

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUBJEKTİF TİNNİTUSLU BİREYLERİN
ÇOKLU UYARAN PARADİGMA KULLANILARAK
MİSMATCH NEGATİVİTY SONUÇLARININ
İNCELENMESİ

Uzm. Ody. Eser SENDESEN

Odyoloji Programı
Yüksek Lisans Tezi

ANKARA
2019

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUBJEKTİF TİNNİTUSLU BİREYLERİN
ÇOKLU UYARAN PARADİGMA KULLANILARAK
MİSMATCH NEGATİVİTY SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Uzm. Ody. Eser SENDESEN

Odyoloji Programı
Yüksek Lisans Tezi

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MERAL DİDEM TÜRKİYILMAZ

İKİNCİ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ NURHAN ERBİL

ANKARA
2019

SUBJEKTİF TINNİTUSLU BİREYLERİN ÇOKLU UYARAN PARADİGMA KULLANILARAK
MISMATCH NEGATİVİTY SONUÇLARININ İNCELENMESİ

Öğrenci: Eser SENDESEN

Danışman: Doç. Dr. Meral Didem TÜRKYILMAZ

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Nurhan ERBİL

Bu tez çalışması 9.01.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Odyoloji Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Esra YÜCEL
Hacettepe Üniversitesi



Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Meral Didem TÜRKYILMAZ
Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Gonca SENNAROĞLU
Hacettepe Üniversitesi



Üye:

Doç. Dr. Banu MÜJDECI
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi



Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet YARALI
Hacettepe Üniversitesi



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

16 Ocak 2019


Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü Y.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç.Dr.Meral Didem TÜRKYILMAZ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.


Eser SENDESEN

TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda yanımda olan; fikirleri, bilgisi ve her daim güler yüzü ile bana yol gösteren, hayatımda yadsınamayacak derecede ayrı bir yere sahip olan tez danışmanım sevgili hocam Doç. Dr. Meral Didem TÜRKYILMAZ'a;

Tez dönemimde ne zaman başım sıkışsa, şartlar ne olursa olsun yardımına koşan, güler yüzü ve enerjisi ile tez süreci boyunca motivasyonumu sürekli zirvede tutan, fikirleri ve bilgisi ile yoluma ışık tutan ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nurhan ERBİL'e;

Çalışmamız süresince gerekli her türlü şartın oluşmasında emeği yadsınamayacak olan, her daim yanımda desteğini hissettiğimiz bölüm başkanımız Prof. Dr. Gonca Sennaroğlu'na;

Çalışmamızda kullandığımız tüm ekipmanların asıl mimarı, yaşamı boyunca bölümümüze hizmetlerini esirgemeyen, daima kalbimizde ve çalışmalarımız ile yaşatacağımız Doç. Dr. Süha YAĞCIOĞLU'na;

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini hiçbir şekilde esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Esra YÜCEL, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet YARALI, Dr. Öğr. Üyesi Merve BATUK'a;

Hayatım boyunca her türlü anımda yanımda desteklerini hissettiğim, tüm başarılarımın asıl mimarı olan sevgili babam Süleyman SENDESEN, sevgili annem Sibel SENDESEN ve sevgili kardeşim Esra Gül SENDESEN'e;

Ve açtığı yolda, gösterdiği hedefe durmadan yürüyeceğimize and içtiğimiz; bilimsel çalışmalarımızı fikri hür, vicdanı hür bireyler olarak yapmamıza olanak sağlayan Mustafa Kemal ATATÜRK ve arkadaşlarına tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sendesen, E., **Subjektif Tinnituslu Bireylerin Çoklu Uyarın Paradigma Kullanılarak Mismatch Negativity Sonuçlarının İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019.** Beklenmeyen, ani seslere verilen bir yanıt olarak oluşan Mismatch negativity yanıtları, nöral plastisitenin değerlendirilmesinde objektif bir ölçüt olarak görülmektedir. Tinnitusun, işitme sistemindeki nöral plastisitenin farklılık göstermesine bağlı olarak ortaya çıkabileceğini öne sürülmüştür. Çalışmamızın amacı tinnitusu olan ve olmayan normal işitmeye sahip bireylerin, çoklu uyarın paradigma kullanılarak ortaya çıkan MMN yanıtlarını karşılaştırmaktır. Çalışmamızda normal işitmeye sahip tinnituslu bireyler MMN test ile değerlendirildi. Ayrıca tinnituslu bireylerin tinnitus kaynaklı rahatsızlıklarını değerlendirmek amacıyla tinnitus engellilik anketi uygulandı. Kronik subjektif tinnitusu olan normal işitmeye sahip 16 birey ile 20 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çoklu uyarın paradigma kullanılarak elde edilen MMN dalgaları 22 elektrot ile kaydedildi. İki grubun, frekans, şiddet, süre, lokalizasyon ve boşluk aykırı uyarınından oluşan beş aykırı uyarının ortaya çıkardığı MMN yanıtları karşılaştırıldı. Tüm aykırı uyarınlar sonucunda oluşan MMN yanıtlarının genliğinde, tinnituslu grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Fakat tinnituslu grup ile kontrol grubu arasında hiçbir aykırı uyarın için MMN latansları bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ulaştığımız sonuçlar, MMN testinin, kronik tinnituslu bireylerde dikkat öncesi ve süreğen santral işitsel işleme süreçlerinin zarar görmüş olabileceğine işaret eden elektrofizyolojik bir kanıt olabileceğini, santral işitsel işleme süreçlerinde habituasyonun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mismatch Negativity, Çoklu Uyarın Paradigması, Olaya İlişkin Potansiyeller, Tinnitus, Santral İşitsel İşleme

ABSTRACT

Sendesen, E., Investigation of Mismatch Negativity Results Using Multi Feature Paradigm of Individuals with Subjective Tinnitus, Hacettepe University Institute of Health Sciences, Master Thesis of Audiology, Ankara, 2019. The mismatch negativity (MMN) test evaluates neural responses to unexpected sounds, is accepted as an objective tool for the evaluation of the neural plasticity in the auditory system. Previously, it was suggested that tinnitus may occur due to differences in neural plasticity in the hearing system. The aim of this study is to compare MMN responses of normal hearing individuals with and without tinnitus. Tinnitus Handicap Inventory (THI) was used to evaluate tinnitus-derived annoyance. Sixteen subjects with chronic subjective idiopathic tinnitus and twenty matched healthy controls were included in the study. Multi-feature MMN paradigm was recorded from 22 surface scalp electrodes. The MMN responses of five different deviants, consisting of frequency, intensity, duration, location and silent gap, were compared between the two groups. On the other hand, the amplitudes of MMN responses were statistically different between the groups for all type of the deviants, there was no difference between the groups when MMN latencies were concerned. According to our results, MMN test might indicate a possible impairment in pre-attentive and automatic central auditory processing for individuals with chronic tinnitus and can be used for the evaluation of the habituation in central auditory pathways in individuals with tinnitus.

Key Words: Mismatch Negativity, Multifeature Paradigm, Event Related Potentials, Tinnitus, Central Auditory Processing

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Tinnitus	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Tinnitus Etiyolojisi	5
2.1.4. Tinnitusun Sınıflandırılması	6
2.1.5. Tinnitusun Patofizyolojisi	10
2.1.6. Tinnitus'ta Odyolojik Değerlendirme	15
2.1.7. Tinnitusun Psikoakustik Olarak Değerlendirilmesi	17
2.2. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller ve Sınıflandırılması	19
2.2.1. P1- N1- P2 Kompleksi	21
2.2.2. Akustik Değişim Kompleksi	22
2.2.3. P300	23
2.2.4. Mismatch Negativity	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32

3.1. Katılımcılar	32
3.1.1. Katılımcıların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	32
3.2. Yöntem	33
3.2.1. Bireylerin Değerlendirilme Süreci	34
3.2.2. İUP Kaydında Kullanılan Ekipman	35
3.3. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Bireylerin Demografik Özelliklerine Göre Tanımlayıcı İstatistikleri	40
4.2. Araştırma ve Kontrol Grubuna Ait Mismatch Negativity Yanıtları	42
4.3. Araştırma ve Kontrol Grubundan Elde Edilen Mismatch Negativity Sonuçlarının Genlik ve Latans Değerleri	45
4.4. Grupların Kendi İçerisindeki İstatistiksel Farklılıklar	51
4.5. Araştırma grubu ile Kontrol Grubu Arasındaki İstatistiksel Farklılıklar	59
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR	71
8. EKLER	83
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri	
EK-2: Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi	85
EK-3: Tinnitus Engellilik Anketi	85
EK 4: Edinburgh El Tercihi Anketi	87
EK 5: Turnitin Orijinallik Raporu Ekran Görüntüsü	88
EK 6: Dijital Makbuz	89
9. ÖZGEÇMİŞ	91

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABR	Auditory Brainstem Responses
ADK	Akustik Değişim Kompleksi
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
ATSG	Anterior Superior Temporal Gyrus
PTSG	Posterior Superior Temporal Gyrus
dB	Desibel
DTH	Dış Tüy Hücreleri
EEG	Elektroensefalografi
F0	Fundamental Frekans
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans
Hz	Hertz
İUP	İşitsel Uyarılmış Potansiyeller
kHz	Kilohertz
KİUP	Kortikal İşitsel Uyarılmış Potansiyeller
MEG	Magnetoensefalografi
MLR	Middle Late Responses
MMN	Mismatch Negativity
M.Ö	Milattan Önce
ms	Milisaniye
µV	Mikrovolt
MS	Multiple Sclerosis
n	Olgu Sayısı
OİP	Olaya İlişkin Potansiyeller
Ort	Ortalama
s	Saniye
STD	Standart
SS	Standart Sapma
%	Yüzde

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Uluslararası 10- 20 sistemi.	20
2.2 /ui/ konuşma uyararı ile ortaya çıkan akustik değişim kompleksinin dalga formu.	22
2.3. Oddbal Paradigma kullanılarak elde edilen P300 dalga formu.	24
2.4. Fz elektrodundan elde edilen MMN dalga formu Cz elektrodundan elde edilen MMN dalga formuna göre latansı daha kısa ve genliği daha büyük elde edilmiştir.	28
3.1. MMN kaydında kullanılan ekipmanlar.	35
3.2. Aykırı ve standart uyararı sunumunun şematik gösterimi	37
3.3. 10/20 Sistemine Göre Elektrot Yerleşimi.	38
3.4. EEG Bonesi.	38
4.1. Araştırma grubuna ait beş farklı değişken sonucunda 4 kayıttan elde edilen standart ve aykırı uyarılara ait yanıtlar.	43
4.2. Araştırma grubunun beş farklı aykırı uyarıya ait MMN yanıtları.	43
4.3. Kontrol grubuna ait beş farklı değişken sonucunda 4 kayıttan elde edilen standart ve aykırı uyarılara ait yanıtlar.	44
4.4. Kontrol grubunun beş farklı aykırı uyarıya ait MMN yanıtları.	45
4.5. Beş farklı aykırı uyararı sonucunda ortaya çıkan MMN yanıtlarının latans (ms) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	46
4.6. Beş farklı aykırı uyararı sonucunda ortaya çıkan MMN yanıtlarının genlik (μV) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	46
4.7. Beş farklı değişken sonucunda ortaya çıkan araştırma ve kontrol grubuna ait mismatch negativity dalga formları.	60
4.8. Beş farklı aykırı uyararı sonucunda ortaya çıkan araştırma ve kontrol grubuna ait Mismatch Negativity yanıtlarının kafa dağılımları gösterimi	61

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Objektif tinnitus nedenleri.	7
2.2. Subjektif tinnitus nedenleri.	8
2.3. Tinnitusun nörofizyolojik modeli.	14
3.1. Çalışmada kullanılan uyaranların özellikleri.	37
4.1. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı	41
4.2. Araştırma grubuna uygulanan Tinnitus Engellilik Anketi'nin düzey dağılımı	41
4.3. Araştırma grubuna dahil edilen bireylerin tinnituslarının psikoakustik değerlendirme sonuçları	42
4.4. Tüm aykırı uyaranların grup fark etmeksizin ayrı ayrı ortalama genlik değerleri	47
4.5. Grup fark etmeksizin tüm aykırı uyaranlarının ortalama genlik değerlerinin birbirleriyle olan farkının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	48
4.6. Tüm aykırı uyaranların grup fark etmeksizin ayrı ayrı ortalama latans değerleri.	49
4.7. Grup fark etmeksizin tüm aykırı uyaranlarının ortalama latans değerlerinin birbirleriyle olan farkının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	50
4.8. Araştırma grubundaki tüm aykırı uyaranlara ait ortalama genlik değerleri	51
4.9. Araştırma grubundaki tüm aykırı uyaranlarının ortalama genlik değerlerinin birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	52
4.10. Kontrol grubundaki tüm aykırı uyaranların ayrı ayrı ortalama genlik değerleri.	53
4.11. Kontrol grubundaki tüm aykırı uyaranların ortalama genlik	54

değerlerini birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

- 4.12.** Araştırma grubundaki tüm aykırı uyaranların ortalama latans değerleri. 55
- 4.13.** Araştırma grubundaki tüm aykırı uyaranların ortalama latans değerlerinin birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması. 56
- 4.14.** Kontrol grubundaki tüm aykırı uyaranların ortalama latans değerleri. 57
- 4.15.** Kontrol grubundaki tüm aykırı uyaranlarının ortalama latans değerlerinin birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması. 58
- 4.16.** Beş farklı değişken sonucunda ortaya çıkan mismatch negativity'nin araştırma ve kontrol grubuna ait genlik ve latans değerleri. 60

1. GİRİŞ

Tyler (2000) tinnitusu, herhangi bir işitsel uyarandan kulakta duyulan ses olarak tarif etmektedir (1, 2). Buckingham (1999) ise; tinnitusu, vücutta istem dışı üretilen seslerin algılanması olarak tanımlamaktadır (3). Tinnitusun oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat subjektif tinnitusun hem periferik hem santral işitsel yollarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (4, 7). Son çalışmalar, tinnitusun patofizyolojisinde santral sinir sisteminin özellikle kortikal fonksiyonların esas rol aldığını belirtmektedir(4). Tinnitus sırasında oluşan nöral aktivitenin, nöral plastisitede değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (5). Tinnitusun nöroplastisitesine dair görüşler, primer ve sekonder işitsel alanlarda tonotopik haritanın reorganizasyonu çalışmalarla gösterilmiştir (4, 10, 11, 12). Birçok çalışmacı tinnitusun ilk olarak, tonotopik organizasyonlarda bozulma ve işitsel nöronlardaki hiperaktiviteyle ortaya çıkan santral işitsel yollardaki değişiklikler sonucu oluştuğunu düşünmektedir (9, 10, 11, 12).

Tinnitus değerlendirilmesinde davranışsal testler, anketler sık kullanılmasına rağmen; işitsel uyarılmış potansiyeller tinnitus değerlendirilmesinde çok sık kullanılmamakla birlikte bu alanda yapılan çalışma sayısı da kısıtlıdır. Elektrofizyolojik yaklaşımlar tinnitustan dolayı beyinde gerçekleşen anormal sinyal işlemeyle objektif olarak göstermeye yardımcı olabilir. İşitsel yol boyunca anormal elektiriksel beyin aktivitesinin izlerinin belirlenmesinde kantitatif bilgi sağlayabilir.

Mismatch Negativity davranışsal ayırt etme eşiğini geçen işitsel uyarandaki herhangi bir farklılığa beyin verdiği otomatik yanıt sonucunda oluşan bir elektrofizyolojik değerlendirme yöntemidir. İşitsel uyarının sunumu ile kaydedilen EEG dalgalarının analizi sonucunda negatif bir yer değiştirme olarak görülür. Verilen işitsel uyarı belirli oranlarda “standart” ve “aykırı” uyarılar içermektedir. Bu uyarılar oddball paradigması şeklinde sunulur. Oddball paradigması, tahmin edilemez fakat fark edilebilir olaylara karşı oluşan nöral tepkilerin değerlendirilmesi için kullanılan uyarı dizilimleri tekniğidir. İlk kez Squires ve ark. tarafından kullanılmıştır (13). Geç latans çalışmalarında genellikle uyarı farklılıklarını ve işitsel bilginin işlemeyle inceleme için oddball paradigması kullanılmaktadır

(14). Oddball paradigmasında, aykırı uyaran standart uyarandan en az bir özelliği yönünden farklı olmalıdır. Oddball paradigması kullanılarak yapılan en basit bir MMN uygulamasında standart uyaran bir saf ses uyarandır, aykırı uyaran ise frekans, süre, şiddet v.b. özellikler bakımından farklılık gösteren bir uyarandır. Örneğin standart uyaranın 1000 Hz, aykırı uyaranın ise 1100 Hz frekansa sahip olduğu bir uygulamada standart uyaran %80 oranında sürekli verilirken, aykırı uyaran ise %20 oranında düzensiz (rastlantısal) ve standart uyarılar arasına yerleştirilmiş olarak verilir. Standart ve aykırı uyaran olarak, tonal uyarılar kullanıldığı gibi, sesli fonemler, heceler ya da kaydedilmiş kelimeler gibi konuşma uyarıları da kullanılabilir fakat tek seferde bir tek değişken hakkında bilgi edinilebilir (15). Klinik kullanımda bir testin kısa zamanda tamamlanabilmesi (özellikle çocuklarda ve bebeklerde) ve istenilen veriyi sunabilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu fikirden yola çıkarak Naantanen ve ark.'ları birden çok aykırı uyarının tek seri içinde sunulması tekniğini, frekans, şiddet, durasyon, lokalizasyon gibi bir çok işitsel özelliği farkedebilme ile ilişkili santral işitsel ayırt etmeyi hızlı bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla çok değişkenli MMN uygulamasını geliştirmişlerdir. Bu uygulamada aykırı uyaran olarak frekans, şiddet, süre, lateralite ve boşluk bırakma kullanılmıştır. MMN'nin büyüklüğü standart uyaran ile aykırı uyaran arasındaki farklılığın derecesi ile doğru orantılıdır (15). MMN yetişkinlerde genellikle, uyarının verilmesinden sonra, 150-250 ms arasında bir tepe noktası yapar. Çocuklarda ise daha geç sürede ortaya çıkmaktadır (15, 16, 17). Mismatch negativity testinin, bilginin işlenmesinin dikkat öncesi basamaklarını ve işitsel girdinin duyuşal analizini yansıttığı düşünülmektedir (18). Hall'e göre, mismatch negativity testi santral sinir sinir sistemindeki işitsel işleminin değerlendirilmesinde en doğru sonuç veren objektif yöntemdir (19). İşitsel ayırt etme, duyuşal hafıza, istemsiz dikkat gibi işlemlerin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağladığı düşünülmektedir (20).

Tinnitus, duyuşal işleme ile birlikte santral işitsel ve işitsel olmayan sistemlerde meydana gelen değişiklikler ile yakından ilişkilidir. Periferik işitme sisteminde meydana gelen patoloji tinnitusa neden olan değişiklikler dizinini başlatır. Süregelen plastik değişikliklerin, işitsel ve işitsel olmayan sinir sistemlerinde kortikal ve subkortikal yapılarda anormal aktiviteye yol açtığı düşünülmektedir. Tüm

bunların sonucunda duyuşal problemlerle birlikte tinnitusun ortaya çıkabileceği düşünölmektedir (10, 11, 21). Diğer alışmalar ise temel bilişsel fonksiyonların farklı seviyelerdeki hafıza mekanizmalarının tinnitus oluşumunda önemli rol oynadığını belirtmektedir (22, 23). MMN yanıtı işitsel ayırt etme ve duyuşal hafızanın nöral bağlantılarını değerlendirdiği için tinnituslu bireylerin serebral süreçlerini değerlendirmede faydalı olabilir. Nitekim Holdefer ve ark. 2013 yılında tinnituslu bireylerle tinnitusu olmayan bireyleri karşılaştırdığında; tinnitusu olan bireylerin MMN latansının daha kısa olduğunu bulmuştur (24). Yine bu doğrultuda Mahmoudian ve ark. 2013 yılında yaptığı bir çalışmada tinnituslu bireyler ile normal grup arasında MMN komponentleri açısından anlamlı fark bulunmuştur (22). Ancak literatürde bu konuda yapılan çalışma sayısı yetersiz olup çalışmaların geliştirilerek devam edilmesine ihtiyaç vardır.

Bu bilgiler göz önüne alındığında; çalışmamızın temel amacı, tinnituslu bireylerin çoklu uyaran paradigma kullanarak elde edilen Mismatch Negativity sonuçlarını tinnitusu olmayan normal işitmeye sahip bireyler ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tinnitus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Tinnitus, herhangi bir akustik uyaran olmadan kişinin kulaklarından veya başının içerisinden sesler algılanması olarak tanımlanabilir. Latince bir kelime olan 'tinnire' kelimesinden türemiştir ve çınlamak veya çalmak anlamına gelir. Çınlama kulakta veya baş içerisinde algılanabilir. Genellikle bireyler tarafından hışırtı, vızıltı, gürlleme, çınlama gibi çeşitli kelimelerle tanımlanabilmektedir (1). Tinnitus, hastalıktan ziyade bir semptomdur ve bireylerin yaşam kalitesini gerçek anlamda olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum tinnitusa sahip bir bireylerde çeşitli ruhsal problemler görülmesine yol açabilmektedir.

Tinnitusun tarihi çok eski zamanlara kadar dayanabilmektedir. Tinnitusla alakalı ilk yazılı kaynaklar M.Ö. 16. yy.'da Mısır papiruslarında izlenmiştir. Tıbbi olarak ise ilk olarak M.Ö. 16. yy.'da Hint tıbbında incelenmeye başlanmıştır. Eski Yunan kaynaklarında Celsus, işitme kaybı ile tinnitus arasında bir ilişki olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca kulaklarda duyulan zil sesinin dışarıdan gelen sesleri işitmede zorluğa yol açabileceğini düşünmüştür. 17. yy'da bir diğer bilim insanı Du Verney tinnitusun beyin ile ilgili bir problem kaynaklı ortaya çıkabileceğini düşünmüştür. Ayrıca Rivinus ve Cotugno ise 18. yy.'da orta kulak kaslarının kasılması nedeniyle tinnitus oluşabileceğini ileri sürmüştür (2,3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tinnitusun yaşam kalitesine etkisi, insidansı, yaş ve cinsiyete göre görülme sıklığı gibi literatürde birçok epidemiyolojik araştırma bulunmaktadır. Fakat var olan araştırmaların birçoğu Avrupa ya da Amerika'da yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin yaklaşık % 32.4'ünde tinnitus hikayesinin mevcut olduğu ileri sürülmüştür (4). 2006-2010 yılları arasında İngiltere'de 503.325 birey ile yapılan çalışmaya göre yaş aralığı 40-69 olan bireylerde tinnitusun görülme sıklığı %16.2 olarak göze çarpmıştır (5). Tinnitusun epidemiyolojisine ilişkin Çin (%14.5),

Nijerya (%14.5) ve Japonya (%11.9) gibi ülkelerde yapılan araştırmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (6,8).

Ayrıca yapılan epidemiyoloji çalışmalarına bakıldığında tinnitusun sıklığı yaş ile birlikte artmakta olduğu göze çarpmaktadır. İngiltere’de 18 ile 74 yaşları arasındaki yetişkinlerde yapılan çalışmada, tinnitus hikayesi mevcut bireylerin % 21’inin 18–24 yaşları arasında olduğu, % 39’unun ise 55–64 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir (9).

Cinsiyetin tinnitus prevalansı üzerine olan etkisinde farklı görüşleri savunan çalışmalar mevcuttur. Fujii ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada erkeklerde tinnitusun görölme sıklığı %13.2 iken kadınlarda görölme sıklığı %10.8 olarak bulmakla birlikte Leske yaptığı çalışmada tinnituslu bireylerin % 30’unun erkek, % 35’inin kadın olduğunu ortaya koymuştur (8,4)

Ülkemizde tinnitusun epidemiyolojik bulgularına yönelik araştırma literatürde yeterli değildir. Kayseri ilinde sağlık ocaklarına başvuru yapan 879 kişi ile yapılan epidemiyoloji çalışmasında tinnitusun prevalansı %32.9 olarak bulunmuştur (10).

2.1.3. Tinnitus Etiyolojisi

İşitme kaybı ile tinnitus arasında yakın bir ilişi olabileceği düşünölmektedir (11). Graham yaptığı çalışmada tinnitusun retrokoklear patolojilere göre koklear patolojilerde daha yaygın olduğunu belirtmiştir (12). Tinnitusun yaygınlığı ve şiddeti, işitme kaybının derecesi ile korelasyon göstermekle birlikte işitmenin tamamıyla yok olması durumunda da bireylerin şiddetli tinnitus şikayetlerinin devam ettiği bildirilmiştir (11). Spöndlin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ani işitme kaybı hikayesi olan bireylerin yarısında, presbiakuzili bireylerin yaklaşık %70’inde, ototoksizite hikayesi olan bireylerin %30 – 90’ında, kronik akustik travmaya maruz kalanların %50 – 90’ında ve Meniere hastalarının tamamında tinnitus hikayesinin mevcut olduğunu tespit etmiştir (13). Stouffer ve Tyler yaptıkları çalışmada, tinnitus hikayesi olan bireylerin büyük bir bölümünde etiyojinin tespit edilemediğini, güröltüye bağlı işitme kaybının tinnitus etiyojisinde ikinci sırada yer aldığını

belirtmiştir. Ayrıca tinnituslu bireylerin 1- 4 kHz arasında işitme kaybı olanların tüm tinnituslu bireylerin yaklaşık %18'ini oluşturduğu ortaya koyulmuştur (14).

