*, 11(4), 1092.
- Doig, J. A., & Gatehouse, S. (1984). Hearing in acromegaly. *The Journal of laryngology and otology*, 98(11), 1097–1101.
- Durankaya, S. M. (2021). Konuşma odyometrisi. B. Şerbetçioğlu (Ed.), *İşitme kaybının testleri, tanısı ve tedavisi* (s. 142). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Elbüken, G. (2021). Hipofiz hastalıkları. C. Ö. Ersoy (Ed.), *Klinik pratikte endokrinolojik ve metabolik hastalıklara yaklaşım* (s. 60-67). Bursa Tabip Odası Yayınları.
- Ergun, K., Fırat, A., Türkyılmaz, D. C. ve Köse, A. (2021). *Odyoloji, dil ve konuşma terapisi için anatomi ve klinik uygulamalar*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Ergun, M., Fırat, A., Türkyılmaz, D. C. ve Köse, A. (2021). Orta kulak anatomisi. M. Ergün ve A. Fırat (Ed.), *Odyoloji, dil ve konuşma terapisi için anatomi ve klinik uygulamalar* (s.110). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.

- Ershadinia, N., & Tritos, N. A. (2022). Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clinic proceedings*, 97(2), 333–346.
- Gadelha, M. R., Kasuki, L., Lim, D. S. T., & Fleseriu, M. (2019). Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocrine reviews*, 40(1), 268–332.
- Giustina, A., Barkhoudarian, G., Beckers, A., Ben-Shlomo, A., Biermasz, N., Biller, B., Boguszewski, C., Bolanowski, M., Bollerslev, J., Bonert, V., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Casanueva, F., Chanson, P., Clemmons, D., Fleseriu, M., Formenti, A. M., Freda, P., Gadelha, M., Geer, E., ... Melmed, S. (2020). Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(4), 667–678.
- Gold T. The theory of hearing. In: Messel, H. (Ed.), *Highlands in Science*. Sydney, Australia: Pergamon Press, 1987
- Gorga, M. P., Neely, S. T., Ohlrich, B., Hoover, B., Redner, J., & Peters, J. O. (1997). From laboratory to clinic: A large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss. *Ear and hearing*, 18(6), 440-455.
- Graham, M. D., & Brackmann, D. E. (1978). Acromegaly and the temporal bone. *The Journal of laryngology and otology*, 92(4), 275–279.
- Guglielmi, G. (2008). Acromegaly. In: Baert, A.L. (eds) *Encyclopedia of Diagnostic Imaging*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Hall III, J. W. (2016). Crosscheck principle in pediatric audiology today: A 40-year perspective. *Journal of audiology & otology*, 20(2), 59.
- Hall, G. V. (2013). Hipofiz hormonları hipotalamus tarafından kontrolleri. B. Ç. Yeğen (Ed.), *Tıbbi fizyoloji* (s. 899-903). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Hatipoglu, E., Arici, C., Arslan, O. S., Dikkaya, F., Sultan, P., Kadioglu, P., & Gundogdu, S. (2014). Corneal endothelial cell density and morphology in patients with acromegaly. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 24(6), 260–263.

- Hoth S. (1996). Effect of inner ear hearing loss on delayed otoacoustic emissions (TEOAE) and distortion products (DPOAE). *Laryngo-rhino-otologie*, 75(12), 709–718.
- Hoth, S., & Baljić, I. (2017). Current audiological diagnostics. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 16, Doc09.
- Hunter, L. L., Ries, D. T., Schlauch, R. S., Levine, S. C., & Ward, W. D. (1999). Safety and clinical performance of acoustic reflex tests. *Ear and hearing*, 20(6), 506–514.
- Jackler, R. K., Gralapp, C. L., & Mudry, A. (2014). Revisiting Max Brödel's 1939 classic coronal illustration of the ear. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 35(3), 555–560.
- Jahn A, Santos-Sacchi (2001) *J. Physiology of the Ear (2nd Ed.) New York: Singular Press,*
- Jacobson, J. T., Novotny, G. M., & Elliott, S. (1980). Clinical considerations in the interpretation of auditory brainstem response audiometry. *The Journal of otolaryngology*, 9(6), 493–504.
- Jerger, J., Jerger, S., & Mauldin, L. (1972). Studies in impedance audiometry. I. Normal and sensorineural ears. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill. : 1960)*, 96(6), 513–523.
- Kaya, M. & Gündüz, M. (2015). İşitme sistemi anatomi ve fizyolojisi. M. Gündüz (Ed.), *Odyolojide temel kavramlar ve yaklaşımlar* (s. 71). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Kemp D. T. (1978). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 64(5), 1386–1391.
- Klimko, A., & Capatina, C. (2020). Pituitary Macroadenoma Presenting as Acromegaly and Subacute Pituitary Apoplexy: Case Report and Literature Review. *Cureus*, 12(8), e9612.
- Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, J. A., & Karavitaki, N. (2017). Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*, 20(1), 4–9.