Tinnitus çoğunlukla işitsel yollarda meydana gelen herhangi bir patoloji ile ilişkili olsa da, işitme kaybı olmayan bireylerde de tinnitus hikayesi rastlanabilmektedir (15). Gürültüye maruziyet nedeniyle, dış tüy hücreleri (DTH) ile birlikte koklear yapıların, işitme sinirinin ve hatta tüm bunlara bağlı olarak santral işitsel sistemin de hasar görebildiği düşünülmektedir (15). Nitekim Salvi ve Ahroonyaptıkları çalışmada gürültüye maruziyet ve akustik travma durumlarında kokleanın etkilendiğini; bu durumun kokleanın yüksek frekans bölgesinde spontan deşarj artışına sebep olduğunu savunmuştur. Ayrıca bu anormal deşarj artışının tinnitus olarak algılanabileceğini belirtmiştir (16). Ayrıca tinnituslu vakalarda mesleki gürültüye maruz kalma oranını %70 olarak bildiren araştırmalar da mevcuttur (17).

Hastalar tinnitusun lateralizasyonunu pek çok farklı şekilde tanımlayabilmektedir. Unilateral veya bilateral olarak tanımlayabildikleri gibi, başın; arkasından, ortasından, içinden veya dışından şeklinde de tanımlayabilmektedirler. Sağ ve sol kulaktaki tinnitus yaygınlığı araştırmaların merkezi olabilmektedir. Hazell ve ark. yaptıkları çalışmada, sol kulakta tinnitusun sağ kulağa kıyasla daha sık ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (9). Coles'in 1984 yılında yaptığı çalışmada da tinnitus yaygınlığını sol kulakta daha fazla bulmuştur.

Tinnitusun etiyolojisinde ilaçlar, gürültüye maruziyet, sistemik hastalıklar, iç kulak problemleri sık olarak yer almaktadır (19).

2.1.4. Tinnitusun Sınıflandırılması

Tinnitus başlangıçta sınıflandırılırken önce normal ve patolojik tinnitus olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Normal tinnitus, işitmesi normal olmak üzere bireyin 5 dakikadan daha az süre zarfında bir haftayı geçmeyecek süre içerisinde algıladığı tinnitus çeşidi iken patolojik tinnitus, 5 dakikadan ve bir haftadan daha devam eden tinnitus çeşidi olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, patolojik tinnitus, 'kabul edilebilir' - 'kabul edilemeyen' ve 'sürekli' - 'geçici' tinnitus olarak da sınıflara ayrılmıştır (20). Kabul edilebilir tinnitus insanı rahatsız etmeyen tinnitus olarak tarif edilirken kabul

edilemez tinnitus ise bireyi rahatsız eden ve endişelendiren tinnitus olarak tanımlanmıştır. Geçici tinnitus; kısa süreli ve gürültü, alınan ilacın etkisi vb. gibi nedenlerle işitsel sistemde geçici fonksiyon bozukluğu sonucunda meydana gelen tinnitus türüdür. Devamlı tinnitus ise kesikli ya da sürekli olabilir. Bu tinnitus türü bir süre kaybolduktan sonra geri dönebilir (18, 20).

Objektif tinnitus

Objektif tinnitusta ses yalnızca hasta tarafından değil aynı zamanda başkaları tarafından da duyulabilmektedir. Etiyolojisi subjektif tinnitusa kıyasla nispeten daha kolay belirlenebilmektedir (21, 22). Objektif tinnitusun en sık nedenleri; vasküler tümörler, arteriyovenöz malformasyonlar, arteriyel gürültüler ve venöz uğultu gibi vasküler anomalilerdir. Objektif tinnitus nedenleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (22, 23). Objektif tinnitusun etiyojisini oluşturan en büyük faktörün vasküler veya nöromusküler problemler olduğu düşünülmektedir. Vasküler problemler nedeni ile ortaya çıkan tinnitus genellikle kalp atımları ile senkronizedir.

Tablo 2.1. Objektif tinnitus nedenleri.

a. Vasküler Nedenler	Damarsal malformasyonlar
	Karotisi etkileyebilecek problemler
	Vertebrobasiller yetmezlik
	Anevrizma
	Venöz üfürüm
	Juguler bulbus patolojileri
	Persistan stapedial arter
	Glomus tümörleri
	Hipertansiyon
	Ektopik intratimpanik karotid arter
	Stria vasküleriste aberan arter
b. Nöromusküler Nedenler	Palatal myoklonus
	Patent Östaki
	Stapedial ve Tensor timpani kas spazmı
	Temporomandibuler eklem disfonksiyonu

Tablo 2.1. Objektif tinnitus nedenleri.

c.Diğer Nedenler	Enflamasyonlar
	İyi kuyulu intrakranial hipertansiyon
	Enfeksiyonlar
	Yüksek şiddetli spontan emisyonlar

Subjektif Tinnitus

Yalnızca hasta tarafından duyulabilmektedir. Objektif tinnitusa göre daha sık görülmektedir. Subjektif tinnitusa sebep olan mekanizma ve etiyolojisi henüz tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Fakat problemin daha çok akustik sinirde ve iç kulakta meydana gelen lezyonlar sonucu oluştuğunu savunan çalışmalar mevcuttur (22, 24). Bununla birlikte periferik işitsel sistemde meydana gelen değişikliklerin santral sistemin reorganizasyonuna sebep olarak tinnitusa yol açtığını savunan görüşler de mevcuttur (25). Subjektif tinnitusun nedenlerinden bir kısmı Tablo 2.2 'de gösterilmiştir. Ayrıca Etiyolojisi belirlenemeyen tinnitus “idiyopatik tinnitus” olarak adlandırılmaktadır.

Tablo 2.2 Subjektif tinnitus nedenleri.

1.Otolojik Faktörler Lezyonun yerine göre;	a.Dış kulak yolu	Buşon
		Enfeksiyonlar
		Benign veya malign tümörler
		Konjenital veya travmatik atrezi
	b.Kulak Zarı	Perforasyon
		Atelektazi

Tablo 2.2 Subjektif tinnitus nedenleri.

1.Otolojik Faktörler Lezyonun yerine göre;	c.Orta Kulak	Effüzyonlu otit
		Kemikçik sistemde fiksasyon ve devamlılığın bozulması
		Otoskleroz
		Kolesteatoma
		Tümörler (Glomus tümörü, fasiyal sinirden köken alan nörinoma, hemangioma, karsinoma)
	d.İç Kulak	Meniere hastalığı
		Presbiakuzi
		Kafa travması ve akustik travma
		Labirentitler
	e.Retrokoklear	İnternal akustik kanala, Serebellopontin köşeye, santral sinir sistemine ait tümörler (Vestibuler schwannoma, kolesteatoma, fasiyal sinir nörinomu, meningioma) ve inflamatuvar olayları içerir.

Tablo 2.2 Subjektif tinnitus nedenleri.

2. Metabolik Hastalıklar	Vitamin eksiklikleri (özellikle B vitaminleri)	Diabetes mellitus
	Eser element eksiklikleri (Bakır, Demir, Çinko)	Hiperinsüizm
	Hipotiroidizm	Hiperlipidemi
3. Nörolojik Hastalıklar	Multiple skleroz	Kafa travmaları
	Menenjit sekeli	Kafa tabanı kırığı
	Temporomandibüler eklem hastalığı	Boyunda ezilme (Kamçı travması)
4. Ototoxik İlaçlar	Aspirin	Trisiklik antidepresanlar
	Non Steroidal	Alkol
	Antienflamatuar İlaçlar	Kafein
	Aminoglikozidler	Kokain, Mariuana
	Oral kontraseptifler	Propranolol
	Ağır Metaller	Diğer ilaçlar
5. Psikojenik Faktörler	Anksiyete	Depresyon

2.1.5. Tinnitusun Patofizyolojisi

Tinnitusun patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılacak şekilde ortaya atılan teoriler ışığında işitsel sistemdeki anatomik ve/veya fonksiyonel değişikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Tinnitusun sebep olduğu durumlar göz önünde bulundurulduğunda, gürültüye maruziyet tanımlanabilen önemli bir nedendir (%20). Tanımlanabilen diğer nedenler (% 9 baş-boyun yaralanmaları, % 7 kulak problemi, % 2 ototoxik ilaç kullanımı ve Meniere hastalığı) dışında, tinnitusun nedeni sıklıkla belirlenememektedir (%62) (26). İşitme sisteminin; afferent ve efferent yollar ile birlikte merkezi sinir sisteminin üst merkezlerindeki kompleks integrasyonu sağlayan, pek çok santral nükleusu kapsayan karmaşık bir yapı olduğu bilinmektedir. Tinnitusun genelde koklear hasarla birlikte görüldüğü düşünülmektedir. Tüylü hücrelerdeki hiperaktivitenin, primer işitsel sinir liflerinin ateşleme oranlarındaki spontan artışa sebep olmasıyla tinnitusun oluştuğu düşünülmektedir. Fakat gürültüye

maruz kalma ve aminoglikozid kullanımına bağılı olarak, işitsel sinir sisteminde spontan aktivitenin düşük olmasına rağmen rağmen tinnitus geliştiğı belirtilmektedir. Bu durumun tinnitusun oluşması için koklear sinir liflerinin deşarjlarındaki artışın zorunlu olmadığı, koklear sinir liflerindeki azalmış aktivite ile de ortaya çıkabileceğini kanıtlar nitelikte olduğu belirtilmiştir (27). Tinnitus etiyojisi üzerine çeşitli teoriler olmakla birlikte, tinnitus patofizyolojisindeki kabul edilen ortak düşünce; tinnituslu bireylerin işitme korteksinde bulunan nöronlardaki spontan aktivite artışıdır. Sedley ve Gander'ın yaptıkları çalışmada 50 yaşında, tinnitus hikayesi ve bilateral işitme kaybı olan erkek hastanın beyin aktiviteleri araştırılmış, beyin aktivitesinin, tinnitus sırasında işitsel kortikal alanların dışına da yayıldığını göstermişlerdir. Ayrıca tüm işitsel korteksi ve işitsel korteks dışı alanlarını da kapsayan olağandışı hareketlilik gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu durum tinnitusun patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasındaki güçlüğün nedenini kanıtlar nitelikte olduğu belirtilmiştir (28).

Tinnitusun oluşum mekanizması ve tinnutus algısını net olarak belirlemek amacıyla detaylı araştırmalar yapılmıştır. Tonndorf tinnitusun işitme sisteminin bütün seviyelerinden kaynak alabileceğini düşünmüştür. Tinnitusun Akustik olarak maskelenemediği zaman periferik orijinli, maskelenemediği zaman ise santral orijinli olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca kokleadaki tüylü hücrelerin harabiyetinin tektoriyal membran ile stereosilyalar arasındaki bağlantının zayıflamasına yol açtığını savunmuşlardır. Bu bağlantının zayıflaması ise hiperaktif tüylü hücrelerin ortaya çıkmasına sebep olacağını ve bunun sonucunda ise çok düşük spontan aktivitelerin bile hiperaktif tüylü hücreler tarafından algılanarak tinnutusa yol açabileceğini belirtilmiştir (29).

Moller birbirine komşu sinir liflerinin bazılarında herhangi bir nedenle hasar meydana gelmesiyle bu komşu sinir lifleri arasında yapay sinapslar ortaya çıktığını savunmuştur. Lifler arasındaki bu sinapslarda normal şartlar altında gerçekleşmemesi gereken iletimler meydana geldiği için spontan aktivitede artış gözleendiği ve bu durumun tinnitus ile sonuçlandığını düşünmüşlerdir (19).

Ayrıca Jastreboff ve Hazell'in öne sürdüğü uyumsuzluk teorisine göre; ototoksik ajanlar, gürültüye maruziyet gibi durumlarda korti organında önce dış tüylü

hücre fonksiyonu sonrasında eğer korti organındaki hasar uzun süre devam ederse iç tüylü hücre fonksiyonu etkilenir. Dış tüylü hücreler fonksiyonunu yerine getiremezken iç tüylü hücrelerin fonksiyonunu sürdürmesi nedeni ile iki tip hücrenin normal şartlarda sağladıkları senkronizasyon bozular. Bozulan bu senkronizasyon tinnitus oluşumuna sebebiyet vermektedir (18). Korti organının hasar gördüğü durumlarda öncelikle dış tüylü hücre fonksiyonunun kaybedilmesi tektoriyal membranın direkt olarak iç tüylü hücreleri depolarize etmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Bunun sonucunda nöral aktivitede bir artış gözlenir. Ayrıca dış tüylü hücrelerin sağlam olduğu durumlarda yaptıkları motilite hareketi ile efferent sistem yoluyla iç tüylü hücre fonksiyonlarını da düzenledikleri düşünülmektedir. Dış tüylü hücreler hasar durumunda efferent sistem yoluyla motilite hareketleri ile iç tüylü hücre fonksiyonunu gerektiği durumlarda baskılayamayacağı için kokleanın sağladığı ses kazancını düzenleyemez. Bu durum sonucunda da nöral aktivite artış gösterir. Nitekim artmış nöronal aktivitenin tinnitus oluşumuna sebep olabileceği düşünülmektedir (25).

Periferal tinnitüsü açıklamaya çalışan bir başka model ise biyokimyasal modeldir. Kişinin yaşamını zorlaştıran, strese ve anksiyete sebep olan tinnitusun aynı zamanda kokleayı nörokimyasına da bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Beyinde rahatlatma etkisinde bulunan bir tür *nöropeptid* molekülü olan *dinorfin* adı verilen protein molekülü kokleada glutamat adı verilen bir tür nörotransmitterin salgılanmasına yol açarak nöral aktivitede artış meydana getirmektedir. Artmış spontan aktivitenin de tinnitusa yol açabileceği düşünülmektedir (13).

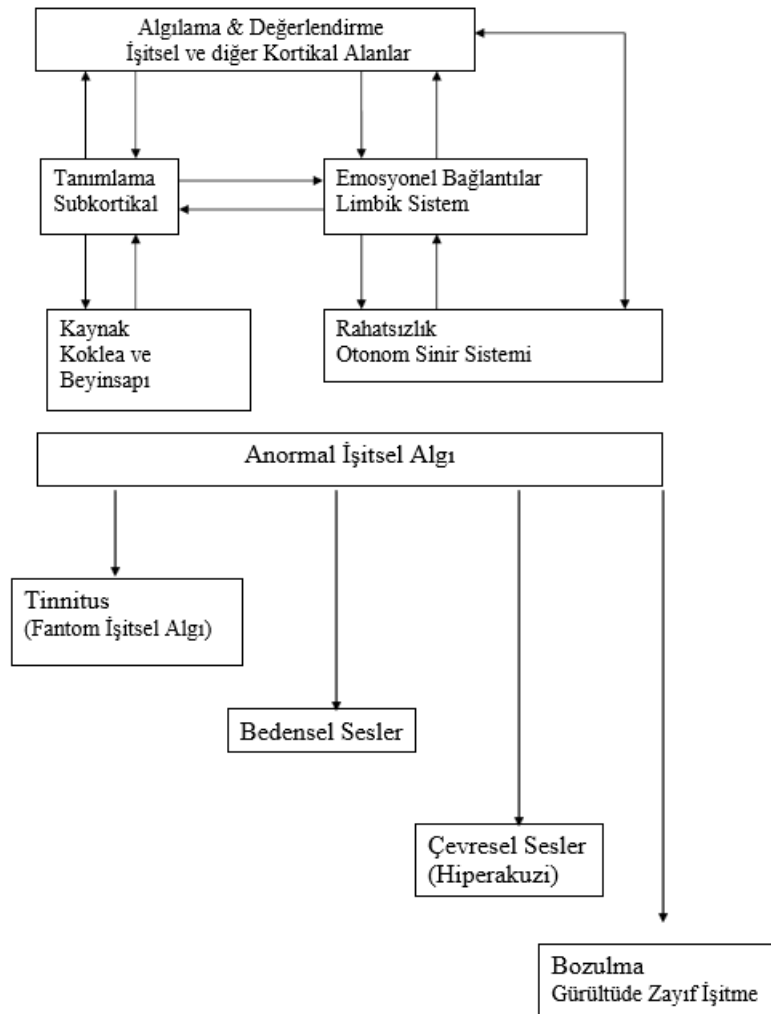
Levine, tanımlanmış koklear patolojisi olmayan ve boyun, çene ya da dış bölgesine aldığı darbe sonrası tinnitüsü başlayan bir grup hasta ile çalışmış ve bu grupta tinnitusun (kranioservikal tinnitus), baş ya da boyun bölgesindeki somatik hasara yanıt olarak meydana gelebileceğini ifade etmiştir. Tinnitusun; spinal trigeminal yol, üst servikal spinal, fasiyal, glossofaringeal ve vagal sinir köklerine ait ortak spinal yoldan yansıyan uyarıyı alan beyinsapı somatosensöriyel nükleuslarından kaynaklandığını belirtmiştir. Bu medullar alanlarda meydana gelen patolojinin, işitsel yolda, özellikle dorsal koklear nükleusta hatalı uyarılmaya yol açtığını ve bunun da tinnitus olarak algılandığını ifade etmiştir (33).

Yapılan çalışmalar sonucunda tinnitus algısı ile dorsal koklear nucleusta spontan aktivitenin artışı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Salvi ve ark. yaptıkları çalışmada çinçillaları 2 kHz 105 dB SPL saf sese 30 dakika boyunca maruz bırakmıştır. Çalışma sonucunda çinçillaların dorsal koklear nukleus ve inferior colliculus seviyesinde spontan aktivite artışı gözlemlenmiştir. Ayrıca dorsal koklear nukleus ve inferior colliculus bölgesindeki tonotopik organizasyonun farklılaşp yeniden oluştuğunun sonucuna varmışlardır. Eggermont ve arkadaşları ise bu ve benzeri çalışmalar sonucunda dorsal koklear nukleuslarda artan aktivitenin iki yolla gerçekleşebileceğini öne sürmüştür. Teorilerine göre bu spontan aktivite artışı ya korteks veya inferior colliculus bölgesinden gelen efferent aktivitenin artışı nedeni ile gerçekleştiğini ya da koklear nucleuslardan gelen inhibitör aktivitenin olmamasına bağlı olarak meydana geldiğini düşünmüşlerdir. Bu şekilde ortaya çıktığı düşünülen artmış spontan aktivitenin, retikuler formasyonda gerçekleşen dikkat süreçlerinin ve limbik sistemin özellikle amigdala bölgesinin de katılmasıyla tinnitus algısının oluştuğu öne sürülmektedir (16, 26)

Tinnitusun patofizyolojisi konusunda ortaya birçok teori atılmasına rağmen, günümüzde en çok kabul edilen teori, “Jastreboff Nörofizyolojik Modeli”dir. Bu model diğer açıklamaların hemen hemen hepsini kapsayan, tinnitusun oluşum ve süregelenleşmesindeki nedenlere ışık tutan en önemli yaklaşımdır. Buna göre, tinnitusun işitme kaybıyla birlikte; kulak, işitme siniri ve limbik sistem kaynaklı bir patoloji sonucu oluştuğu savunulmaktadır. Böylece tinnitusun işitme sistemindeki herhangi bir yerde, uyarı olmadan, nöral aktivitenin artışı sonucu ortaya çıktığını bildirmektedir(25,34). Jastreboff tinnitusu beyinde belirli nöral yapıları kapsayan tinnitus sinyalini tanıma ve sınıflandırma döngüsü ile modellemeye çalışmıştır(Tablo 2.3.). Jastreboff ve Hazell 'in tanımladıkları bu model işitsel sistemi, limbik sistemi ve otonom sinir sistemini de kapsamaktadır. Ortaya atılan teoriye göre tinnitus oluşumunda iç kulak kaynaklı problemlerin önemli bir neden oluşturduğu üzerinde durulmaktadır. Fakat bu modelde, işitsel yollar ikincil öneme sahiptir. Çünkü literatürde normal işitmeye sahip olup da tinnitusu olan birçok birey mevcuttur. Bu durum göz önüne alınırsa tinnitusun birey tarafından algılanması için işitme sisteminde bir patolojinin varlığı şart olmayabilir. Jastreboff, tinnitusta nörofizyolojik modelini işitsel algı ve işleme, limbik sistem ve otonom sistemler

aracılığıyla açıklamıştır. Dışarıda herhangi bir ses kaynağı olmadığı durumlarda bile işitme sinirinde sürekli devam eden bir nöronal aktivite mevcuttur. Sinir sistemi normal şartlarda limbik sistem vasıtasıyla bu aktiviteyi filtreler ve söz konusu aktivitenin ses olarak algılanmasını engeller. Bu süreç sonunda yalnızca bilinçli olarak fark edebileceğimiz ‘sessizliğin sesi’ adı verilen durum oluşur. Fakat anksiyete problemleri, korku, stres gibi bazı negatif duygu durumları otonom sistem aktivasyonunu aktive ederek genel nöronal aktivitenin artışına ve tinnitusa sebep olur. Bu modelden yola çıkarak tinnitusun, periferde veya santral sinir sisteminde çeşitli seviyelerde yer alan nöronların ateşleme paternlerindeki senkronizasyon bozukluğu sonucunda ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bu hipotez aynı zamanda talamokortikal yoldan gelen input ilişkisi ile desteklenmektedir (25).

Tablo 2.3. Tinnitusun nörofizyolojik modeli (18).



2.1.6. Tinnitus'ta Odyolojik Değerlendirme

Henüz tinnitusun varlığını ve hastanın rahatsız olduğu şiddeti belirleyebilecek objektif bir test yöntemi bulunmamaktadır. Objektif tinnitusun değerlendirilmesi, subjektif tinitusa kıyasla daha kolay olmaktadır. Bunun nedeni, objektif tinitusta muayene ile birlikte radyolojik bir inceleme klinisyeni tinnitus hakkında bir fikir sahibi etmeyi sağlarken, subjektif tinitusta tüm muayene ve incelemelere rağmen özellikle tinnitusun nedeninin belirlenemediği durumlar ile sık sık karşılaşılmaktadır.

Tinnitusun bir frekansı ve şiddeti vardır ve tinnitusun bu psikoakustik özellikler (gürlük, perde ve maskeleyme) açısından değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Bartels ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bireylerin aynı şiddet ve frekansta tinitusa sahip olmalarına rağmen tinnitus şikayetlerinin aynı düzeyde olmadıklarını göstermektedir (36).

Tinnituslu hastaların değerlendirilmesinde anamnez önemli bir yere sahiptir. Tinnitusun başlangıcı, süresi, perdesi, pulsatil olup olmadığı, lateralizasyonu, akustik veya mekanik herhangi bir travma olup olmadığı, ek bir sağlık probleminin veya semptomun varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Tinnitusun, bireyin yaşam kalitesini ne oranda etkilediğini değerlendirmek açısından standartizasyonu yapılmış anketler uygulanması önem arz etmektedir. Tinnitus şiddet algısı arttıkça, bireyde bu durumdan rahatsız olma derecesi de artış göstermektedir (37).

Tinnitus Olgularında Saf Ses Odyometri Testi

Tinnituslu bireylerin önemli bir kısmında işitme kaybı gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada 519 işitme kayıplı tinnituslu bireyin 445'inde (%85.6) sensorinöral tip işitme kaybı, 46'sında (%9) mikst tip işitme kaybı ve 28'inde (%5.4) iletim tipi işitme kaybı gözlenmiştir (38).Yapılan başka bir çalışmada ise çalışmaya alınan 312 tinnituslu bireyin 115'inde (%36.9) normal işitme,197'sinde (%63.1) işitme kaybı gözlenmiştir. İşitme kayıplı bireylerin %10.7' sinde iletim tipi işitme kaybı, %74.6'sında sensorinöral tip işitme kaybı, %14.7'sinde mikst tip işitme kaybı gözlenmiştir. Sensorinöral tip işitme kayıplı bireylerin %58.5' inde işitme kaybı yüksek frekanslarda görülmekle birlikte, %11.6'sinde işitme kaybı alçak frekanslarda gözlenmiştir. %29.9'unda ise işitme kaybı konfigürasyonu düz tip olarak elde

edilmiştir. Genel olarak çalışma sonucu göz önünde bulundurulduğunda tinnitusun periferik işitme sisteminin birçok farklı noktasından kaynaklı bir semptom olabileceği düşünülmektedir.

Tinnituslu Bireylerde Otoakustik Emisyon (OAE)

Otoakustik emisyonun, baziler membranın gelen sesi amplifiye etme amaçlı oluşturduğu lokal vibrasyonun sonucunda (koklear amplifikasyon) ortaya çıktığı düşünülmektedir (40). Korti organı normal veya normale yakın fonksiyon görüyorsa OAE üretilebilir ve bu üretilen emisyonlar dış ve orta kulak normal fonksiyon gördüğü takdirde kaydedilebilir (41).

Penner ve Burns , Spontan Otoakustik Emisyonların (SOAE) tinnitus ile bir ilişkisinin olup olmadığını araştırmışlardır; ancak anlamlı bir sonuç bulamamışlardır (42). SOAE ve tinnitus arasındaki ilişkinin varlığına yönelik bazı çalışmalar sonucunda, sadece küçük bir grupta ilişki saptanabilmiştir (43, 44).

Tinnituslu bireylerde TEOAE yanıtlarını inceleyen çalışmalarda, tinnituslu olgularda TEOAE cevabının kontrol grubuna göre daha bozuk dalga formlarıyla elde edildiği bildirilmiştir(45). Lind ise, TEOAE’de kontralateral supresyonu incelemiş ve tinnituslu kulaklarda kontrol grubuna göre bir farklılık bulamamıştır (46). Graham ve ark. ise, yaptıkları çalışmada tinnituslu bireyler ile kontrol grubu arasında KLS açısından anlamlı farklılık bulmuşlardır (35, 47).

Kayıkcı’nın işitmesi normal tinnitus şikayeti olan bireylerde yaptığı çalışmada, DPOAE amplitüdüleri kontrol grubuna göre daha düşük elde edilmiştir. Ayrıca DPOAE amplitüdünde tinnitus frekansına bağlı olarak azalma olduğu görülmüştür (48).

Tinnituslu Bireylerde İşitsel Uyarılmış Potansiyeller

1980 yılına kadar tinnitusun sadece koklea kaynaklı bir semptom olduğu düşünülse de, yapılan çalışmalar işitsel yollar ve serebral korteksi de içine alan bir semptom olduğunu göstermektedir (49). Literatürde tinnitus ile işitsel uyarılmış beyinsapı yanıtları (ABR) arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bunların arasında en geniş katılım ile yapılan çalışmalardan birisi de Lemaire ve ark.

1995 yılında yapmış olduğu çalışmadır. Lemaire ve ark.'ı normal işitmeye sahip 355 tinnituslu bireyde yaptıkları çalışmada, tinnituslu bireylerde tinnituslu kulaklardan elde edilen 1. Dalga latansı ve I-V interpeak latans değerlerinin kontrol grubuna göre uzamış olduğu I., III. ve V. dalgaların genliklerinin de kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğunu belirtmişlerdir (50). 54 tinnituslu bireyin katılımı ile gerçekleşen başka bir çalışmada ise, tinnituslu bireylerden elde edilen V. dalga latansının kontrol grubuna göre uzamış olduğu bulunmuştur (51). Orta latans yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, tinnituslu grupta Na ve Pa dalgalarının genliği kontrol grubuna göre daha yüksek elde edilmiştir (52). Başka bir çalışmada ise, tinnituslu grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (53). Tinnituslu bireylerde geç latans yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada, P1 dalgası hariç geç latans yanıtlarında latans ve genlik bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. P1 dalgasının genliğindeki artışı santral kazanç modeli ile açıklanmıştır (54). Mismatch Negativity test sonuçlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, normal işitmeye sahip tinnituslu grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıktığı belirtilmiştir (55).

2.1.7. Tinnitusun Psikoakustik Olarak Değerlendirilmesi

Tinnitusta farklı tondaki seslerin aynı anda duyulabilmesi nedeniyle, tinnitusun özelliklerini saf seslerdeki gibi yalnızca frekans ve şiddet açısından değerlendirmek doğru bir yaklaşım olmayabilir. Çeşitli oktavlarda sesler eklenerek oluştuğu için tinnitusu tek bir frekans olarak düşünmek değerlendirme açısından yeterli olmayabilir. Tinnitus frekansı için “pitch”(perde) teriminin kullanılmasının daha uygun olduğu belirtilmiştir (34). Tinnituslu bireyler tinnituslarını çok farklı şekillerde tanımlayabilmektedir. Hatta yaklaşık aynı perdede tinnitusa sahip farklı bireyler bile tinnituslarını çok farklı şekilde tanımlayabilmektedirler. Bu nedenle tinnitusun psikoakustik özelliklerinin en doğru şekilde belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. . Tinnitusun perdesinin ve gürülüğünün belirlenmesi; tinnitus hakkında temel olarak bilgi edinmek, tinnitus terapisini uygulamak ve sonuçlarını değerlendirmek açısından önem taşımaktadır. Tinnitus değerlendirmesi; tinnitus frekansının belirlenmesi, tinnitus şiddetinin belirlenmesi, maskelenebilme özelliğinin

araştırılması ve reziduel inhibisyon olmak üzere dört basamakta gerçekleşmektedir (18).

Tinnitus Frekansının Belirlenmesi

Tinnitusun frekansı, tinnitusa sebep olan patolojinin belirlenmesinde çok önem taşımaktadır. Örneğin; Meniere hastalığında sıklıkla yaklaşık 500 Hz ve daha düşük frekanslarda tinnitus görülürken, presbiakuzi veya gürültüye bağlı işitme kayıplarında tinnitus genellikle yüksek frekanslarda görülmektedir(56). Ayrıca; tinnitus frekansının işitme kaybının başladığı frekans bölgesiyle eşleştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (57). Bu çalışmaların aksine tinnitus frekansının işitme eşikleri ile ilişkili olmadığını savunan görüşler de bulunmaktadır.

Tinnitus frekansı belirlenirken, bireye her defasında farklı iki frekansta saf ses dinletilir ve bireyden bu iki ses arasından tinnitus frekansına en yakın hangi sesin olduğu sorulur. Test işlemi tinnitus frekansı belirlene kadar devam eder. Tinnitus şikayeti unilateral olan bireylerde, frekans eşleme işlemi kontralateral kulaktan, tinnitus şikayeti bilateral olan bireylerde ise ölçüm ipsilateral kulaktan gerçekleştirilmektedir.

Tinnitus Şiddetinin Belirlenmesi

Tinnitusun frekansı tespit edildikten sonra tinnitusun şiddeti belirlenir. Tinnitus şiddeti; tinnitus frekansındaki işitme eşiğinin altından başlanarak, saf ses uyarının şiddetinde 1 dB'lik değişimler ile tespit edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ortalama tinnitus şiddeti, işitme eşiğinin 5–15 dB üzerinde tespit edilmiştir(59). Başka bir çalışmada ise işitme eşikleri 15 dB'den daha düşük 125 bireyde tinnitus şiddeti ortalaması 13.5 ± 10.7 dB SL bulunmuştur (60). Unilateral tinnitus olan bireylerde tinnitus şiddetinin belirlenme işlemi karşı kulaktan; bilateral tinnitus şikayeti olan bireylerde ise tinnitusun daha şiddetli hissedildiği kulaktan başlanarak yapılması klinisyene kolaylık sağladığı belirtilmiştir.

Tinnitus Maskeleye Seviyesi

Dışarıdan ipsilateral olarak verilen dar bant gürültü ile bireyin tinnitusu, nöral aktivasyon artışı sağlanarak baskılanmaya çalışılır. Tinnitus frekansı ve şiddeti belirlendikten sonra merkez frekansı tinnitus frekansı olan dar bant gürültünün şiddetinde kademeli olarak 5 dB'lik artışlarla tinnitusun algılanamadığı seviye belirlenir. Bulunan bu şiddet seviyesi, bireyin minimum maskeleye seviyesi olarak kabul edilir. Minimum maskeleye seviyesi 5 dB SL ve daha düşük ise tinnitusun maskelenebileceğine, 15 dB SL veya daha fazla ise tinnitusun maskelenemeyeceği düşünülmektedir (61).

Rezidüel İnhibisyon

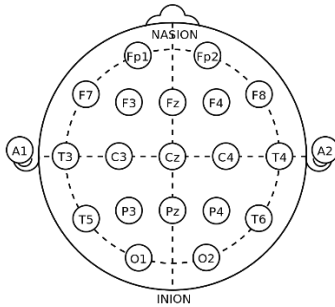
Belirlenen tinnitus frekansı merkezli dar bant gürültü, minimum maskeleye seviyesinin 10 dB üzerinde, 60 saniye boyunca verilir. Sonrasında bireyin tinnitus şiddetinde bir değişme olup olmadığı sorgulanır. Tinnitusun maskeleye sonrası algılanamaması total rezidüel inhibisyon, tinnitusun algılandığı şiddet seviyesinin düşmesi ise kısmi rezidüel inhibisyon olarak adlandırılır. Yapılan bir çalışmada bireylerin %35'inde total rezidüel inhibisyon görülmekte birlikte, %43'ünde genellikle 30 saniye süren parsiyel rezidüel inhibisyon saptanmıştır (62). Rezidüel inhibisyonunun, tinnitusun nöral mekanizmasının anlaşılmasında anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yaşlı ve genç hastalar arasındaki tinnitus özelliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada ise, yaşlılarda tinnitus frekansının, şiddetinin, minimum maskeleye seviyesinin daha düşük, rezidüel inhibisyonun ise daha yüksek oranla gerçekleştiği ortaya çıkmıştır (63)

2.2. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller ve Sınıflandırılması

Herhangi bir ses kaynağı tarafından, işitsel sistemin uyarılmasıyla ortaya çıkan elektrofizyolojik yanıtlar işitsel uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılır. Kısa süreli; geniş bant uyarılar, saf sesler, dar bant uyarılar ve konuşma uyarıları kullanılarak elde edilebilir. İşitsel uyarana yanıt olarak oluşan nöronlardaki elektrik akımları kafa derisi yüzeyinde oluşan voltaj farklılıkları kafa yüzeyinde belirli alanlara yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilir. Elektrotlar arasında bulunan elektriksel aktivite farkı ölçüldükten sonra işitsel uyarılmış potansiyeller, EEG

aktivitesinden ayrılır. Bu işlemler sonrasında işitsel uyarın ile oluşın aktivite EEG dalga formu içerisinde pozitif ve negatif tepeler şeklinde görülür. İşitsel uyarılmış potansiyelin dalga formunun tepe noktasının oluşma zamanı latans olarak adlandırılırken; tepe noktasının büyüklüğü ise genlik olarak adlandırılır. İşitsel uyarana karşı oluşın yanıt 1 saniyeden daha kısa sürede elde edilir (64).

Elde edilmesi amaçlanan test bataryasına göre elektrot yerleşimi değişiklik göstermektedir. En az elektrot sayısı genelde tek kanal ile yapılan kayıtlarda kullanılmakla birlikte; çok kanallı sistemlerde yapılan kayıtlarla beraber elektrot sayısı 256 elektrota kadar çıkabilmektedir. Çoğunlukla çok kanal kullanılarak alınan kayıtlar kortikal potansiyellerde kullanılmaktadır (65). Elektrot yerleşimi için uluslararası 10- 20 sistemi kullanılmaktadır (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Uluslararası 10- 20 sistemi: (F: Frontal, T: Temporal, C: Central, P: Parietal, O: Occipital), A1: Sol Kulak, A2: Sağ Kulak, z: orta hat).

İşitsel uyarılmış potansiyeller elde edilme zamanı açısından sınıflandırılmasının yanında aynı zamanda anatomik olarak kaynağa göre veya elektrot yerleşimini esas alarak farklı şekillerde de sınıflandırılabilir. Ayrıca *eksojen* veya *endojen* olarak iki başlık altında da incelenebilmektedirler. *Eksojen* yanıtlar üretilen uyarının frekans şiddet gibi özelliklerinden etkilenir ve bu özelliklere bağlı olarak yanıt değişiklik gösterir (66). *Endojen* yanıtlar ise uyarının fiziksel özelliklerinden ziyade uyarana dikkat edilmesi, uyarın ile uygulanması istenen görev gibi durumlardan etkilenme göstermektedir (67).

Elektrokoleografi, iç kulak ve işitme siniri kaynaklı olması nedeniyle işitsel potansiyeller arasında en erken (0- 5 ms) elde edilen yanıttır. Elektrokoleografi

koklear potansiyeller (koklear mikrofonik, sumasyon potansiyeli) ve bileşik aksiyon potansiyeli olmak üzere iki ana gruptan oluşur. Kafatası yüzeyine yerleştirilen elektrotlardan ziyade, dış kulak yolunda kulak zarına çok yakın yerleşimli ya da invaziv yöntem ile orta kulakta yer alan *promontoryum* bölgesine yerleştirilen elektrotlarla kaydedilir (64,70).

İşitsel Beyinsapı Cevabı, işitsel uyarın başlangıcından itibaren sağlıklı bireylerde ilk 10 ms içerisinde beyin sapı düzeyinde oluşan senkronize aktivitedir. İşitsel uyarana karşı beyin sapı düzeyinde her biri belirli anatomik kaynağı temsil eden toplam altı dalga oluşur. İşitsel uyarın sonucunda elde edilen dalga formları romen rakamlarıyla (I, II, III, IV, V, IV) ifade edilmektedir. İşitsel uyarılmış potansiyeller beyinsapı düzeyinde işitsel bozuklukların tespitinde ve işitme eşiklerinin yorumlanmasında kullanılmaktadır (68).

Uyarın verildikten sonra 10–70 ms arasında oluşan yanıtlar “Orta Latans Potansiyeller” olarak adlandırılmaktadır. Orta latans potansiyellerin kaynağının primer işitsel korteks, talamus ve beyinsapının üst bölgeleri olduğu düşünülmektedir (1). Bu bölgeleri temsili olarak işitsel uyarın sonrası, Na, Pa, Nb ve Pb olmak üzere dört dalga oluşur (68).

Geç Latanslı Potansiyeller uyarın verildikten sonra 50- 250 ms. aralığında elde edilmektedir. Geç latans potansiyeller, nöral aktivitenin bir yansıması olarak işitsel korteks hakkında bilgi sağlamaktadır. Kaynağının talamus ve üst işitsel korteks olduğu düşünülmektedir. İşitsel sistemin fonksiyonelliği, işitsel işleme, nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılabilir. Geç latans potansiyelleri P1- N1- P2 kompleksi, Mismatch Negativity ve P300'den oluşur (65).

İşitsel beyin sapı cevabı daha çok periferik duyusal olaylarla ilişkili sinaptik aktiviteyi aşağıda kalan bölgelerden yukarıya doğru olan bölgelere doğru incelerken; işitsel uyarılmış kortikal potansiyeller ise daha çok beynin sesi nasıl kullandığı nasıl işlemediğini yukarıdaki bölgelerden aşağıdaki bölgelere doğru incelemektedir.

2.2.1. P1- N1- P2 Kompleksi

P1-N1-P2 kompleksi uyarının akustik özelliğine bağlı olarak uyarın başlangıcı sonrası 50-250 ms latans aralığında oluşan geç latans potansiyelidir. İşitsel

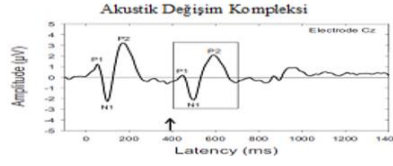
uyaranın kortikal düzeyde fark edildiğini göstermekle birlikte korteksin işitsel ayırt etme becerileri hakkında bilgi vermez. Primer işitsel korteks, talamus ve işitsel alanlarının katkısıyla oluştuğu düşünülmektedir (71).

P1- N1- P2 kompleksinin ilk ortaya çıkan dalga formu olan P1 yaklaşık 50 ms. dolaylarında elde edilmektedir. N1 yaklaşık 100 ms., kompleksin son dalga formu olan P2 ise yaklaşık 200 ms civarında elde edilmektedir (68).

P1- N1- P2 kompleksi kişinin uyanıklık durumundan etkilenmektedir. Kortikal potansiyellerde işitsel beyin sapı cevabının aksine bireyin uyanık olması dalga formunun daha sağlıklı elde edilmesini sağlamaktadır (64). Ayrıca P1- N1- P2 kompleksinin dalga formu maturasyonel etki göstermekle beraber P1 dalgası bebeklik döneminde en büyük genlikli dalga formu olarak gözlenir. Yaşın ilerlemesiyle beraber N1 dalgası ortaya çıkar ve P2 dalgasının genliği diğer dalga formlarına göre daha büyük elde edilir. Dalga latansları ise yaş arttıkça düşüş göstermekte olup yetişkin dalga formuna yaklaşık 12 yaşında ulaşılmaktadır (72). Ayrıca şiddet arttıkça P1- N1- P2 dalga formunun latans değerleri artış göstermektedir. P1-N1-P2 kompleksinde elde edilen ilk dalga formlarının şiddet seviyesinin odyometrik eşiklere yakın olduğu bildirilmiştir (73).

2.2.2. Akustik Değişim Kompleksi

Belirli bir sürede akustik uyarının özelliklerinin değişmesine bağlı olarak elde edilen geç potansiyeller Akustik Değişim Kompleksi olarak adlandırılır. Elde edilen dalga formu içerisinde; uyarının başlangıcını gösteren dalga formu, uyarının özelliklerinin değişiklik göstermesine bağlı olarak ortaya çıkan dalga formu ve uyarandaki değişim sonucu ortaya çıkan dalga formu bulunmaktadır. Tonal veya konuşma uyarısının özelliklerinde değişim söz konusu olduğu durumlarda elde edilir. Eşik üstü seviyede sunulan uyarının, korteks düzeyinde akustik değişimin nöral olarak tanımlanmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (64).



Şekil 2.2. /ui/ konuşma uyararı ile ortaya çıkan akustik değişim kompleksinin dalga formu

Şekil 2.2.'de /ui/ konuşma uyararı ile ortaya çıkan dalga formu görülmektedir. Dalga formunda orta noktada ikinci formant frekansının değişimi ile ortaya çıkan dalga formu gözlenmektedir. Uyarın başlangıcında ortaya çıkan P1-N1-P2 dalga formu yaklaşık 100 ms'de ortaya çıkmıştır. İkinci P1-N1-P2 dalga formu ise yaklaşık 500 ms'de ortaya çıkmakla birlikte uyarının ortasında gerçekleşen /u/ sesinden /i/ sesine geçişteki akustik değişim sonucunu yansıtmaktadır. Uyarın bittiğinde ise uyarının bitişine bağlı olarak son P1-N1-P2 dalga formu ortaya çıkacaktır. Bu son dalga uyarının bittiğini gösterdiği için genliği daha küçük görülmektedir.

2.2.3. P300

Belirli bir uyarın dizisi içerisinde sunulan aykırı uyarına bireyin dikkatini vermesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. 1960' ların ortalarında olaya bağlı aktivite olarak tanımlanan ilk yanıtıdır. Dalga formu yaklaşık 300 ms.'de pozitif genlikli olarak görülebilmektedir. P300 cevabı aynı zamanda P3 cevabı olarak da adlandırılmaktadır (68).

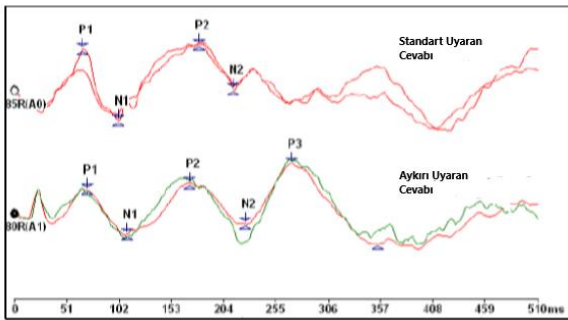
Belirli oranlarda standart ve aykırı uyarın içeren *oddball* paradigması sunularak elde edilen P300 dalga formu kişinin dikkat ve bilişsel durumundan etkilenmektedir. P300 dalga formunun elde edilmesinde dinleyici, aykırı uyarınları fark ettiği zaman değerlendirme öncesi klinisyen tarafından belirlenen davranışı gerçekleştirerek değerlendirme sırasında aktif rol alır. Örneğin; dinleyiciden aykırı uyarınları içinden sayması veya aykırı uyarını fark edince butona basması istenebilir.

P300 dalga formu, aykırı uyarının birey tarafından tespit edilmesindeki zorluğuna göre latans ve genlik bakımından değişiklik gösterir. İşitsel olarak ayırt etmesi zor bir aykırı uyarında P300 genliğinde düşüş gözlenmekle birlikte latans

uzamaktadır. Aykırı uyarının tespiti kolay olduğunda ise 300 ms.'den daha kısa latanslı ve daha düşük genlikli 'P3a' olarak adlandırılan bir dalga formu daha elde edilmektedir. P3a cevabı standart ve aykırı uyarın arasındaki farkın fazla olduğunda ortaya çıkar ve kişinin aktif olarak katılımını gerektirmeyen bir dalga formudur (68).

İnsanlarda intrakraniyal olarak kaydedilen P300 kayıtları, P300 kaynağının tek bir alandan ziyade birden fazla kortikal bölgeden kaynak aldığını göstermektedir (75). Bilişsel olarak kortekste işitsel ayırt etme becerisini temsil ettiğinden P300 dalga formunun üst seviye işitsel işleme ile ilgili olup *periatal* ve *prefrontal* alanlardaki işitsel ve işitsel olmayan mekanizmaların karşılıklı ilişkileri ile meydana geldiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar P300 kaynağının genel olarak frontal korteks, sentroparetil korteks ve işitsel korteks olduğunu düşündürmektedir (75, 76, 77).

P300 genliklerinin topografik dağılımı Fz, Cz, ve Pz elektrotlarından elde edilen dalga formlarıyla değerlendirilmektedir. Depresyon, disleksi gibi patolojik faktörlerin yanı sıra dikkat, uyku durumu gibi patolojik olmayan faktörler de P300 cevabını etkilemektedir(74).



Şekil 2.3. Oddball Paradigma kullanılarak elde edilen P300 dalga formu

2.2.4. Mismatch Negativity

MMN, birey tarafından algılanabilecek düzeyde sunulan, işitsel uyarının kortikal olarak işlenmesi ve ayırt edilmesine dair bilgi veren işitsel uyarılmış kortikal bir yanıttır. Mismatch (Eşleşmeyen) terimi, bir uyarın serisi içerisinde eşleşmeme veya farklılık olduğunu, Negativity (Negativite) terimi ise cevabın dalga formunun negatif polariteli olduğunu ifade etmektedir.

MMN; İşitsel uyarının sunumu ile elektrotlar aracılığı ile kaydedilen EEG dalgalarının analizi sonucunda, özellikle fronto-sentral ve sentral elektrotlarda belirgin olmak üzere negatif polariteli bir dalga formu olarak görülür. Belirli oranlarda “standart” ve “aykırı” uyarılar içeren bir paradigma olan *oddball* paradigması kullanılarak işitsel uyarılar sunulmaktadır. *Oddball* paradigması, aykırı uyarının tahmin edilme ihtimalini ortadan kaldırır ve aykırı uyarının fark edilmesi ile oluşan nöral tepkilerin değerlendirilmesi için kullanılır. Uyarın farklılıklarını ve işitsel bilginin işlenmesini değerlendirmek için geç latans çalışmalarında genellikle *oddball* paradigması kullanılmaktadır. Klasik işitsel *oddball* paradigması aynı zamanda farklı nöral yanıtların üretilmesi için düzenlenebilmektedir(78).

Oddball paradigmasında kullanılan uyarın tiplerinden olan aykırı uyarın, standart uyarıdan en az bir özelliği yönünden farklı olmaktadır. İşitsel *oddball* paradigması kullanılarak gerçekleştirilen bir MMN uygulamasında standart uyarın bir saf ses uyarın iken, aykırı uyarın ise frekans, süre, şiddet gibi özellikler açısından standart uyarıdan farklılık gösteren bir uyarın türüdür. Örneğin işitsel bir *oddball* paradigmasında; standart uyarının 500 Hz, aykırı uyarının ise 550 Hz olduğu bir uygulamada standart uyarın işitsel uyarın dizisinde %80 oranında yer alırken, aykırı uyarın ise %20 oranında rastlantısal olarak standart uyarınlar arasına yerleştirilmiş bir şekilde sunulur. Standart ve aykırı uyarın olarak, saf ses uyarınlar kullanıldığı gibi fonemler, heceler ya da çeşitli konuşma uyarınları da kullanılabilir (79).

MMN dalga formu, standart uyarının fiziksel özelliklerinin saklandığı duyuşal hafızadaki bilgi ile aynı hafıza içerisinde uyarın sunumu ile yer alan aykırı uyarının fiziksel özellikleri arasındaki uyumsuzluğun nöral olarak kodlanmasını yansıtmaktadır. Standart ve aykırı uyarınlar arasındaki frekans, şiddet, lokasyon, durasyon gibi akustik parametrelerde gerçekleştirilen değişikliklere karşı ortaya çıkmaktadır (82).

MMN dalga formunun genliği, standart uyarın ile aykırı uyarın arasındaki fark arttıkça artış gösterirken, latans değeri ise standart uyarın ile aykırı uyarının arasındaki fark arttıkça düşüş göstermektedir. MMN dalga formu yetişkinlerde uyarının verilmesinden sonra, genellikle 150-250 ms arasında ortaya çıkmaktadır.

Çocuklarda ise yetişkinlere göre daha geç latans değerinde ortaya çıkmaktadır (79, 80, 81).

Mismatch Negativity'nin Kortikal Kaynakları

MMN dalga formunun oluşumunda hangi yapıların rol aldığını değerlendirmek için; MMN skalp topografisi, magnetoensefalografi (MEG), intrakranial MMN kayıtları ve lokal beyin lezyonlarının MMN dalga formu üzerine etkilerini değerlendirme gibi teknikler kullanılmıştır. Bu çalışmalarda işitsel uyarın kullanılarak elde edilen MMN dalga formunun kaynağını, çoğunlukla işitsel korteksten aldığı belirtilmiştir (83). MMN yanıtlarının genliği en yüksek fronto-sentral alanlardan kaydedilmektedir. Bunun nedeni, genellikle supratemporal kortekslerde bilateral olarak yaratılan bir aktivitenin toplamı sonucunda MMN dalga formunun oluştuğunun düşünülmesidir (84).

MMN skalp topografisi yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, MMN kaynağının sağ hemisfer *frontal lob* olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (85). Bilindiği üzere *frontal korteks* bireylerin dikkat becerilerinde önemli bir rol oynamaktadır (86). *Frontal korteks* cevabının MMN kaynağında yer almasının nedeni MMN değerlendirmesi sırasında bireylerin dikkatlerini istemsiz olarak uyarandaki değişikliğe vermesinin olabileceği düşünülmektedir (87). Ayrıca yapılan intrakraniyal bir çalışmada ise, MMN'nin oluşmasında talamik bağlantıların da rol aldığı savunulmuştur (88). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda da MMN yanıtının talamus seviyesinden elde edildiği düşünülmektedir (89,90). Temporal lob lezyonu olan bireyler ile yapılan bir çalışmada MMN yanıtının genliğinin azaldığı belirtilmiştir (91). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) yöntemi ile MMN kaynağının tespit edilmesi üzerine yapılan çalışmalarda, MMN'de frekans ve durasyon değişimlerinin hem supratemporal hem de frontal kortekslerde farklı bölgeleri aktive ettiği belirtilmiştir (92).

Yapılan başka bir çalışmada; frekans, şiddet, uyarınlar arası süre değişiklikleri gibi farklılıklar yaratılsa bile, hangi kulak uyarılırsa uyarılısın, MMN yanıtının sol hemisfere kıyasla sağ hemisferde yaklaşık 9-34 ms daha erken oluştuğunu belirtmişlerdir. Ayrıca başka bir çalışmada hangi kulak uyarılırsa

uyarılınsa sağ hemisferdeki MMN yanıtının genliği sol hemisfere göre daha yüksek elde edilmiştir (93).

Tüm çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda MMN kaynağının; daha çok sağ frontal korteks, bilateral *supratemporal* alanlar, primer işitsel korteks ve santral sinir sisteminin *talamakortikal* alanları olduğu düşünülmekle beraber MMN'nin üretim alanları kesin olarak alana spesifik belirlenememiştir (79, 83, 87, 94).