- Le Roith, D., Scavo, L., & Butler, A. (2001). What is the role of circulating IGF-I?. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 12(2), 48–52.
- Luers, J. C., & Hüttenbrink, K. B. (2016). Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *Journal of anatomy*, 228(2), 338–353.
- Markand O. N. (1994). Brainstem auditory evoked potentials. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 11(3), 319–342.
- Melmed S. (2009). Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*, 119(11), 3189–3202.
- Melmed, S. (2020). Pituitary masses and tumors. S. Melmed, R. J. Auchus, A. B. Goldfine, R. J. Koenig ve C. J. Rosen (Ed.), *Williams textbook of endocrinology, 14th edition* (s. 279-287). Elsevier.
- Ogedegbe, O. J., Cheema, A. Y., Khan, M. A., Junaid, S., Erebo, J. K., Ayirebi-Acquah, E., ... Jimoh, A. (2022). A Comprehensive Review of Four Clinical Practice Guidelines of Acromegaly. *Cureus*, 14(9), e28722.
- Oliver, D. L., Beckius, G. E., & Shneiderman, A. (1995). Axonal projections from the lateral and medial superior olive to the inferior colliculus of the cat: a study using electron microscopic autoradiography. *The Journal of comparative neurology*, 360(1), 17–32.
- Ozata, M., Ozkardes, A., Beyhan, Z., Corakci, A., & Gundogan, M. A. (1997). Central and peripheral neural responses in acromegaly. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 3(3), 118–122.
- Ozkok, A., Hatipoglu, E., Tamcelik, N., Balta, B., Gundogdu, A. S., Ozdamar, M. A., & Kadioglu, P. (2014). Corneal biomechanical properties of patients with acromegaly. *The British journal of ophthalmology*, 98(5), 651–657.
- Pilecki, W., Bolanowski, M., Janocha, A., Daroszewski, J., Kałuzny, M., Sebzda, T., Kalka, D., & Sobieszcańska, M. (2008). Assessment of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in patients with acromegaly. *Neuro endocrinology letters*, 29(3), 373–378.
- Polat, Z. & Kartal, A. (2021). Konvensiyonel immitansmetri. M. Şahin ve B. Y. Çobanoğlu (Ed.), *Tüm yönleriyle odyoloji* (s. 198-199). İzmir: Us Akademi.

- Probst, R., Grevers, G. ve Iro, H. (2011). Kulak. N. Yıldırım (Ed.), *Temel otorinolaringoloji* (s. 153). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Richards S. (1968). Deafness in acromegaly. *The Journal of laryngology and otology*, 82(12), 1053–1065.
- Schairer, K. S., Feeney, M. P., & Sanford, C. A. (2013). Acoustic reflex measurement. *Ear and hearing*, 34 Suppl 1, 43S–47S.
- Seikel, J.A., Kin, D.W., Drumriht, D.G. *Anatomy & Physiology for Speech, Language and Hearing*, Fourth Edition, Delmar, 2010.
- Smith, M. E., Scoffings, D. J., & Tysome, J. R. (2016). Imaging of the Eustachian tube and its function: a systematic review. *Neuroradiology*, 58(6), 543–556.
- Stach BA. *Clinical Audiology An Introduction*. Second Edition. Delmar, 2010.
- Stepp, C. E., & Voss, S. E. (2005). Acoustics of the human middle-ear air space. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 118(2), 861–871.
- Sutherland, J. E., & Campbell, K. (1990). Immitance audiometry. *Primary care*, 17(2), 233–247.
- Şerbetçioğlu, B. & Öztürk, T. (2022). Saf ses değerlendirilmesi. B. Gündüz (Ed.ve Çev.), *Temel klinik odyoloji* (s. 39). Ankara: Pelikan Yayınevi. (Orijinal çalışma 2015 yılında basılmıştır).
- Tabur, S., Korkmaz, H., Baysal, E., Hatipoglu, E., Aytac, I., & Akarsu, E. (2017). Auditory changes in acromegaly. *Journal of endocrinological investigation*, 40(6), 621–626.
- Teixeira, L. S., Silva, I., Sampaio, A., Oliveira, C., & Bahamad Júnior, F. (2018). Hearing Loss in Acromegaly - A Review. *International archives of otorhinolaryngology*, 22(3), 313–316.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu (2022).
- Türkyılmaz, D. C. (2021). Dış kulak yapı ve fonksiyon. M. Ergun ve A. Fırat (Ed.), *Odyoloji, dil ve konuşma terapisi için anatomi ve klinik uygulamalar* (s. 101). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Topçu, M. T. (2022). Timpanometri ve geniş bant akustik immitans. B. Gündüz (Ed. Ve Çev.), *Temel klinik odyoloji* (s. 144). Ankara: Pelikan Yayınevi. (Orijinal çalışma 2015 yılında basılmıştır).

- Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., Lyra, R., & Naves, L. A. (2017). Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*, *20*(1), 22–32.
- Walker, J. J., Cleveland, L. M., Davis, J. L., & Seales, J. S. (2013). Audiometry screening and interpretation. *American family physician*, *87*(1), 41–47.
- Yildirim Baylan M, Gokalp D, Celik Y, Tuzcu A, Meric F, Topcu I (2011). Audiological Findings in Acromegaly Patients. *Int. Adv. Otol.*, *7*:(1): 87-90.