MMN Oluşum Mekanizması

Kabul edilen en yaygın görüş olan model ayarlama hipotezine göre MMN, duyuusal hafızada yer edinmiş işitsel uyarandaki değişim sonrası oluşan farklılık sonucunda ortaya çıkmaktadır (95). Näätänen ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda MMN'nin, mevcut işitsel girdi ile önceki işitsel girdi arasındaki hafıza izinin karşılaştırılması sonucu oluştuğunu belirtmişlerdir ve model ayarlama hipotezini desteklemişlerdir. Bu hipoteze göre MMN, temporal bölgede meydana gelen duyuusal hafıza mekanizması ve frontal bölgede meydana gelen dikkat süreçleri sonucunda ortaya çıkmaktadır (96).

Jääskeläinen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, MMN'nin model ayarlama hipotezine karşı çıkarak MMN'nin işitsel korteksteki nöral adaptasyon sonucunda ortaya çıktığını savunmuşlardır. Yaptıkları çalışmada *Anterior Superior Temporal Gyrus* (ATSG)' un *Posterior Superior Temporal Gyrus* (PSTG)'a göre frekansa daha spesifik yanıtlar verdiğini, standart uyarı sonrası gelen aykırı uyarılara daha az nöral adaptasyon geliştirerek daha büyük genlikli MMN dalga formu oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Bunun sonucunda MMN dalga formu oluşumunda nöral adaptasyonunun da etkili olduğunu düşünmüşlerdir (95,97).

Mismatch Negativity Kaydı ve Kayıt Yöntemi

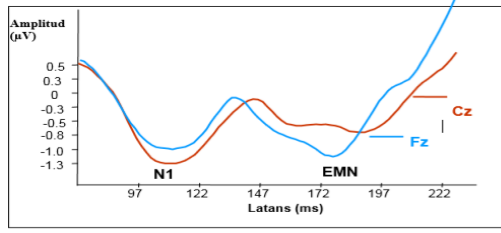
Yapılan ilk MMN çalışmalarında daha çok saf sesler, daha sonraki çalışmalarda ise kompleks sesler ve tekrarlayan ses dizeleri kullanılmıştır. İlerleyen zamanla birlikte MMN çalışmalarında uyarı olarak heceler ve kelimeler de kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmalarda kullanılan uyarıların daha kompleks hale gelmesiyle birlikte MMN çalışmaları daha üst seviyelerde gerçekleşen işitsel

işleme süreçleri hakkında bilgi edinmeye olanak tanımıştır (79, 98, 99). Ayrıca MMN çalışmaları yalnızca işitsel uyaran kullanılarak değil, aynı zamanda görsel, dokunma ve koku uyaranları ile de gerçekleştirilmiştir (100, 101, 102).

Uyaran özelliklerinin ve uyaranda oluşturulan değişikliklerin MMN kaydı üzerine çeşitli etkileri mevcuttur. MMN kayıtlarında işitsel dizi sırasında standart uyaran süresi, aykırı uyaran süresi veya standart ve aykırı uyaran süresinin oranı elde edilen dalga formunu etkileyebilmektedir. Diğer geç latans yanıtlarında uyarının sunulma sıklığı azaltılıp, uyarılar arası süre arttıkça elde edilen yanıtın genliği artmaktadır. Fakat MMN dalga formunda diğer geç latans potansiyellerin aksine uyaran dizisinde standart ve aykırı uyaran arasındaki zaman farkı azaldığında daha net bir MMN dalga formu elde edilmektedir (68). Standart ve aykırı uyaran arasındaki zaman farkı 2 ms'nin üstünde olduğu zaman MMN dalga formu gözlenemeyebilir (89). Ayrıca işitsel uyaran dizisi içerisinde aykırı uyaran sayısı arttıkça MMN dalga formunun genliğinde artış görülebilmektedir (103).

MMN dalga formu çok düşük mikrovolt değerlerinde elde edilmektedir. Belirgin ve sağlıklı bir dalga formu elde etmek için işitsel uyaran dizisinde en az 150 aykırı uyaran kullanılmasının daha doğru olabileceği düşünülmektedir (74). Genelde MMN dalga formunu elde etmek için 5-10 elektrot kullanmanın yeterli olabileceği düşünülmektedir. Bu elektrotlar Fz, Cz, C3, C4 ve mastoid alanlarına yerleştirilmektedir. Yapılan bir çalışmada en iyi MMN dalga formunu Fz ve Cz bölgelerinden kaydedildiği, fakat Fz elektrotundan elde edilen MMN dalga formunun, Cz elektrotundan elde edilen MMN dalga formuna göre latansının daha kısa ve genliğinin daha büyük elde edildiği belirtilmiştir (104) (Şekil 2.4.).

MMN dalga formunun sağlıklı gözlenebilmesi için kayıt filtresinin 0.1-30 Hz arasında, analiz zamanının en az 500 ms olması gerektiği belirtilmiştir. Yanıtın gözlenebilmesi için uyaran şiddetinin bireyin rahat duyduğu şiddet seviyesinden gönderilmesinin yeterli olabileceği öne sürülmektedir (68).



Şekil 2.4. Fz elektrodundan elde edilen MMN dalga formu Cz elektrodundan elde edilen MMN dalga formuna göre latansı daha kısa ve genliği daha büyük elde edilmiştir (104).

MMN Gelişimi ve Yaşın Etkisi

MMN, uyarana dikkat gerektirmediği için bebek ve çocuklarda işitsel ayırt etme becerilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada; erken doğan bebeklerden, zamanında doğan bebeklerden ve 3 aylık bebeklerden MMN kaydı alınmıştır. Standart uyarana karşı oluşan yanıtın genliği göz önünde bulundurulduğunda, kronolojik yaşı en büyük olan bebekten en yüksek genlikli MMN dalga formu alınırken, kronolojik yaşı en küçük bebekten en düşük genlikli MMN dalga formu alınmıştır. Zamanından önce doğan bebeklerde MMN dalga formunun ortalama tepe latansı 380 ms iken, zamanında doğan 3 aylık bebeklerin ise 229 ms olarak bulunmuştur (106). Başka bir çalışmada ise 2 aylık ve 4 aylık bebeklerin MMN dalga formuyla genç yetişkinlerin MMN dalga formu karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda 4 aylık bebeklerden elde edilen MMN dalga formunun genlik ve latans bakımından genç yetişkinlerden elde edilen MMN dalga formuna benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (105). Başka bir çalışmada ise okul çağındaki çocuklar ile yetişkinlerin MMN dalga formu karşılaştırılmış ve her iki grupta MMN dalga formu ve latansı benzer şekilde elde edilmiştir (107).

MMN'nin Klinik Kullanımı

MMN şizofreni, koma, ALS, epilepsi, MS ve afazi gibi birçok klinik durumda kullanılabilir. Bu gibi klinik durumların MMN kullanılarak değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur.

Şizofreni hastalarında MMN çalışmaları sık olarak yapılmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar doğrultusunda şizofreni hastalarında genel olarak MMN dalga formunun genliği düşük elde edilmiştir (74). Yapılan başka bir çalışmada ise

şizofreni ve bipolar hastalarının tanılandığı ilk dönemde yapılan MMN değerlendirmesi sonucunda, bu grupla normal bireylerle karşılaştırıldığında MMN dalga formu açısından herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak 18 ay sonra tekrar MMN değerlendirilmesi yapıldığında araştırma grubunda normal gruba göre daha düşük genlikli MMN dalga formu gözlenmiştir. Elde edilen bu sonuç doğrultusunda çalışmacılar şizofreni için kullanılan ilaçların MMN dalga formunu etkileyebileceğini dile getirmişlerdir (109). Başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarının birinci dereceden yakınlarında normal gruba göre daha düşük genlikli MMN dalga formu elde edilmiştir (110).

MMN aynı zamanda koma hastalarının durumunu takip süreçlerinde de kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada MMN dalga formunun elde edilip edilmeyeceği hastanın komadan çıkma konusunda klinisyene bilgi verebilecek en güvenilir yöntem olarak nitelendirilmiştir (111). Bu doğrultuda yapılan başka bir çalışmada ise komadan uyanan hastaların tamamından koma sırasında MMN dalga formu elde edilmiştir. Ancak bununla birlikte komadan uyanamayan hastaların %84'ünde koma halinde MMN dalga formu gözlenmiştir (112).

Afazi, Multiple Skleroz gibi patolojiler de MMN çalışmalarına dahil edilmiştir. Afazi hastalarıyla yapılan bir çalışmada; topografik incelemede araştırma grubunda kontrol grubuna göre daha merkezi topografik dağılım gözlenmiştir (113). MS hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada ise araştırma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük MMN genliği elde edilmiştir (114).

MMN odyoloji alanında; işitme cihazı, işitsel implantlar gibi amplifikasyon uygulamalarının etkinliğinin değerlendirilmesi, santral işitsel işleme bozukluğunun tanısı ve terapi etkinliğinin değerlendirilmesi, normal işiten fakat konuşma algısı, konuşmayı anlama/ ayırt etme becerisi bozulmuş çocuk ve yetişkinlerde sinyali kortikal düzeyde fark etme becerisi, nöral plastisitenin ve işitsel eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi gibi birçok kullanım alanına sahiptir (115).

MMN uygulaması; bireyin dikkatini ve katılımını gerektirmemesi, uyanıklık durumundan etkilenmemesi nedeniyle konuşmanın farklı akustik özelliklerinin kullanılarak bireylerin kortikal düzeyde ayırt etme becerilerinin değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Bu nedenle MMN, işitme cihazı ve işitsel

implantların etkinliğinin her yaştan grupta objektif olarak değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. Bu doğrultuda literatürde yapılan birçok çalışmada MMN uygulaması ile işitme cihazı ve işitsel implantların etkinliğinin objektif olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür (116, 117).

Santral işitsel sistem; işitsel fark etme, işitsel ayırt etme, işitsel uyarının lokalizasyonu/lateralizasyonu, temporal integrasyon, temporal ayırt etme, işitsel dikkat ve hafıza gibi birçok mekanizmadan oluşur. Santral işitsel işleme bozukluğu ise bu mekanizmalardan bir veya birkaçında yaşanan problem sonucu ortaya çıkar (119). MMN, işitsel duysal hafıza ve işitsel ayırt etmenin bir göstergesi olarak ortaya çıkması nedeniyle santral işitsel işleme bozukluğu durumunda santral işitsel sistemin objektif olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir (118).

Ayrıca son çalışmalarda MMN uygulaması tinnitusu olan bireyler ile yapılmış olup, tinnitüslü bireyler ile sağlıklı bireyler arasında MMN sonuçları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak araştırmacılar, MMN uygulamasının tinnitüslü bireylerin terapi monitorizasyonunda kullanılabileceğini belirtmişlerdir (120,121).

MMN ‘de Çoklu Uyarın Paradigma

Bir test kısa zamanda ne kadar çok durumu değerlendirmeye olanak sağlarsa o testin değeri o kadar önem kazanacaktır fikrinden yola çıkarak; Naantanan ve ark.’ları, MMN uygulamasında tek çeşit aykırı uyarın kullanmak yerine birden çok aykırı uyarın kullanarak, yaklaşık aynı zaman diliminde farklı becerileri değerlendirmek istemişlerdir. Bu nedenle frekans, şiddet, durasyon, lokalizasyon gibi birçok işitsel özelliğın fark edilme becerisini kortikal düzeyde değerlendirebilmek amacıyla çoklu uyarın paradigması kullanarak MMN uygulamasını geliştirmişlerdir (122). Bu uygulamada işitsel uyarın dizisinde aykırı uyarın olarak frekans, şiddet, süre, lateralite ve boşluk açısından uyarın içinde farklılık gösterecek aykırı uyarınlar kullanılmıştır. Ayrıca sadece saf seste değil sesli fonem özelliklerinde de çoklu değişiklikler (sesli harf durasyonu, boşluk bırakma, fundamental frekans, şiddet, sesli harf benzerliğı) kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. (123, 124, 125

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya katılan bireylerin tinnitus perde, gürlük eşleme işlemleri, minimum maske seviyesi ve rezidüel inhibisyon değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü'nde, MMN değerlendirmeleri ise Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Elektrofizyoloji laboratuvarında yapılmıştır. GO 17/358 kayıt numarası ile 03.01.2018 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylere çalışmanın kapsamı ve amacı anlatılmış olup yazılı izinleri alınmıştır.

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Odyoloji ve Dil-Konuşma Terapisi Ünitesi'nde 20-40 yaş arası, kronik tinnitus tanısı alan, saf ses ortalaması normal sınırlar içerisindeki 23 birey araştırma grubu olarak; 20-35 yaş arası tinnitus hikayesi olmayan normal işitmeye sahip 21 birey ise kontrol grubu olarak toplam 44 birey gönüllülük esasına göre dahil edilmiştir. Ancak yapılan EEG değerlendirmeleri sonucunda, araştırma grubunda 1 birey, kontrol grubunda 7 birey olmak üzere toplam 8 birey MMN yanıtları güvenilir bulunmadığı için değerlendirme dışında bırakılmıştır.

3.1.1. Katılımcıların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırma grubu dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

18-50 yaş arasında olunması,

Kronik tinnitusu (6 aydan fazla süredir) olması,

Tinnitus Engellilik Anketi'nden 38 ve üstü skor alması,

16000 Hz'e kadar saf ses işitme eşiklerinin 25 dB HL'den düşük olması,

Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi'nden 21 ve üzeri puan almış olması,

Otolojik, nörolojik, mental, psikiyatrik veya tinnitusa sebep olabilecek herhangi bir organik probleminin olmaması,

Uzun süreli gürültüye maruz kalma hikayesinin olmaması,

Daha önce tinnitusuna yönelik herhangi bir tedavi/terapi almamış olması,

Son 3 ay içerisinde alkol tüketmemiş olması veya madde bağımlısı olmaması,

Çalışmaya katılmaya gönüllü olması.

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri ise aşağıdaki gibidir:

18-50 yaş arasında olması,

Tinnitus hikayesinin bulunmaması,

16000 Hz'e kadar saf ses işitme eşiklerinin 25 dB HL'den düşük olması,

Otolojik, nörolojik, mental, psikiyatrik veya tinnitusa sebep olabilecek herhangi bir organik probleminin olmaması,

Uzun süreli gürültüye maruz kalma hikayesinin olmaması,

Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi'nden 21 ve üzeri puan almış olması,

Son 3 ay içerisinde alkol tüketmemiş olmaması veya madde bağımlısı olmaması,

Çalışmaya katılmaya gönüllü olması.

3.2. Yöntem

Tüm katılımcılara farklı bilişsel işlevleri değerlendiren hızlı bir Türkçe tarama testi olan Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) uygulanmıştır. Çalışmamıza MoCA'dan 21 ve üzerinde puan alan bireyler dahil edilmiştir. Sonrasında el tercihlerinin belirlenmesi için uygulanan, günlük aktiviteler sırasında, 10 ayrı el aktivitesinin gerçekleştirilmesinde kullanılan el veya elleri sorgulayan, kişinin dominant elini belirlemek amacıyla Edinburgh El Tercihi Anketi uygulanmıştır. Takiben Aksoy ve arkadaşları tarafından 2006 yılında Türkçe'ye çevrilip, dilimizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan Tinnitus Engellilik Anketi (TEA) uygulanmıştır. Tinnitus değerlendirme testleri olarak; tinnitus perde ve gürlük eşleme işlemi, minimum maskeleye seviyesi ölçümü ve reziduel inhibisyon testi uygulanmıştır. Tinnitus değerlendirmesi takiben tüm katılımcılara MMN uygulanmıştır. MMN değerlendirmesi sırasında kullanılan

parametreler, uyarının sunumu ve uyaran özellikleri açısından Naantenen ve ark.'nın 2004 yılında yapmış olduğu çalışmadan yararlanılmıştır (122). Çalışmaya katılan bireylerden elde edilen tüm EEG kayıtları tek seansta, 4 farklı oturumda alınmıştır.

3.2.1. Bireylerin Değerlendirilme Süreci

Öncelikle tüm katılımcılara bilişsel işlevleri değerlendiren hızlı bir Türkçe tarama testi olan Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) uygulanmıştır. Testten 21 ve üzerinde puan alan normal bilişsel işlev becerilerine sahip olan bireylere Edinburgh El Tercihi Anketi ile Tinnitus Engellilik Anketi (TEA) uygulanmıştır. Buraya kadar yapılan değerlendirmeler sonucunda çalışmaya katılmaya uygun görülen bireylere tinnitus değerlendirme testleri olarak; tinnitus perde ve gürlük eşleme işlemi, minimum maskeleme seviyesi ölçümü ve reziduel inhibisyon testi uygulanmıştır. Tinnitus frekans eşleme işlemi için kontralateral kulağa çeşitli frekanslarda katılımcının duyabileceği seviyede arada 3 saniye boşluk bırakılarak biri alçak biri yüksek frekans olmak üzere iki farklı saf ses gönderilmiştir. Katılımcıdan gönderilen bu iki saf sesteki hangisinin tinnitus frekansına daha yakın olduğunun belirlenmesi istenmiştir. Katılımcı alçak frekanslı sese benzetme yaptıysa daha önce benzettiği frekansa ek olarak alçak frekanslı; yüksek frekanslı sese benzetme yaptıysa daha önce benzettiği frekansa ek olarak yüksek frekanslı farklı bir saf ses olmak üzere tekrar iki farklı saf ses gönderilerek tinnitus frekansı saptanmıştır. Tinnitus frekansı belirlenene kadar bu işlem devam etmiştir. Tinnitus frekansı saptandıktan sonra kontralateral kulağa tinnitus frekansında katılımcının rahat duyabileceği şiddet seviyesinden 10 dB daha düşük ve 10 dB daha yüksek olmak üzere daha önce saptanan tinnitus frekansında iki farklı şiddette iki saf ses gönderilmiştir. Katılımcıya hangi sesin, tinnitusuna daha yakın olduğu sorularak tinnitus şiddet seviyesi bulunana dek işlem devam ettirilmiştir. Minimum maskeleme seviyesi belirleme işlemi ise, katılımcının kontralateral kulağına tinnitus şiddet seviyesinden 5 dB daha düşük şiddet seviyesinde beyaz gürültü gönderilerek yapılmıştır. Katılımcının tinnitusunu algılayamadığı seviye belirlenene kadar beyaz gürültü 5 dB artmıştır. Katılımcının tinnitusunu duymasına engel olmak için gerekli olan minimum beyaz gürültü şiddet seviyesi minimum maskeleme seviyesi olarak tanımlanmıştır. Reziduel inhibisyonun araştırılmasında beyaz gürültü ipsilateral

olarak tinnitus frekansında, minimal maskeleye seviyesinin 10 dB üzerinde 60 saniye süreyle verilmiştir. Katılımcıya tinnitusunda azalma veya kaybolma olup olmadığı sorulmuştur. Tam reziduel inhibisyon, tinnitusun kaybolması olarak tanımlanırken; kısmi reziduel inhibisyon, maskeleye işleminden sonra tinnitusun geçici süre için kaybolması olarak tanımlanmıştır.

Tüm katılımcılara tinnitus değerlendirilmelerinden sonra MMN testi uygulanmıştır. MMN değerlendirmeleri sırasında test koşullarının optimal düzeyde olmasına dikkat edilmiştir. Kayıtların tümü faraday kafesli test odasında alınmıştır. Katılımcılara, verilecek olan ses uyarılarına dikkatlerini vermemeleri gerektiği söylenmiş ve değerlendirme sırasında bir dizüstü bilgisayardan sessiz ve alt yazılı bir filmi izlemişlerdir. Verilen işitsel uyarının süresi 5 dakika olmakla birlikte her katılımcıdan 4'er set kayıt alınmıştır.

3.2.2. İUP Kaydında Kullanılan Ekipman

İşitsel uyarılmış potansiyellerin kaydında;

Elektrotlar,

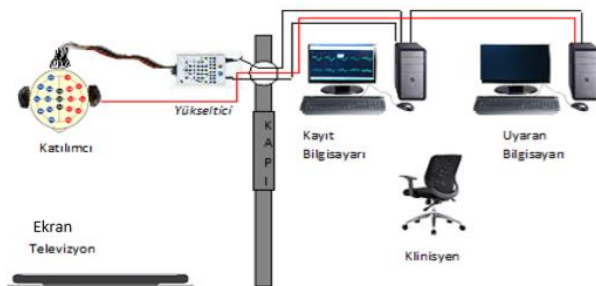
Nuamps EEG yükselticisi (10.000-100.000 kazançlı),

Veri toplama bilgisayarı,

Uyaran bilgisayarı,

Veri toplama ve uyaran bilgisayarı senkronize edecek bir port bağlantısı,

Kulaklık kullanılmıştır (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. MMN Kaydında Kullanılan Ekipmanlar (126).

Uyaran programı

Mismatch Negativity değerlendirmelerinde kullanılan uyaranlar 'Praat' programı ile Hacettepe Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Süha Yağcıoğlu tarafından oluşturulmuştur.

Uyaran özellikleri

MMN değerlendirmesinde standart '*oddball*' parametrelerinin dışında, çok uyaranlı paradigma uygulanmıştır. Bu uygulamada klasik MMN uygulamasına benzer standart ve aykırı uyaranlar kullanılmıştır. Uyaranların süresi (5 ms'lik yükseliş ve düşüş zamanları dahil) 75 ms' dir. Standart uyaran 500, 1000 ve 1500 Hz'lik üç sinüzoidal parçadan oluşur. 1000 Hz ve 1500 Hz lik bileşenlerin şiddeti sırası ile birinci parçadan 3 dB ve 6 dB daha azdır. Beş çeşit aykırı uyaran kullanılmıştır. Aykırı uyaranlar standart uyarandan frekans, durasyon, şiddet, lateralizasyon ya da uyarının orta noktasında bir boşluk bulunması yönünden farklılık göstermektedir. Diğer özellikleri yönünden standart uyararla benzerlik göstermektedir.

Frekans, şiddet ve lateralizasyon yönünden farklılık gösteren uyararlarda iki farklı uyaran bulunmaktadır. Frekans aykırı uyarının %50 'si standart uyarının frekansından % 10 fazla (550, 1100, 1650), %50'si ise % 10 azdır (450, 900, 1350). Şiddet aykırı uyarınının %50'si standart uyarının şiddetinden 10 dB fazla, %50'si 10 dB azdır. Lokalizasyon aykırı uyarını ise 800 ms.'lik kulaklar arası zaman farkı ile yaratılan seslerin %50'si sağ kulaktan, %50'si ise sol kulaktan sunulacak şekilde uygulanmıştır. Standart uyaran ile aykırı uyarının lokalizasyonunun algılanması arasındaki fark yaklaşık 90°'dir. Durasyon aykırı uyarının süresi 25 ms.'dir. Durasyon aykırı uyarınının %50'si standart uyarının durasyonundan 5 ms fazla, %50'si 5 ms azdır. Boşluk aykırı uyarını ise 1'er ms'lik düşüş ve yükseliş zamanlarına sahip, standart uyarının tam ortasında yer alan 7 ms.'lik bir boşluk bırakılarak oluşturulmuştur (Tablo 3.1.).

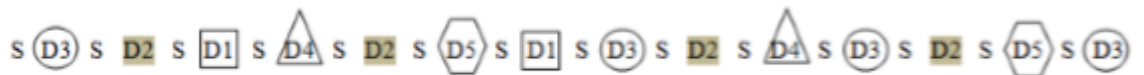
Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Uyarıların Özellikleri.

	FREKANS	SÜRE	ŞİDDET	LATERALİTE	BOŞLUK
Standart Uyarı	500 Hz 1000 Hz 1500 Hz	75 msn. (5 msn. ↑↓)	70 dB 70-3 dB 70-6 dB	iki KULAKTAN	YOK
Aykırı Uyarı 1 (frekans)	550 Hz 1100 Hz 1650 Hz	AYNI	AYNI	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarı 1 (frekans)	450 Hz 900 Hz 1350 Hz	AYNI	AYNI	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarı 2 (süre)	AYNI	25 msn. (5 msn. ↑↓)	AYNI	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarı 3 (şiddet)	AYNI	AYNI	70+10 dB 67+10 dB 64+10 dB	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarı 3 (şiddet)	AYNI	AYNI	70-10 dB 67-10 dB 64-10 dB	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarı 4 (lateralite)	AYNI	AYNI	AYNI	SAĞ KULAK	AYNI
Aykırı Uyarı 4 (lateralite)	AYNI	AYNI	AYNI	SOL KULAK	AYNI
Aykırı Uyarı 5 (boşluk)	AYNI	AYNI	AYNI	AYNI	Ortada 7 msn'lik (1 msn. ↑↓)

Uyarıların sunumu

Uyarıların sunumu Neurobehavioralsystem (Neurobs) ‘Presentation’ programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Uyarılar 65 dB SPL (A) şiddetinde Sennheiser HD 201 kulaklık kullanılarak binaural olarak sunulmuştur.

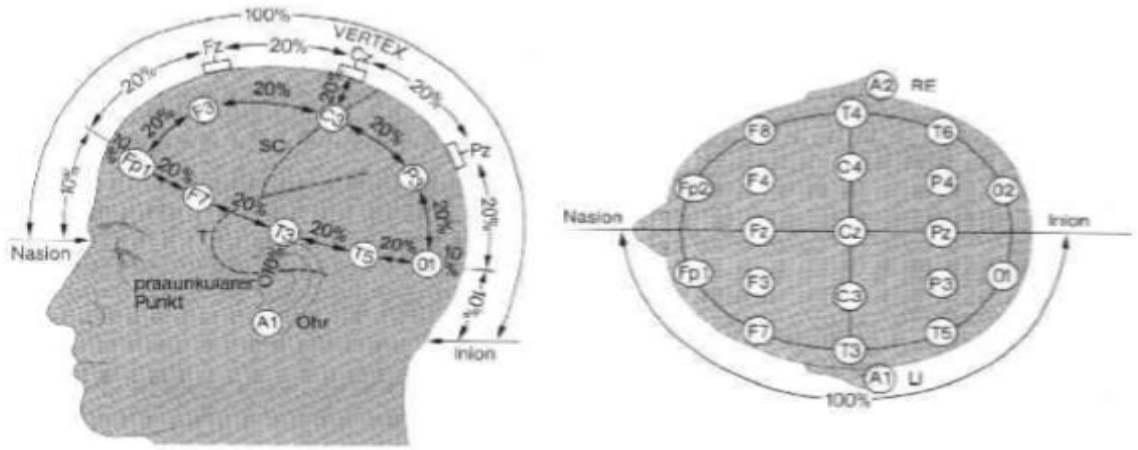
Uyarı sunumunda *oddball* paradigması kullanılmıştır (Şekil 3.2.). Her sette 250 adet (% 50) standart, her değişkenden 50 adet (toplam 250 adet) aykırı uyarı bulunmaktadır. Her setin başında ilk 15 uyarı standart uyarı olarak verilmiştir.



Şekil 3.2. Aykırı ve standart uyarı sunumunun şematik gösterimi (S:standart uyarı, Dx: aykırı uyarı, beş farklı değişkene ait aykırı uyarılar).

Kayıt programı

EEG kayıtları için 'ElectroCap' EEG bonesi kullanılmış olup, Fz ve Cz arasında bir elektrot toprak elektrot, kulak memesi (A2) referans elektrot olarak seçilmiştir (Şekil 3.3.ve 3.4.). Her elektrot bölgesine EEG jeli küt uçlu iğne yardımıyla sıkılmıştır. İmpedansların 15 k Ω 'un altında olmasına özen gösterilmiştir. 0.1-70 Hz frekans aralığında kayıtlar alınmıştır.



Şekil 3.3. 10/20 Sistemine Göre Elektrot Yerleşimi.

EEG kayıtları Nuamps EEG yükselticisi kullanılarak 'Neuroscan' programı ile kaydedilmiştir. Göz hareketleri alın üzerinde yer alan Fp1-Fp2 elektrotlarından takip ve kontrol edilmiştir.



Şekil 3.4. Elektro Başlık.

İUP ve MMN Analizleri

MMN genlik ve latans değerlendirmeleri 'MATLAB 2015b' programı altında çalışan 'EEGLAB' programı aracılığıyla yapılmıştır. Genlik değeri her birey ve koşul için standart uyaran İUP'u aykırı uyaran İUP'undan çıkartarak bulunmuştur. Elde edilen MMN dalga formunda, en fazla negatifliğe sahip noktanın değeri genlik olarak alınmıştır. Latans değerlendirmelerinde ise, MMN yanıtının (x ekseninde kalan) alanı MATLAB programı ile hesaplanmıştır. Bu alanı %50'lik iki parçaya bölen doğrunun ortasına denk gelen noktanın değeri latans değeri olarak alınmıştır. Veri analizi -100 ms ve 400 ms'lik pencere içerisinde yapılmıştır. Veri analizi esnasında, 30Hz'lik bir low pass filtreleme daha uygulanmıştır. Ayrıca taban çizgisi düzeltme (baseline correction) işleminde ise bütün MMN eğrilerinden kendi ortalamaları çıkartılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 24 paket programı kullanılmıştır. Tek değişkenli anova (*Univariate ANOVA*) kullanılarak; araştırma ve kontrol grubunda kullanılan aykırı uyaran tiplerinin, MMN yanıtlarına ait genlik ve latans değerleri üzerindeki etkisi değerlendirildi. Levene testi kullanılarak, varyansların homojenliği kontrol edildi ($p < .001$). Post hoc karşılaştırmalarda ise t-testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak da ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. $p < .05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Demografik Özelliklerine Göre Verilen Tanımlayıcı İstatistikleri

Çalışmamıza; araştırma grubuna 23 birey, kontrol grubuna 21 birey olmak üzere toplam 44 birey dahil edilmiştir. Ancak yapılan EEG analizi sonucunda araştırma grubundan 7 bireyin, kontrol grubundan da 1 bireyin olmak üzere toplam 8 bireyin EEG sonuçları güvenilir bulunmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları araştırma grubunda 16 birey, kontrol grubunda 20 birey olmak üzere toplam 36 birey üzerinden değerlendirilmiştir. Her bir gruba ait demografik bilgileri tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyete göre dağılımı; araştırma grubunda 9 (%56.2) erkek, 7 (%43.7) kadın ve kontrol grubunda 10 (%50) erkek, 10 (%50) kadın şeklindedir.

Grupların yaş dağılımına bakıldığında; araştırma grubu için yaş ortalaması 28.5 ± 5.4 iken yaş aralığı 20-40 arasındadır. Kontrol grubu için ise yaş ortalaması 27.9 ± 4.4 iken yaş aralığı 20-35 arasındadır.

Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet farklılığı Ki Kare testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmaya araştırma grubu içerisinde dahil edilen bireylere uygulanan Tinnitus Engellilik Anketi sonucunda bireylerin tinnituslarından rahatsızlık düzeyi; 6 bireyde düzey 3, 7 bireyde düzey 4, 3 bireyde düzey 5 olarak bulunmuştur (Tablo 4.2.).

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler sağ el dominansına sahip olarak bulunmakla birlikte, araştırma grubuna dahil edilen bireylerin 6 (%37.5)'sı tinnitusunu baş içinden, 5 (%31.25)'i sağ kulağından, 5 (%31.25)'i sol kulağından algılamaktadır. Araştırma grubuna dahil edilen bireylerin tinnituslarının psikoakustik ölçüm yöntemleriyle değerlendirme sonuçları ayrıntılarıyla Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Sayı	Cinsiyet				Yaş Ortalaması +SS	Yaş Aralığı
		<u>Erkek</u>		<u>Kadın</u>			
	N	N	%	N	%		
Araştırma Grubu	16	9	56.2	7	43.7	28.5± 5.4	20-40
Kontrol Grubu	20	10	50	10	50	27.9± 4.4	20-35
Toplam	36	19	52.7	17	47.3	28.1± 4.8	20-40

N: Katılımcı Sayısı, SS: Standart Sapma

Tablo 4.2. Araştırma grubuna uygulanan Tinnitus Engellilik Anketi'nin düzey dağılımı

Grup	Tinnitus Engellilik Anketi (TEA)		
	Düzye 3	Düzye 4	Düzye 5
	N	N	N
Araştırma Grubu	6	7	3

N: Katılımcı Sayısı, SS: Standart Sapma, TEA: Tinnitus Engellilik Anketi

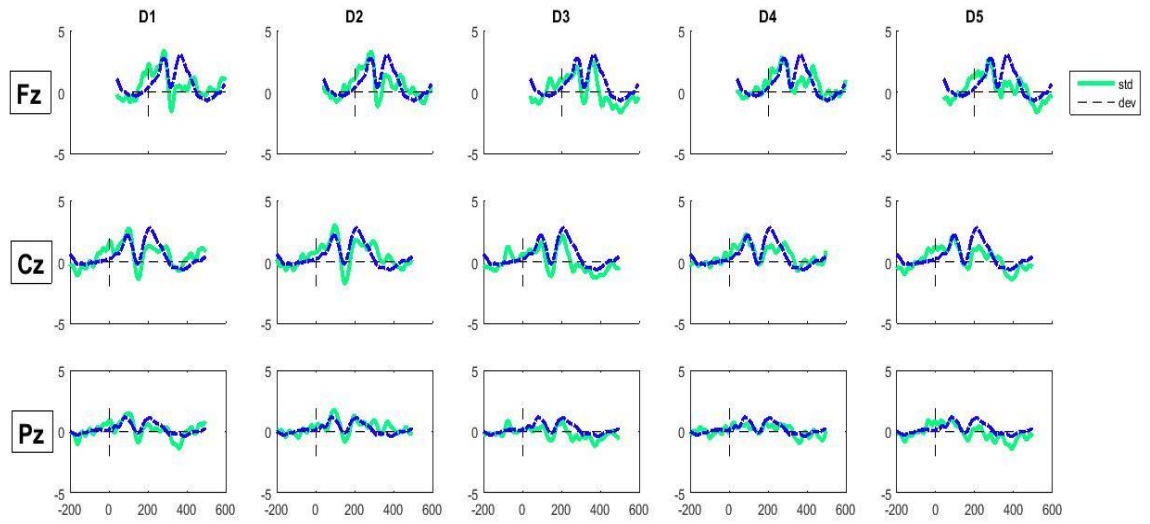
Tablo 4.3. Araştırma grubuna dahil edilen bireylerin tinnituslarının psikoakustik değerlendirme sonuçları

LAT.	TİNNİTUS PERDESİ	TİNNİTUS GÜRLÜĞÜ	MML SEVİYESİ	REZİDÜEL İNHİBİSYON	TİNNİTUS SÜRESİ
BAŞ İÇİNDEN	8500	50	70	-	8 YIL
BAŞ İÇİNDEN	15000	55	15	+	18 YIL
BAŞ İÇİNDEN	1600	70	70	-	8 AY
SOL	200	50	5	+	1 YIL
SAĞ	8000	50	20	-	6 AY
BAŞ İÇİNDEN	9500	30	-	-	5 YIL
SAĞ	6000	20	60	PARSİYEL	1 YIL
SOL	18000	10	-	-	6 YIL
SOL	1800	-	-	-	4 YIL
BAŞ İÇİNDEN	8000	70	70	+	1 YIL
BAŞ İÇİNDEN	7100	40	40	-	9 AY
SOL	125	65	60	+	2 YIL
SAĞ	9000	25	45	-	11 AY
SAĞ	7500	35	65	+	5 YIL
SOL	2240	10	-	-	1 YIL
SAĞ	8000	45	65	+	5 YIL

LAT: Lateralizasyon, MML Seviyesi: Minimum Maskeleme Seviyesi

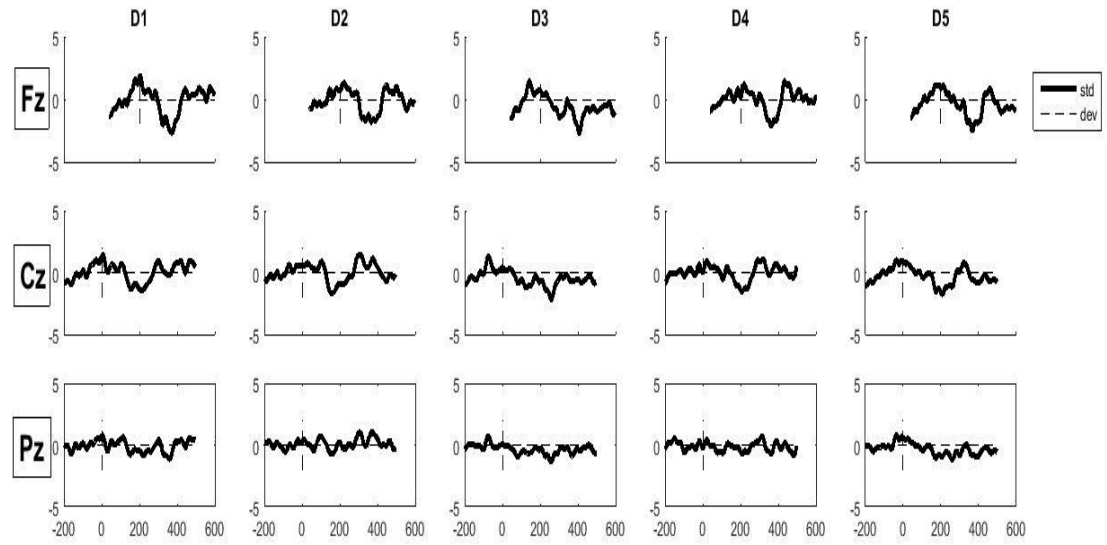
4.2. Araştırma ve Kontrol Grubuna ait Mismatch Negativity Yanıtları

Araştırma grubuna ait frekans, şiddet, lateralite, süre ve boşluk değişkenlerine ve standart uyarana ait yanıtlar Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Yeşil çizgiler standart uyarana ait yanıtlar, mavi çizgiler ise ait olduğu aykırı uyarana ait yanıtların ortaya çıkan yanıtları ifade etmektedir. Aynı şekilde araştırma grubuna ait standart uyarana ait aykırı uyarandan çıkartılmasıyla elde edilen MMN yanıtları Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.'de orta hat elektrotları olan Fz, Cz ve Pz'den elde edilmiş yanıtlar yer almaktadır. X ekseninde -50-400 milisaniye (ms) genişliğindeki pencere üzerinde gösterilmiş olan süreye, Y ekseninde ise mikrovolt (μV) cinsinden dalganın genliğine ait bilgiler yer almaktadır. Verilen sonuçlar 16 bireyden alınmış olan, 4 kayıda ait yanıtların ortalamasıdır.



D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

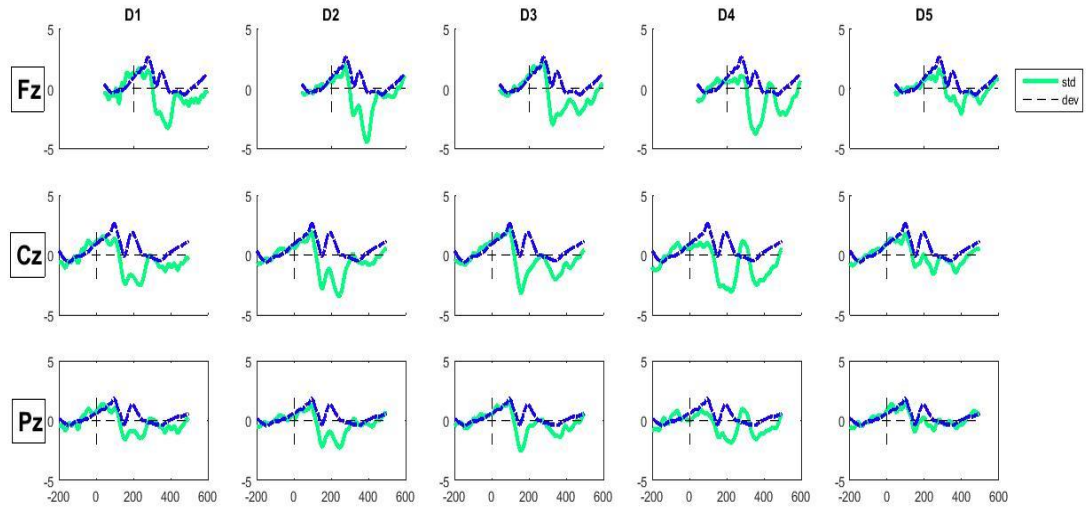
Şekil 4.1. Araştırma grubuna ait beş farklı değişken sonucunda 4 kayıttan elde edilen standart ve aykırı uyarılara ait yanıtlar.



D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

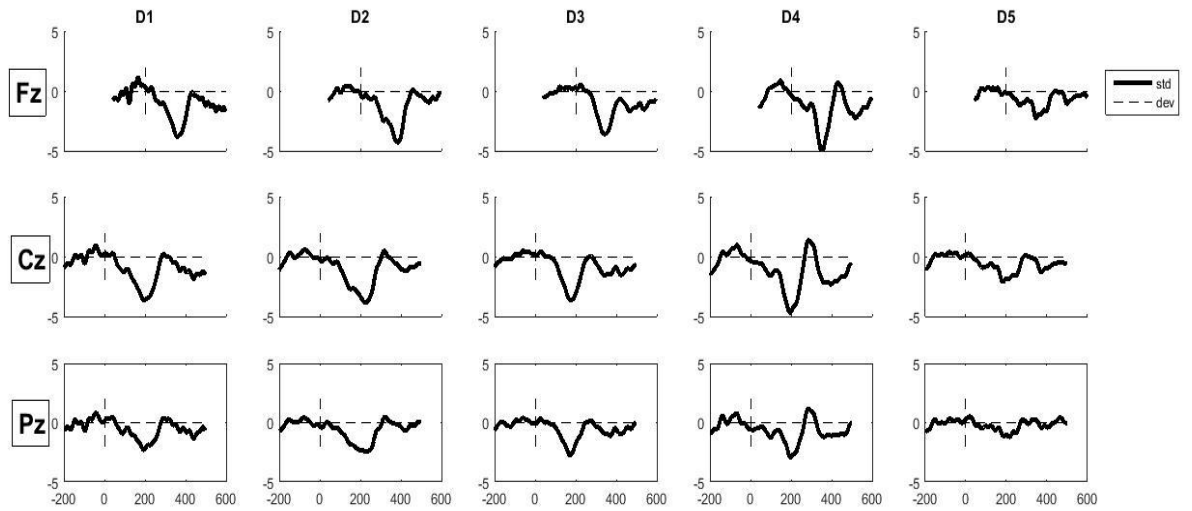
Şekil 4.2. Araştırma grubunun beş farklı aykırı uyarıya ait MMN yanıtları.

Kontrol grubuna ait frekans, şiddet, lateralite, süre ve boşluk değişkenlerine ve standart uyarana ait yanıtlar Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Yeşil çizgiler standart uyarın sonucunda, mavi aralıklı çizgiler ise ait olduğu aykırı uyarın sonucunda ortaya çıkan yanıtları ifade etmektedir. Aynı şekilde kontrol grubuna ait standart uyarının aykırı uyarıdan çıkartılmasıyla elde edilen MMN yanıtları aşağıda verilmiştir (Şekil 4.4.). Şekil 4.3.’de orta hat elektrotları olan Fz, Cz ve Pz’den elde edilmiş yanıtlar yer almaktadır. X ekseninde -50-400 milisaniye (ms) genişliğindeki pencere üzerinde gösterilmiş olan süreye, Y ekseninde ise mikrovolt (μV) cinsinden dalganın genliğine ait bilgiler yer almaktadır. Verilen sonuçlar 20 bireyden alınmış olan, 4 kayıda ait yanıtların ortalamasıdır.



D1: Frekans aykırı uyarın, D2: Şiddet aykırı uyarın, D3: lateralite aykırı uyarın, D4: Süre aykırı uyarın, D5: Boşluk aykırı uyarın

Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait beş farklı değişken sonucunda 4 kayıttan elde edilen standart ve aykırı uyarıya ait yanıtları.



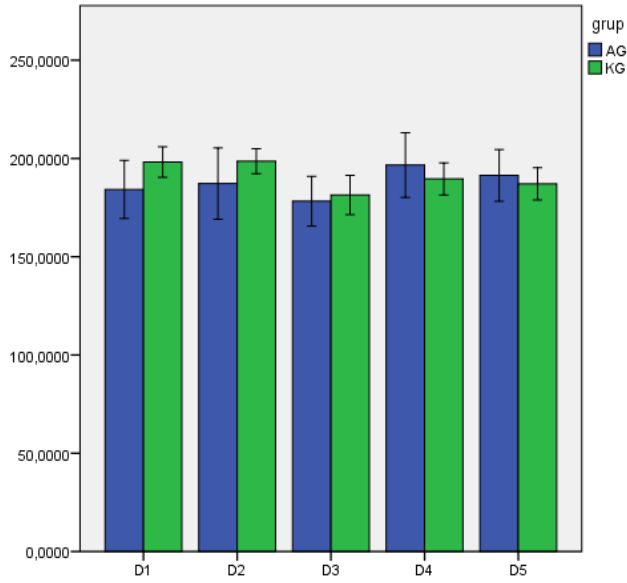
D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Şekil 4.4. Kontrol grubunun beş farklı aykırı uyarana ait MMN yanıtları.

4.3. Araştırma ve Kontrol Grubundan Elde Edilen Mismatch Negativity Sonuçlarının Genlik ve Latans Değerleri

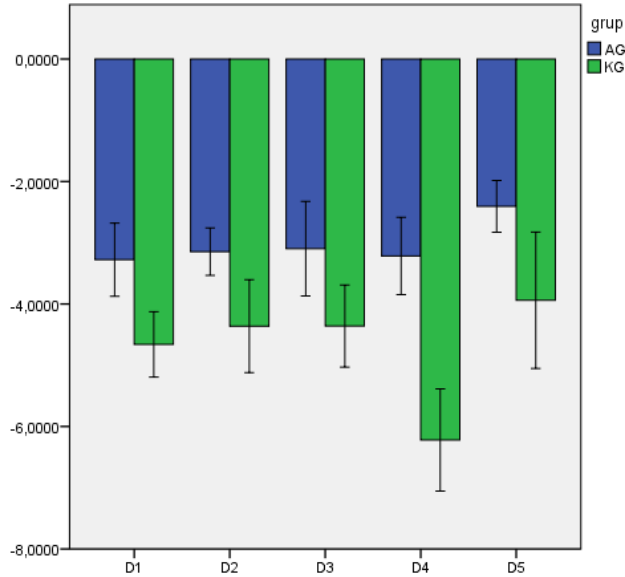
Kontrol grubundan elde edilen beş farklı değişken uyarana ait MMN genlik ortalama değerlerine bakıldığında en yüksek genlik ortalama değerinin süre değişkeni ile ortaya çıkan MMN yanıtlarına ($-6.22 \pm 1.78 \mu\text{V}$) ait olduğu, en düşük genlik ortalama değerinin ise boşluk değişkeni ile ortaya çıkan Mismatch Negativity yanıtlarına ($-3.94 \pm 2.37 \mu\text{V}$) ait olduğu görülmektedir. Latans ortalama değerlerinde ise en yüksek latans ortalama değerinin şiddet değişkeni ile ortaya MMN yanıtlarına ($198.6 \pm 13.61 \text{ ms}$) ait olduğu, en düşük latans ortalama değerinin ise lateralite değişkeni ile ortaya çıkan MMN yanıtlarına ($181.4 \pm 21.31 \text{ ms}$) ait olduğu görülmektedir.

Araştırma grubundan elde edilen beş farklı değişken uyarana ait MMN genlik ortalama değerlerine bakıldığında en yüksek genlik ortalama değerinin frekans değişkeni ile ortaya çıkan MMN yanıtlarına ($-3.27 \pm 1.12 \mu\text{V}$) ait olduğu, en düşük genlik ortalama değerinin ise boşluk değişkeni ile ortaya çıkan MMN yanıtlarına ($-2.4 \pm 0.79 \mu\text{V}$) ait olduğu görülmektedir. Latans ortalama değerlerinde ise en yüksek latans ortalama değerinin süre değişkeni ile ortaya çıkan Mismatch Negativity yanıtlarına ($196.62 \pm 30.88 \text{ ms}$) ait olduğu, en düşük latans ortalama değerinin ise lateralite değişkeni ile ortaya çıkan MMN yanıtlarına ($178.25 \pm 23.74 \text{ ms}$) ait olduğu görülmektedir.



D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Şekil 4.5. Beş farklı aykırı uyarı sonucunda ortaya çıkan MMN yanıtlarının latans (ms) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması (X ekseninde aykırı uyarı tipleri, Y ekseninde ise aykırı uyarı sonucunda ortaya çıkan MMN yanıtlarının latans ortalamalarının değerleri yer almaktadır.).



D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Şekil 4.6. Beş farklı aykırı uyarı sonucunda ortaya çıkan MMN yanıtlarının genlik (μV) değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması (X ekseninde aykırı uyarı tipleri, Y ekseninde ise aykırı uyarı sonucunda ortaya çıkan MMN yanıtının genlik ortalama değerleri yer almaktadır.).

Araştırma grubuna ait tüm aykırı uyarıların ortalama genlik değeri ($-3.028 \pm 0.165 \mu V$) ile kontrol grubuna ait tüm aykırı uyarıların ortalama genlik değeri ($-4.709 \pm 0.148 \mu V$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.000$).

Araştırma ve kontrol grubu fark etmeksizin aykırı uyarıların bazında ortalama genlik değerleri temel alınarak istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında frekans, şiddet ve lateralite aykırı uyarıların birbirleriyle arasında; boşluk aykırı uyarının da şiddet ve lateralite aykırı uyarılarıyla arasında ortalama genlik değeri bazında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Süre aykırı uyarının diğer tüm aykırı uyarıların ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olmakla birlikte, boşluk aykırı uyarının ise frekans ve süre aykırı uyarı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur. Tüm aykırı uyarıların ayrı ayrı genlik değerlerinin ortalaması ve birbirleriyle olan istatistiksel farklılıkları Tablo 4.4. ve Tablo 4.5.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tüm aykırı uyarıların grup fark etmeksizin ayrı ayrı ortalama genlik (μV) değerleri

Aykırı Uyarı	Ortama	Standart		
	Genlik	Sapma	Alt Sınır	Üst Sınır
D1	-3,96	,19	-4,35	-3,58
D2	-3,75	,21	-4,19	-3,30
D3	-3,72	,24	-4,22	-3,23
D4	-4,71	,26	-5,24	-4,19
D5	-3,17	,31	-3,80	-2,54

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Tablo 4.5. Tüm aykırı uyarıların grup fark etmeksizin ortalama genlik (μV) değerlerinin birbirleriyle olan farkının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Aykırı Uyarı	Aykırı Uyarı	Ortalama Farklılık Değeri	Standart Sapma	Anlamlılık Değeri	Alt Sınır	Üst Sınır
D1	D2	-,21	,26	,42	-,75	,32
	D3	-,23	,31	,45	-,88	,40
	D4	,75*	,29	,01	,16	1,33
	D5	-,79	,30	,01	-1,41	-,18
D2	D1	,21	,26	,42	-,32	,75
	D3	-,02	,30	,93	-,64	,59
	D4	,96	,32	,00	,31	1,61
	D5	-,58	,36	,11	-1,31	,15
D3	D1	,23	,31	,45	-,40	,88
	D2	,02	,30	,93	-,59	,64
	D4	,98	,33	,00	,31	1,66
	D5	-,55	,28	,06	-1,13	,02
D4	D1	-,75	,29	,01	-1,33	-,16
	D2	-,96	,32	,00	-1,61	-,31
	D3	-,98	,33	,00	-1,66	-,31
	D5	-1,54	,33	,00	-2,21	-,87
D5	D1	,79	,30	,01	,18	1,41
	D2	,58	,36	,11	-,15	1,31
	D3	,55	,28	,06	-,02	1,13
	D4	1,54	,33	,00	,87	2,21

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Araştırma grubunu aykırı uyarılarının tamamının ortalama latans değerleri (187,55± 2.572 ms) ile kontrol grubunun aykırı uyarılarının tamamının ortalama latans değeri (190,980± 2.301) ms arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p \leq .322$).

Araştırma ve kontrol grubu fark etmeksizin aykırı uyarılar bazında ortalama latans değerleri temel alınarak istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında frekans, şiddet, süre ve boşluk aykırı uyarılarının birbirleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Lateralite aykırı uyarının, boşluk aykırı uyarı haricindeki diğer tüm aykırı uyarılar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olduğu görülmüştür. Tüm aykırı uyarıların ayrı ayrı latans değerlerinin ortalaması ve birbirleriyle olan istatistiksel olarak farklılıkları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.6. ve Tablo 4.7.).

Tablo 4.6. Tüm aykırı uyarıların grup fark etmeksizin ayrı ayrı ortalama latans (ms) değerleri.

Aykırı Uyarı	Ortalama	Standart Sapma	Alt Sınır	Üst Sınır
D1	192,00	3,83	184,21	199,78
D2	193,55	4,18	185,05	202,05
D3	180,00	3,69	172,50	187,49
D4	192,72	4,03	184,52	200,92
D5	189,00	3,47	181,94	196,05

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Tablo 4.7. Grup fark etmeksizin tüm aykırı uyarıların ortalama latans (ms) değerlerinin birbirleriyle olan farkının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Aykırı Uyarı	Aykırı Uyarı	Ortalama	Standart Sapma	Anlamlılık	Alt Sınır	Üst Sınır
		Farklılık Değeri		Değeri		
D1	D2	-1,55	5,15	,76	-12,02	8,91
	D3	12,00	5,00	,02	1,84	22,15
	D4	-,72	5,75	,90	-12,40	10,95
	D5	3,00	5,12	,56	-7,41	13,41
D2	D1	1,55	5,15	,76	-8,91	12,02
	D3	13,55	5,32	,01	2,74	24,36
	D4	,83	6,69	,90	-12,75	14,42
	D5	4,55	4,84	,35	-5,27	14,38
D3	D1	-12,00	5,00	,02	-22,15	-1,84
	D2	-13,55	5,32	,01	-24,36	-2,74
	D4	-12,72	5,60	,03	-24,10	-1,34
	D5	-9,00	4,70	,06	-18,55	,55
D4	D1	,72	5,75	,90	-10,95	12,40
	D2	-,83	6,69	,90	-14,42	12,75
	D3	12,72*	5,60	,03	1,34	24,10
	D5	3,72	4,66	,43	-5,74	13,19
D5	D1	-3,00	5,12	,56	-13,41	7,41
	D2	-4,55	4,84	,35	-14,38	5,27
	D3	9,00	4,70	,06	-,55	18,55
	D4	-3,72	4,66	,43	-13,19	5,74

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

4.4. Grupların Kendi İçerisindeki İstatistiksel Farklılıklar

Araştırma grubu içerisinde aykırı uyaranlar bazında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında frekans, şiddet, lateralite ve süre aykırı uyaranların birbirleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Fakat boşluk aykırı uyaranı ile frekans, süre ve şiddet aykırı uyaranları arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcutken lateralite aykırı uyaranı ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Araştırma grubunda yer alan tüm aykırı uyaranların ayrı ayrı genlik değerlerinin ortalaması ve birbirleriyle olan istatistiksel olarak farklılıkları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.).

Tablo 4.8. Araştırma grubunun tüm aykırı uyaranlara ait ortalama genlik (μV) değerleri.

Aykırı Uyaran	Ortalama	Standart Sapma	Alt Sınır	Üst Sınır
D1	-3,27	,28	-3,87	-2,68
D2	-3,14	,18	-3,53	-2,75
D3	-3,09	,36	-3,87	-2,32
D4	-3,21	,29	-3,84	-2,58
D5	-2,40	,19	-2,82	-1,98

D1: Frekans aykırı uyaran, D2: Şiddet aykırı uyaran, D3: lateralite aykırı uyaran,
D4: Süre aykırı uyaran, D5: Boşluk aykırı uyaran

Tablo 4.9. Araştırma grubundaki tüm aykırı uyaranlarının ortalama genlik (μV) değerlerinin birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Aykırı Uyaran	Aykırı Uyaran	Ortalama		Anlamlılık Değeri	Alt Sınır	Üst Sınır
		Farklılık Değeri	Standart Sapma			
D1	D2	-,13	,28	,64	-,73	,46
	D3	-,17	,51	,73	-1,22	,91
	D4	-,06	,38	,87	-,88	,75
	D5	-,87	,25	,00	-1,40	-,37
D2	D1	,13	,28	,64	-,46	,73
	D3	-,04	,46	,92	-1,04	,94
	D4	,07	,35	,84	-,68	,82
	D5	-,73	,30	,03	-1,39	-,08
D3	D1	,17	,51	,73	-,91	1,27
	D2	,04	,46	,92	-,94	1,04
	D4	,11	,47	,80	-,90	1,13
	D5	-,69	,41	,11	-1,56	,18
D4	D1	,06	,38	,87	-,75	,88
	D2	-,07	,35	,84	-,82	,68
	D3	-,11	,47	,80	-1,13	,90
	D5	-,81	,34	,03	-1,53	-,08
D5	D1	,87	,25	,00	,33	1,40
	D2	,73	,30	,03	,08	1,39
	D3	,69	,41	,11	-,18	1,56
	D4	,81	,34	,03	,08	1,53

D1: Frekans aykırı uyaran, D2: Şiddet aykırı uyaran, D3: lateralite aykırı uyaran,
D4: Süre aykırı uyaran, D5: Boşluk aykırı uyaran

Kontrol grubu içerisinde aykırı uyarılar açısından istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında frekans, şiddet, lateralite ve boşluk aykırı uyarılarının birbirleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak süre aykırı uyarının diğer tüm aykırı uyarılar arasında anlamlı bir fark yarattığı ortaya çıkmıştır. Kontrol grubunda yer alan tüm aykırı uyarıların ayrı ayrı genlik değerlerinin ortalaması ve birbirleriyle olan istatistiksel olarak farklılıkları Tablo 4.10. ve Tablo 4.11.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Kontrol grubundaki tüm aykırı uyarıların ayrı ayrı ortalama genlik (μV) değerleri.

Aykırı Uyarı	Ortalama	Standart Sapma	Alt Sınır	Üst Sınır
D1	-4,65	1,13	-5,78	-3,52
D2	-4,36	1,62	-5,98	-2,74
D3	-4,36	1,43	-5,79	-2,93
D4	-6,22	1,78	-7,90	-5,04
D5	-3,94	2,37	-6,21	-1,98

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Tablo 4.11. Kontrol grubundaki tüm aykırı uyarıların ortalama genlik (μV) değerlerinin birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Aykırı Uyarı	Aykırı Uyarı	Ortalama		Anlamlılık Değeri	Alt Sınır	Üst Sınır
		Farklılık Değeri	Standart Sapma			
D1	D2	-,29	,41	,48	-1,16	,57
	D3	-,29	,39	,46	-1,12	,53
	D4	1,56	,41	,00	,68	2,43
	D5	-,71	,50	,16	-1,76	,33
D2	D1	,29	,41	,48	-,57	1,16
	D3	-,00	,40	,99	-,84	,83
	D4	1,85	,50	,00	,81	2,90
	D5	-,42	,59	,48	-1,67	,82
D3	D1	,29	,39	,460	-,53	1,12
	D2	,00	,40	,99	-,83	,84
	D4	1,86	,45	,00	,91	2,81
	D5	-,42	,39	,29	-1,24	,40
D4	D1	-1,56	,41	,00	-2,43	-,68
	D2	-1,85	,50	,00	-2,90	-,81
	D3	-1,86	,45	,00	-2,81	-,91
	D5	-2,28	,52	,00	-3,38	-1,18
D5	D1	,71	,50	,16	-,33	1,76
	D2	,42	,59	,48	-,82	1,67
	D3	,42	,39	,29	-,40	1,24
	D4	2,28	,52	,00	1,18	3,38

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı,
D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Araştırma grubu içerisinde aykırı uyarılar açısından ortalama latans değerleri temel alınarak istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında frekans, şiddet, lateralite, süre ve boşluk aykırı uyarıların birbirleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Araştırma grubunda yer alan tüm aykırı uyarıların ayrı ayrı latans değerlerinin ortalaması ve birbirleriyle olan istatistiksel olarak farklılıkları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.12. ve Tablo 4.13.).

Tablo 4.12. Araştırma grubundaki tüm aykırı uyarıların ortalama latans (ms) değerleri.

Aykırı Uyarı	Ortalama	Standart Sapma	Alt Sınır	Üst Sınır
D1	184,25	6,92	169,48	199,01
D2	187,25	8,51	169,09	205,40
D3	178,25	5,93	165,59	190,90
D4	196,62	7,72	180,16	213,08
D5	191,37	6,19	178,18	204,57

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Tablo 4.13. Araştırma Grubundaki tüm aykırı uyarıların ortalama latans (ms) değerlerinin birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Aykırı Uyarı	Aykırı Uyarı	Ortalama Farklılık	Standart Sapma	Anlamlılık Değeri	Alt Sınır	Üst Sınır
D1	D2	-3,00	9,74	,76	-23,76	17,76
	D3	6,00	8,48	,49	-12,09	24,09
	D4	-12,37	11,08	,28	-35,99	11,24
	D5	-7,12	8,91	,43	-26,13	11,88
D2	D1	3,00	9,74	,76	-17,76	23,76
	D3	9,00	10,85	,42	-14,13	32,13
	D4	-9,37	13,03	,48	-37,16	18,41
	D5	-4,12	8,87	,64	-23,04	14,79
D3	D1	-6,00	8,48	,49	-24,09	12,09
	D2	-9,00	10,85	,42	-32,13	14,13
	D4	-18,37	8,93	,05	-37,42	,67
	D5	-13,12	7,75	,11	-29,64	3,39
D4	D1	12,37	11,08	,28	-11,24	35,99
	D2	9,37	13,03	,48	-18,41	37,16
	D3	18,37	8,93	,05	-,67	37,42
	D5	5,25	7,76	,50	-11,30	21,80
D5	D1	7,12	8,91	,43	-11,88	26,13
	D2	4,12	8,87	,64	-14,79	23,04
	D3	13,12	7,75	,11	-3,39	29,64
	D4	-5,25	7,76	,50	-21,80	11,30

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı, D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

Kontrol grubu içerisinde aykırı uyaranlar açısından ortalama latans değerleri temel alınarak istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında frekans, şiddet ve süre aykırı uyaranların birbirleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Lateralite aykırı uyaranın frekans ve şiddet aykırı uyaranı ile arasında istatistiksel olarak farklılık mevcutken diğer tüm aykırı uyaranlar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Boşluk aykırı uyaranın ise yalnızca şiddet uyaranı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcutken diğer tüm aykırı uyaranlar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Kontrol grubunda yer alan tüm aykırı uyaranların ayrı ayrı latans değerlerinin ortalaması ve birbirleriyle olan istatistiksel olarak farklılıkları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.14. ve Tablo 4.15.).

Tablo 4.14. Kontrol grubundaki tüm aykırı uyaranların ortalama latans (ms) değerleri.

Aykırı		Standart	Alt	
Uyaran	Ortalama	Sapma	Sınır	Üst Sınır
D1	198,20	3,72	190,41	205,98
D2	198,60	3,04	192,22	204,97
D3	181,40	4,76	171,42	191,37
D4	189,60	3,90	181,42	197,77
D5	187,10	3,93	178,87	195,32

D1: Frekans aykırı uyaran, D2: Şiddet aykırı uyaran, D3: lateralite aykırı uyaran, D4: Süre aykırı uyaran, D5: Boşluk aykırı uyaran

Tablo 4.15. Kontrol Grubundaki tüm aykırı uyarıların ortalama latans (ms) değerlerinin birbirleriyle olan farklarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Aykırı Uyarı	Aykırı Uyarı	Ortalama		Anlamlılık Değeri	Alt Sınır	Üst Sınır
		Farklılık Değeri	Standart Sapma			
D1	D2	-,40	5,29	,94	-11,49	10,69
	D3	16,80	5,89	,01	4,46	29,13
	D4	8,60	4,68	,08	-1,19	18,39
	D5	11,10	5,40	,05	-,20	22,40
D2	D1	,40	5,29	,94	-10,69	11,49
	D3	17,20	4,24	,00	8,31	26,08
	D4	9,00	5,77	,13	-3,08	21,08
	D5	11,50	4,72	,02	1,60	21,39
D3	D1	-16,80	5,89	,01	-29,13	-4,46
	D2	-17,20	4,24	,00	-26,08	-8,31
	D4	-8,20	7,16	,26	-23,19	6,79
	D5	-5,70	5,85	,34	-17,95	6,55
D4	D1	-8,60	4,68	,08	-18,39	1,19
	D2	-9,00	5,77	,13	-21,08	3,08
	D3	8,20	7,16	,26	-6,79	23,19
	D5	2,50	5,82	,67	-9,68	14,68
D5	D1	-11,10	5,40	,05	-22,40	,20
	D2	-11,50	4,72	,02	-21,39	-1,60
	D3	5,70	5,85	,34	-6,55	17,95
	D4	-2,50	5,82	,67	-14,68	9,68

D1: Frekans aykırı uyarı, D2: Şiddet aykırı uyarı, D3: lateralite aykırı uyarı,
D4: Süre aykırı uyarı, D5: Boşluk aykırı uyarı

4.5. Araştırma grubu ile Kontrol Grubu Arasındaki İstatistiksel Farklılıklar

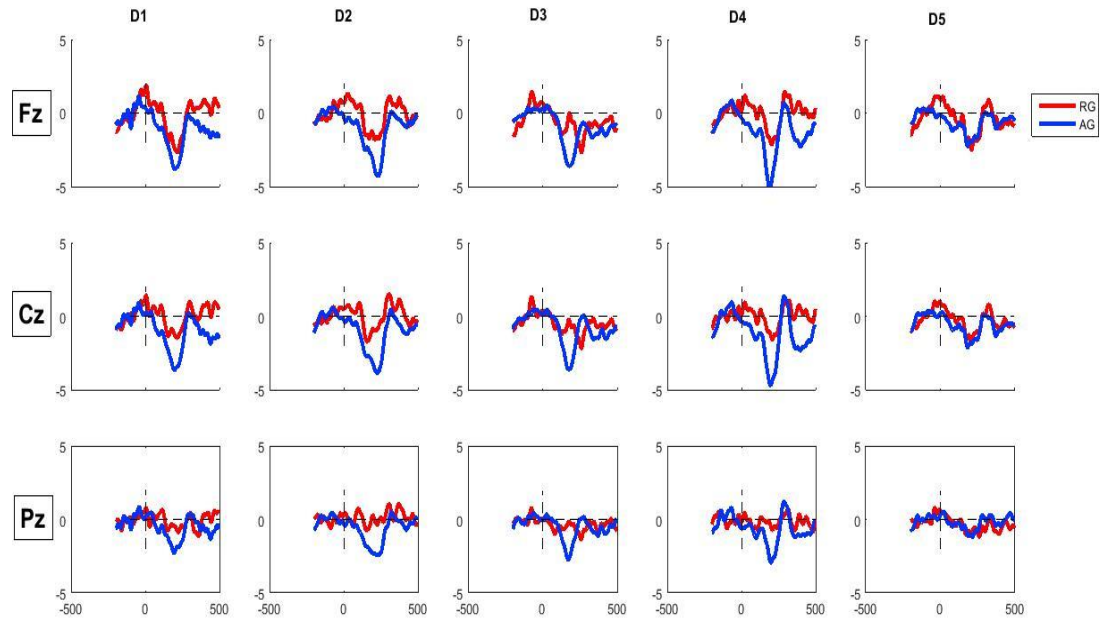
MMN latans ve genlik değerleri her iki grupta farklı aykırı uyarılar için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Tablo 4.16.'da beş farklı değişken sonucunda ortaya çıkan MMN'nin araştırma ve kontrol grubuna ait genlik ve latans değerleri ile istatistiksel analiz sonuçları gösterilmiştir. MMN latans değerleri her bir aykırı uyarı için gruplar arasında karşılaştırıldığında: frekans aykırı uyarı için kontrol grubunda 198.2 ± 16.6 ms, araştırma grubunda 184.25 ± 27.71 ms ($p \leq .072$), şiddet aykırı uyarı için kontrol grubunda 198.6 ± 13.6 ms, araştırma grubunda 187.25 ± 34.07 ms ($p \leq .143$), lateralite aykırı uyarı için kontrol grubunda 181.4 ± 21.3 ms, araştırma grubunda 178.25 ± 23.74 ms ($p \leq .684$), süre aykırı uyarı için kontrol grubunda 189.6 ± 17.4 ms araştırma grubunda 196.62 ± 30.88 ms ($p \leq .364$), boşluk aykırı uyarı için kontrol grubunda 187.1 ± 17.5 ms araştırma grubunda 191.37 ± 24.76 ms ($p \leq .58$) olarak bulunmuştur. İki grup, aykırı uyarıların ortaya çıkardığı Mismatch Negativity latans değerleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında tüm aykırı uyarıların için istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır.

Mismatch Negativity genlik değerleri her bir aykırı uyarı için gruplar arasında karşılaştırıldığında: frekans aykırı uyarı için kontrol grubunda -4.65 ± 1.1 μV araştırma grubunda -3.27 ± 1.12 μV ($p \leq .006$), şiddet aykırı uyarı için kontrol grubunda -4.36 ± 1.6 μV , araştırma grubunda -3.14 ± 0.72 μV ($p \leq .015$), lateralite aykırı uyarı için kontrol grubunda -4.36 ± 1.4 μV , araştırma grubunda -3.09 ± 1.45 μV ($p \leq .012$), süre aykırı uyarı için kontrol grubunda -6.22 ± 1.7 μV araştırma grubunda -3.21 ± 1.18 μV ($p \leq .000$), boşluk aykırı uyarı için kontrol grubunda -3.94 ± 2.3 μV , araştırma grubunda -2.4 ± 0.79 μV ($p \leq .002$) olarak bulunmuştur. İki grup, aykırı uyarıların ortaya çıkardığı MMN genlik değerleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında tüm aykırı uyarıların için istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca beş farklı aykırı uyarı sonucunda ortaya çıkan araştırma ve kontrol grubuna ait mismatch negativity dalga formları ve MMN yanıtlarının kafa dağılımları gösterimi sırasıyla Şekil 4.7.' de Şekil 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Beş farklı değişken sonucunda ortaya çıkan MMN'nin araştırma ve kontrol grubuna ait genlik (μV) ve latans (ms) değerleri

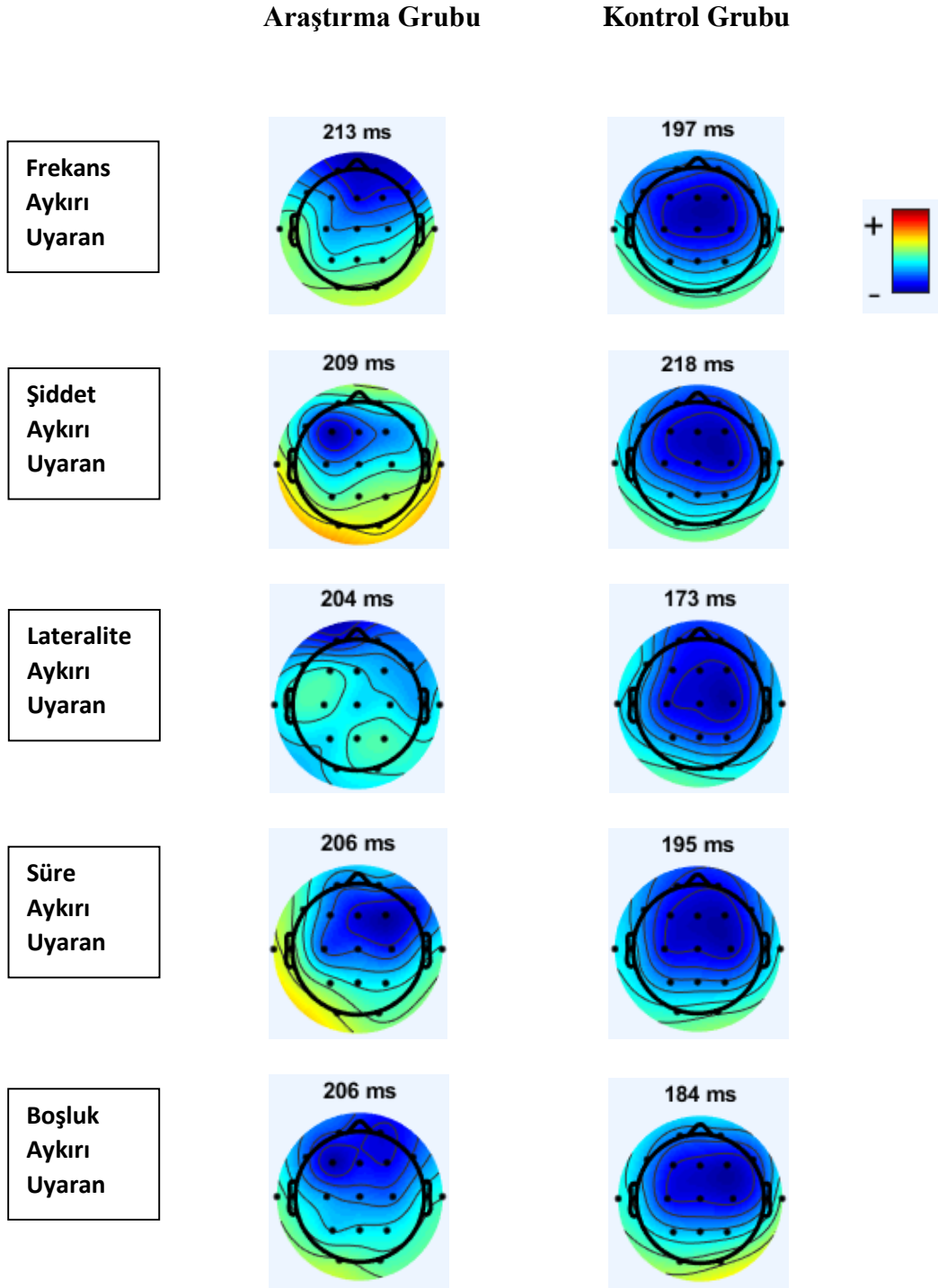
		Araştırma grubu		Kontrol Grubu		P Değeri
		Ort.	Std.	Ort.	Std.	
Frekans (D1)	Genlik	-3.27	1.12	-4.65	1.13	0.006
	Latans	184.25	27.71	198.2	16.64	0.072
Şiddet (D2)	Genlik	-3.14	0.72	-4.36	1.62	0.015
	Latans	187.25	34.07	198.6	13.61	0.143
Lateralite (D3)	Genlik	-3.09	1.45	-4.36	1.43	0.012
	Latans	178.25	23.74	181.4	21.31	0.684
Süre (D4)	Genlik	-3.21	1.18	-6.22	1.78	0.000
	Latans	196.62	30.88	189.6	17.46	0.364
Boşluk (D5)	Genlik	-2.4	0.79	-3.94	2.37	0.002
	Latans	191.37	24.76	187.1	17.57	0.58

D1: Frekans aykırı uyarın, D2: Şiddet aykırı uyarın, D3: lateralite aykırı uyarın, D4: Süre aykırı uyarın, D5: Boşluk aykırı uyarın



D1: Frekans aykırı uyarın, D2: Şiddet aykırı uyarın, D3: lateralite aykırı uyarın, D4: Süre aykırı uyarın, D5: Boşluk aykırı uyarın

Şekil 4.7. Beş farklı aykırı uyarın sonucunda ortaya çıkan araştırma ve kontrol grubuna ait MMN dalga formları



Şekil 4.8. Beş farklı aykırı uyaran sonucunda ortaya çıkan araştırma ve kontrol grubuna ait MMN yanıtlarının kafa dağılımları gösterimi

5. TARTIŞMA

MMN standart ve aykırı uyarının kombinasyonu ile işitsel uyarın sunumu sonrası 100-300 ms sonra ortaya çıkan negatif bir dalga formudur. MMN yanıtı bireyin herhangi bir katılım göstermeden uyarın içindeki değişikliklerin beynin işitme bölgesinde tanımlanmasıyla ortaya çıkar. Uyarın içindeki değişikliğin tespit süreci önceden gelen sesin nöral reprezentasyonunun yeni gelen ses ile karşılaştırılmasından oluşur. MMN yanıtı işitsel uyarınlar arasında frekans, şiddet, durasyon açısından farklılıklar yaratarak veya konuşma ya da müzik uyarının akustik özelliklerinde farklılıklar yaratarak ortaya çıkmaktadır.

MMN yanıtı beynin, fronto-santral ve işitsel kortikal alanlardaki elektrofizyolojik yanıtlarının birleşimidir. MMN birçok önemli düzeyde gerçekleşen beyin işlemlerini yansıtmaktadır. Dikkat öncesi süreçlerde gerçekleşen; sesin frekans, şiddet, durasyon gibi özelliklerinin yanı sıra konuşma ipuçlarının, kompleks akustik uyarınların ayıklanması veya türetilmesinin, gelen işitsel uyarının işitsel modalitesindeki duysal hafıza ipuçlarının farklı uyarınlar ile karşılaştırma sürecinin değerlendirilmesinde MMN önemli rol oynamaktadır.

MMN akustik veya konuşma seslerinin santral işitsel sistemde işlemlenmesi, işitsel hafıza süresi, kısa süreli işitsel hafıza, işitsel temporal integrasyon gibi beyin süreçlerinin değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Kognitif dejenerasyonlar, beyin fonksiyonlarını etkileyen santral sinir sistemi patolojileri, işitsel hafıza ve işitsel temporal integrasyon gibi problemlerde MMN objektif bir değerlendirme yöntemi olarak literatürde yer almaktadır (115).

MMN yanıtının oluşması için tekrar eden, değişiklik göstermeyen standart bir uyarının yanında bu uyarından akustik özellik olarak farklılık gösteren aykırı bir uyarının bulunması zorunludur. Verilen işitsel uyarın dizisinde yer alan standart uyarın beyinde işitsel alanlardaki nöronlarda ekoik hafıza veya işitsel duysal hafıza ipuçları oluşturur. Yapılan çalışmalara göre beyinde işitsel duysal hafıza içerisinde yaklaşık 10 saniye boyunca tutulan bu ipuçları gelen aykırı uyarının nöronlarda oluşturduğu hafıza ipuçları ile kıyaslanır ve nöronal seviyede bir eşleşmezlik ortaya çıkar (68). MMN yanıtını oluşturan bu hafıza süreçleri, dikkatten ve beynin diğer yüksek seviyede gerçekleşen süreçlerinden bağımsız olarak gerçekleşir. MMN

yanıtının bu nedenle işitsel duyuşsal hafıza süreçlerini objektif olarak yansıttığı düşünölmektedir (96).

Literatürde MMN kullanılarak çeşitli patolojilerin ve semptomların değeriendirildiğı birçok çalışma mevcuttur. Yi-Ting Lin ve ark.'nın 2012 yılında yayımlanan şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmasında, şizofreni hastalarında MMN genlik değeriilerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha küçük olduğu gösterilmiştir ancak iki grup arasında latanslar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu alanda yapılan diğeri çalışmalar da bu sonucu doğrulamaktadır (74). MS hastalarının MMN ile değeriendirildiğı Jung ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise araştırma grubundan elde edilen MMN genlik ve latans değeriilerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (114).

Çalışmamızda, normal işitmeye sahip yaş ve cinsiyet açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayan tinnituslu bireylerden oluşan araştırma grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun çoklu uyaran paradigma kullanılarak MMN sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda, normal işitmeye sahip tinnituslu bireyler ile sağlıklı kontrol grubuna ait MMN yanıtları beş farklı aykırı uyaran kullanılarak karşılaştırılmış olup tinnituslu bireylerde tüm aykırı uyanarlarda geçerli olmak üzere MMN yanıtlarının genliklerinin daha küçük olduğu görölmüştür. İki grup arasında MMN latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Literatürde tinnitus grubunda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar daha çok erken ve orta latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürde şu ana kadar normal işitmeye sahip tinnituslu bireyler ile sağlıklı bireylerin MMN kullanılarak birbirleriyle karşılaştırılarak değeriendirildiğı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mahmoudian ve arkadaşları 2013 yılında tinnituslu bireyler ile sağlıklı bireylerin MMN sonuçlarını çoklu uyaran paradigması kullanarak karşılaştırmıştır. Bu sonuçlara göre araştırma grubu ile kontrol grubu arasında MMN latans değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmasa da, MMN genlik değeri bakımından frekans, süre ve boşluk aykırı uyanarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (55). Diğeri çalışma ise Lisiane Holdefer ve arkadaşları tarafından aynı yılda sadece frekans aykırı uyanarı

kullanılarak tinnituslu bireyler ile kontrol grubu arasında MMN değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise tinnituslu bireylerden elde edilen MMN genlik değeri ile kontrol grubundan elde edilen MMN genlik değeri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Aynı grupların MMN latans değerleri göz önüne alındığında iki grup arasında sağ kulak için anlamlı farklılık varken, sadece sol kulak veya iki kulak birlikte değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Fakat bu çalışmada, araştırma grubunun kontrol grubundan yaş bakımından anlamlı derecede daha büyük olduğu belirtilmiştir. Yaşlanmanın MMN yanıtına olan etkisi konusunda literatüre bakıldığında çeşitli görüşlerin mevcut olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ilerleyen yaşla birlikte MMN yanıtının genlik değerinin düştüğü belirtilmiştir. Fakat bu düşüşün daha çok standart uyaran ile aykırı uyaran arasında süre bakımından farklılık yaratıldığı zaman gerçekleştiği öne sürülmüştür. Ancak bu görüşü savunan çalışmaların genellikle 20 ve daha az birey dahil edilerek gerçekleştirilmiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer verilmiştir (68). Näätänen et al (2011) ise MMN yanıtının nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda olduğu gibi, artan yaş ile bilişsel zayıflık oluşması nedeniyle değişiklik göstereceğini savunmuşlardır (115). Ayrıca Mahmoudian ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile Holdefer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma araştırma grubuna dahil edilen tinnituslu bireylerin 8000 Hz ile 16000 Hz frekans aralığındaki işitme eşiklerini değerlendirmemiştir. Bu konuda literatüre bakıldığında MMN yanıtının yüksek frekans sensorinöral tip işitme kaybı ile değişiklik gösterebileceği düşünülmektedir (147).

Weisz ve arkadaşları 15 tinnituslu ve işitme kayıplı bireyden oluşan araştırma grubu ile 15 normal işitmeye sahip bireyden oluşan kontrol grubunun MMN test yanıtlarını karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda tinnituslu bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında tinnituslu bireylerden elde edilen MMN yanıtlarının genlik açısından kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Tinnitusun; reseptörlerin hasarından sonra işitsel kortekste meydana gelen nöral yanıtların yeniden organize olma sürecinden çok daha kompleks bir fenomen olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca tinnitus algısında, beyinde yer alan duyu ve dikkat bölgelerinin de sorumlu olduğu düşünülmüştür. Kontrol grubu ile araştırma grubu arasında MMN sonuçlarının farklılık göstermesinin nedenini iç

kulaktaki işitme reseptörlerinin hasar görmesine bağlı olarak anormal MMN sonuçlarına neden olacak reorganizasyon süreçlerinin tetiklenmesine bağlamışlardır. Ayrıca prefrontal korteksin işitsel bilginin işlenmesinde rol aldığı göz önünde bulundurulduğunda; stres seviyesi arttıkça emosyonel ve dikkat durumlarını regüle eden frontal beyin bölgelerinin MMN yanıtını modüle ettiğini savunmuşlardır (136).

MMN için genlik ve latans açısından standart bir değer yoktur. Aykırı uyarının standart uyarandan ayrılması için gereken zaman dilimi latans olarak adlandırılır. Genlik ise aykırı uyarının akustik karakterleri gibi özelliklerinden etkilenir. Genliğin büyüklüğü aykırı uyarının belirli bir bölgede uyardığı nöron sayısı ile doğru orantılı olarak değişmektedir (131). Çalışmamızda, MMN genliğinin tinnituslu bireylerde sağlıklı bireylere göre daha küçük olduğu görülmüştür. Bu durum, ya tinnituslu bireylerde aykırı uyarının akustik bileşenlerindeki farklılığın kortikal olarak yeterince işlenememesinden ya da yine aykırı uyarının daha küçük bir nöron grubu tarafından işlenmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın literatürde tinnituslu bireylerin MMN ile çoklu uyarın paradigması kullanarak değerlendirildiği ikinci çalışma olduğu düşünülmektedir. Mahmoudian ve ark.'nin (2013), tinnituslu bireylerde çoklu uyarın paradigması kullanılarak yaptıkları MMN çalışması sonuçları ile çalışmamızın sonuçları uyumluluk göstermektedir. Söz konusu çalışmanın sonuçları, dikkat öncesi uyarın değişikliklerini tespit etmede tinnituslu bireylerin santral işitsel işleme becerilerinde bir problem olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. MMN genliğindeki azalmanın ise, tinnitusun işitsel kortekste duyusal hafıza süresini kısaltmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (55).

Mahmoudian ve arkadaşlarının beş farklı uyarın kullanarak gerçekleştirdikleri normal işitmeye sahip tinnituslu bireyler ile normal işitmeye sahip tinnitus olmayan bireylerin karşılaştırıldığı MMN çalışmasında; işitsel lokalizasyonu ayırt etme bakımından MMN genlik değerleri göz önüne alındığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlememişlerdir. Fakat bizim çalışmamızda işitsel lokalizasyon ayırt etme becerilerinin MMN genlik değerlerini kullanılarak değerlendirilmesi sonucunda tinnituslu grup ile tinnitus olmayan grup arasında tinnituslu grup aleyhine istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur.

Literatürde, bu bulgumuzu destekleyen farklı çalışmalar bulunmaktadır. Aynı grupların ele alındığı iki farklı çalışmada, tinnitusu olan normal işitmeye sahip bireylerin tinnitusu olmayan normal işitmeye sahip bireylere göre; horizontal düzeyde saf sesleri lokalize etme becerileri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük performans gösterdiği görülmektedir (146).

Ayrıca 2004 yılında Weisz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tinnituslu bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında tinnituslu bireylerden elde edilen MMN yanıtlarının kontrol grubuna göre genlik açısından anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca yaptıkları çalışmada istem dışı dikkat mekanizmalarının tinnituslu bireylerde farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda tinnituslu bireylerden elde edilen MMN yanıtının genlik değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük elde edilmesi Weiss ve ark.'nın sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca Weiss ve ark.'nın çalışma sonucunda elde ettikleri dikkat öncesi duyuşal hafızanın tinnituslu bireylerde zarar görmüş olabileceği düşüncesi de çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir. Ses ile ilgili tüm analizler bilinçaltındaki hafızaya bağılı olarak gerçekleşmektedir (139,136). İşitsel girdinin duyuşal analizi, hafızada bıraktığı izin (*Memory Trace*), bilinçaltında hafızada kıyaslanarak gerçekleşir ve burada oluşacak bir problem süreklilik etkisi gibi algısal illüzyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (140). Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm aykırı uyarılar sonucunda ortaya çıkan MMN genlik değerinin tinnituslu bireylerde kontrol grubuna göre daha düşük elde edilmesi tinnituslu bireylerin dikkat öncesi değişikliklerin tespiti sırasında işitsel hafıza mekanizmalarında bir problem olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız sonucunda, “aykırı” uyarı olarak ‘boşluk aykırı uyarı’ kullanıldığında gözlemlenen MMN genliğinin tinnituslu bireylerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Boşluk aykırı uyarı sırasında, standart uyarının ortasına yerleştirilen boşluğun işitsel korteks tarafından bir ‘devamsızlık’ olarak algılanması beklenmektedir. Fakat uyarı ortasındaki boşluğun yerinde başka bir ses veya bir gürültünün olması işitsel kortekste hedef sesin devamı olarak algımlanabilir. Primer işitsel kortekste meydana gelen bu aktivite devamlılık (süreklilik) illüzyonu olarak adlandırılmaktadır (141). Çalışmamızın ortaya çıkardığı sonuçlara göre kontrol grubundaki bireylerin işitsel dikkat öncesinden işitsel işlemelemeden sorumlu beyin

bölgeleri, tinnituslu bireylerin beyin bölgelerine göre boşluk aykırı uyarını'nı çok daha iyi modellemiş, tinnitus mevcudiyeti durumunda boşluk aykırı uyarınının algılanması zorlaşmıştır.

MMN, işitsel kortekse kısa süre önce sunulan işitsel uyarıların duysal hafıza tarafından saklandıktan sonra işitsel kortekse sunulan yeni bir işitsel uyarının daha önce duysal hafıza tarafında saklanan işitsel uyarı ile karşılaştırılması sonucunda bir farklılık olduğu durumlarda ortaya çıkar. Yani duysal hafızada yer edinen her bir işitsel uyarının birbirleriyle otomatik olarak karşılaştırılması sonucunda işitsel uyarının farklılık gösterdiği durumlarda ortaya çıkar. Çalışmamızın sonucunda MMN genliğinin tinnituslu grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük elde edilmesi, tinnituslu grubun işitsel duysal hafızasında bir problem olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu problemi tek başına MMN sonuçları ile ayrıntılarıyla tanımlamak mümkün değildir. İşitsel duysal hafızaya gelen işitsel uyarının ilk kodlanma evresinde mi problem olduğu, işitsel duysal hafızanın yetersiz mi olduğu ya da gerçekten işitsel duysal hafızadaki mevcut bilgilerle işitsel kortekse henüz ulaşan işitsel girdileri karşılaştırma açısından mı bir problem olduğunu yalnızca MMN ile ortaya çıkarmak mümkün değildir.

Giard ve arkadaşları her bir aykırı uyarı için beyinde farklı nöral popülasyonların MMN yanıtı oluşturduğunu öne sürmüştür. Çalışmalarında frekans, şiddet ve durasyon aykırı uyarılarının işitsel duysal hafızada farklı nöral popülasyonları yansıttığını savunmaktadırlar (143). Dolayısıyla farklı aykırı uyarılar sonucunda ortaya çıkan MMN yanıtlarının birbirleriyle doğrudan karşılaştırmanın oldukça zor olacağını ve aykırı uyarılar arası karşılaştırma yapmanın aykırı uyarıların algısal olarak birbirleriyle eşleşmemesi nedeniyle doğru olmayacağını düşünüyoruz. Bunu kesin bir yargı olarak dile getirmemekle birlikte, aykırı uyarılar arası direkt bir karşılaştırma yaparken dikkatli yorumlanması gerektiğini öneriyoruz.

Sanchez ve arkadaşları 2010 yılında normal işitmeye sahip tinnituslu bireyler ile tinnitüsü olmayan bireyleri *gaps in noise* testi uygulayarak karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonucuna göre tinnituslu grubun gürültü içindeki boşlukları fark edebilmesi için kontrol grubuna göre gürültü içerisinde daha fazla boşluk süresine

ihtiyaç duyduğu düşünülmüştür. Çalışma sonucunda tinnituslu grubun zayıf temporal işleme becerilerine sahip olduklarını öne sürmüşlerdir (144, 145). Gilani ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar bulmuşlardır. Çalışmalarına işitmesi normal olan 20 birey dahil ederek bireylere *gaps in noise* testi uygulamışlardır. Çalışma sonuçlarına göre tinnituslu grupta zayıf temporal işleme becerilerinin olduğunun kanısına varmışlardır (145). Jain ve Sahoo 2014 yılında işitmesi normal tinnituslu grup ile tinnitusu olmayan grubu psikoakustik becerileri açısından karşılaştırmışlardır. Her iki grubun da frekans ve şiddet ayırt etme, gürültüde modülasyon ve boşluk fark etme ve gürültüde konuşmayı anlama becerilerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda şiddet ayırt etme becerileri dışında diğer tüm becerilerde tinnituslu grupta zayıflık olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeninin ise saf ses işleme eşiklerine yansımaya da, periferik işleme sisteminde meydana gelen gizli değişikliklerin, santral işleme işleme becerilerini olumsuz etkilemesi olduğunu düşünmüşlerdir (146). Bizim çalışmamız sonucunda ise tinnituslu grubun MMN genlik sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; frekans, şiddet, süre, boşluk ve lateralizasyon ayırt etme becerilerinin kontrol grubuna göre daha zayıf olduğu düşünülmüştür. Literatürde yapılan diğer çalışmalar ile birlikte yorumlandığında tinnituslu grubun santral işleme işleme becerilerinin kontrol grubuna göre daha zayıf olduğu düşünülebilir.

Eggermont ve Roberts, işitsel yolların farklı seviyelerinde eksitator ve inhibitör dengenin dengenin bozulmasıyla, işitsel duyuşal hafızada problem ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. İşitsel duyuşal hafızada ortaya çıkan bu problem beyinde nöroplastik değişikliklere yol açabilir. Tinnitusun patofizyolojisindeki en önemli teorilerinden biri de tinnitusun santral işitsel yollardaki nöroplastik değişiklikler sonucunda ortaya çıktığını savunmaktadır (142).

Literatürde tinnitusun santral işitsel sistemin yeniden organize olması sonucunda ortaya çıktığını savunan birçok çalışma mevcuttur. Mulnickel ve ark.'larının MEG kullanarak yaptıkları çalışmaya göre, periferik uyarılarının artışı veya işleme sinirinden gelen inputun azalması bir şekilde işitsel sistemin yeniden yapılanmasına yol açtığı, bunun sonucunda ise tinnitusun ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir (148). Yapılan başka bir çalışma sonucunda ise gürültü maruziyeti sonrasında oluşan işleme kayıplı bölgenin gelen işitsel uyarılara yanıt

oluşturmadığı, bu frekanslara oluşan yanıtın artık komşu karakteristik frekanslar tarafından oluşturulduğu, bunun sonucunda ise işitsel sistemin yeniden organize olması nedeniyle tinnitusun ortaya çıktığı düşünülmüştür (142). Literatürde yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; çalışmamızda tinnituslu bireyler ile sağlıklı bireylerin MMN sonuçlarının farklılık göstermesinin nedenin, iki grubun santral işitsel yollarının farklı şekilde organize olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; araştırma grubu ile kontrol grubu arasında tüm aykırı uyaran tipleri göz önüne alındığında, gruplar arasında genlik açısından anlamlı farklılık bulunurken, iki grup latans açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Literatürde çeşitli patolojilerin MMN kullanılarak değerlendirilmesinde MMN genlik değerlerinin daha sık kullanıldığı dikkat çekmiştir. Ayrıca literatürde MMN için latans değerlendirmesinin diğer işitsel uyarılmış potansiyellerin latans değerlendirmelerine göre daha az önemli olduğu düşünülmektedir (68).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma amacına ulaşılmasına rağmen çalışmamızda bazı kısıtlılıkların mevcut olduğu düşünülmüştür. Çalışmaya katılan tüm bireylerin 125 Hz ile 16000 Hz e kadar olan saf ses işitme eşiklerinin normal sınırlarda olması ve tinnitusun çeşitli patolojiler sonucunda ortaya çıkan bir semptom olması nedeniyle tinnituslu bireylerin işitmelerinin tamamen sağlıklı olduğunu savunmak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle çalışma sonuçlarının daha fazla bireyin katılımının sağlanarak değerlendirilmesinin daha doğru olacağını düşünülmektedir. Ancak katılımcıların işitme eşiklerinin 125 Hz ve 16000 Hz'e kadar normal olduğu, tinnituslu popülasyonun santral bir patolojiye sahip olmadığı sürece MMN yanıtının oluşması beklenir. Nitekim MMN yanıtının, bizim kullandığımız paradigma içerisindeki işitsel uyarandan ortaya çıkması için 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz 'de saf ses işitme eşiklerinin en az 30 dB üstünde olması gerekmektedir. Çalışmamıza saf ses işitme eşikleri normal sınırlarda olan bireyleri dahil ettiğimiz için ve MMN yanıtının oluşması için kullandığımız uyarının şiddet seviyesi 65 dB SPL olarak belirlenmiştir (65 dB SPL = 50 dB HL= 30 dB SL). Ayrıca yapılan çalışmalarda uzun süreli gürültüye maruz kalan bireylerin işitme eşikleri etkilenmemesine rağmen bireylerin işitsel uyarana karşı oluşan kortikal yanıtlarının değişebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonucu da göz önünde bulundurularak çalışmamıza uzun süreli gürültüye maruz kalma hikayesi olan bireylerin dahil edilmemesine dikkat edilmiştir.

Çalışmamızın verileri incelendiğinde araştırma grubu ile kontrol grubu tüm aykırı uyanları bakımından genlik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Bu bulgu tinnituslu bireylerin santral işitsel yollarında; işitsel ayırt etme becerilerinde zayıflığın ve işitsel duyuşal hafıza probleminin göstergesi olabilir. Her bir aykırı uyarın genliğinin kontrol grubu ile araştırma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermesi nedeniyle; tinnituslu bireylerin dikkat öncesi düzeyde gerçekleşen işitsel işleme becerilerinin değerlendirilmesinde ve tedavi, rehabilitasyon yöntemlerinin etkinliğinin monitorize edilmesinde MMN testinin güvenilir ve başarılı bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılabilceği önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Henry, J.L., & Wilson, P.H. The Psychological Management of Chronic Tinnitus : A Cognitive-Behavioral Approach. Boston, MA: Allyn and Bacon. (2001)
2. Şenol, S. Tinnitus tedavisinde biofeedback ve transkutanel elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS) karşılaştırılması[Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 1990
3. Shulman, Abraham, et al. Tinnitus: diagnosis/treatment. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.
4. Leske, M. Cristina. "Prevalence estimates of communicative disorders in the US Language, hearing and vestibular disorders." *Asha* 23 (1981): 229-237.
5. McCormack, Abby, et al. "The prevalence of tinnitus and the relationship with neuroticism in a middle-aged UK population." *Journal of Psychosomatic Research* 76.1 (2014): 56-60.
6. Xu, Xia, et al. "An epidemiologic study of tinnitus in a population in Jiangsu Province, China." *Journal of the American Academy of Audiology* 22.9 (2011): 578-585.
7. Sogebi, Olusola Ayodele. "Characterization of tinnitus in Nigeria." *Auris Nasus Larynx* 40.4 (2013): 356-360.
8. Fujii, Kaori, et al. "Prevalence of tinnitus in community-dwelling Japanese adults." *Journal of epidemiology* 21.4 (2011): 299-304.
9. Hinchcliffe, R. "Prevalence of the Commoner Ear, Nose, and Throat Conditions in the Adult Rural Population of Great Britain: A Study by Direct Examination of Two Random Samples." *British journal of preventive & social medicine* 15.3 (1961): 128.
10. Günay, O., et al. "Tinnitus prevalence among the primary care patients in Kayseri, Turkey." *Erciyes Medical Journal* 33.1 (2011): 39-46.
11. Dauman, R., and Y. Cazals. "Auditory frequency selectivity and tinnitus." *Archives of oto-rhino-laryngology* 246.5 (1989): 252-255.
12. Graham, J. M. "Tinnitus and deafness of sudden onset: electrocochleographic findings in 100 patients." *The Journal of laryngology and otology. Supplement* 4 (1981): 111.
13. Spöndlin, H. "Inner ear pathology and tinnitus." *Proceedings IIIrd International Tinnitus Seminar, 1987. Harsch Verlag, 1987.*

14. Stouffer, J. L., and Richard S. Tyler. "Characterization of tinnitus by tinnitus patients." *Journal of Speech and Hearing Disorders* 55.3 (1990): 439-453.
15. Perry, B. P., and Bruce J. Gantz. "Medical and surgical evaluation and management of tinnitus." *Tinnitus handbook* (2000): 221-241.
16. Salvi, Richard J., and William A. Ahroon. "Tinnitus and neural activity." *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 26.4 (1983): 629-632.
17. Barnea, G., et al. "Tinnitus with normal hearing sensitivity: extended high-frequency audiometry and auditory-nerve brain-stem-evoked responses." *Audiology* 29.1 (1990): 36-45.
18. Dikbaşı, M., Tinnituslu Bireylerde Otoakustik Emisyon İle Kontralateral Supresyon Mekanizmasının İncelenmesi.[Yüksek Lisans Tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2009
19. Feldmann, H. Mechanisms of tinnitus. "Mechanisms of Tinnitus" (Ed. Vernon, J.A., Moller, A.R.)'da, Allyn and Bacon, (1995), 35-49
20. Dauman R, Tyler RS. Some Considerations on the Classification of Tinnitus. In: *Proceedings of The Fourth International Tinnitus Seminar.*, Ed. Aran JM, Dauman R, France: Bordeaux; (1992); 225-229.
21. Buckingham. Tinnitus. UTMB, Grand Round, England, (1999); 1–11.
22. Shulman A. Introduction, Definition and Classification of Tinnitus. In: Kithara, M., editors. *Tinnitus Pathophysiology and Management*. Tokyo: Igaku-Shoin Ltd.; (1988): 1-6.
23. Meyerhoff WL, Cooper JC. Tinnitus. In: Paparella, M.M., Shumrick, D.A., Gluckman, J.L., Meyerhoff, W.L., editors. *Otolaryngology* (2)., III. Baskı. Philadelphia: W.B. Saunder Comp.; (1991): 1169-1179
24. Shulman A. Epidemiology of Tinnitus. In: Vernon JA, Moller AR, editors. *Tinnitus Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: Lea and Febiger Pres; (1991); 237-245.
25. Jastreboff, PJ., Hazell, J. W. P., A neurophysiological approach to tinnitus: Clinical implications. *British Journal of Audiology*, (1993), 27: 7-17.
26. Eggermont JJ. Central Tinnitus. *Auris. Nasus Larynx*. (2003); 30 (suppl): 7–12.
27. Çelik, O.(ed.) Özlüoğlu L., Ataş A.: *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerahisi*, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2002; 86-97.

28. Sedley, William, et al. "Intracranial mapping of a cortical tinnitus system using rezidüel inhibition." *Current Biology* 25.9 (2015): 1208-1214.
29. Tonndorf, Juergen. "Stereociliary dysfunction, a cause of sensory hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus." *Acta otolaryngologica* 91.1-6 (1981): 469-479.
30. Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS. Tinnitus; Characteristics, Causes, Mechanism and Treatments. *J Clin Neurol.* (2009) Mar; 5(1): 11-19.
31. Meyerhoff, W. L. Cooper, J. C. Tinnitus. *Otolaryngology* (1991),1169-1179.
32. Rubinstein, Jay T., et al. "Electrical suppression of tinnitus with high-rate pulse trains." *Otology & Neurotology* 24.3 (2003): 478-485.
33. Levine RA. Somatic (Cranio-cervical) Tinnitus and the Dorsal Cochlear Nucleus Hypothesis. *Am.J.Otolaryngol.* (1999); 351-362.
34. Turan, H. Betahistin Ve Sinnerizinin Subjektif Tinnituslu Hastalardaki Etkinliğinin Odyolojik Ve Subjektif Olarak Değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2016
35. Cooper, N. P., and J. J. Guinan Jr. "Efferent-mediated control of basilar membrane motion." *The Journal of physiology* 576.1 (2006): 49-54.
36. Bartels H, Pedersen SS, van der Laan BF, Staal MJ, Albers FW, Middel B. The impact of Type D personality on health-related quality of life in tinnitus patients its mainly mediated by anxiety and depression. *Otol Neurotol* (2010): 11- 18.
37. Orcan E. Tinnitusun ölçülebilir değerlerinin (frekans, amplitüd, minimal maskeleye seviyesi ve rezidüel inhibisyon) epidemiyolojik, klinik, odyolojik ve psikosomatik veriler ile olan ilişkisinin araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
38. Savastano, M. Tinnitus with or without hearing loss: are its characteristics different?. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, (2008): 1295-1300.
39. Martines, F, et al. Assessing audiological, pathophysiological and psychological variables in tinnitus patients with or without hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, (2010): 1685-1693.
40. Brownell WE, Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions, *Ear and Hearing* (1990); 82-91.

41. Kemp DT. Otoacoustic Emissions in Perspective, *Otoacoustic Emissions: Clinical Applications* (Robinette MS, Glatke TJ Ed.), Thieme, New York, (1997); 1-21.
42. Penner, MJ., Burns, EM.: The dissociation of SOAEs and tinnitus. *J.Speech Hear Res*, (1987); 396-403.
43. Penner MJ. Linking Spontaneous Otoacoustic Emissions and Tinnitus. *British Journal of Audiology*, (1992); 115–123.
44. Tyler RS, Conrad-Arnes D. Spontaneous Otoacoustic Cochlear Emissions and Sensorineural Tinnitus. *Br. J. Audiol.* (1982); 193.
45. McKee GJ, Stephens SDG. An Investigation of Normally Hearing Subjects With Tinnitus. *Audiology*, (1992); 313–317.
46. Lind, O. Transient-Evoked Otoacoustic Emissions and Contralateral Suppression in Patients With Unilateral Tinnitus. *Scandinavian Audiology*, (1996): 167–172.
47. Graham, R. L., and J. W. P. Hazell. Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions: intra-individual variability in tinnitus and normal subjects. *British journal of audiology*, (1994): 235-245.
48. Kulak Kayıkçı, M.E. Tinnituslu Hastalarda Otoakustik Emisyon Yanıtlarının Araştırılması.[Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2000.
49. Nodar RH. Tinnitus reclassified; new oil in an old lamp. *OtolaryngolHeadNeckSurg.* (1996): 582-5.
50. Milloy, Victoria, et al. "Auditory brainstem responses in tinnitus: a review of who, how, and what?." *Frontiers in aging neuroscience* 9 (2017): 237.
51. Maurizi, Maurizio, et al. "Contribution to the differentiation of peripheral versus central tinnitus via auditory brain stem response evaluation." *Audiology* (1985).
52. Singh, S., S. K. Munjal, and N. K. Panda. "Comparison of auditory electrophysiological responses in normal-hearing patients with and without tinnitus." *The Journal of Laryngology & Otology* 125.7 (2011): 668-672.
53. Theodoroff, Sarah M., et al. Auditory middle latency responses in individuals with debilitating tinnitus. *International Tinnitus Journal*, (2011), 16.2.
54. Konadath, Sreeraj; Manjula, Puttabasappa. Auditory brainstem response and late latency response in individuals with tinnitus having normal hearing. *Intractable & rare diseases research*, (2016), 262-268.

55. Mahmoudian, Saeid, et al. Central auditory processing during chronic tinnitus as indexed by topographical maps of the mismatch negativity obtained with the multi-feature paradigm. *Brain research*, (2013), 161-173.
56. Çelik O, Editör. *Otoloji ve Nörootoloji Kitabı, Cilt 2*, İstanbul, Elit Ofset Matbaacılık, (2013).
57. Henry J.A., & Meikle, M. B. Psychoacoustic measures of Tinnitus. *J Am Acad Audiol*. (2000), 138-55.
58. Donaldson, I. Tinnitus: A Theoretical View and a Therapeutic Study Using Amylobarbitone. *Journal of Laryngology and Otology* (1978), 123–130.
59. Tyler RS. The Psychoacoustical Measurement of Tinnitus. In: Tyler R, editors. *Tinnitus Handbook*. San Diego, USA: Singular Pub. (2000), 149-172.
60. Matsuhira, T., Yamashita, K. Grading of Tinnitus Loudness From Matching Test. In: *Proceedings of The Fifth International Tinnitus Seminar*. Ed. Reich, G.E., Vernon, J.A., Portland, OR: The American Tinnitus Association, (1996), 176-179.
61. Johnson, RM., Fenwick, J. Masking Levels (Minimal Masking Levels) and Tinnitus Frequency. *J Laryngol Otol (Suppl)* (1984): 63–66.
62. House JW. Tinnitus: evaluation and Treatment. *Am J Otology*, (1984): 1472-5.
63. Vernon, J., Pres, L. Tinnitus in The Elderly. In: *Proceedings of The Fifth International Tinnitus Seminar*. Ed. Reich, G., Vernon, J., Portland, OR: The American Tinnitus Association, (1995); 289-297.
64. S. R. Atcherson , T. M. Stody (Editör.), White, L. Atcherson, S. R. Cortical Event- Related Potentials. *Auditory Electrophysiology: A Clinical Guide*, (2012), 137– 161, New York
65. K. Katz, J., Chasin, M., English, K., Hood, L. and Tillery (Editör), Tremblay, K. Clinard, C. Cortical Auditory- Evoked Potentials. *Handbook of Clinical Audiology* (2012), 337– 355. New York
66. Donchin, Emanuel, Walter Ritter, and W. CHEYNE McCallum. "Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP." *Event-related brain potentials in man* (1978): 349-411.
67. Sutton, Samuel, et al. "Information delivery and the sensory evoked potential." *Science* 155.3768 (1967): 1436-1439.
68. Hall, James Wilbur. *New handbook of auditory evoked responses*. Vol. 1. Boston: Pearson, (2007).

69. Mason, S.M. Evoked potentials and their clinical application. *Current Anaesthesia & Critical Care*, (2004) 393-399.
70. Atılgan, A. Kablosuz Bağlantı Özelliğine Sahip Bilateral İşitme Cihazı Kullanan İşitme Kayıplı Bireylerde Ve Normal İşitenlerde Uzaysal Ayrılık Etkisinin İşitsel Uyarılmış Kortikal Potansiyeller İle İncelenmesi.[Doktora Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2016
71. Martin, Brett A., Kelly L. Tremblay, and Peggy Korczak. "Speech evoked potentials: from the laboratory to the clinic." *Ear and hearing* 29.3 (2008): 285-313.
72. Sharma, Anu, et al. "Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* (1997): 540-545.
73. Rapin, Isabelle, Robert J. Ruben, and Marjorie Lyttle. "Diagnosis of hearing loss in infants using auditory evoked responses." *The Laryngoscope* (1970): 712-722.
74. Duncan, Connie C., et al. "Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400." *Clinical Neurophysiology* (2009): 1883-1908.
75. Wood, Charles C., et al. "On the neural origin of P300 in man." *Progress in brain research*. Vol. 54. Elsevier, 1980. 51-56.
76. Vaughan Jr, Herbert G., and Walter Ritter. "The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* (1970): 360-367.
77. Richer, F. "Sources of late components of the brain magnetic response." *Soc. Neurosci. Abstr.*. Vol. 9. 1993.
78. Ferrari, Vera, et al. "Detecting novelty and significance." *Journal of Cognitive Neuroscience* 22.2 (2010): 404-411.
79. Näätänen, Risto, et al. "The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review." *Clinical neurophysiology* 118.12 (2007): 2544-2590.
80. Ponton, Curtis W., et al. "Integrated mismatch negativity (MMNi): a noise-free representation of evoked responses allowing single-point distribution-free statistical tests." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 104.2 (1997): 143-150.

81. Näätänen, Risto, et al. "Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain?." *Neuroscience letters* 98.2 (1989): 217-221.
82. Sams, M., et al. "Auditory frequency discrimination and event-related potentials." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 62.6 (1985): 437-448.
83. Alho, Kimmo. "Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes." *Ear and hearing* 16.1 (1995): 38-51.
84. Jemel, Boutheina, et al. "Mismatch negativity results from bilateral asymmetric dipole sources in the frontal and temporal lobes." *Brain topography* 15.1 (2002): 13-27.
85. Paavilainen, Petri, et al. "Right hemisphere dominance of different mismatch negativities." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 78.6 (1991): 466-479.
86. Knight, Robert T. "Capacity in Human Frontal Lobe Lesions." *Frontal lobe function and dysfunction* 139 (1991).
87. Giard, Marie-Hélène, et al. "Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study." *Psychophysiology* 27.6 (1990): 627-640.
88. Csépe, V., G. Karmos, and M. Molnár. "Subcortical evoked potential correlates of early information processing: Mismatch negativity in cats." *Brain dynamics*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1989. 279-289.
89. Kraus, N., et al. "Nonprimary auditory thalamic representation of acoustic change." *Journal of Neurophysiology* 72.3 (1994): 1270-1277.
90. Kraus, Nina, et al. "Neurophysiologic bases of speech discrimination." *Ear and hearing* 16.1 (1995): 19-37.
91. Aaltonen, O., et al. "Discrimination of speech and non-speech sounds by brain-damaged subjects: electrophysiological evidence for distinct sensory processes." *Brain Lang* 44 (1993): 139-152.
92. Garrido, Marta I., et al. "The functional anatomy of the MMN: a DCM study of the roving paradigm." *Neuroimage* 42.2 (2008): 936-944.
93. Levänen, Sari, et al. "Aykırı auditory stimuli activate human left and right auditory cortex differently." *Cerebral Cortex* 6.2 (1996): 288-296.

94. Kraus, Nina. "The discriminating brain: MMN and acoustic change." *The Hearing Journal* 49.5 (1996): 10-41.
95. Garrido, Marta I., et al. "The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms." *Clinical neurophysiology* 120.3 (2009): 453-463.
96. Escera, Carles, et al. "Attention capture by auditory significant stimuli: semantic analysis follows attention switching." *European Journal of Neuroscience* 18.8 (2003): 2408-2412.
97. Jääskeläinen, Iiro P., et al. "Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101.17 (2004): 6809-6814.
98. Näätänen, R., Anthony WK Gaillard, and S. Mäntysalo. "Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted." *Acta psychologica* 42.4 (1978): 313-329.
99. Näätänen, Risto, et al. "Development of a memory trace for a complex sound in the human brain." *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience* (1993).
100. Krauel, Kerstin, et al. "Is there a mismatch negativity analogue in the olfactory event-related potential?." *Journal of Psychophysiology* 13.1 (1999): 49.
101. Kekoni, Jouni, et al. "Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system: ERP-recordings in humans." *Biological psychology* 46.2 (1997): 125-142.
102. Tales, Andrea, et al. "Mismatch negativity in the visual modality." *Neuroreport* 10.16 (1999): 3363-3367.
103. Sato, Yasuharu, et al. "The effect of aykırı stimulus probability on the human mismatch process." *Neuroreport* 11.17 (2000): 3703-3708.
104. Sharma, Mridula, et al. "Discriminative auditory cortical evoked potentials to tonal and speech stimuli in adults and school-aged children." (2002).
105. Cheour, M., et al. "Maturation of mismatch negativity in infants." *International Journal of Psychophysiology* 29.2 (1998): 217-226.
106. Alnıaçık, A. *Koklear İmplant Kullanıcılarında Gürültünün İşitsel P300 Ve Eşlemeyen Negativite Üzerine Etkisi.*[Doktora Tezi] İstanbul: Marmara Üniversitesi. 2010
107. Kraus, Nina, et al. "Mismatch negativity event-related potential elicited by speech stimuli." *Ear and Hearing* 13.3 (1992): 158-164.

108. Woods, David L. "Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects: an event-related brain potential study." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 84.5 (1992): 456-468.
109. Salisbury, Dean F., et al. "Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia." *Archives of general psychiatry* 64.5 (2007): 521-529.
110. Michie, Patricia T., et al. "Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders." *Biological Psychiatry* 52.7 (2002): 749-758.
111. Fischer, C., et al. "Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients." *Clinical neurophysiology* 110.9 (1999): 1601-1610.
112. Fischer, Catherine, et al. "Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis." *Critical care medicine* 34.5 (2006): 1520-1524.
113. Becker, Frank, and Ivar Reinvang. "Mismatch negativity elicited by tones and speech sounds: Changed topographical distribution in aphasia." *Brain and language* 100.1 (2007): 69-78.
114. Jung, Julien, et al. "Mismatch negativity (MMN) in multiple sclerosis: an event-related potentials study in 46 patients." *Clinical neurophysiology* 117.1 (2006): 85-93.
115. Näätänen, Risto. "Mismatch negativity: clinical research and possible applications." *International Journal of Psychophysiology* 48.2 (2003): 179-188.
116. Uhlén, Inger, et al. "Using a multi-feature paradigm to measure mismatch responses to minimal sound contrasts in children with cochlear implants and hearing aids." *Scandinavian journal of psychology* 58.5 (2017): 409-421.
117. Ponton, Curtis W., and Manuel Don. "The mismatch negativity in cochlear implant users." *Ear and hearing* 16.1 (1995): 131-146.
118. Pakarinen, Satu, et al. "Fast parametric evaluation of central speech-sound processing with mismatch negativity (MMN)." *International Journal of Psychophysiology* 87.1 (2013): 103-110.
119. Chermak, Gail D. "Central auditory processing disorders." (1997).
120. Mahmoudian, Saeid, et al. "Central auditory processing during chronic tinnitus as indexed by topographical maps of the mismatch negativity

- obtained with the multi-feature paradigm." *Brain research* 1527 (2013): 161-173.
121. Holdefer, Lisiane, Carlos A. Oliveira, and Alessandra Ramos Venosa. "The mismatch negativity test in ears with and without tinnitus-a path to the objectification of tinnitus." *International Tinnitus Journal* 18.2 (2013).
 122. Näätänen, Risto, et al. "The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm." *Clinical Neurophysiology* 115.1 (2004): 140-144.
 123. Partanen, Eino, et al. "Children's brain responses to sound changes in pseudo words in a multifeature paradigm." *Clinical Neurophysiology* 124.6 (2013): 1132-1138.
 124. Fisher, Derek J., et al. "Effects of aykırı probability on the 'optimal' multi-feature mismatch negativity (MMN) paradigm." *International Journal of Psychophysiology* 79.2 (2011): 311-315.
 125. Petermann, Miriam, et al. "Statistical detection and analysis of mismatch negativity derived by a multi-aykırı design from normal hearing children." *Hearing research* 247.2 (2009): 128-136.
 126. Güzide, U. Çoklu Özellik Dizisi Mismatch Negativity: Test-Tekrar Test Güvenilirlik Çalışması.[Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi. 2013
 127. Kuchenbuch, Anja, et al. "Effects of musical training and event probabilities on encoding of complex tone patterns." *BMC neuroscience* 14.1 (2013): 51.
 128. Jessen, Frank, et al. "Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia." *Neuroscience letters* 309.3 (2001): 185-188.
 129. Kujala, Teija, Mari Tervaniemi, and Erich Schröger. "The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: theoretical and methodological considerations." *Biological psychology* 74.1 (2007): 1-19.
 130. Roggia SM. Mismatch Negativity. In: Bevilacqua MC, Martínez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S, eds. *Tratado de Audiologia*. São Paulo: Santos; 2012. p.261-78.
 131. Hall III JW. *Anatomy and Physiology Principles of Auditory Evoked Responses*. In: Hall III JW, org. *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education; 2007. p.35-56.
 132. Garrido, Marta I., Maneesh Sahani, and Raymond J. Dolan. "Outlier responses reflect sensitivity to statistical structure in the human brain." *PLoS computational biology* 9.3 (2013): e1002999.

133. Ayala YA, Malmierca MS. Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the inferior colliculus. *Front Neural Circuits*. (2013);6:89.
134. Näätänen, Risto, et al. "The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm." *Clinical Neurophysiology* 115.1 (2004): 140-144.
135. Näätänen, Risto. "Mismatch negativity: clinical research and possible applications." *International Journal of Psychophysiology* 48.2 (2003): 179-188.
136. Weisz, Nathan, et al. "Abnormal auditory mismatch response in tinnitus sufferers with high-frequency hearing loss is associated with subjective distress level." *BMC neuroscience* 5.1 (2004): 8.
137. Rinne, Teemu, et al. "Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources." *Neuroimage* 12.1 (2000): 14-19.
138. Sussman, Elyse, et al. "Temporal integration: intentional sound discrimination does not modulate stimulus-driven processes in auditory event synthesis." *Clinical Neurophysiology* 113.12 (2002): 1909-1920.
139. Micheyl, Christophe, et al. "The neurophysiological basis of the auditory continuity illusion: a mismatch negativity study." *Journal of cognitive neuroscience* 15.5 (2003): 747-758.
140. Näätänen, Risto, et al. "'Primitive intelligence' in the auditory cortex." *Trends in neurosciences* 24.5 (2001): 283-288.
141. Riecke, Lars, et al. "Hearing illusory sounds in noise: sensory-perceptual transformations in primary auditory cortex." *Journal of Neuroscience* 27.46 (2007): 12684-12689.
142. Eggermont, Jos J., and Larry E. Roberts. "The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception." *Frontiers in systems neuroscience* 6 (2012): 53.
143. Giard, M. H., et al. "Separate representation of stimulus frequency, intensity, and duration in auditory sensory memory: an event-related potential and dipole-model analysis." *Journal of cognitive neuroscience* 7.2 (1995): 133-143.
144. Mehdizade Gilani V, Ruzbahani M, Mahdi P, Amali A, Nilforush Khoshk MH, Sameni J, et al. Temporal processing evaluation in tinnitus patients: results on analysis of gap in noise and duration pattern test. *Iran J Otorhinolaryngol*. (2013); 25(73):221-6.

145. Sanches, Seisse Gabriela Gandolfi, et al. "GIN Test (Gaps-in-Noise) in normal listeners with and without tinnitus." *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 22.3 (2010): 257-262.
146. Jain, Chandni, and Jitesh Prasad Sahoo. "The effect of tinnitus on some psychoacoustical abilities in individuals with normal hearing sensitivity." *International Tinnitus Journal* 19.1 (2014).
147. Chen, Junming, et al. "The Effect of Aging and the High-Frequency Auditory Threshold on Speech-Evoked Mismatch Negativity in a Noisy Background." *Audiology and Neurotology* 21.1 (2016): 1-11.
148. Mühlnickel, Werner, et al. "Reorganization of auditory cortex in tinnitus." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95.17 (1998): 10340-10343.

EKLER

EK 1: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1665

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 21 KASIM 2017 SALI
Toplantı No : 2017/25
Proje No : GO 17/858 (Değerlendirme Tarihi: 07.11.2017)
Karar No : GO 17/858- 37

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Meral Didem TÜRKYILMAZ' ın sorumlu araştırmacı olduğu ve Eser SENDESEN' in yüksek lisans tezi olan, GO 17/858 kayıt numaralı, "*Subjektif Tinnituslu Bireylerin Çoklu Uyarın Paradigma Kullanılarak Mismatch Negativity Sonuçlarının İncelenmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|---|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| İZİNLİ | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | İZİNLİ |
| İZİNLİ | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | |

EK-2: Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi

1

Lütfen '1' den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

₁

Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4

₁

₂

₃

2

Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizin (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

₁

5

Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir'. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin'. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

'Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Kadife <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Cami <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Papatya <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Mor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

3

Bir saat çizin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11' i 1 geçeyi göstereyin (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

₁

₂

₃

6 Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

<input type="checkbox"/>	2	1	8	5	4
--------------------------	---	---	---	---	---

+ Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

<input type="checkbox"/>	7	4	2
--------------------------	---	---	---

+ Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapabilir)

<input type="checkbox"/>	F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B
--------------------------	---

+ Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

<input type="checkbox"/>	100	93	86	79	72
--------------------------	-----	----	----	----	----

Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin *"Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur."* (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

"Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı." Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep', yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeleri okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN ipucu: vücut bölümü	KADIFE ipucu: kumaş türü
CAMI ipucu: bina türü	PAPATYA ipucu: çiçek türü
MOR ipucu: bir renk	

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | gül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11 Bana bugünün tarihini söyleyin.' Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan verilmeyin.)

<input type="checkbox"/>	Gün <input type="checkbox"/>	Ay <input type="checkbox"/>	Yıl <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Günlerden ne <input type="checkbox"/>	Buranın adı <input type="checkbox"/>	Şehrin adı <input type="checkbox"/>

8 Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

 60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9 Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

 Her madde çiftine verilen doğru yanıt: 1 puan

<input type="checkbox"/>	Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlıştır)
<input type="checkbox"/>	Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlıştır)

10 Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeleri okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

<input type="checkbox"/>	Burun <input type="checkbox"/>	Kadife <input type="checkbox"/>	Cami <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Papatya <input type="checkbox"/>	Mor <input type="checkbox"/>	

Toplam Puan (0-30): (>21 normal)

14- Çınlamanız nedeniyle kendinizi sıklıkla alıngan bulduğunuz oluyor mu?

Evet Bazen Hayır

15- Çınlamanız nedeniyle sizin için okumak güç oluyor mu?

Evet Bazen Hayır

16- Çınlamanız sizi üzüyor mu?

Evet Bazen Hayır

17-Çınlama probleminiz ailenizdeki bireylerle ve arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizde baskıya yol açtığını hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

18-Dikkatinizi çınlamadan uzaklaştırmayı ve diğer şeylere odaklamayı güç buluyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

19- Çınlamanız üzerinde hiçbir kontrolünüzün olmadığını hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

20- Çınlamanız nedeniyle sık sık kendinizi yorgun hissediyor musunuz ?

Evet Bazen Hayır

21- Çınlamanız nedeniyle kendinizi çökkün hissediyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

22- Çınlamanız sizi sinirli hissettiriyor mu?

Evet Bazen Hayır

23- Çınlamanızla artık başa çıkamadığınızı düşünüyor musunuz?

Evet Bazen Hayır

24- Çınlamanız sıkıntılıyken daha kötü oluyor mu?

Evet Bazen Hayır

25- Çınlamanız sizde güvensizlik hissi uyandırıyor mu?

Evet Bazen Hayır

EK 4: Edinburgh El Tercihi Anketi

Lütfen, aşağıdaki aktivitelerde sağ veya sol hangi elinizi kullanıyorsanız onun bulunduğu kutuyu işaretleyiniz.

Eğer sadece o elinizi o aktivite için kullanıyor, diğer elinizi aynı aktivitede hiç kullanmıyorsanız 2 kutuya birden işaret koyunuz. Eğer iki elinizi de kullanarak o aktiviteyi yapıyorsanız hem sağ hem sol kolona işaret koyunuz.

Aşağıdaki bazı aktiviteleri iki elinizle yapılan aktivitelerdir. Bu durumda, işlemin gerçekleştirilen kısmı parantez içinde belirtilmiştir. Bu aktiviteyi hangi elinizi kullanarak yapıyorsanız onu işaretleyiniz.

Lütfen bütün soruları cevaplayınız ve sadece o işlevi daha önce hiç denemediyse boş bırakınız.

	Sol	Sağ
1. Yazı yazma	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Resim çizme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Fırlatma	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Makas kullanma	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. Diş fırçası	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. Bıçak (çatalsız)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7. Kaşık	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8. Saplı süpürge ile süpürme (kollar)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9. Kibrit yakma (eşleştirme)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10. Kutu açma (kapak)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<u>Toplam (her iki sütündeki işaretleri sayınız)</u>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Farklılık	Biriken Toplam	Sonuç
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

EK 5: Turnitin Orijinallik Raporu

 **Turnitin Orijinallik Raporu**

tez eser sendesen tarafından
eser tez (tez) den

21-Oca-2019 19:54 +03' de işleme
kondu
NUMARA: 1066635992
Kelime Sayısı: 20280

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%5	Internet Sources: %5 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: N/A

kaynaklar:

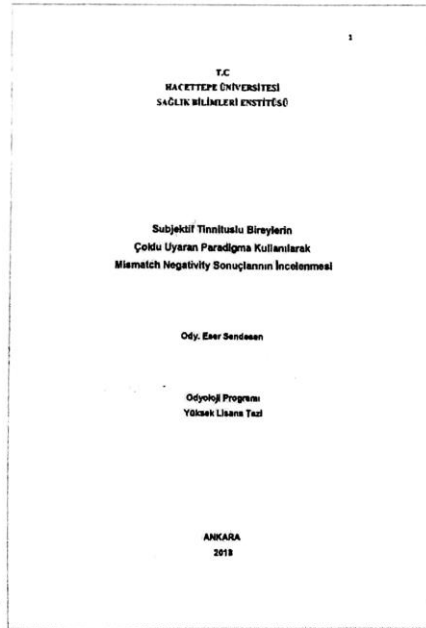
- 1 4% match (27-May-2016 tarihli internet)
<http://acikerisim.deu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/12345/10114/242237.pdf?isAllowed=y&sequence=1>
- 2 < 1% match (17-Eyl-2017 tarihli internet)
<http://slideplayer.biz.tr/slide/10359197/>
- 3 < 1% match (03-Haz-2017 tarihli internet)
<http://www.tinnitusjournal.com/articles/the-mismatch-negativity-test-in-ears-with-and-without-tinnitus-a-path-to-the-objectification-of-tinnitus.pdf>
- 4 < 1% match (24-Eyl-2009 tarihli internet)
http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/psikiyatri/dr_julide_guler_kenar.pdf
- 5 < 1% match (14-Şub-2014 tarihli internet)
<http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-insuline-bagimli-diabetes-mellituslu-hastalarin-gorsel-uyarilmis-potansiyel-ve-elektroretinografi-testleri-ile-degerlendirilmesi-34141.html>

EK 6: Dijital Makbuz**Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Eser Sendesen
Ödev başlığı: tez2
Gönderi Başlığı: tez2
Dosya adı: Tez.docx
Dosya boyutu: 1.4M
Sayfa sayısı: 103
Kelime sayısı: 19,112
Karakter sayısı: 133,440
Gönderim Tarihi: 27-Kas-2018 11:48PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1045887953



9. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI: DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	Eser SENDESEN 1993/HATAY
HALEN GÖREVİ: Araştırma Görevlisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü YAZIŞMA ADRESİ: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü 06100, Sıhhiye/Ankara TELEFON: 05063154211 E-MAIL: esersendesen@hotmail.com	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2012-2016	Lisans	Hacettepe Üniversitesi	Odyoloji
2016-...	Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi	Odyoloji

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2017-...	Araştırma Görevlisi	Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
Odyoloji	

5. SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR