

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1'Lİ BİREYLERDE ODYOLOJİK
BULGULAR**

Dr. Ody. Dilek ÖZGEDİK

Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2019

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1'Lİ BİREYLERDE ODYOLOJİK
BULGULAR**

Dr. Ody. Dilek ÖZGEDİK

Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. GONCA SENNAROĞLU

ANKARA

2019

GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1'Lİ BİREYLERDE ODYOLOJİK BULGULAR

Uzm. Ody. Dilek ÖZGEDİK

Danışman: Prof. Dr. Gonca SENNAROĞLU

Bu tez çalışması 20.06.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Doktora Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. H. Serap KALKANOĞLU SİVRİ

(Hacettepe Üniversitesi)



Üye:

Prof. Dr. Esra YÜCEL

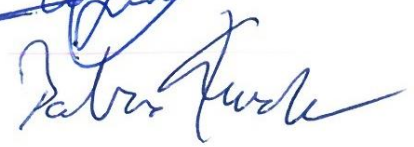
(Hacettepe Üniversitesi)



Üye:

Prof. Dr. Tark Babür KÜÇÜK

(Ankara Üniversitesi)



Üye:

Doç. Dr. Suna YILMAZ

(Ankara Üniversitesi)



Üye:

Doç. Dr. Meral Didem TÜRKYILMAZ

(Hacettepe Üniversitesi)



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

08 Temmuz 2019



Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- ✗ Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

03 /07/2019

Dilek ÖZGEDİK

i

¹"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir

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, Tez Danışmanının Prof.Dr. Gonca SENNAROĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

(İmza)


Dilek ÖZGEDİK

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve ihtiyaç duyduğum her konuda güler yüzü, bilgi ve tecrübesi ile yanımda olan, yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Suna YILMAZ'a,

Tez çalışmam süresince yardım ve bilgisini esirgemeyen, her zaman vakit ayıran değerli bölüm başkanı danışman hocam Prof. Dr. Gonca SENNAROĞLU'na,

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince sıcacık yürekleri ve Gülyüzleriyle beni destekleyen hocalarım, Prof. Dr. Esra YÜCEL, Prof. Dr. Aydan GENÇ, Prof. Dr. Songül AKSOY, Doç. Dr. Didem TÜRKYILMAZ, Doç. Dr. Bilgehan BÖKE, Doç. Dr. Esra ÖZCEBE, Doç. Dr. Maviş Emel KULAK KAYIKÇI'ya,

Metabolizma kliniği ekibine çalışmamda bana hep yardım ve desteklerini esirgemediklerinden, gülyüzünden ve güzel yüreklerinden dolayı başta; sevgili Prof. Dr.Serap SİVRİ hocam ve Uzm.Dr. Berrak Bilginer GÜRBÜZ'e,

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Odyoloji,Konuşma ve Denge Kliniğinde çalıştığım sürede edindiğim değerli bilgi, tecrübe ve katkıları sebebiyle; KBB Klinik Şefi Prof.Dr.Mehmet Hakan KORKMAZ'a ve ekibindeki Prof.Dr.Güleser SAYLAM, Prof.Dr.Ali ÖZDEK, DoçDr.Emel TATAR ve tüm beraberindeki arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan değerli ailem; annem, babam, kız kardeşim, erkek kardeşim ve yeğenlerim'e,

Hayattaki en büyük şansım, tez çalışmam sürecindeki tüm desteğiyle yanımda olan ve beni yüreklendiren; iyiki'm, hayat arkadaşım, sevgili eşim; Mehmet ÖZGEDİK'e

Yürekten teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Özgedik, D. Glutarik Asidüri Tip I'li Bireylerde Odyolojik Bulgular. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Programı Doktora Tezi, Ankara, 2019. Glutarik Asidüri Tip I; otosomal resesif özellik gösteren, mitokondri için gerekli olan enzimdeki kusurdan kaynaklı organik bir asidüri tipidir. Çalışmamızda zor değerlendirilen ve tanılanan, çok kısıtlı literatüre sahip Glutarik Asidüri Tip I'li hastalarının odyolojik bulgularını gözlemlemeyi hedefledik. Glutarik Asidüri Tip I tanısı almış 17 hasta ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu odyolojik test bataryası ile değerlendirilmiştir. Tüm bireylere otoskopik muayenenin ardından saf ses işitme testleri, timpanometrik değerlendirme, otoakustik emisyon ve kontralateral supresyon ölçümleri ile işitsel beyinsapı cevabı değerlendirmeleri yapılmıştır. Glutarik Asidüri Tip I'li grubun Distortion Product Emisyon amplitüdü ve Kontralateral Distortion Product Supresyon ölçüm değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). Çalışma grubu bireylerinin yapılan değerlendirmelerinde normal/normale yakın işitmeye sahip oldukları halde, kontrol grubundan morfolojik olarak farklı işitsel beyinsapı cevaplarının olması dikkat çekici bulunmuştur. Çalışma grubunun işitsel beyinsapı cevaplarının absolut latansları incelendiğinde I, III ve V. dalga absolut latansları ve I-V *interpeak* latanslarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzamış olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma sonunda GA-1' li bireylerin erken tanılanması ve odyolojik bataryanın kullanılmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Glutarik Asidüri Tip I, İşitme, Odyolojik Bulgular

ABSTRACT

Özgedik, D. Audiologic Findings in persons with Glutaric Asiduri Type 1. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Programme of Audiology and Speech Disorders, PhD Thesis, Ankara, 2019. Glutaric Asiduri Type 1 is an organic type of asiduri which shows autosomal recessive properties and is caused by the defects in the enzyme required for mitochondria. The main objective of this study was to observe the audiologic findings of patients with Glutaric asiduri Type 1, which has limited scientific literature and thus very difficult to evaluate and diagnose. In the study, which consists of 17 patients diagnosed with glutaric asiduri Type 1 as the experiment group and 20 healthy individuals as the control group, all the subjects have been evaluated by using audiological test battery. Following the otoscopic examination, pure tone audiometry hearing tests, tympanometric evaluations, otoacoustic emission and contra lateral suppression measurements, as well as the measurements of auditory brainstem response evaluations were carried out in all subjects. In the study group, distortion product emission amplitudes and the measured values of contralateral distortion product suppression were significantly lower than those of the control group ($p < 0,05$). In the analysis of the study group, although they have normal hearing ability or a level close to the normal, it has been found that they have morphologically different auditory brainstem responses than the control group, which is considered as a remarkable finding. When the absolute latencies of auditory brainstem responses of the experiment group were examined, the wave absolute latencies of I, III and IV, as well as interpic latencies of I-V were observed to be prolonged significantly compared to the control group ($p < 0,05$). As a result of we emphasise that the study person diagnosed GA-1 whose early detection and using audiologic test equipment beneficial for them.

Key Words: Glutaric Asiduri Type 1, Hearing, Audiologic findings

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
GRAFİKLER	xv
TABLOLAR	xvi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Organik Asidemiler	3
2.1.1.Lizin, Hidroksilizin ve Triptofan Katabolizması	4
2.1.2.Glutarik Asidüri Tip 1	6
2.1.3. Glutarik Asidüri Tip 1’de Mitokondrial Fonksiyon Hasar Mekanizması	11
2.1.4. Koklear eksitotoksik süreç ve glutamat mekanizması	12
2.2. İşitme Anatomi ve Fizyolojisi	14
2.2.1. Kemik (Osseöz) Labirent	15
2.2.2. Zar (Membranöz) Labirent	15
2.2.3. Kokleayı besleyen arterler	15
2.2.4. İç Kulak Histolojisi	17

2.2.5. Kokleadaki Olivokoklear İlişkiler	23
2.2.6.Olivokoklear Nörotransmitterler	24
2.2.7.Olivokoklear Fizyoloji	25
2.3. Otoakustik Emisyonlar (OAE)	26
2.3.1. Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyonlar	27
2.3.2. Otoakustik Emisyon ve Kontralateral Supresyon (KLS)	28
2.4. Timpanometri ve Akustik Refleks	29
2.5. İşitsel Beyin Sapı Cevabı (İBC)	30
3. BİREYLER ve YÖNTEM	31
3.1. Bireylerin Seçim Kriterleri	31
3.2. Yöntem	32
3.2.1. Odyolojik Değerlendirme	33
3.2.3 Otoakusik Emisyon Ölçümü	33
3.2.4. Diagnostik İBC Testinin Yapılışı ve Değerlendirilmesi	34
3.3. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1.Bireylere Ait Demografik Bulgular	36
4.2. Odyolojik Bulgular	36
4.2.1. Saf Ses Odyometrisi	37
4.3. DPOAE Bulguları	41
4.3.1. Asemptomatik ve Semptomatik grupların DPOAE Bulguları	43
4.4. Kontralateral Supresyon Bulguları	44
4.5. İşitsel Beyinsapı Cevabı (İBC) Bulguları	46
4.5.1. Asemptomatik ve Semptomatik gruplar arasında İBC bulguları	49
4.6.İşitsel Beyinsapı Cevabı <i>Interpeak</i> Latansları	51

5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni	
EK-2 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu	
EK-3 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu	
EK-4 Yetişkin Veri Toplama Formu	
EK-5 Çocuk Veri Toplama Formu	
EK-6 Turnitin Ekran Görüntüsü	
EK-7 Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	Asetilkolin
AICA	Anterior İnferior Serebellar Arter
Ca⁺⁺	Kalsiyum
CN	Cochlear Nucleus
dB	Decibel
DPOAE	Distortion Product Otoacoustic Emission
DTH	Dış Tüy Hücresi
EEG	Elektroensefalografi
GDH	Glutaril Koenzim Dehidrojeniz
GA-1	Glutarik Asidüri Tip 1
GCDH,EC 1.3.99.7	Glutarik Koenzim Dehidrojeniz
HL	Hearing Level
Hz	Hertz
ITH	İç Tüy Hücresi
İBC	İşitsel Beyin Sapı Cevabı
K⁺	Potasyum
KLS	Kontralateral Supresyon
LSO	Lateral Superior Olivary
LOC	Lateral Oliveri Kompleks
Maks	Maksimum
Min	Minimum
MOC	Medial Oliveri Kompleks
MR	Manyetik Rezonans
msn	Milisaniye
MSO	Medial Superior Olivary
OAE	Otoakustik Emisyon
Ort	Ortalama

ROS	Reaktif Oksijen Ürünleri
SFOAE	Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar
SGO	Sinyal Gürültü Oranı
SOC	Superior Olivary Complex
SPL	Sound Pressure Level
SPSS	İstatistiksel Analiz Programı
TEOAE	Transient Evoked Otoakustik Emission
Yaş Ort	Yaş Ortalaması
%	Yüzde

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2. 1. Triptofan, hidroksilizin ve lizin katabolizması	5
2.2. Glutarik asidüri tip 1	6
2.3. Beyin MR görüntülemesinde fronto temporal bölgede tipik ‘‘yarasa kanadı’’ görüntüsü	9
2.4. Excitatory toxicity hipotezi	11
2.5. Kokleada eksitotoksisite sonrası şişen hücreler (AMPA reseptör salınımı sonrası afferent sistem ITH hasarı)	13
2.6. Glutamat salınımı ile birlikte ROS salınımı ve mitokonri hasarı	14
2.7. Kokleanın arterleri	16
2.8. Kokleanın radial kesiti	17
2.9. Kokleada yer alan tüy hücreleri	20
2.10. Koklear olivary refleksler	24

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
4.1. Grupların sağ kulak saf ses işitme eşikleri	38
4.2. Grupların sol kulak saf ses işitme eşikleri	38
4.3. Asemptomatik ve semptomatik gruplarının saf ses işitme eşikleri	39
4.4. Çalışma ve kontrol grubuna ait saf ses ortalaması	40
4.5. Grupların sağ kulak DPOAE SGO bulguları	42
4.6. Grupların sol kulak DPOAE SGO bulguları	42
4.7. Asemptomatik ve semptomatik gruplarının DPOAE SGO bulguları	43
4.8. Grupların sağ kulak KLS amplitüd ortalamaları	45
4.9. Grupların sol kulak KLS amplitüd ortalamaları	45
4.10. Grupların 30 dB nHL şiddet seviyesinde absolut latans değerleri	47
4.11. Grupların 50 dB nHL şiddet seviyesinde absolut latans değerleri	48
4.12. Grupların 70 dB nHL şiddet seviyesinde absolut latans değerleri	48
4.13. Grupların 90 dB nHL şiddet seviyesinde absolut latans değerleri	49
4.14. Asemptomatik ve semptomatik gruplarında İBC absolut latans değerleri	50
4.15. Grupların 90 dB nHL şiddet seviyesinde İBC <i>interpeak</i> latans değerleri	52
4.16. Grupların İBC V.dalga şiddet-latans eğrisi	52

TABLolar

Tablo	Sayfa
3.1. Tüm bireylerin gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı	31
4.1. Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik özellikler	36
4.2. Tüm bireylerin saf ses işitme eşikleri	37
4.3. Asemptomatik ve semptomatik gruplarının saf ses işitme eşikleri	39
4.4. Çalışma ve kontrol grubuna ait SSO	40
4.5. Grupların DPOAE SGO bulguları	41
4.6. Asemptomatik ve semptomatik gruplarının DPOAE SGO bulguları	43
4.7. Grupların kontralateral supresyon amplitüd farkları	44
4.8. Grupların İBC bulguları	46
4.9. Asemptomatik ve semptomatik gruplarının İBC bulguları	50
4.10. Grupların İBC <i>interpeak</i> latans bulguları	51

1.GİRİŞ

Glutarik Asidüri Tip I (GA-I); mitokonri için gerekli olan glutaril –CoA dehidrojenaz enzimiyle birlikte lizin, hidrosilizin ve triptofan metabolizmasında yer alan bir kusurdan kaynaklı otosomal resesif özellik gösteren serebral organik bir asidürüdür (1).Glutarik ve 3-OH –glutarik asitler metabolize olmadıklarında beyinde birikerek nöronların kaybına ve klinik bulgulara yol açar(2). Hastalığın klinik özelliklerinde kaslarda gelişen distoni, psikomotor olarak gözlenen gerilik, makrosefali görülmekle birlikte, laboratuvar bulgularında idrar tetkikinde glutarik asit ve 3- hidroksi glutarik asit varlığı ve beyinde kaudat nükleusun yapısal bozukluğunun gözlenmesi sonrası gelişen nöron dejenerasyonu ile karakterizedir (3).

Birçok tanı konulmamış Glutarik Asidüri Tip I vakaları, yaşamın ilk altı yılı içerisinde geçirdikleri enfeksiyon hastalıkları, ameliyat veya aşuya karşı ateşli reaksiyon sonrasında tanılanmaktadır(4).Klinik bulgu olarak en belirgin özellikler arasında, makrosefali veya nöbeti andıran distoniler, yapılan MR görüntülemesinde frontoparyetal bölge atrofi ve silviyan fissürde genişleme gözlenir(5).

Organik Asidemiler alt grubunda bulunan dallanmış zincirli amino asitler lösin, izölösün ve valin vücutta protein sentezi ve büyüme için gerekli proteinlerdir. Bu aminoasitler ayrıca vücudumuzda kolesterol ve yağ asidi sentezi için gerekli olup, glukoneogenez enerji üretimi metabolizmasında önemli rol alan bileşiklerdir. Bu metabolik süreçlerden herhangi birindeki eksiklik ve bozuklukların büyük kısmı organik asit birikimine neden olarak vücutta metabolik asidoz tablosu gelişir (6).

Kokleadaki kan akımı, kokleadaki hücrelere oksijen dağıtımı, metabolik maddeler ve karbondioksitin taşınmasını sağlar, beyin gibi temel yapılardaki kan akımı hızı kan basıncı değişiminin varlığında sabitlenir ve böylece otonüregülasyonla koklea korunmuş olur. Koklea içindeki kan akımı hızı ve metabolik ürünler sabit değildir ve bu durum düzenleyici süreçte farklı zorluklara neden olur. Beyindeki diğer dokulara göre, stria vaskularis ve spiral ligament kapiller yoğunluğu yüksek olduğundan koklea metabolik hız değişimi ve oksijensizliğe karşı daha hassas hale gelir (7).

Bazal ganglia hasarına bağlı olarak motor defisitini eşlik ettiği GA-I tanısı alan bireylerin yer aldığı çalışmamızda yapılan odyolojik değerlendirmeler ile akraba evliliğinin ve metabolik hastalıkların sık görüldüğü toplumumuzda GA-I hastaları ile çalışan klinisyenlere yol gösterici olması amaçlanmıştır. GA-I' e bağlı metabolik değişimlerin işitsel sistem üzerine olan etkisinin incelenmesiyle bu hastaların işitme sağlığı konusunda alınması gereken önlemlere açıklık getirilmesi ve ayrıntılı odyolojik değerlendirme ile elde edilecek bilgilerin literatüre kazandırılması hedeflerimiz arasında yer almıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Organik Asidemiler

Organik Asidemiler; idrarda organik asitlerin atılımıyla karakterize metabolik hastalıklar grubudur. Yağ asitlerinin beta oksidasyonu, aminoasitlerin enzimatik yolları ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili enzimlerin eksikliklerinden kaynaklanmaktadır(8).

Dallanmış zincirli amino asitler grubunda bulunan esansiyel aminoasitlerden olan; lösin, izölösin ve valin protein sentezi ve büyüme için gerekli olan proteinlerdir. Ayrıca bu esansiyel aminoasitler vücudumuzda kolesterol ve yağ asidi sentezi için gerekli olup, glukoneogenez enerji üretiminde önemli katkıları olan bileşiklere metabolize olurlar. Bu metabolik işleyişteki aksaklıklar vücutta organik asit birikimine neden olarak metabolik asidoz tablosu oluşturur(6). Katabolizma sonrası kanda ve idrarda belli oranlarda organik asitler birikir. İdrarda anormal organik asit atılımı, bazı mitokondriyal hastalıklarda da bulunur. Kesin tanılama; idrarda organik asit testi ve kanda aminoasit profilinin çıkarılmasıyla yapılabilmektedir. Bu bozuklukların birçoğunda amniyotik sıvıda aminoasit düzeyleri ve korion villuslarında enzim aktiviteleri çalışılarak veya molekül analizleri ile anne karnında tanı koymak günümüz şartlarında mümkündür (8).

Organik Asidemi Sınıflandırması (9);

- Dallı zincirli organik asidemiler
- Çoklu karboksilaz eksikliği(holokarboksilaz sentetaz eksikliği ve biotinaz eksikliği)
- Glutarik asidemi Tip ve ilgili asidemiler
- Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
- Enerji metabolizması bozuklukları

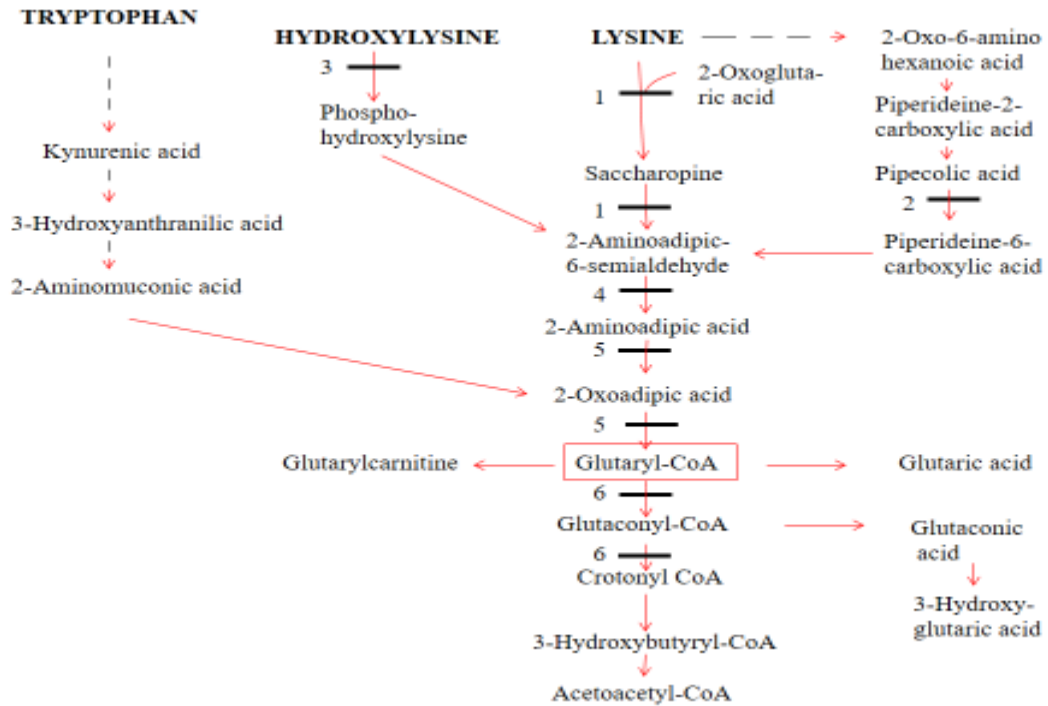
Ketoasidotik krizlerin sıklığı ve şiddeti prognozu etkilemekle birlikte, tanının ilk krizden önce konulması ve tedavinin başlanmasıyla daha iyi seyreder. Tedavisinde öncül maddenin kısıtlanması ve kofaktör takviyesi ile enzim aktivitesinin artırılması hedeflenir. Hastalığın alt mutasyon tespiti için DNA analizi yapılabilir. Yaşam süresini arttırmada kimi zaman karaciğer transplantasyonuna başvurulabilir (10).

Serebral Organik Asidemilerin en bilinen türleri arasında Glutarik Asidüri tip I, D-2 Hidroksi glutarik asidüri, L-2 hidroksiglutarik asidüri, 4- hidroksibütirik asidüri ve N-asetilaspartik asidüri bulunur. Tüm hastalıkların ortak patolojik özelliklerinde, uyarıcı amino asit glutamatları birikimi veya nörotransmitterlerin oluşumu bulguları en bilinenlerdir(11).

Yapılan çalışmalara göre artan asit birikimleri, glutamaterjik veya gamma amino bütirik asit (GABA) dönüşerek, nörotransmitterlerde azalma ve enerji metabolizmasında zayıflamalara neden olabilmektedir. Geciken miyelizasyon ve ilerleyen demiyelizasyon sonrasında bazal gangliya ve serebellum patolojisi, organik asidemiler ve hatta karakteristik mitokondri hastalıklarıyla ortak patolojik mekanizmaları destekleyen tabloyu ortaya çıkarır(2).

2.1.1.Lizin, Hidroksilizin ve Triptofan Katabolizması:

Lizin, Hidroksilizin ve Triptofan başlangıçtaki mitokondri miktarlarının düşmesiyle birlikte, 2-aminoadipic ve 2-oxoadipic asitlere ayrışma yoluna gider. Şekil.2.1'de Triptofan, hidroksilizin ve lizin katabolizması gösterilmiştir (2).



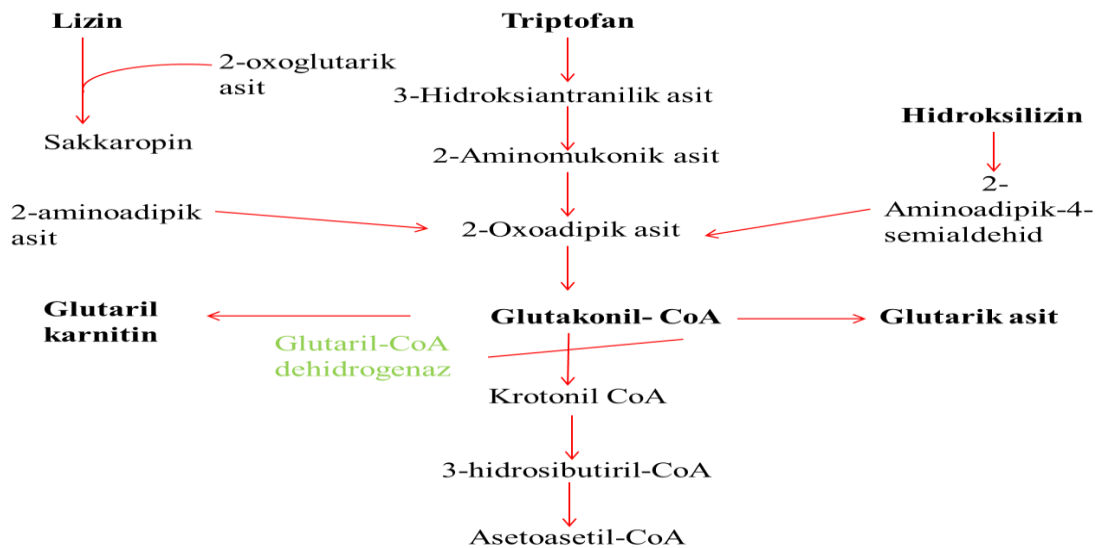
Şekil 2.1. Triptofan, hidrosilizin ve lizin katabolizması (2)

Az miktarda kalan lizin, pipekolik asit ve peroksimal enzim ile katabolize olarak pipekolik asit oksilaz (enzim 2)'ye dönüşür. Hidrosilizin ise; Fosforilizasyon sonrası hidrosilizin kinaz tarafından glutaril - CoA dönüşümüne girer (enzim 3). 2-Aminodipik semihalhid, enzim-4 ile aktivasyona girerek, ikinci bifoksiyonel enzimler olan 2-Aminoadipik asit ve 2-oxoadipik asit dehidrogenaz (enzim-5) etkileşimi sonrasında glutaril-CoA dönüşür. Glutaril-CoA üçüncü bifonksiyonel enzimler ile glutakonil-Coa dekarboksilaz / glutaril koenzim dehidrogenaz etkileşime girer ve krotonil-CoA 'ya dönüştürülür (enzim-6). Bu enzim sayesinde elektronlar, flavin adenin dinükloid (FAD) dönüşerek, elektron transfer proteinleri (ETF) ile solunum zincirinde önemli rol alırlar. Lizin yokluğunda 5 ayrı enzim eksikliği sonrasında, nörometabolik hastalıkların gelişimi sorumlu tutulmuştur. Glutarik Asidüri Tip I hastalığı; Glutaril-CoA dehidrogenaz / glutakonil CoA dekarboksilaz eksikliğinde ortaya çıkan nörometabolik organik asidüri hastalığıdır. Glutarik Asidüri Tip II' de ise; elektron transfer proteinleri olan ETF/ETF-DH eksikliğinde ortaya çıkan bir nörometabolik hastalıktır (2).

2.1.2. Glutarik Asidüri Tip I

İlk olarak 1975 yılında Goodman ve arkadaşları tarafından tanımlanan GA-I, nörolojik hastalıkların ayırımı yapılanaya kadar, birçok hastaya GA-I tanısı konulamamıştır. Asidoz, miyopati, hipoglisemi, REYE-benzer sendrom gibi majör dört bulgu ve pankreatit GA-I tanısını düşündürmektedir(12).

Glutarik Koenzim Dehidrogenaz (GCDH, EC 1.3.99.7) eksikliği; dünya çapında yaklaşık olarak 100.000 canlı yenidoğanda bir görülen ve otosomal resesif geçişli nörometabolik bir hastalıktır(13). Glutarik Asidemiler, başlıca idrarda glutarik asit atılımı ile belirti veren bir grup birbirinden farklı hastalıklardır. Glutarik asidüri tip I, (GA-1, OMIM 231670) Glutaril CoA dehidrogenaz enzim eksikliğinin neden olduğu, lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizmasının bir hastalığı olup, Şekil 2.2’de gösterilmiştir(14). Metabolize olmayan glutarik asit ve hidroksi glutarik asit-3, vücut sıvılarında, serebrosipinal sıvı, plazma ve dokularında birikir (15) Glutarik ve 3-OH glutarik asitler metabolize olamayıp beyinde birikerek nöron hasarı ve klinik bulgulara neden olurlar. Enzimin geni 19p13.2 kolunda bulunmakta olup, 200’den fazla ayrı mutasyonu bulunmaktadır (2).



Şekil:2.2. Glutarik asidüri tip 1 (8)

Klinik Bulgular:

Makrosefali, klinik olarak en belirgin bulgudur ve doğumda veya yaşamın ilk yıllarında gözlenmektedir. Ayrıca nörolojik belirtiler başlamadan önce, radyolojik olarak beyin görüntülemelerinde de morfolojik değişimler dikkat çekicidir (16).

Hastaların çoğunda doğumda veya doğumdan kısa süre sonra makrosefali vardır ve baş çevresi maksimum 3-9 cm büyür. Yaklaşık ilk 1 yıl içerisinde gelişim normal seyreder ancak hipotoni, huzursuzluk olabilir. Ateşli hastalıklar, dehidretasyon veya stres durumlarında ataklar görülür. Ataklar baş kontrolü, emme ve yutma fonksiyonlarında kayıplar ile karakterizedir. Hipotoni, rijidite, acı çekişmiş gibi yüz buruşturma, konvülsiyonlar, yumruk sıkma, baş kontrolü kaybı ve dil çıkarma hareketleri gelişebilir. Atakların sıklığı nörolojik durumda gerilemeye, gelişme geriliğine ve hasarların kalıcı olmasına neden olur(2, 17). Makrosefali olsun veya olmasın yaşamın ilk 2 - 37 aylarında, ortalama olarak 14. aylarında, hasta ilk nörolojik episodlar ile tanışır. Muayenede ileri hipotoni, distonik veya atetoik hareket ve sertlikler de mevcut olabilir(17).Beyin MR'larındaki beyin dokusu değişimleri, fizik bulgulara yansiyarak distoni, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü ve koreatetoz şeklinde motor işlevlerde bozulma meydana gelebilmektedir.(18). Nörolojik kötüleşme 6-18. aylarda görülmekle birlikte, atakları tetikleyen ateşli hastalık veya dehidretasyon durumlarında süreç hız kazanabilir. Yutma fonksiyonları bozulabilir, tüp ile beslenme gerekebilir. Bilişsel fonksiyonları genellikle korunmakla birlikte normal zekaya sahiptirler ancak konuşmaları sorunludur(5).

Fransa'da Gitiaux ve arkadaşlarının, 16 GA-I vakasında nörolojik hasara bağlı olarak motor değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu araştırmacılar tarafından hareket bozuklukları, konuşma ve yutma bozuklukları değerlendirilen hastaların 12'sinde konuşma bozuklukları (dizarti, apraksi, yutma problemleri) ve tüm hastalarda ileri boyutta distoni bulgusu rapor edilmiştir(19).Yine Avusturalya'da Bijarnia ve arkadaşları (20), GA-I tanısı alan 10 hastayı motor, bilişsel ve konuşma gelişimi açısından Kyllerman'ın skorlamasıyla değerlendirmiştir. Kyllerman skorlamasına göre; 7 vaka normal /normale yakın (1-1-1 puan), 1 vaka çok ileri derecede (3-3-3 puan), diğer 2 vakada ileri ve çok ileri derecede (3-2-3 puan) skor alarak değerlendirilmiştir. Japonya'da Mushimoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu

çalışmada (21), GA-I tanısı konmuş 19 çocuk gelişimsel olarak değerlendirilmiş; motor, mental ve konuşma gelişimi skorlanmıştır. Buna göre 3 vaka normal gelişim skoru almış, 11 vaka ileri derecede gelişim geriliği skoru almış, 3 vaka ex olmuş ve 5 vaka orta derecede gelişim geriliği puanı almıştır.

Glutarik Asidüri Tip I'de en belirgin bulgu fronto temporal atrofi ve silviyan fissür genişlemesi olarak belirtilmektedir(22). Zamanla nöron kaybı ile beyaz cevherdeki sinyal değişikliği, metabolik bozukluğun ve dis/demyelinasyonun nörotoksik etkilerini göstermektedir. Hastalığın kliniği ilerledikçe, serebral atrofi, ventriküler dilatasyon ve bazal ganglia atrofisi büyük oranda artış gösterir(23).

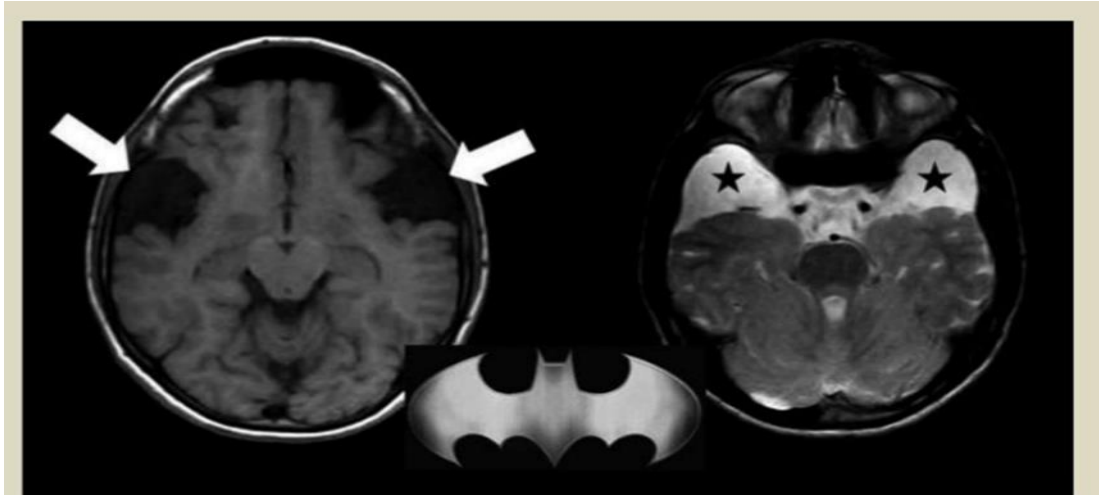
Özellikle yenidoğanda emmeme, kusma, halsizlik, kaslarda hipotoni ve artmış laterji klinik tablosu sonrası asidoz gelişebilir ve komaya girebilir. Bazı nadir gözlenen organik asidemiler genelde nörolojik tablo ile kendini göstermektedir. Daha büyük çocuklarda veya erişkin hastalarda, kusma, kilo alamama, nöbetler ve laterji tablosuna enfeksiyon ve travma eşlik eder, ayrıca asidoz, ketozis ve hiperamonemi gibi dikkat çeken bulgular gözlenebilir. Metabolik krizler sonrası pansitopeni gelişebilir(8).

Klinik Tanı:

Organik asidemi şüphesi olan bir yenidoğanda; kan gazı, kan glukozu, üre, elektrolitler, keton, amonyak, laktat ve piruvat düzeyleri ve idrar testleri çalışılmalıdır. Bebeğe anormal aminoasit katabolizmasına bağlı olarak, ağır metabolik asidoz ve ‘‘anyon gap’’, ketozis ve hiperamonemi vardır. Diğer bulgular ise hipoglisemi, elektrolit kaybı ve dehidretasyondur. Kemik iliği strese bağlı olarak baskılır, pansitopeni, trombositopeni ve nötroopeni gözlenir(8). İdrar ve plazmada artmış glutarik asit bulgusu, klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak bozulmuş yağ oksidasyonu ürünlerinin yokluğu tanı koydurucudur(5, 24).

İdrar testinin yanısıra kuru kan örneği değerlendirmesi ile yenidoğan tarama programları geliştirilmiş ve hastalığın beyin üzerindeki geri dönüşümsüz zedelenmesini önlemek ve erken tedavinin sağlanması amaçlanmıştır (25) .

Klinik bulguların tanısında nöroradyolojik görüntüleme yol göstericidir, özellikle makrosefali ve silviyan fissür genişlemesi, GA-I'i düşündürür. Radyolojik görüntülemelerde çekilen beyin tomografisinde (BT) frontotemporal atrofi, silviyan fissürlerde ‘‘yarasa kanadı’’ görünümü ile pretemporal subaraknoid bölümde büyüme dikkat çeker(22). Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesinde serebral hemisfer fronto temporal bölgede atrofi veya hipoplazi, pretemporal orta fossa subaraknoid mesafede ‘‘yarasa kanadı’’ görünümü, kist benzeri genişlemeler erken dönem bulgularıdır (Şekil.2.3).



Şekil 2.3. Beyin MR görüntülemesinde frontotemporal bölgede tipik ‘‘yarasa kanadı’’görüntüsü

İnsidans:

Otosomal resesif özellik gösteren GA-1, dünya çapında yenidoğan tarama programlarında ortalama 2.5 milyon üzeri vakanın olduğu ve sıklığının 106.000 : 1 olduğu bir hastalıktır (13). Pensilvanyada 300-400:1, Kanada ‘daki Hindistan ırkında 300:1, İrlanda halkında 300:1 oranında avusturalyada 137000/1, almanyada 100800/1 oranında görülmektedir(2, 13).

Tedavi:

Başlangıç tedavisi olarak akut asidoz tablosunun düzenlenmesine yönelik intravenöz sıvı tedavisi, elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz, hipoglisemi ve aneminin düzeltilmesi ile enfeksiyon varlığında enfeksiyon tedavisi planlanır(8).

Büyüme ve gelişmeyi sağlayacak lizin / triptofandan aminoasitlerinden kısıtlı düşük proteinli özel aminoasitlerin karışımından oluşan bir diyetle başlanır, gerekli enerji karbonhidrat ve yağlardan sağlanır. Hasta başlangıç düzeyli proteini tolere ettikçe, miktar arttırılır. Hastanın uzun süre açlığı asidoza neden olacağından uzun süreli açlıklardan kaçınılmalıdır, özellikle gece açlığını önlemek için yatmadan önce ara öğün verilir. Oral beslenemeyen hastalar için nazogastrik tüp ile beslenme sağlanır(9).

Metabolik etkileşimdeki eksikliklerden dolayı oluşan toksik metabolitlerin atılımını hızlandırmak ve oluşumunu azaltmak, ayrıca nöral zedelenmenin önüne geçmek amacıyla ilaç tedavisi uygulanır. L-karnitin ilaç tedavisi; beyin, karaciğer ve böbreklerde oluşan metabolik artık toksinlerinin oluşumu azaltmak ve atılımını arttırmak için kullanılır. Organik asidemilerde plazma karnitin düzeyleri genelde düşüktür, akut kriz döneminde intravenöz yoldan veya oral olarak 200-300 mg/kg başlanır. Çoklu vitamin ve kalsiyum desteği, düşük protein alımına bağlı eksiklikleri önlemek için tedaviye ek olarak başlanır(9).

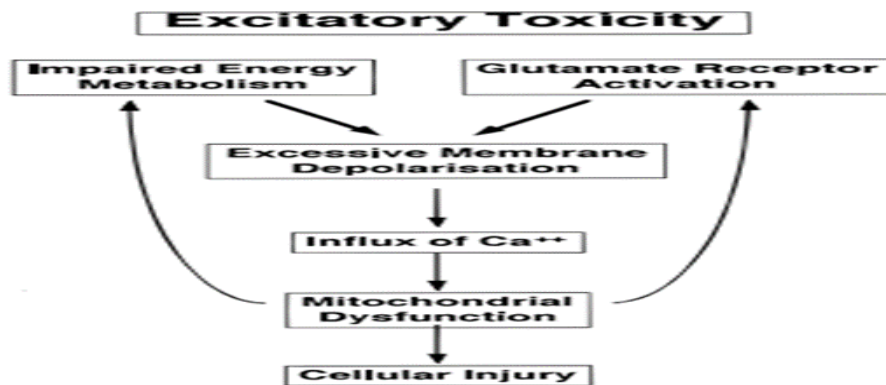
Özellikle yenidoğan tarama programı ile erken tanılanan hastalarda prognoz daha iyi seyreder(23, 26).Erken tanı tedavi programları ve uygulama rehberleri yayınlanmıştır(4).Tedavi programları bu rehberlere uygun düzenlenen hastaların klinik prognozunun daha iyi olduğu rapor edilmiştir(27).Kontroller 6 ay aralıklarla yapılmaktadır. Büyüme ve gelişme takibi ile birlikte, plazma proteinleri izlenmelidir(28).

2.1.3. Glutarik Asidüri Tip 1'de Mitokondrial Fonksiyon Hasar Mekanizması

GA-I tedavisi almayan yenidoğanların büyük kısmında, yaklaşık olarak % 90 geri dönüşsüz ağır beyin hasarı ve nörolojik fonksiyon bozulmaları görülmektedir(15). GA-I tanılı hastaların ölüm sonrası beyindeki bazal ganglianın histolojik muayenesinde, postsinaptik oluşum metabolizmasının, glutamat hasarı ortaya konulmuş olup, GA-I'de meydana gelen eksitotoksik etkinin, büyük oranda patolojik mekanizmayla ilişkili olduğu düşünülmüştür(15).

Mitokondrial elektron transport zinciri hücre içindeki reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) ana kaynağı olarak kabul edilmiştir. Normal fizyolojik durumlar altında moleküler oksijenin %98'i mitokondri tarafından tüketilir (29). Özellikle artan ROS ile hücrede artan NA/ K-ATP plazma membranından glutamat alımı sınırlandırır ve hücre içi kreatin depolanmaya başlar. Özellikle bu durum mitokondrinin solunum zincirinde bozulmayla miyelin hasarı ve exiotoksik etkiye sebep olur (11). Biriken glutarik asid metabolik hücre bloklanması sonrasında nöral iletim ve mitokondri hasarı yanında exiotoksik etkiyle nöral hücre ölümünün yol açmaktadır (30). Sonuçta myelin kaybı ve aksonal dejenerasyonlar meydana gelmektedir.

Glutaril koenzim dehidrojenaz (GDH) mitokondrial bir flavoproteindir. GA- I hastalarında glutaril koenzim-A mitokondriyal dehidrojenerasyonu ve eş zamanlı olarak glutakonil-CoA 'nın krotonil-CoA basamakları bloklanır. Bunun sonrasında birçok hastada primer metabolik artıklar birikerek bloklanma tamamlanır (Şekil.2.4).



Şekil 2.4. "Excitatory toxicity" hipotezi (15)

Fazla miktarda 3-OH-GA ve glutakonik asit varlığı, GA-1 hastalarında orta mitokondrial veya kısa zincir asil-COA dehidrogenaz aracılığıyla; glutarik asidin non spesifik dehidrogenasyonundan sonuçlanmaktadır. Genetik bir eksiklik olan peroximal glutaril COA eksikliğinde, idrarda az miktarda 3-OH-GA ve spesifik olmayan nörolojik bulgular, ayrıca mitokondrial ve kalıtsal hastalıkları düşündürmektedir(15).

Eksitotoksosite azalması sonrası mitokondrial enerji üretimi zarar görmekte ve özellikle 3-OH-GA ve 2B alt tip reseptör ile ilişkili olarak NMDA ve AMDA reseptörüne (N metil d aspartat) bağımlı mekanizma, nöropatolojik bulgulara kanıt sayılmaktadır, bu durum kokleanın İç Tüy Hücresi (ITH) mekanizmasında yer almaktadır (31).

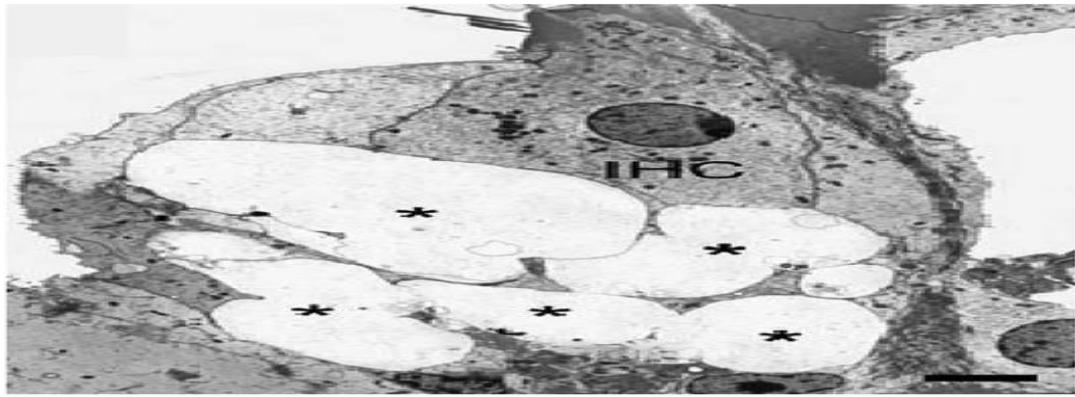
2.1.4. Koklear eksitotoksik süreç ve glutamat mekanizması

Koklea yüksek miktarda enerji tüketen kompleks bir biyolojik sistemdir(29). Metabolik hastalıklarda görülen tabloda, kanda artan reaktif oksijen radikalleriyle (ROS) hücre yapısı bozulmaya başlar ve kokleanın özellikle stria vaskülaris kısmı yüksek mikrovasküler bağımlı bir organdır. Endoteldeki hücre duvar geçirgenlik artışı endolenfteki elektrolit dengesini bozarak tüy hücreleri arasındaki sinyal geçişini bozar. Antioksidanlar ve inhibitörleriyle yapılan çalışmalar göstermiştir ki vücutta kimyasal olarak gelişen oksidatif stres işitme sisteminin her seviyede etkileyerek değişik tiplerde işitme kaybı yapabilmektedir(32).

Metabolik veya kimyasal hasara bağlı olarak koklear kan akışındaki azalmayla birlikte kokleadaki oksijenlenmenin bozulması; hipoksiye bağlı oksidatif stres ve kalıcı işitme kaybı görülmektedir. Mitokondriyel eksitotoksitesisi, glutamat artışına ve glutatyon redüksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve hipoksiye bağlı iç kulak hasarı sürecinde rol alır. Aynı etkinin gürültüye bağlı işitme kaybı ve reaktif oksijen türevleri arasındaki ilişki; gürültüye maruz bırakılan farelerdeki ROS üretimi ve işitme kaybının anti-ROS ajanlarla tedavi edilmesi ile desteklenmiştir. Aynı zamanda ROS son fazının başlattığı iç kulak hasarı apoptosiz olarak bilinir(33).

Kokleada spiral ganglion boyunca son dendrit olan ITH, ribon presinaptik evrede etrafındaki nörotransmitter ile etkileşime geçerken, postsinaptik evrede glutamat (AMPA- type) nörotransmitter olarak salınır. Son çalışmalar afferent nöron ateşlemesinde kimyasal transmitterlerin tanımlayıcı desteğini belirtmişlerdir (34).

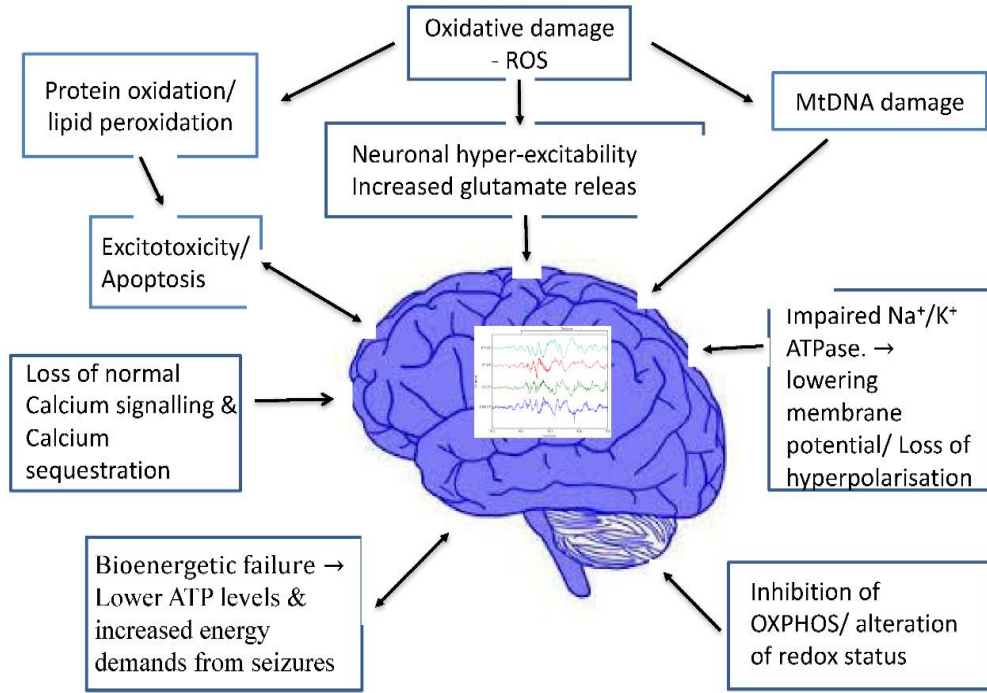
Koklea eksitotoksik etkiye başlangıçta maruz kaldığında, Puel ve arkadaşları tarafından, glutamat (GluR) reseptör agonistlerinin ITH varlığı gösterilirken (Şekil 2.5), Dış Tüy Hücrelerin (DTH) mevcut olmadığı, böylece intrakoklear perfüzyonun glutamat antagonisti aracılığıyla korunabileceğine dikkat çekilmiştir (31).



Şekil.2.5. Kokleada eksitotoksisite sonrası şişen hücreler (AMPA reseptör salınımı sonrası afferent sistem ITH hasarı (Ruel et al. (2007)

Yüksek miktarda aktive olan glutamerjik etki, olası bir exitotoksisite varlığında sipiral gangliyon ve tip I hücre sinapsında ortaya çıkmaktadır. Yüksek ses maruziyeti veya kimyasal travmalar, transmitterin aşırı salınımına ve ITH ve spiral ganglion periferal prosesindeki kısımda şişme, sonrasında hücrede bozulmayla habenula perforata kanalında hızlı bir şekilde bölgesel olarak ilerleyen regresyona neden olmaktadır (35).

Kokleanın metabolik veya kimyasal hasar sonrası, biyokimyasal mekanizmadan etkilenme durumlarında verdiği tepkiden bir diğeri dış tüy hücre stoplazmada aşırı Ca^{2+} salınımının artmasıdır. Ayrıca benzer durum sonrasında potasyum-sodyum iyon dengesi bozularak, endolenf ve perilenf bariyer geçirgenliği de artmaktadır (36, 37). Glutamat salımı ile birlikte ROS salınımı ve mitokondri hasarı Şekil. 2. 6’da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Glutamat salınımı ile birlikte ROS salınımı ve nöral mitokonri hasarı (38).

2.2. İşitme Anatomi ve Fizyolojisi

Temporal kemik içine yerleşmiş olan kulak; skuamöz, mastoid, timpanik ve petröz parçalardan oluşur ve dış, orta ve iç kulak olarak üç kısımdır. Orta kulağa açılan yuvarlak ve oval pencereler aynı zamanda kafa içi ile de vestibüler ve koklear aquaduktuslar ile bağlantılıdır. İşitme ardışık birkaç faz sonrası gerçekleşir ve dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları da bu sistemin parçalarıdır.(39). İç kulağın iki parçası vardır: koklea ve denge organı olan vestibüler sistemdir. Dış kulak ve orta kulak kokleaya topladığı sesi iletir (39).

İç kulağın iki parçası vardır; koklea ve denge organı olan vestibüler sistemdir. Dış kulak ve orta kulak kokleaya topladığı sesi iletir(40).

2.2.1. Kemik (Osseöz) Labirent

Kemik labirenti sert kompakt kemik dokusu içinde otik kapsül oluşturur. Perilenf zar labirent ile kemik labirent arasında bulunan sıvıdır. Vestibulum, koklea, semisirküler kanallar, vestibuler aquaduct ve koklear aquaduct kemik labirenti oluşturur (41, 42).

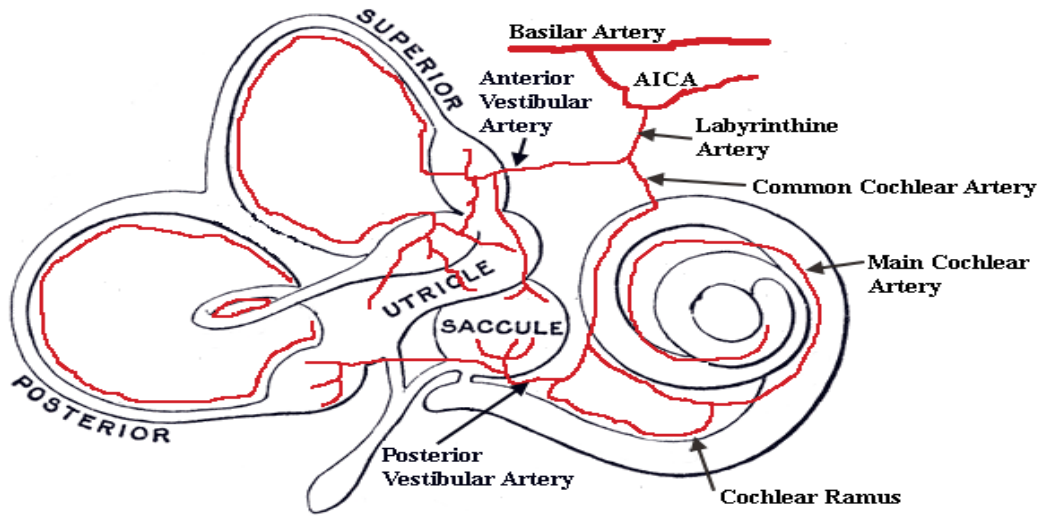
2.2.2. Zar (Membranöz) Labirent

Kemik labirentin içindeki zar labirent 1/3 kısmını doldurularak kemik labirentin şeklini alır. Zar labirenti oluşturan yapılar korti organı, utrikulus, sakkulus, duktus endolenfatikus , duktus perilenfatikus duktus semisirkülaris ve duktus koklearisden oluşur (39).

2.2.3. Kokleayı besleyen arterler

Koklea; seslerin işlenmesi ve iletimi stria vaskülaris tarafından sağlanan endokoklear potansiyeli içeren, iç ve dış tüy hücrelerinin hareketi ve 8. sinir nöral lifleri ile baziller membran hareketinin bütünlüğünü gerektiren yüksek enerji tüketen kompleks biyolojik bir sistemdir (29).

Koklea beslenmesini sağlayan arter, çoğunlukla anterior inferior serebellar arterin (AICA) dalı olan labirintin arterdir (Şekil 2.7). AICA alanında kan akımı bozukluğu oluşsa bile kokleanın kolleteral sirkülasyonu sayesinde bazı vakalarda koklear fonksiyon devam eder (43).



Şekil 2.7. Kokleanın arterleri (44)

Koklea, retina, kalp ve böbreklerde olduğu gibi, kan akışını tek bir arterden aldığı için vaskülarizasyon açısından bir son organ olarak değerlendirilir. Bu şekildeki yetersiz kanlanma özelliği organın herhangi bir dolaşım probleminde kolayca hasarlanabilmesine neden olmaktadır (45).

Koklear kan akımının regülasyonu, kokleaya temel kan desteğini sağlayan spiral modiolar arterde oluşur. Kan akımı regülasyonunun bir diğer aşaması lateral duvarda meydana gelir. Spiral ligament kapillerleri stria vaskülarisin kapiller yatağına paralel uzanan bir vasküler yataktan oluşur (7).

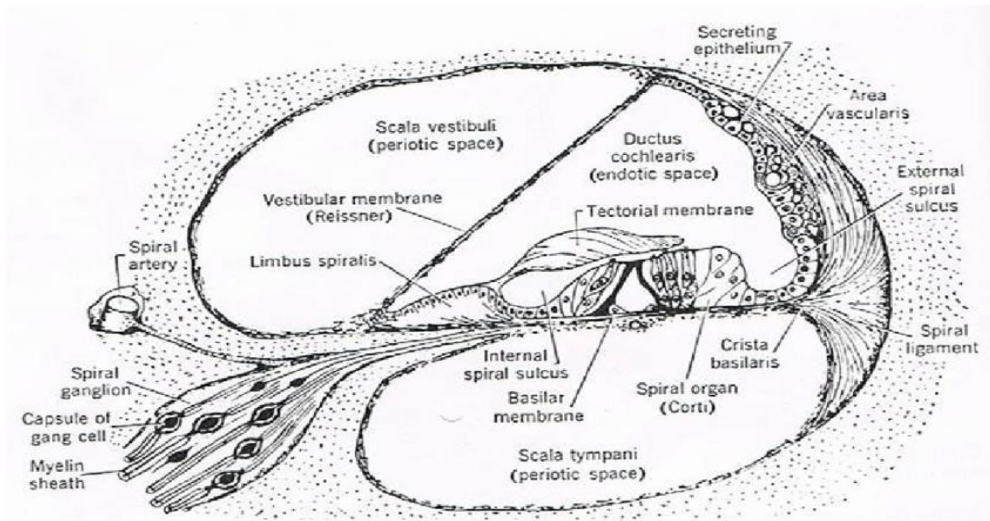
Dış tüy hücreleri, kokleanın işitme hassasiyetine ve koklear amplifikasyonuna katkıda bulunur. Dış tüy hücrelerinin ilk sırasında yer alan stereosilyaların çoğunun diğer iki sıraya göre daha fazla hasara uğradığı kanıtlanmıştır. Dış tüy hücrelerindeki stereosilya demetleri mekanik strese daha dirençlidir, çünkü yapısal olarak daha sıkı paketlenmiştir ve doğrudan tektoriyal membran ile birleşmektedirler ve iç tüy hücrelerinin stereosilyalarındaki büyük yapısal farklılıklara rağmen, iç tüy hücreleri sağ kalmaya dış tüy hücrelerinden daha fazla yatkınlık gösterir(46).

Kan dolaşımının görevleri arasında oksijen dağıtımı, metabolik maddeler ve karbondioksitin taşınması vardır; ancak beyin gibi temel yapılardaki kan akımı hızı,

kan basıncı değişimi ile sabitlenir ve bu otoregölasyona benzer bir sistem de kokleada bulunmaktadır. Kokleadaki kan akımı hızı ve metabolik ürünler sabit değildir ve bu durum düzenleyici süreçte farklı zorluklara neden olmaktadır; kokleadaki farklı dokular olan stria vaskülaris ve spiral ligament, yüksek kapiller yoğunluğa, metabolik hıza ve hipoksiye karşı akut sensitiviteye sahiptir (7).

2.2.4. İç Kulak Histolojisi

Ductus koklearis; kokleadaki en önemli duysal reseptör hücrelerinin içinde bulundurarak, Reissner membranı, lateral duvar, baziller membran olarak üç bölüme ayrılır. Kokleanın radial kesiti Şekil 2.8’de gösterilmiştir (42).



Şekil 2.8. Kokleanın radial kesiti (https://www.researchgate.net/figure/Cross-section-of-the-cochlea-The-organ-of-Corti-is-located-on-the-basilar-membrane-in_fig2_319143500)

Koklea; içi sıvı ile dolu skala vestibuli, skala timpani ve skala media adı verilen üç adet kanala sahiptir (40). Skala media potasyumdan zengin ve sodyumdan fakirdir, buna karşın skala vestibuli ve skala timpanideki sıvı serebrospinal sıvı gibi ekstrasellüler sıvıya benzerdir, bu nedenle sodyumdan zengin ve potasyumdan fakirdir (40, 47).

Skala media kemik labirentin apikal sonlanmasında kokleanın apeksine doğru daralmaktadır. Helikotrema adı verilen açıklık, skala vestibuli ve skala timpani arasındaki iletişimi sağlar. İnsanlarda bu açıklığın alanı $0,05 \text{ mm}^2$ 'dir (40). Skala medianın duvarlarını bazel membran, Reissner membranı ve stria vaskularis oluşturur. Reissner membranı; skala vestibuli ile skala media arasında yer almakla birlikte, skala media ve skala timpani arasındaki bazal membrandan farklıdır. Reissner membranı, stapes kemikçığının oval pencereyi itmesi sonrası skala vestibuli içindeki perilenf sıvısında oluşturduğu dalgaları, skala media içindeki endolenf sıvısına iletebilecek özelliktedir (48).

Baziller membran, fibröz bir zar olup, skala mediayı skala timpaniden ayırır. Bu zar, kokleanın kemiksi merkezi olan modiolustan dış duvara doğru uzanır ve yaklaşık olarak 20.000-30.000 baziller lif içerir. Skala media kokleanın ortasına yerleşmiştir. Reissner's membranı ile skala vestibuliden ve baziller membran ile skala timpaniden ayrılır. Skala mediadaki sıvının iyonik bileşimi intrasellüler sıvıya benzerdir, membran konnektif dokudan meydana gelir ve skala medianın tabanını şekillendirir (47).

Kokleanın bazal uçtaki sertliği apeksten daha fazladır. Katılıktaki bu kademeli değişiklikten dolayı bazal membranın bazal parçasına transfer edilen enerji, kokleanın apeksine doğru ilerleyen dalga olarak yayılmaktadır. Bu ilerleyen dalga hareketi frekans ayrılması temeline dayanır, bu durum baziller membran boyunca yerleşmiş duyu hücreleri aktive etmeden önce sağlanır (40). Bazal membran bazalden apekse giderek daha ağırlaşır ve bir yapının kütlesi arttıkça rezonans frekansı azalır. Bazal membran bazalden apeks'e giderek daha geniş olmaktadır. Gerginlik, kütle ve genişlik özelliğinin değişken olması bazal membranı mükemmel bir frekans seçici yapmaktadır. İlerleyen dalga, bazal membranın değişken impedansı nedeniyle daima bazalden apekse yol alır (49).

Korti çubukları sert bir iskele sağlamada görev alırlar. Hücrelerinin apikal yüzeylerinde yerleşmiş olan hareketsiz silia olarak da adlandırılan stereosilialar tektorial membran ile temas halindedirler (39).

Baziller membran boyunca yerleşmiş korti organı, sesin frekans analizini yaparak, baziller membran hareketini nöral koda dönüştüren tüy hücrelerine sahiptir (47). Korti organı baziller membran boyunca yerleşmiş, sesi frekans analizini yaparak, baziller membran hareketini nöral koda dönüştüren tüy hücrelerine sahiptir (40). Dış tüy hücresi ve iç tüy hücresi adı verilen iki farklı türde tüy hücresine sahiptir. Kokleadaki yaklaşık 12.000-13.000 dış tüy hücresi baziller membran boyunca 3-5 sıra halinde ve silindirik yapıda yerleşim gösterir. İç tüy hücresi yaklaşık 3.500 adet ve tek sıra halinde yerleşmiştir. Tüy hücrelerinin tepelerinde stereosiliya demetleri bulunur. Her bir dış tüy hücresi üzerinde 50-150 stereosiliya W veya V şeklinde 3-4 sıra halinde yerleşmişlerdir. İç tüy hücreleri ise düzleşmiş U şeklinde yerleşmişlerdir (40, 50).

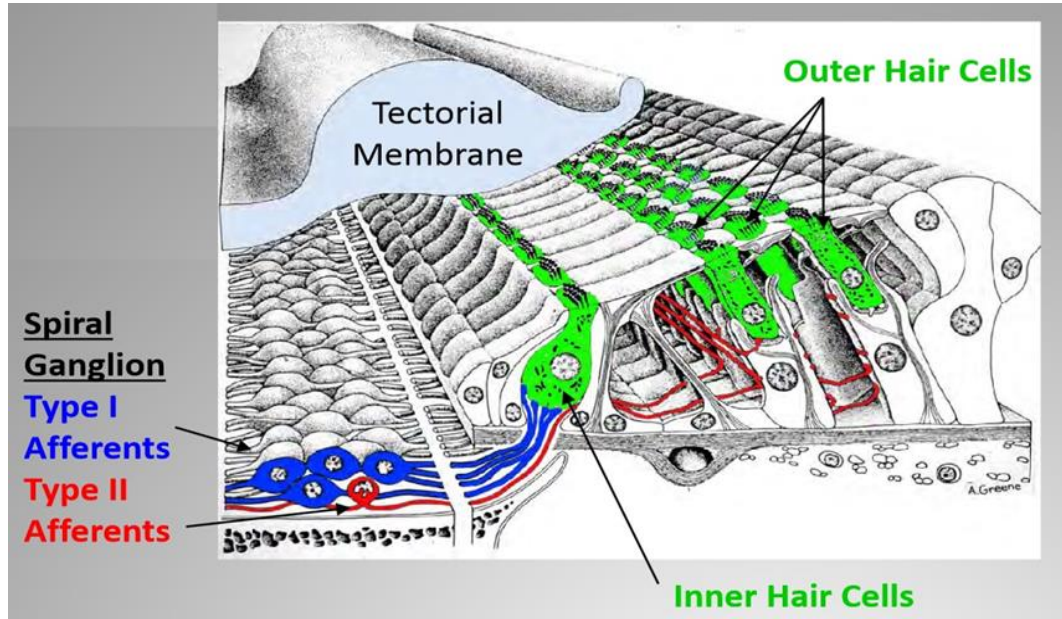
İç ve dış hücreleri nöral inervasyon ve yapısal yönden farklılık göstererek hem afferent hem de efferent sinir lifleri alırlar. Çapları yaklaşık olarak sadece 8 mikrometredir. Hücreler tabanlarından ya da yanlarından sinaps yaparak koklear sinir sonlarıyla bir bilgi ağı oluştururlar. Bu sinir sonlarının %90-95'i sesin algılanmasında önemli olan iç hücrelerinde sonlanır (51).

Tektoriyal membran, korti organının üzerini kaplayan zarı oluşturur. Bu zar çoğunlukla gerilim kuvveti sağladığı düşünülen kollojen liflerden oluşur. Tektoriyal membranın lateral kenarı korti organının lateral destek hücrelerine liflerle bağlıdır (50). Dış tüy hücrelerinin uçlarındaki stereosiliyalar tektorial membran içine gömülüdürler (40).

Kokleadaki Tüy Hücrelerinin İnnervasyonu

Kokleada bulunan tüy hücreleri korti organındaki sinir lifleri sinapsları sayesinde işitsel sinir sistemi ile bağlantı halindedir (50). Kokleayı inerve eden sinir lifleri üç çeşittir; afferent, efferent ve otonomik sinir lifleridir. İnsanlarda, yaklaşık olarak 30.000 afferent sinir lifi vardır ve bu lifler; işitsel sinir liflerinin %95'ini oluşturan ve geniş hücre gövdesine sahip olan Tip I miyelinli lifler ile Tip II olarak adlandırılan yaklaşık %5 oranında ve myelinsiz, küçük hücre gövdesine sahip olan liflerden oluşur (40).

Tüy hücreleri sinapslar yoluyla işitsel sinir lifleriyle bağlantı sağlar. Bu bağlantılar iç ve dış tüy hücreleri için farklıdır (Şekil 2.9). Her bir iç tüy hücresinde birçok Tip I sinir lifi sonlanır, Tip II işitsel sinir lifi ise çok sayıdaki dış tüy hücresi ile bağlantıdadır. Her bir iç tüy hücresinin yaklaşık 20 sinir lifi aldığı tahmin edilmektedir (52).



Şekil 2.9. Kokleada yer alan tüy hücreleri (<https://hyperacusisresearch.org/2016-aro-symposium-pain-hyperacusis>).

Tüy hücreleri gelen bilgiyi iletecek şekilde programlanmıştır. Baziller membran skala vestibuliye doğru yer değiştirdiğinde tüy hücreleri aktive olurken, skala timpaniye doğru yer değiştirdiğinde tüy hücrelerindeki elektriksel aktivite inhibe olur. Tüy hücrelerinin bu şekildeki stimülasyonları sonucu elektriksel potansiyeller ortaya çıkar (40).

Koklea, gelen akustik sinyalin spektral ve temporal akustik analizlerinin işlenmesinden sorumludur. Gelen sinyalin frekans analizleri, amplitüdlerinin belirlenmesi ve sinyalin temel temporal yönlerinin tanımlanması için özel olarak programlanmıştır. Tüm bu işlemler kokleaya gelen akustik sinyalin işitsel işlemlenmesinin ilk basamağını oluşturur, işitsel yol boyunca en son olarak kortekste hızlıca sinyal işlemlenmesinin gerçekleşir (53).

Afferent İşitsel Yollar

Dorsal koklear nukleustaki afferent fibriller, ponsun alt bölümünde, *trapezoid body* içinde karşı tarafa geçerler. Bu fibrillerden bazıları karşı taraftaki, bir kısmı da aynı taraftaki superior olivary komplekste sonlanır. Trapezoid body içinde ilerleyen bazı fibriller ise *lateral lemniscus* içinde seyrederek *inferior colliculus*'a ulaşır. Ventral koklear nukleus kökenliler, ipsi ve kontralateral superior olivary komplekste sonlanır (54).

Superior olivary kompleks, alt pons bölümünde yer alır ve *trapezoid body*'ye yakındır. Her iki taraf superior olivary kompleksteki (sağ/sol) nöronlar, iki kulaktan etkilenmelerinden dolayı sesin lokalize edilmesi işlevini yerine getirdikleri düşünülmektedir. *Medial Superior Olivary*'deki (MSO) nöronlar, iki kulak arasındaki sesin lokalizasyonunu ve zaman farkını belirler, *Lateral Superior Olivary (LSO)* nöronları da sesin tonundaki farkı ayırarak sesin yönünü belirlemeye çalışır (40, 55). Ses her iki kulağa en iyi düşük frekanslarda ulaşma sürelerindeki fark ortaya çıkarken, yüksek frekanslı seslerde ise sesin şiddetindeki en iyi fark algılanır. Bir diğer deyişle, MSO düşük frekanslı girdilere yanıt veren nöronlara sahipken, LSO yüksek frekanslı girdilere yanıt veren nöronlara sahiptir (55).

Koklear nukleustan sonraki koklear sinir fibrillerinin büyük kısmı orta hattı çaprazlayarak (% 60), diğerleri ise aynı tarafta (% 40) ilerleyerek, orta beyindeki *lateral lemniscus* bölgesinden sonra *inferior colliculus*'a ulaşır ve çoğu burada son bulur. *Inferior colliculus*'taki nöronlar aksonları thalamustaki *medial geniculate body*'ye uzanır. *Medial geniculate body*'den çıkan afferent fibriller, *superior temporal gyrus*'taki işitsel kortekste sonlanırlar (39, 54, 55).

Efferent İşitsel Yollar

Efferent işitsel yollar, korteksten kokleaya uzanan nöronlar zinciridir. Üst efferent yollar işitsel korteksten başlar, *medial geniculate body* ve *inferior colliculus*, buradan da *superior olivary* kompleksteki nukleuslara ulaşır. Korteks'in elektriksel uyarımı, alt işitsel sistemlerde eksitasyon ya da inhibisyona yol açar. 1946 yılında

Rasmussen'in olivokoklear sistemi tanımlaması ile kokleanın efferent innervasyonu keşfedilmiştir (56). Daha sonraları yapılan anatomi çalışmaları olivokoklear sistemin *Medial Olivary Kompleks* ve *Lateral Olivary Kompleks* olmak üzere iki bölümden oluştuğunu ortaya koymuştur (57, 58). *Superior olivary* kompleksten başlayarak dış tüylü hücrelerle bağlantı kuran liflere "*olivokoklear bundle*" adı verilir ve *Rasmussen demeti* olarak da isimlendirilir.

Başlangıcı *superior olivary* kompleks olan ve kokleaya uzanan olivokoklear sistem iki alt mekanizmadan oluşur (52, 57, 58). *Superior olivary* kompleksten başlayıp ipsilateral yoldan kokleaya ulaşan ve burda iç tüylü hücrelerin afferent dendritleri ile sinaps yapan lateral olivokoklear nöronlar ince ve miyelinsiz olup, kontralateral superior olivary kompleksin medial nukleusundan başlayan ve dördüncü ventrikülün tabanından vestibüler sinire katılarak karşı korti organındaki dış tüylü hücreleriyle sinaps yapan medial olivokoklear sistem lifleri ise daha kalın ve myelinli nöronlardan oluşmaktadır(52, 57, 58). *Habenula perforata*'da afferent ve efferent lifler korti organı ve myelin kılıflarından ayrılırlar (57).

Dış tüy hücre sayısının iç tüy hücrelerin üç-dört katı olmasına rağmen koklear sinir liflerinin %90-95'i iç tüy hücreleri tarafından uyarılır. Dış tüy hücreleri, iç tüy hücrelerin aksine düşük şiddetteki sese karşı duyarlıdır. Basiler membran yanıtını keskinleştirerek düşük şiddetteki seslerin şiddetinin artırılmasında mekanik bir güçlendirici rolü oynarlar. DTH bir şekilde İTH'in farklı ses tonlarına duyarlılığını denetlemektedir (40, 55, 59). Medial Olivokoklear (MOK) efferent lifler, DTH'in bazalinde sonlanmakta ve bu liflerin uyarılması DTH'nin boylarını kısaltmakta ve sertlik derecelerini değiştirmektedir (55). Koklear amplifikatör sistemi, dış tüy hücrelerin elektrik sinyallerine tepki olarak kısılma ve uzama yeteneklerine dayandırılmaktadır. Bu özelliğe somatik elektromotilite adı verilmektedir. Dış tüy hücrelerinde *prestin* adı verilen bir protein tanımlanmıştır ve bu proteinin dış tüy hücrelerinin motor proteini ve tüy hücrelerinin elektromotilitesinin güç kaynağı olduğu düşünülmektedir (60). Dış tüy hücrelerdeki hasar sonucunda iç tüy hücreleri sağlam kalsa bile büyük miktarda işitme kaybı olur. Dış tüy hücre işlevinin total kaybı, yaklaşık 35-45 dB'lik işitme kaybına yol açmaktadır. MOK lifleri işitmede negatif geri bildirim yaparak işlev gösterir (57). Bunun önemi:

- İşitme sistemini akustik travmadan korur.
- İletim için basilar membranın optimum statik pozisyonunu sağlar koklear amplifikasyon kazancını düzenleyerek frekans seçiciliğini güçlendirir (25).
- Gürültülü ortamda konuşma seçiciliği sağlayarak "antimasking" etkisi vardır. MOK sistem sayesinde dış tüy hücrelerinde oluşan mikromekanik değişiklikler sayesinde gürültüde sinyal seçiciliği sağlar ve koklear sinyal-gürültü oranını artırır.
- Seçici dikkatte görev alarak belirli bir sese dikkatle dinlenilmesini sağlar. Efferent sistem anne karnında 30-35 hafta sonrası matürasyonu gerçekleşir (61).

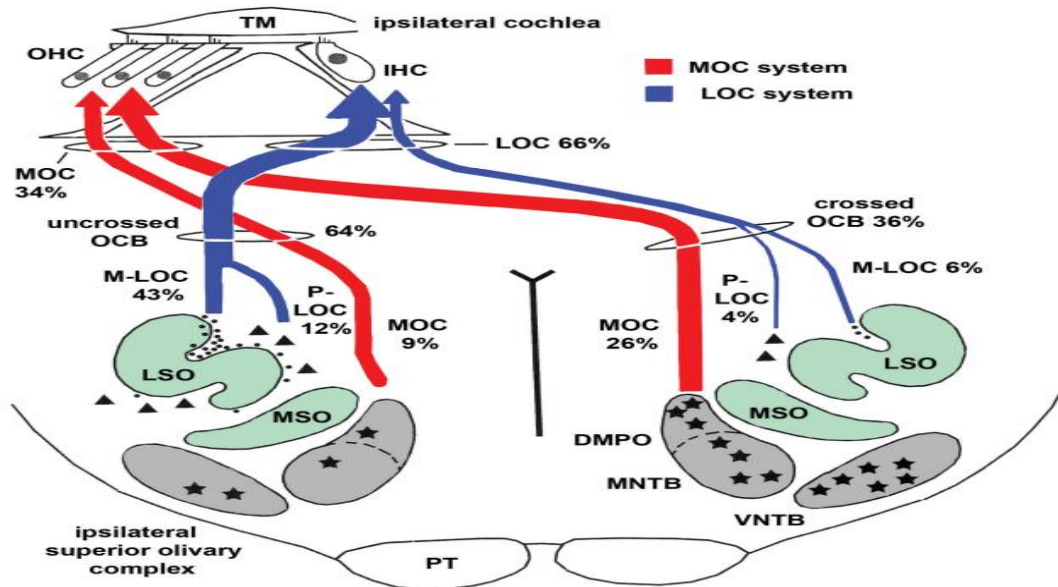
Bu sistemler sayesinde koklear frekans seçiciliği gelişimine yaşamın ilk yıllarında katkıda bulunur. MOK sistem seçici akustik amplifikasyon sayesinde işitsel sistemin frekans seçiciliği ve duyarlılığından sorumludur. Olivary nukleustaki farklı noktaların direkt uyarılması Korti organında özel alanların inhibisyonuna yol açar. Böylece seslere hassasiyette 15-20 dB azalma ortaya çıkar, belli sesleri baskılayarak belirli bir sese dikkat edilmesi sağlanır. Örneğin kalabalık bir orkestrayı dinlerken bu sistem sayesinde bir kişi tek bir enstrümanın sesine seçici biçimde odaklanabilir (52, 57).

Olivokoklear liflerin elektriksel uyarımı, otoakustik emisyon (OAE) amplitüdlerinde azalmaya neden olur. Olivokoklear efferent sistem uyarımı basilar membranın frekansa duyarlı hareketini azaltır(57, 62). Tüm bunların sonucunda MOK aktivasyonunun sonrasında, dış tüy hücrelerinin iletim potansiyelini azalttığı ve böylece koklear amplifikasyonu ve basilar membranda oluşan vibrasyonun baskıladığı düşündürmektedir (57, 63).

2.2.5. Kokleadaki Olivokoklear İlişkiler

Ses kokleaya girerek baziler membran hareketini oluşturur ve koklea boyunca yerleşmiş olan dış tüy hücreleri ile mevcut dalga hareketi amplifiye olur. Baziler membran hareketi sonrası oluşan enerjinin bir kısmı geri yansıtılarak dış kulaktan OAE olarak ölçülmektedir. Dış tüy hücrelerinin hareketlerini düzenleyen MOK efferentleri

koklear amplifikasyonu kontrol eder böylece baziller membran hareketlerini etkileyerek OAE'da da değişiklikler oluşturur. İç tüy hücreleri koklear hareket başlatarak bilgiyi beyine ulaştıran işitsel sinir liflerini uyarır. Koklear nukleusun internöronları ve olivokoklear akustik refleksi oluşturan MOK ve LOK efferentlerini uyarır (57). Koklear olivary refleksi Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Koklear Olivary refleksi (64)

2.2.6. Olivokoklear Nörotransmitterler

Dış tüy hücrelerindeki MOK nöronlarının nörotransmitteri asetil kolin (Ach)'dir. MOK lif terminalinde depolarizasyon sonrası aksiyon potansiyeli sonrası salgılar. Sinaptik aralığa yayılan Ach reseptör proteinlerine bağlanır. Dış tüy hücrelerindeki kanallar açılarak Ca^{++} içeri girer ve burada K^{+} dışarı çıkarak dış tüy hücrelerinde hiperpolarizasyon meydana gelir. Bu hiperpolarizasyon ile "hızlı MOK etkisi" olarak bilinen faz gerçekleşmiş olur. İkinci bir Ach etkisi uzun bir zaman diliminde görülür. Eğer Ach etkinliği saniyede onlarca kez devam ederse DTH'nin gerginliği azalır. Gerginliği zayıflayan DTH'nin hem iskeletinde, hem de prestin

molekülünde değişiklikler olur. Prestin molekülü, dış tüy hücrelerine gelen voltaj değiştiğinde, hücrede uzama ve kısalma yaparak dış tüylü hücrelerinin somatik hareketlerini düzenler (60). Bu DTH gerginliğindeki azalmadan muhtemelen yavaş MOK etkisi sorumludur (57).

2.2.7. Olivokoklear Fizyoloji

MOK lifleri LOK liflerine kıyasla daha kalın ve miyelinli olduğundan MOK liflerini akustik uyarıyla uyarmak ve kayıt yapmak mümkün olmuştur LOK fizyolojisi hakkında fazla araştırma yapılamadığından çok az bilgi mevcuttur.

- Sessiz bir arka planda hızlı MOK etkileri: MOK efferentlerinin temel etkisi, koklear amplifikasyon kazancını azaltarak koklear yanıtı inhibe etmektir. Normal insan kokleasının baziler membran hareketi, karakteristik frekansta koklear amplifikasyon kazancının en iyi olduğunu ve bu frekansın yarım oktav altında ve üstünde yaklaşık olarak sıfıra düştüğünü göstermiştir. Ses dalgalarının uç bölgesinde, MOK ile indüklenen koklear amplifikasyon kazanç düşüşü, ses seviye fonksiyonlarında yukarı doğru bir kaymaya götürür. Bu nedenle düşürülen kazancı kompanse etmek için daha çok ses gerekir. Benzer olarak MOK ile indüklenen seviye kaymaları, baziler membran hareketinde de görülür. Bazal turn baziler membran hareketlerinin, MOK'la indüklenen en geniş seviye kaymaları düşük seviyelerdeki seslerde olmaktadır (57).
- Gürültülü bir arka planda hızlı MOK etkileri: sessiz bir arka planda MOK aktivasyonu işitsel sinir cevaplarını baskılayarak, gürültülü ortamlarda MOK aktivitesi ile işitsel sinirin akustik cevabı artırabilir (65).

Devam eden gürültülerde ise karşı işitsel sinir lifleri, sürekli uyarım sonrası iç tüy hücrelerindeki nörotransmitter deposunu bitirir ve böylece yüksek şiddetteki uyarana cevap zorlaşır. MOK stimülasyonu ile arka plan gürültüsüne verilen cevap azalırken sessiz bir ortamda ise tone burst uyarı yanıtını baskılayarak, kısa süreli seslere cevabı artırır. MOK efferentlerinin temel fonksiyonu arka plan gürültüsü varlığında kısa süreli seslerin işitilebilirliğidir (57).

İşitmede Olivokoklear Efferentlerin Rolü

MOK efferent sisteminin primer görevleri arasında maskeleymeyi azalttığı, kokleayı akustik travmadan koruduğu ve gürültüde seçici dikkati artırdığı öne sürülmektedir(57).Olivokoklear lifleri kesilen kedilerde yapılan hayvan çalışmalarında gürültülü ortamlarda kısa süreli seslerin ayırılmasında azalma gerçekleşerek MOK fonksiyonunun bozulduğu hipotezi desteklenmektedir(66). İnsanda farklı olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur(33). Hayvan çalışmaları yüksek sese bağlı akustik hasarlara karşı MOK efferentlerinin koruyuculuğunu da göstermiştir. Bu koruyuculukta yavaş MOK etkileri, hızlı MOK etkilerine göre daha önemlidir (67). İnsanlarda MOK efferentlerinin rolünü araştırmada başka bir yaklaşım; performans ve MOK aktivasyonu arasındaki korelasyona bakmak ve sağlam kulağın karşısındaki kulağa gürültü vererek MOK aktivasyonunun artırmaktır Gürültüde sinyali tespit edenlerin güçlü MOK refleksine sahip oldukları anlaşılmış ve gürültüde sesi algılamada MOK efferentlerinin rolü olduğu hipotezini desteklemiştir (57). Desenden uyarıların MOK nöronlarına beyindeki üst merkezlerden geldiğini ve bu şekilde kontrol edildiğini gösteren anatomik çalışmalar da mevcuttur (57, 68).

2.3. Otoakustik Emisyonlar (OAE)

Kokleanın bilinen fonksiyonu ses algılama yanında , akustik enerji ürettiğinin çalışmalarla ortaya konması en önemli buluşlardandır. Otoakustik emisyon (OAE) 1948 yılında ilk kez Gold tarafından ortaya çıkarılmışsa da, asıl keşfi 1978 yılında David Kemp tarafından yapılmıştır (69).

İlk başlarda OAE'ların keşfinde orta kulakta oluşan artefaktlar olduğu düşünülmüştür ancak kokleadan kaynaklı enerji olduğu ispatlanmıştır(70, 71). OAE'lar kokleanın içindeki enerji aktivitesinin ölçümüdür. OAE'lar dış kulak yolundan gelen ses enerjisini, kulak zarında oluşturduğu hareketle, orta kulaktaki kemikçik zinciri ,oval pencere ve stapes yapılarının normal fizyolojik hareketini gerektirir ve periferik işitme sisteminin normal fonksiyon gördüğünü doğrulamakta klinik olarak katkı sağlar. OAE'ların varlığı sağlıklı işlev gören iç kulaktaki baziller membran, korti organı ve stria vaskularisin hareketiyle endolenf ve dış tüy

hücrelerinin (DTH) anatomik ve fizyolojik olarak fonksiyonlarını doğrular ve tüm bu sistemler kötüleştğinde baskılanır. OAE'ların varlığı, sağlam olan orta kulak ve koklear sistemde yer alan DTH ve daha fazlasını da içeren yapıların fonksiyonel bütünlüğüne kanıt olarak görülebilmektedir (72). DTH, kokleadaki ilerleyen dalga hareketiyle birlikte gelen sinyalin düzeyine bağlı olarak amplifikasyon görevi görür, ayrıca kokleanın frekans seçiciliğinde aktif rol oynar. (72, 73). OAE'lar frekansa spesifik yükek derecede bilgi verirler ancak belli frekanstaki OAE cevabı, diğer frekanslardaki koklear fonksiyon konusunda bilgi verememektedir(73). OAE'lar saf ses işitme eşik ölçümü yerine geçmemekle birlikte , koklear küçük değişiklikleri tespit etmemizde klinik yol göstericidir(74).

2.3.1. Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyonlar

Uyandırılmış oto akustik emisyonlar uyarılmanın bir sonucu olarak kulaktan gönderilen seslerdir. Temel olarak otoakustik emisyonların üç farklı türü vardır (75).

a)Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar (SFOAE)

Kemp ve Churn 1980 yılında yaptıkları çalışmayla kokleaya sürekli akustik stimülasyon ile düşük seviyede sabit tonlarla ile verilen , uyaran frekansından elde edilen nonlineer cevaplar olarak tanımlamışlardır(76). SFOAE, faydalı bilgiler sağlayabilir, fakat teknoloji konusunda yaşanan karmaşıklıklar ve yorumlamalar, zaman içinde bu bağlamda geçerli klinik bir araç olmasını engellemiştir.

b)Transient Evoked Otoakustik Emission (TEOAE)

TEOAE çok kısa uyarıcılara cevap olarak klik şeklinde üretilmiştir. TEOAE aynı zamanda klik-uyarılmış oto akustik emisyon, Kemp eko veya koklear eko olarak da bilinir (75). Akustik uyarının frekans içeriği ve süresi arasında ters bir ilişki vardır; en kısa uyarın, frekans aralığı en geniş uyarandır (77).

Normal işitmesi olan yetişkinlerde 500-4500 Hz bölgesi içinde bulunan TEOAE, farklı frekanslarda farklı seviyelerdedir ve genellikle 1-2 kHz civarında en büyük olarak gözlenmektedir. Kulakla ilgili bir patoloji yokluğunda elde edilen

TEOAE'de kişilerarası farklar bulunmaktadır. Yetişkinlere oranla bebekler ve çocuklardan elde edilen TEOAE amplitüd seviyeleri daha büyüktür (77, 78).

c)Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE)

Sağlıklı bir koklea doğrusal olmayan bir sistem gibi davranır. Kokleanın doğrusal olmayan davranışının bir görünümü de ‘‘distorsiyon’’dur, giren uyaranda mevcut olanın dışındaki frekanslarda enerji çıktısıdır (55). DPOAE’ler, bazen de akustik distorsiyon ürünler olarak adlandırılırlar ve bu doğrusal olmayan davranışın bir sonucudur. Bazal membranın titreşiminden sorumlu koklear mikromekanikler tarafından oluşturulur. F1 ve f2 olarak adlandırılan iki saf ses uyararı verildiğinde kokleadan kaynaklanan tonal sinyaller ortaya çıkar. Bu emisyonlarda en belirgin ve maksimum cevap $2f_1-f_2$ frekansında ortaya çıkmaktadır (79, 80). Bu tür distorsiyon ürünleri, işitme sisteminde birçok seviyede meydana gelir ve davranışsal olarak teşhis edilebilir (Pickles, 1988). DPOAE, orta kulak yoluyla ters aktarıma maruz kalan bozuk ürünlerin sonucudur ve kulak kanalında ölçülebilen akustik enerjiye çevrilir (75).

DPOAE periferik işitme sistemiyle ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir (76). Araştırmalar 1000 Hz üzerindeki frekanslarda saf ses odyogramla DPOAE arasında frekansa spesifik bir korelasyon olduğunu göstermekle birlikte, işitme eşiklerini tam olarak yansıtmaz (81).

2.3.2. Otoakustik Emisyon ve Kontralateral Supresyon (KLS)

Supresyon, efferent işitsel sistem yoluyla oluşan normal işitmeye sahip bir kulağa ipsilateral veya kontralateral yoldan akustik uyararı verilerek kaydedilen emisyon amplitütlerindeki azalması olarak tanımlanır. Supresyonun yanıtının alınamaması efferent sistemin anormal fonksiyon varlığını gösteren patolojik bir durumdur. Kontralateral verilen gürültü uyararı ile dış tüy hücre fonksiyonunun inhibisyonu sağlanarak efferent sistemin bir sonucu olarak otoakustik emisyon

amplitütlerinde azalma meydana gelmektedir(82, 83).Otoakustik emisyonların supresyonu aynı zamanda frekans seçiciliği çalışmasında da kullanılmaktadır. Supresyon çalışmaları spontan, transient, distortion product ve uyarıcı frekans otoakustik emisyon ile gerçekleştirilmektedir (76, 84).

OAE'nin supresyonunda verilen kontralateral sinyal seviyesi, test edilen kulağa geçecek ve stapelial refleks arkını çalıştıracak şiddet seviyesinin altında olmalıdır (77).

Yapılan çalışmalarla geniş bantlı fon gürültüsünde koklear efferent sistemin sinyal gürültü oranını düzeltme işlevinin olduğu görüşünü desteklemektedir (77) Medial olivokoklear demetin uyarılmasının sonucu olarak koklea tarafından üretilen OAE amplitüdü düşmektedir. Kontralateral geniş bant gürültü verilerek ipsilateral olarak kayıt edilen OAE'larda, klik uyararı ile 2f1-f2 distorsiyon ürünü OAE'lerde küçük azalmalar meydana geldiği bilinmektedir. Böylece koklear efferent sistemin DTH mekaniği değişimine katıldığı görüşünü desteklemektedir (85). DTH'lerin efferent innervasyonu ile aktif transdüksiyon sürecinin oluştuğu bilinmektedir. Ayrıca diğer deneysel çalışmalar da olivokoklear sistemin bu özelliği sayesinde kokleanın akustik travmaya karşı korumaya yardımcı olduğu görüşündedir (76, 79).

2.4. Timpanometri ve Akustik Refleks

Timpanometri; orta kulak basıncı, östaki tüp fonksiyonu, timpanik zarın bütünlük, hareketlilik ve kemikçik zincir devamlılığı gibi orta kulaktaki basınç değişiklikleri ve akustik geçirgenlik hakkında bilgi verir. Akustik refleks eşik testi; stapes kasının kasıldığı en düşük ses şiddetini verir, ayrıca timpanik zar değişikliklerini ve koklear retrokoklear lezyonların ayırımında klinik öneme sahiptir. İpsi veya kontralateral kulaktan verilen akustik uyararı her iki kulaktaki stapes kasında kasılma gerçekleştirir Normal bireylerde akustik refleks eşiği, 70-100 dB nHL ses şiddeti aralığında ortaya çıkar. Akustik refleksin nöral çekirdek ağı alt beyin sapı bölgesinde bulunur. İpsilateral akustik refleks arkı VIII. sinir, ventral koklear nükleus, medial superior olivary kompleks, VII. Sinir, kontralateral akustik refleks arkı ise VIII.sinir, ventral koklear nükleus, medial superior olivary kompleks, VII. kranial sinirin

kontralateral motor çekirdeği ve kontralateral stapes kasını takip eder(86).

2.5. İşitsel Beyin Sapı Cevabı (İBC)

İşitsel Beyinsapı Cevabı, kısa süreli verilen akustik uyarılar sonrasındaki işitme sinirinin oluşturduğu ilk 10 ms'de meydana gelen uzak saha potansiyellerindedir. Nöral aktivite, işitme siniri, işitme çekirdekleri ve afferent sinir yolları ile İBC'nin farklı bileşenleri oluşmaktadır. En yaygın İBC dalgalarının sınıflandırması, Jewett ve Williston'un Roma rakamlarıyla yaptığı sınıflandırmadır. İBC'nin dalga şekli ve amplitüdü; kayıt parametrelerine, kaydedilmiş potansiyellerde kullanılan filtrelere, yaş ve kafa boyutu gibi kişisel özelliklere göre değişebilmektedir. Klinikte oldukça yaygın olarak kullanılma sebepleri arasında uyku ve sedasyondan etkilenmemesi ve noninvaziv olması gösterilebilir (87).

Çalışmamızda; GA-1 bağlı mevcut enzim eksikliğinin, hücre bazında yapmış olduğu hasara bağlı, kokleadaki ve diğer işitme sistemlerindeki olası etkileri değerlendirilmektedir. İşitme kaybının erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması, kişilerin yaşam kalitesi için önemli bir unsurdur. Park ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı bir çalışmaya göre (88), GA-1 hastalarında işitme kaybı olabileceği rapor edilmiştir, ancak günümüz literatüründe bu hasta grubu ve işitme sistemi ilişkisi konusunda yapılan çalışmaların yeterli olmadığı görülmüştür. Çalışmamız ile GA-1'li hastaların işitme fonksiyonları değerlendirilerek; GA-1'in işitme sistemi üzerinde etkisinin incelenmesi ve erken müdahale kapsamının belirlenebilmesi amaçlanmıştır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Anabilimdalı'na bağlı olarak gerçekleştirilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun GO 17/16-18 nolu kararı ile 31.01.2017 tarihinde onaylanmıştır. Etik kurul izni EK-1'de verilmiştir.

3.1. Bireylerin Seçim Kriterleri

Hacettepe Üniversitesi Metabolizma Kliniği tarafından takip edilen, Glutarik Asidüri Tip I tanısı almış, kronolojik yaşları 6 ile 27 yaş arasında olan 17 birey çalışma grubu ve 20 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışmanın içeriği ve amacı açıklanmış, yazılı izinleri alınmıştır. Bireylere ait yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 3-1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Tüm bireylerin gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu		
	Sayı (n)	Ort±SS Yaş (yıl)	Min- Maks	Sayı (n)	Ort ± SS Yaş (yıl)	Min- Maks
Kadın	10	16,1± 9,8	6-27	12	21,42±2,7	19-23
Erkek	7	15,8±8,7	7-27	8	22,85±1,8	20-23
Toplam	17	15,1±9,2		20	22,17±2,1	

Çalışma Grubu Seçim Kriterleri

1. Glutarik Asidüri Tip 1 tanısı almış olması
2. Normal otoskopik muayene
3. Bilinen bir nedene bağlı işitme kaybının olmaması
4. Poliklinik kontrolünde düzenli takipte olması
5. Uygulanan diyet ve ilaç tedavilerine uyması

Kontrol Grubu Seçim Kriterleri

1. Normal otoskopik muayene
2. İşitmenin normal sınırlarda olması(her kulak için 20 dB ve altı olması) (58)
3. Kulak cerrahisi ya da sekel bırakan orta kulak enfeksiyonu geçirmemiş olması
4. Timpanometri ile orta kulak patolojisi saptanmamış olması
5. Bilinen bir nedene bağlı işitme kaybının olmaması
6. Kronik hastalığa sahip olmaması (Diabetis Mellitus, Hiper Tansiyon, Kalp hastalıkları vs)

3.2. Yöntem

Gruplardaki hastaların tümü için, KBB muayeneleri sonrasında odyolojik değerlendirmeye başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Odyoloji Ünitesi'nde çocuk hastaların bilgi ve değerlendirme formları doldurulmuştur. Formun doldurulmasında ebeveyn ya da hastanın beraberinde bulunan yetişkinin verdiği bilgiler esas alınmıştır. “Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu” Ek 2’de verilmiştir.

Odyolojik değerlendirmede öncelikle tüm katılımcıların 250-8000 Hz arasındaki saf ses işitme eşikleri belirlenmiş ve İmmittansmetrik incelemeleri yapılmıştır. Daha sonra otoakustik emisyon ölçümleri ve İşitsel Beyinsapı Cevapları (IBC) yapılmıştır.

3.2.1. Odyolojik Değerlendirme

Odyolojik değerlendirmede tüm katılımcıların 250-8000 Hz arasındaki saf ses işitme eşikleri belirlenmiştir. İmmitansmetre ile timpanometrik inceleme ve akustik refleks eşiklerine bakılmıştır. Daha sonra DPOAE ölçümleri, Supresyon ve Diagnostik İBC testleri yapılmıştır.

a)Saf Ses Eşik Ölçümü

IAC (intelligent acoustic control) sessiz kabinde Grason Staedler (GSI-61) cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Hava yolu eşik ölçümü için 250-8.000 Hz aralığında TDH-39P kulaklık kullanılmıştır. Kemik yolu eşik ölçümleri 500-4000 Hz aralığında, temporal kemiğin mastoid prosesinin üzerine Radioear B-71 vibratör yerleştirilerek yapılmıştır. Her iki kulakta, 250-8000 Hz aralığında, hava yolu işitme eşikleri 20 dB nHL'den daha düşük olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

b)İmmitansmetrik ölçüm ve Akustik Refleksler

Interacoustic AZ26 klinik impedansmetre kullanılarak 500, 1000, 2000 ve 4000Hz frekanslarda kontralateral, 500, 1000, 2000Hz frekanslarda ipsilateral refleksler ve timpanometrik değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirmeler 226 Hz *probe* tonda gerçekleştirilmiştir. Her iki kulak işitme taramasından geçen, tip A timpanogram ve belirtilen frekanslarda ipsilateral, kontralateral refleksleri elde edilen bireyler çalışmaya alınmıştır.

3.2.3 Otoakusik Emisyon Ölçümü

a) DPOAE Ölçümü

DPOAE ölçümü *Otometrics Capella Distortion Product Otoacoustic Emission* cihazı ile gerçekleştirilmiştir. DPOAE ölçümleri (2f1-f2 distorsiyon ürünü bileşeni), *General Diagnostic* modunda IAC sessiz kabinlerde yapılmıştır. Dış tüy hücrenin

fonksiyonel durumunu test etmek için DPOAE düşük gürültü mikrofon sistemi ile kaydedilmiştir. DPOAE'ler dış kulak kanalına yerleştirilen mikrofon ile $2f_1$ - f_2 frekansında ölçülmüş ve f_1 ve f_2 'nin geometrik ortalamalarında 1020, 1500, 2040, 3000, 4080, 6000 ve 8000 frekanslarında kaydedilmiştir. DPOAE amplitüdlerinin sinyal-gürültü eşiğinin 4 dB üstünde elde edilen değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Ölçümde f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1.2 olarak referans kabul edilmiştir. Uyarın şiddeti f_1 frekansı için L1, f_2 frekansı için L2 olarak alınmış ve $L_1-L_2 = 10$ dB SPL ($L_1=65$, $L_2=55$) düzeyinde ayarlanan ölçümler yapılmıştır.

b) Kontralateral Supresyon (KLS)

DPOAE test uyarını ve parametereleri kullanılarak kontralateral supresyon ölçümü gerçekleştirilmiştir. Ölçüm ipsilateral kulaktan 65/55 dB şiddetinde, lineer klik DPOAE uyarını verilirken, kontralateral kulaktan ise lineer modda, 50 dB şiddetinde beyaz gürültünün verilmesiyle yapılmıştır. Supresyon testi DPOAE ölçümü ile kontralateral kulaktan beyaz gürültü verilmesiyle değerlendirilmiştir (89). Gürültü ile eş zamanlı olarak belirlenen DPOAE amplitüdüleri, daha önce belirlenen DPOAE amplitüdlerinden çıkarılarak KLS farkları hesaplanmıştır. KLS farkları en az pozitif 1 dB olan frekanslar 'supresyon var' negatif olanlar 'supresyon yok' şeklinde belirtilmiştir.

3.2.4. Diagnostik İBC Testinin Yapılışı ve Değerlendirilmesi

Tüm kayıtlar Faraday kafesli test odasında *Vivasonic IntegrityTM V500* İBC cihazı ile yapılmıştır. Bireyler rahat bir sedyede yatma pozisyonunda iken yapılmış, kayıt esnasında göz hareketine bağlı artefaktları önlemek amacı ile bireylerden gözlerini kapatmaları veya uyumaları istenmiştir. Bu ölçüm yaklaşık olarak bir bireyde 45 dakikada tamamlanmıştır. Elde ettiğimiz verilerden I. Dalga, III. Dalga ve V. dalganın latans süreleri ve dalgalar arası latansları değerlendirilmiştir.

Diagnostik İBC, 100 μ sn'lik durasyona sahip filtrelenmemiş klik kare dalga uyararı, ER 3A insert kulaklıklar kullanılarak her iki kulağa ayrı ayrı uygulanmıştır. Kontralateral kulağa herhangi bir maskeleme yapılmamıştır. Uyararın saniyedeki tekrarlanma hızı (rate) 37.7/sn olarak seçilmiş, *rarefaction* polarite kullanılmıştır. Test uyararı; 30 dB nHL, 50 dB nHL, 70 dB nHL ve 90 dB nHL'lik şiddetlerde verilmiştir. Bir kulaktaki ölçüm bittikten sonra diğer kulağa geçilmiştir. Elektrot yerleşiminde aktif elektrod saç çizgisinin hemen altına olacak şekilde alın, pasif elektrot uyararın verildiği kulak tarafındaki mastoid çıkıntı üzerine ve toprak elektrot karşı taraftaki mastoid çıkıntı üzerine yerleştirilmiştir.

Test elektrotları yerleştirilmeden önce iletken jel ile cilt temizlenmiştir. İmpedans değerleri 3 kohm'dan küçük olduğunda teste başlanılmış. Akustik uyarı ER-3A kulaklıkla bağlantılı silikon tüp aracılığıyla ipsilateral 1500 sweep olarak verilmiştir. Alçak frekans *cut-off* frekansı 30 Hz'te yüksek frekans *cut-off* frekansı da 3000 Hz'te olacak şekilde filtrelenen ve 105 kez amplifiye edilen uyarılmış cevapların değerlendirilmesinde 15 msn'lik analiz zamanı kullanılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler *IBM SPSS 20.0* programına aktarılarak analizler %95 güven düzeyinde tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ort \pm ss, medyan) kullanılmıştır. Veri setlerinin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği *Kolmogrov-Smirnov* ve *Shapiro Wilks* testi ile incelenmiş verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği görülmüş ve karşılaştırmalarda parametrik testlerden faydalanılmıştır. Kontrol ve hasta grubu karşılaştırmalarında ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı *bağımsız gruplarda t testi*, DPOAE ve KLS ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı ise *bağımlı gruplarda t testi* ile incelenmiştir. $P < 0.05$ olduğunda fark anlamlı ve önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Glutarik Asidüri Tip I tanısı alan 17 birey ile herhangi bir işitme ya da denge problemi olmayan 20 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin odyolojik testleri yapılmış, glutarik asidüri tip I hastaları ile çalışmaya katılan sağlıklı bireyler arasında farklılık bulunup bulunmadığı incelenerek elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

4.1. Bireylere Ait Demografik Bulgular

Tablo 4.1 Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik özellikler

	Çalışma (N=17)		Kontrol (N=20)	
	N	%	N	%
Cinsiyet				
Kadın	10	58,8	12	60
Erkek	7	42,1	8	40
	Ort±SS		Ort±SS	
Yaş	15,1±9,2		22,17±2,1	
Kadın	16,1± 9,8		21,42±2,7	
Erkek	15,8±8,7		22,85±1,8	

Tablo 4.1’de ki demografik özellikler incelendiğinde, çalışma grubundaki 10 kişinin (%58,8) kadın, 7’sinin (%42,1) erkek; kontrol grubunda ise 12 kişinin (%60) kadın, 8’inin (%40) erkek olduğu görülmektedir. Çalışma grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 15,1 olup; kadınların yaş ortalaması 16,1; erkeklerin yaş ortalaması 15,8’dir. Kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 22,17 olup; kadınların yaş ortalaması 21,42; erkeklerin yaş ortalaması ise 22,85’tir.

4.2. Odyolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların ve asemptomatik ve semptomatik özellik gösteren çalışma grubunun 250-8.000 Hz arası toplam 7 farklı frekansta saf

ses işitme eşikleri, DPOAE amplitüdüleri, supresyon sonrası DPOAE amplitüdüleri ve İBC dalga latansları ve İBC *interpeak* latansları belirlenmiştir.

4.2.1. Saf Ses Odyometrisi

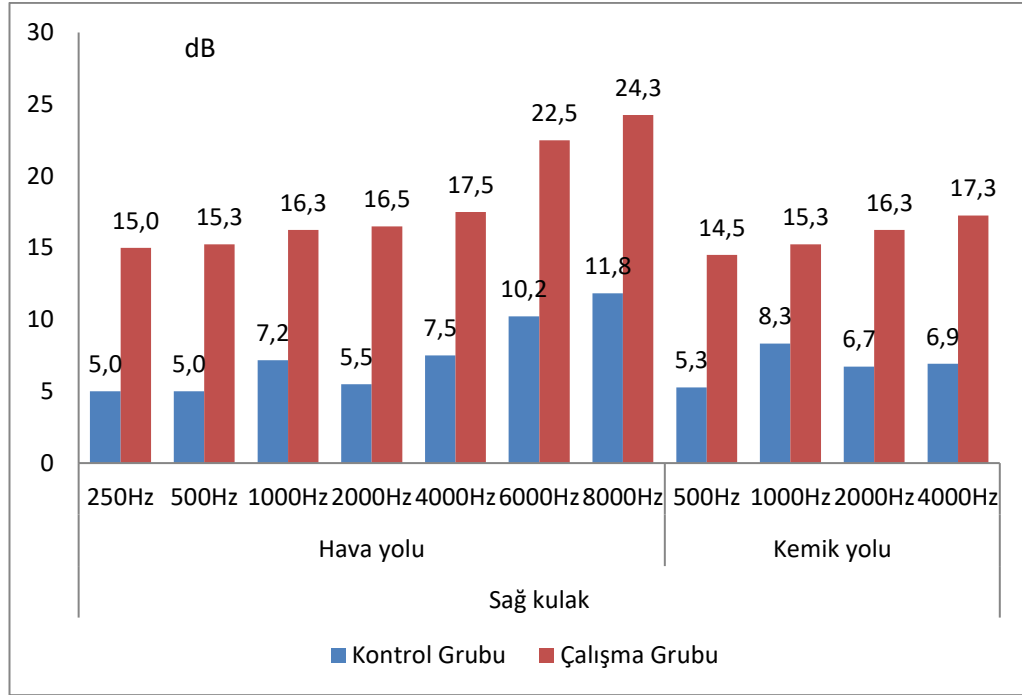
Çalışma grubundaki saf ses işitme eşikleri, kontrol grubundaki saf ses işitme eşiklerinden anlamlı derecede daha yüksektir. Tablo 4.2 incelendiğinde, bağımsız gruplarda *t testi* sonuçlarına göre; çalışma ve kontrol grubunun saf ses işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.2. Tüm bireylerin saf ses işitme eşikleri

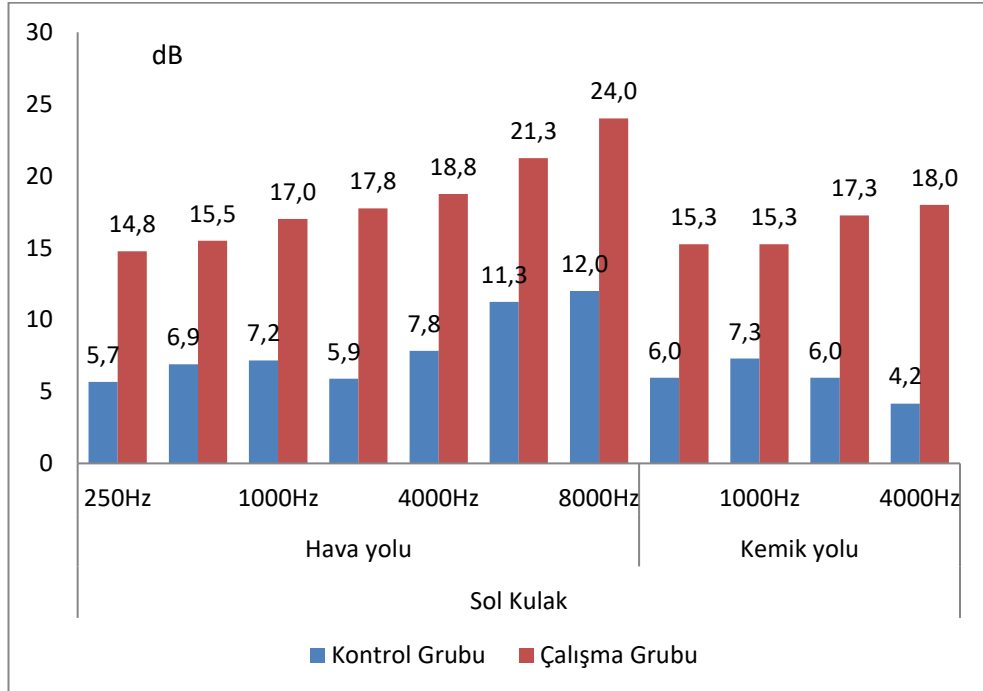
		Çalışma					Kontrol					p	
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Max	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Max		
Sağ	Hava Yolu	250Hz	15,00	3,24	15,00	10,00	20,00	5,00	0,00	5,00	5,00	5,00	0,000*
		500Hz	15,25	3,80	15,00	10,00	20,00	5,00	0,00	5,00	5,00	5,00	0,000*
		1000Hz	16,25	3,58	15,00	10,00	20,00	7,17	2,52	5,00	5,00	10,00	0,000*
		2000Hz	16,50	5,40	15,00	5,00	25,00	5,50	1,53	5,00	5,00	10,00	0,000*
		4000Hz	17,50	5,26	20,00	5,00	25,00	7,50	2,54	7,50	5,00	10,00	0,000*
		6000Hz	22,50	5,96	25,00	10,00	30,00	10,23	1,07	10,00	10,00	15,00	0,000*
	8000Hz	24,25	6,54	25,00	10,00	30,00	11,83	2,45	10,00	10,00	15,00	0,000*	
	Kemik yolu	500 Hz	14,50	3,94	15,00	5,00	20,00	5,28	1,18	5,00	5,00	10,00	0,000*
		1000Hz	15,25	3,80	15,00	5,00	20,00	8,33	2,42	10,00	5,00	10,00	0,000*
		2000Hz	16,25	5,35	15,00	5,00	25,00	6,73	2,43	5,00	5,00	10,00	0,000*
		4000Hz	17,25	4,99	20,00	5,00	25,00	6,92	5,49	7,50	-5,00	15,00	0,000*
	Sol	Havayolu	250Hz	14,75	3,02	15,00	10,00	20,00	5,67	1,73	5,00	5,00	10,00
500Hz			15,50	3,20	15,00	10,00	20,00	6,90	2,49	5,00	5,00	10,00	0,000*
1000Hz			17,00	4,10	15,00	10,00	25,00	7,17	2,52	5,00	5,00	10,00	0,000*
2000Hz			17,75	4,99	20,00	5,00	25,00	5,89	1,95	5,00	5,00	10,00	0,000*
4000Hz			18,75	5,10	20,00	5,00	25,00	7,83	2,84	10,00	5,00	15,00	0,000*
6000Hz			21,25	6,66	25,00	10,00	30,00	11,25	2,21	10,00	10,00	15,00	0,000*
8000Hz			24,00	5,98	25,00	10,00	30,00	12,00	2,49	10,00	10,00	15,00	0,000*
Kemik yolu		500Hz	15,25	3,43	15,00	5,00	20,00	5,95	3,40	5,00	-5,00	10,00	0,000*
1000Hz	15,25	4,13	15,00	5,00	20,00	7,29	2,54	5,00	5,00	10,00	0,000*		
2000Hz	17,25	5,25	20,00	5,00	25,00	5,95	2,01	5,00	5,00	10,00	0,000*		
4000Hz	18,00	4,70	20,00	5,00	25,00	4,17	6,47	5,00	-5,00	15,00	0,000*		

* $p<0,05$

Çalışma ve kontrol grubunun sağ kulak hava ve kemik yolu işitme eşikleri Grafik 4.1' de, sol kulak hava ve kemik yolu işitme eşikleri grafik 4.2' de sunulmuştur.



Grafik 4.1 Grupların sağ kulak saf ses işitme eşikleri



Grafik 4.2 Grupların sol kulak saf ses işitme eşikleri

Aseptomatik ve semptomatik grupların saf ses işitme eşikleri

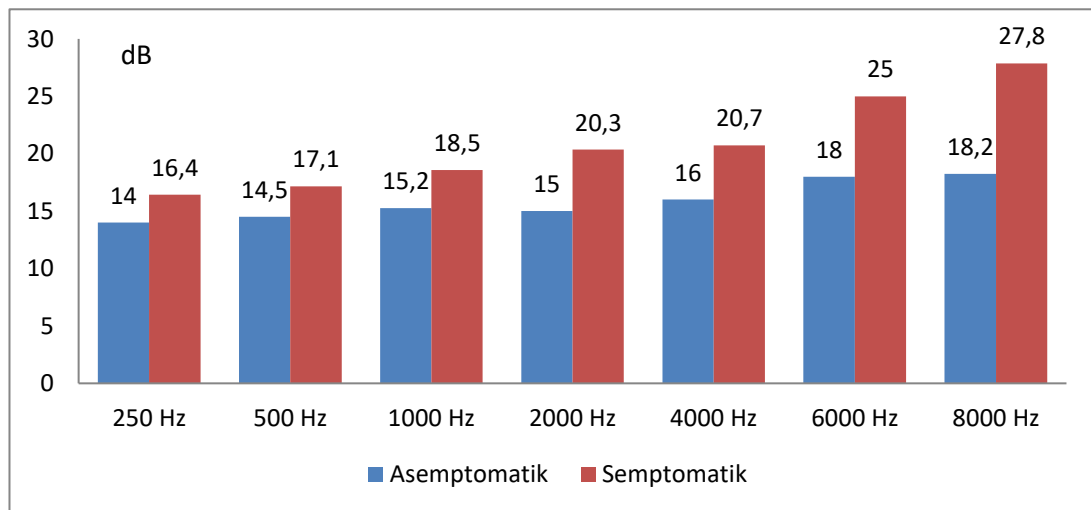
Aseptomatik ve Semptomatik gruplarında, tüm frekans bantlarında semptomatik grubundaki saf ses işitme eşikleri, aseptomatik grubundaki saf ses işitme eşiklerinden daha yüksektir, ancak 250 Hz, 2000 Hz, 6000 Hz ve 8000 Hz frekansları ölçümlerinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Tablo 4.3 'de Aseptomatik ve Semptomatik gruplarının saf ses işitme eşikleri sunulmuştur.

Tablo 4.3 Aseptomatik ve semptomatik gruplarının saf ses işitme eşikleri

	Aseptomatik					Semptomatik					P
	Ort.	Std. Sapma	Median	Min	Max	Ort.	Std. Sapma	Median	Min	Max	
250 Hz	14,00	2,42	15,00	10,00	17,50	16,43	1,97	15,00	15,00	20,00	0,044*
500 Hz	14,50	3,29	15,00	10,00	20,00	17,14	2,25	17,50	15,00	20,00	0,086
1000 Hz	15,25	3,62	15,00	10,00	20,00	18,57	2,44	17,50	15,00	22,50	0,053
2000 Hz	15,00	5,14	17,50	5,00	20,00	20,36	3,36	20,00	17,50	25,00	0,029*
4000 Hz	16,00	5,16	17,50	5,00	20,00	20,71	3,45	20,00	17,50	25,00	0,053
6000 Hz	18,00	4,22	20,00	10,00	22,50	25,00	2,89	25,00	20,00	27,50	0,002*
8000 Hz	18,25	3,92	20,00	10,00	22,50	27,86	2,67	30,00	25,00	30,00	0,000*

* $p < 0,05$

Aseptomatik ve semptomatik gruplarının saf ses işitme eşikleri grafik 4.3' de sunulmuştur.



Grafik 4.3. Aseptomatik ve semptomatik gruplarının saf ses işitme eşikleri

Saf Ses Ortalama (SSO) Bulguları

Sağ ve sol kulak saf ses ortalama ölçümlerinin çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüş olup, çalışma grubu sağ ve sol kulağa ait SSO kontrol grubu ortalamasından anlamlı derecede daha yüksektir.

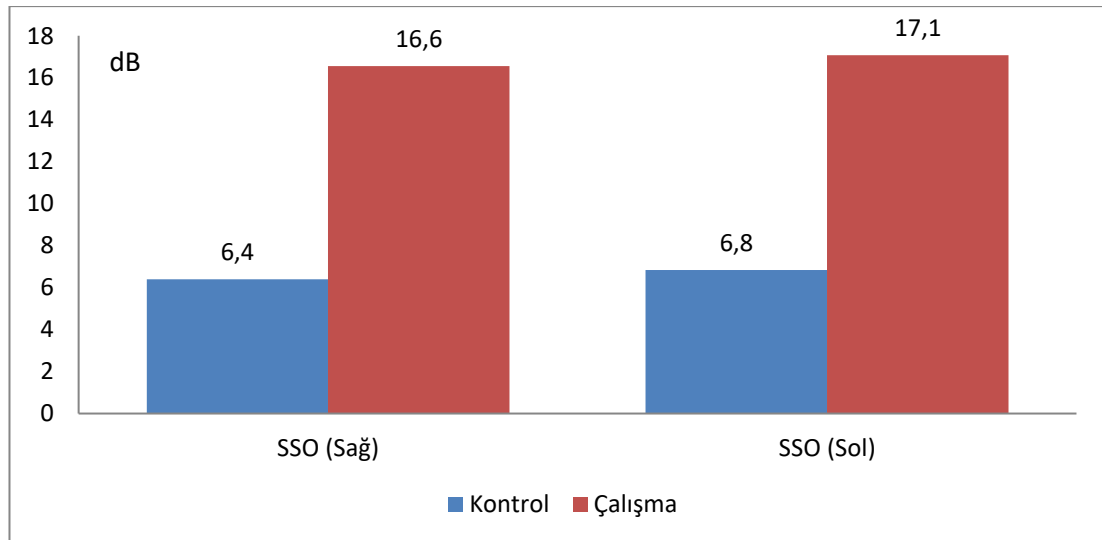
Tablo 4.4 incelendiğinde, bağımsız gruplarda *t testi* sonuçlarına göre; çalışma ve kontrol grubunun saf ses işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Tablo 4.4. Çalışma ve kontrol grubuna ait SSO

	Çalışma				Kontrol				p
	Ortalama	Std. Sapma	Min	Max	Ortalama	Std. Sapma	Min	Max	
SSO (Sağ)	16,56	4,62	7,50	23,80	6,39	1,02	5,00	7,50	0,000*
SSO (Sol)	17,08	4,42	8,80	25,00	6,85	1,06	5,00	8,80	0,000*

*: $p < 0,05$

Çalışma ve kontrol grubunun sağ ve sol kulak saf ses ortaması Grafik 4.4' de, sunulmuştur.



Grafik 4.4. Çalışma ve kontrol grubuna ait saf ses ortalaması

4.3. DPOAE Bulguları

Çalışma grubundaki DPOAE ölçümüne ait sinyal/gürültü (SGO) oranı amplitüdlerinin kontrol grubundakinden anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Tablo 4.5’de çalışma ve kontrol grubunun frekans bantlarına göre sağ ve sol kulağa ait SGO amplitüdlerinin dağılımı sunulmuştur.

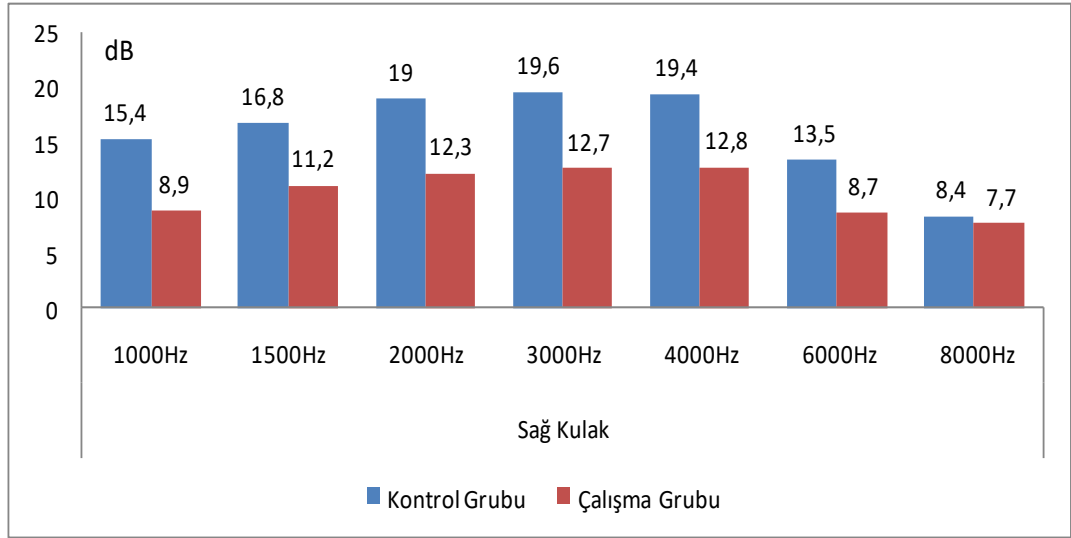
Tablo 4.5. Grupların DPOAE SGO bulguları

	Çalışma					Kontrol					p	
	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min	Max	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min	Max		
Sağ	1000Hz	8,9	10,6	11,5	-17	23	15,4	10,8	14	-11	36	0,061
	1500Hz	11,2	8,8	12,5	-12	24	16,8	11,6	17,5	-13	35	0,091
	2000Hz	12,3	9,8	12	-16	27	19	8,6	18,5	-6	33	0,027*
	3000Hz	12,7	10,3	14	-17	27	19,6	7,2	18,5	7	34	0,020*
	4000Hz	12,8	11	15,5	-18	25	19,4	12,2	21	-11	34	0,083
	6000Hz	8,7	9,9	11	-18	22	13,5	10,5	16	-13	30	0,146
	8000Hz	7,7	8,9	9,5	-19	21	8,4	10,7	11,5	-17	21	0,811
Sol	1000Hz	8,5	9,8	11,5	-16	19	15,1	9	15,5	-11	32	0,034*
	1500Hz	10,9	8,6	12,5	-17	22	16,6	9,6	17,5	-16	33	0,053
	2000Hz	11,8	9,7	13	-20	26	18,7	10,2	18,5	-12	34	0,036*
	3000Hz	12,5	11,4	14	-18	27	19,2	8,5	19	-5	33	0,041*
	4000Hz	12,3	10,8	16	-20	23	19	11,2	20	-16	34	0,064
	6000Hz	8,4	11	13	-17	22	13,3	12,3	15,5	-18	30	0,196
	8000Hz	7,4	10,3	10,5	-24	20	8,2	9,7	10,5	-17	22	0,815

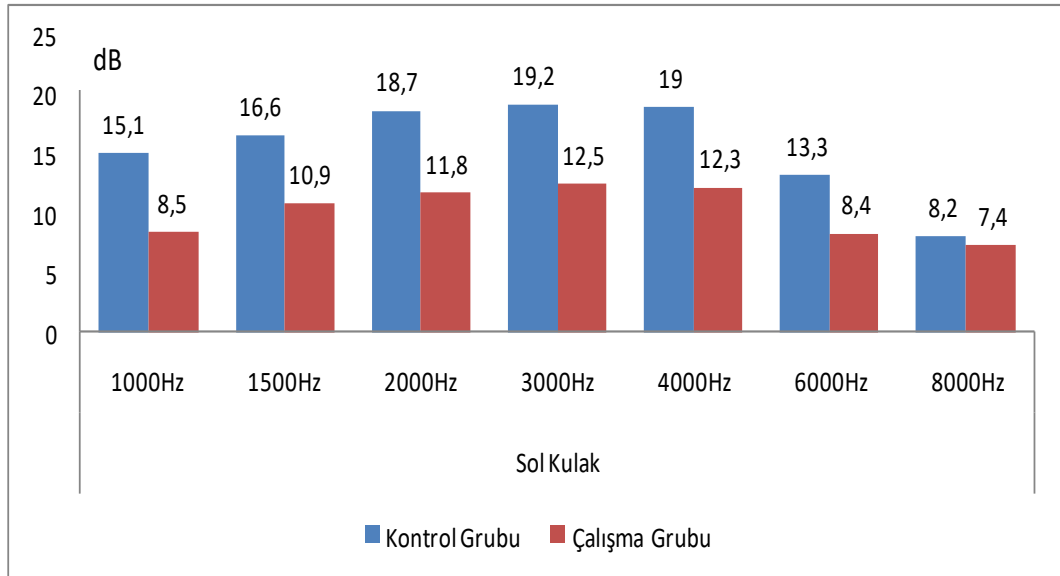
* $p<0,05$

Çalışma grubunun DPOAE SGO amplitüd değerleri kontrol grubuna göre bütün frekans bantlarında düşük bulunmuştur, ancak elde edilen amplitüd değerleri sağ kulakta 2000, 3000 Hz, sol kulakta ise 1000, 2000 ve 3000 Hz’lerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Grafik 4.5’de gruplara göre sağ kulağın DPOAE SGO amplitüdüleri, sol kulağın DPOAE SGO amplitüdüleri ise Grafik 4.6’da gösterilmiştir.



Grafik 4.5. Grupların sağ kulak DPOAE SGO bulguları



Grafik 4.6. Grupların sol kulak DPOAE SGO bulguları

4.3.1. Asemptomatik ve semptomatik grupların DPOAE bulguları

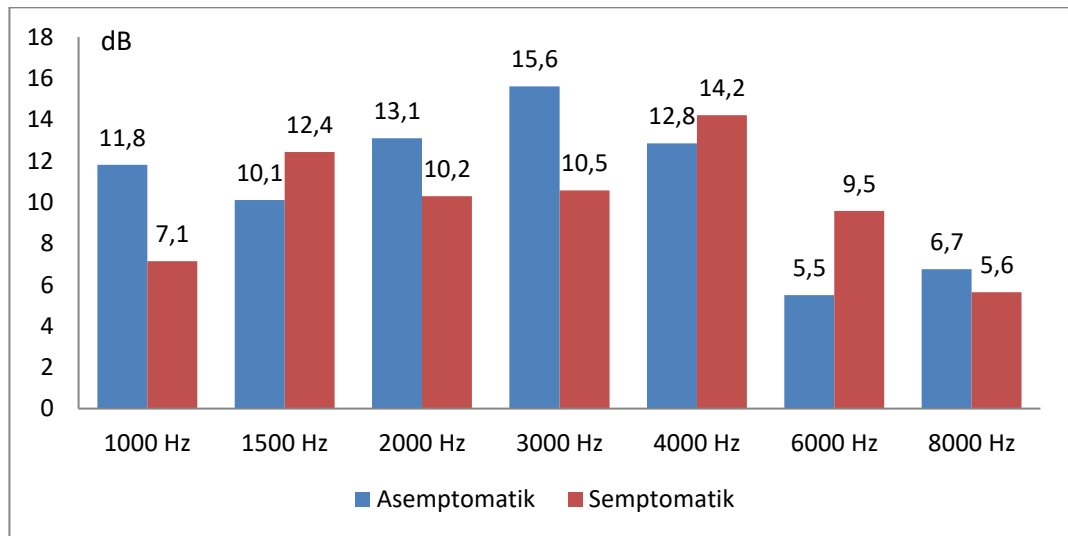
Asemptomatik ve Semptomatik çalışma gruplarında DPOAE SGO amplitüd değeri ortalamaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$) ancak asemptomatik bireylerde 1000, 2000 ve 3000 Hz frekans bantlarında elde edilen amplitüd değerleri semptomatik bireylere oranla yüksek bulunmuştur. Tablo 4.6'da çalışma grubunun frekans bantlarına göre SGO amplitüdülerinin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 4.6. Asemptomatik ve semptomatik gruplarının DPOAE SGO bulguları

	Asemptomatik					Semptomatik					P
	Ort.	Std. Sapma	Median	Min	Max	Ort.	Std. Sapma	Median	Min	Max	
1000 Hz	11,80	6,85	13,25	-2,50	20,50	7,14	5,55	5,50	0,00	14,50	0,158
1500 Hz	10,10	6,93	13,00	-5,50	17,00	12,43	6,91	13,50	0,00	23,00	0,505
2000 Hz	13,10	7,18	11,25	2,00	26,50	10,29	9,78	14,50	-5,00	20,50	0,503
3000 Hz	15,60	4,34	14,50	11,00	25,00	10,57	8,25	12,00	-3,50	23,00	0,121
4000 Hz	12,85	8,24	15,50	-8,00	21,50	14,21	8,89	15,50	-3,00	23,50	0,749
6000 Hz	5,50	8,31	5,75	-6,00	15,00	9,57	8,95	10,50	-7,00	21,50	0,350
8000 Hz	6,75	8,41	10,00	-9,00	16,00	5,64	8,51	11,00	-5,00	14,50	0,794

* $p<0,05$

Grafik 4.7'de gruplara göre DPOAE SGO amplitüdüleri gösterilmiştir.



Grafik 4.7. Asemptomatik ve semptomatik gruplarının DPOAE SGO bulguları

4.4. Kontralateral supresyon bulguları

Kontralateral supresyon miktarlarının gruplara göre ortalamaları ve bu ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol grubuna ait kontralateral supresyon amplitüd farkları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

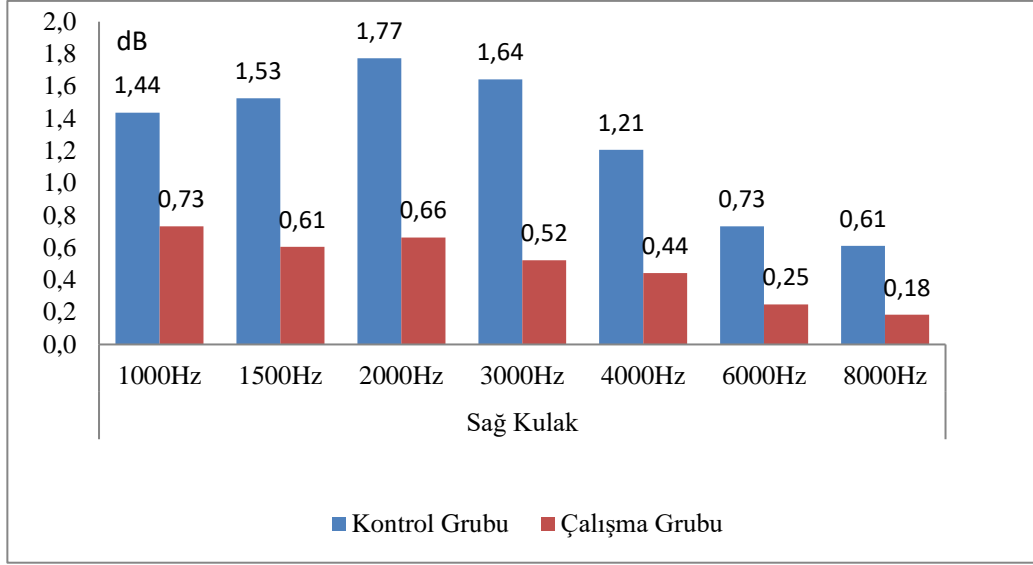
Tablo 4.7. Grupların kontralateral supresyon amplitüd farkları

		Çalışma					Kontrol					p
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Max	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Max	
Sağ	1000Hz	0,73	0,74	0,6	0	2,4	1,44	0,78	1,4	0	3,3	0,007*
	1500Hz	0,61	0,51	0,5	0	2,3	1,53	0,76	1,8	0	2,9	0,000*
	2000Hz	0,66	0,48	0,7	0	1,6	1,77	1,09	1,6	0	4,3	0,000*
	3000Hz	0,52	0,49	0,4	0	1,8	1,64	1,04	1,7	0	3,8	0,000*
	4000Hz	0,44	0,47	0,3	0	1,6	1,21	0,61	1,2	0	2,8	0,000*
	6000Hz	0,25	0,24	0,2	0	0,9	0,73	0,49	0,7	0	2,1	0,000*
	8000Hz	0,18	0,2	0,1	0	0,7	0,61	0,4	0,6	0	1,4	0,000*
Sol	1000Hz	0,69	0,63	0,7	0	2	1,47	0,85	1,4	0	3,3	0,003*
	1500Hz	0,63	0,52	0,6	0	2,1	1,55	0,79	1,5	0	3,2	0,000*
	2000Hz	0,67	0,48	0,7	0	1,7	1,65	1,1	1,9	0	3,5	0,001*
	3000Hz	0,54	0,54	0,4	0	1,9	1,53	0,8	1,4	0	3,1	0,000*
	4000Hz	0,36	0,38	0,2	0	1,2	1,09	0,46	1,2	0	1,8	0,000*
	6000Hz	0,23	0,28	0,2	0	1,1	0,72	0,47	0,7	0	1,7	0,000*
	8000Hz	0,22	0,21	0,2	0	0,8	0,53	0,4	0,5	0	1,1	0,004*

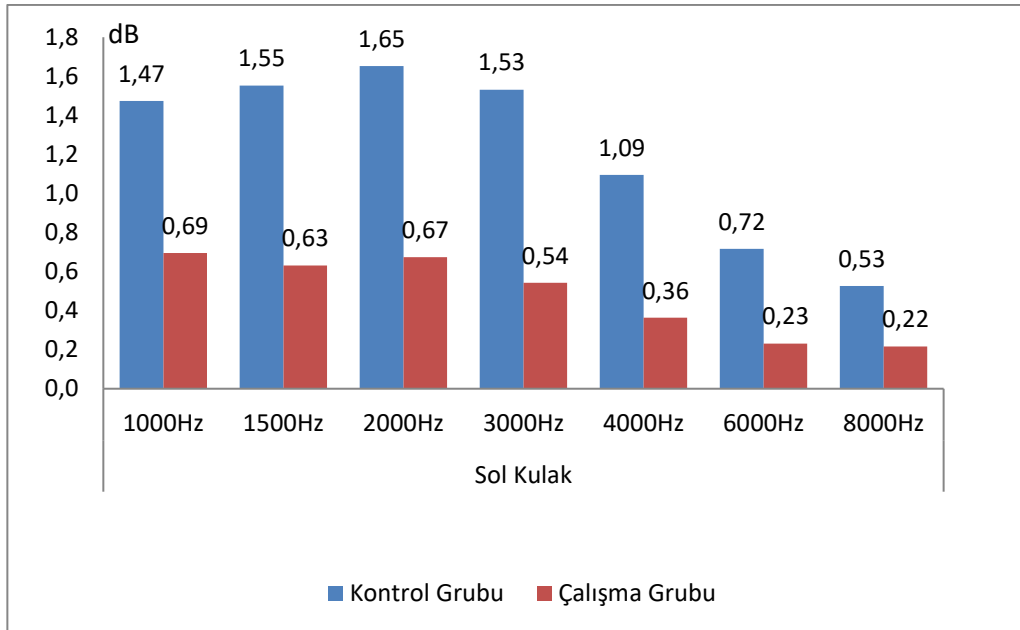
*p<0,05

Kontrol grubu supresyon farkları ortalamalarının çalışma grubununkinden daha yüksek olduğu ve bunun da tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Çalışma grubunda supresyon amplitüd farkı ortalamalarının tüm frekanslarda sağ ve sol kulakta, supresyon miktarı olarak kabul edilen 1 dB’ den daha az olduğu görülmüştür.

Frekans oktav bantlarına göre grupların sağ kulak kontralateral supresyon amplitüd farkı ortalamaları Grafik.4.8’de, sol kulak kontralateral supresyon amplitüd farkı ortalamaları ise Grafik 4.9 ‘da gösterilmiştir.



Grafik 4.8. Grupların sağ kulak KLS amplitüd ortalamaları



Grafik 4.9. Grupların sol kulak KLS amplitüd ortalamaları

4.5. İşitsel Beyinsapı Cevabı (İBC) Bulguları

Tüm bireylerin işitsel beyinsapı cevapları; klik uyararı ile 30, 50, 70 ve 90 dB nHL şiddet seviyelerinde değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin, tüm bireylerden elde edilen I. III ve V. dalga absolut latans değerleri Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Grupların İBC bulguları

	Çalışma					Kontrol					p	
	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Max	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Max		
Sağ	I ABR 30	-	-	-	-	-	3,5	0,1	3,5	3,3	3,6	-
	III ABR30	-	-	-	-	-	5,5	0,1	5,4	5,4	5,6	-
	V ABR30	8	0,1	8	7,8	8,2	7,5	0,1	7,4	7,4	7,6	0,000*
	I ABR50	2,3	0,1	2,3	2,2	2,4	2,7	0	2,7	2,6	2,7	0,000*
	III ABR50	4,4	0,5	4,5	3,9	4,9	5	0	5	4,9	5	0,000*
	V ABR50	6,8	0,5	6,7	6	7,5	6,9	0,1	6,9	6,8	7,1	0,227
	I ABR70	1,8	0,3	1,7	1,6	2,6	2	0	2	1,9	2,1	0,045*
	III ABR70	4	0,3	4,2	3,6	4,3	4,2	0,1	4,2	4	4,3	0,011*
	V ABR70	6,2	0,5	6,4	5,3	6,9	6,2	0,1	6,2	6	6,3	0,496
	I ABR90	1,6	0,2	1,5	1,3	1,9	1,6	0	1,6	1,5	1,6	0,808
	III ABR90	3,9	0,3	4	3,4	4,3	3,6	0	3,6	3,6	3,7	0,000*
	V ABR90	5,9	0,3	5,9	5,2	6,3	5,6	0,1	5,6	5,5	5,7	0,000*
Sol	I ABR 30	-	-	-	-	-	3,5	0,1	3,5	3,3	3,6	-
	III ABR30	-	-	-	-	-	5,4	0	5,4	5,4	5,6	-
	V ABR30	7,9	0,4	8	6,8	8,6	7,4	0,1	7,4	7,4	7,6	0,000*
	I ABR50	2,4	0,4	2,6	1,7	2,8	2,7	0	2,7	2,6	2,8	0,005*
	III ABR50	4,6	0,5	4,9	3,9	5	5	0	5	4,9	5	0,001*
	V ABR50	6,9	0,6	6,7	5,8	7,9	7	0,1	6,9	6,8	7,1	0,632
	I ABR70	1,8	0,2	1,8	1,6	2,4	2	0,1	2	1,8	2,1	0,004*
	III ABR70	4	0,4	4,1	3,2	4,3	4,2	0,1	4,2	4	4,3	0,012*
	V ABR70	6,2	0,5	6,2	5,3	6,9	6,2	0,1	6,2	6	6,3	0,552
	I ABR90	1,6	0,2	1,6	1,3	2	1,6	0	1,6	1,5	1,7	0,168
	III ABR90	4,1	0,3	4,1	3,4	4,5	3,6	0,1	3,6	3,5	3,8	0,000*
	V ABR90	5,9	0,3	5,9	5,5	6,6	5,7	0,1	5,7	5,6	5,7	0,001*

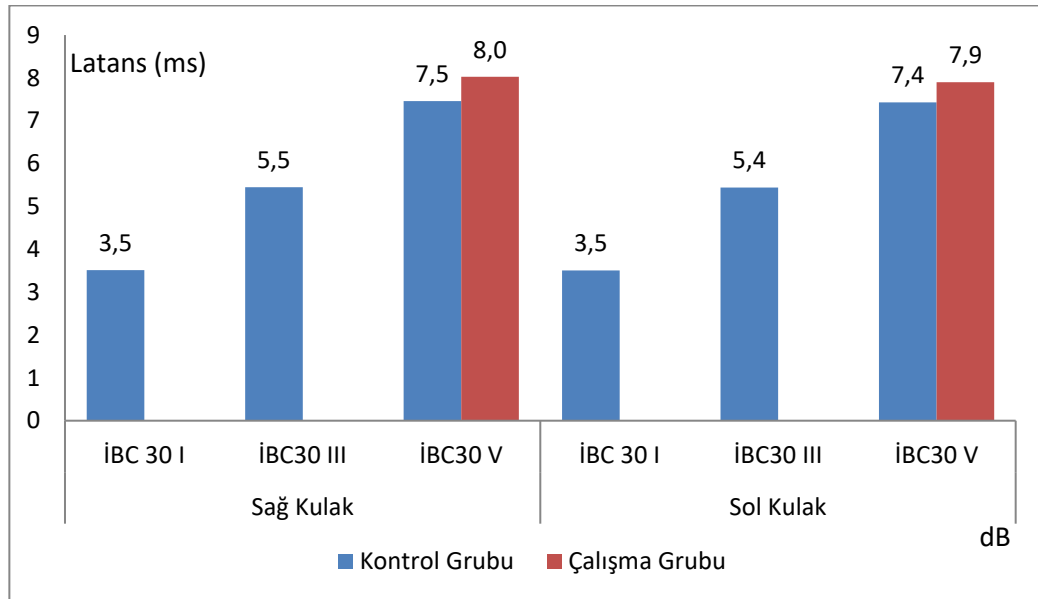
*p<0,05

Tüm olgular için yapılan istatistiksel değerlendirmede tüm şiddet seviyelerinde, sağ ve sol kulaklar arasında latans değerleri farkı istatistiksel olarak

anlamli değildir ($p>0,05$). Bu nedenle İBC ortalama bulguları istatistiksel değerlendirmeye alınarak yorumlanmıştır.

30, 50 ve 70 dB nHL şiddetinde, I. III ve V. dalgaların absulut latansları analiz edildiğinde kontrol grubuna göre çalışma grubunun latans değerlerinin anlamli olarak daha uzun olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

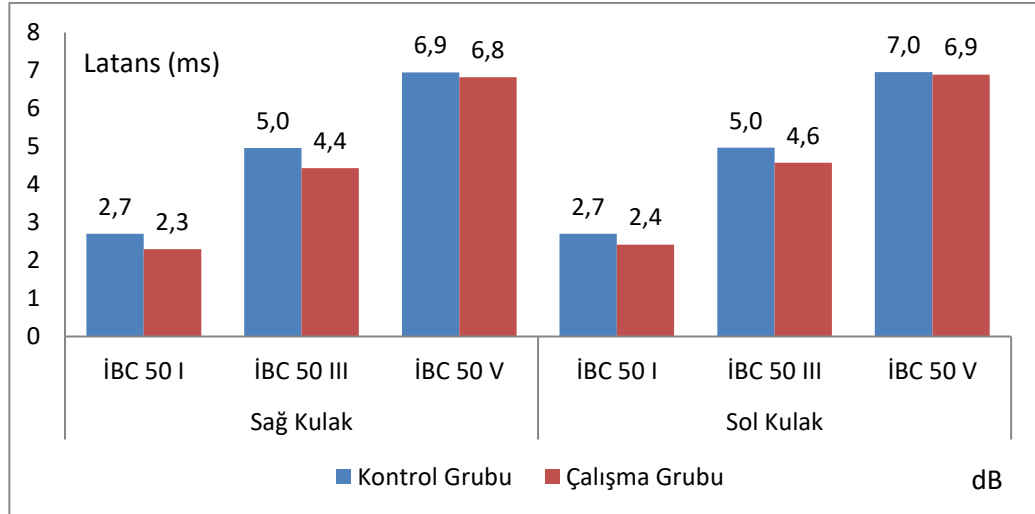
Grupların 30 dB nHL şiddet seviyesindeki İBC bulguları Grafik 4.10' da gösterilmiştir.



Grafik 4.10. Grupların 30 dB nHL şiddet seviyesinde absulut latans değerleri

30 dB nHL şiddet seviyesinde çalışma grubuna ait İBC lmlerinde; I. ve III. dalgalar elde edilememiş olup V. dalga absulut latansının her iki kulakta da kontrol grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p<0,05$).

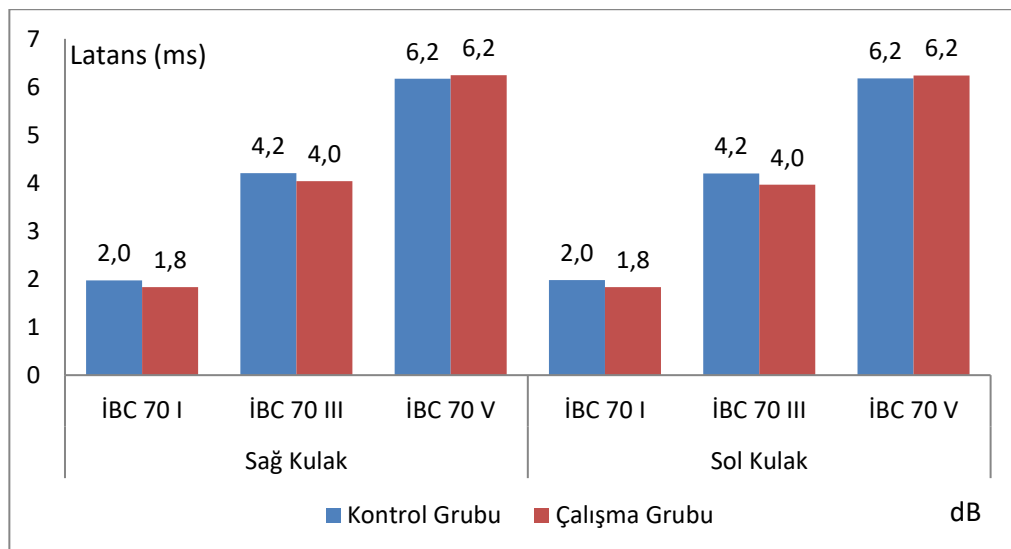
Grupların 50 dB şiddet seviyesindeki İBC bulguları Grafik 4.11' de gösterilmiştir.



Grafik 4.11. Grupların 50 dB nHL şiddet seviyesinde absolut latans değerleri

50 dB nHL şiddet seviyesinde çalışma grubunun I. ve III. dalga absolut latans sürelerinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu ve bu farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). V. dalga absolut latans değerleri arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0,05$).

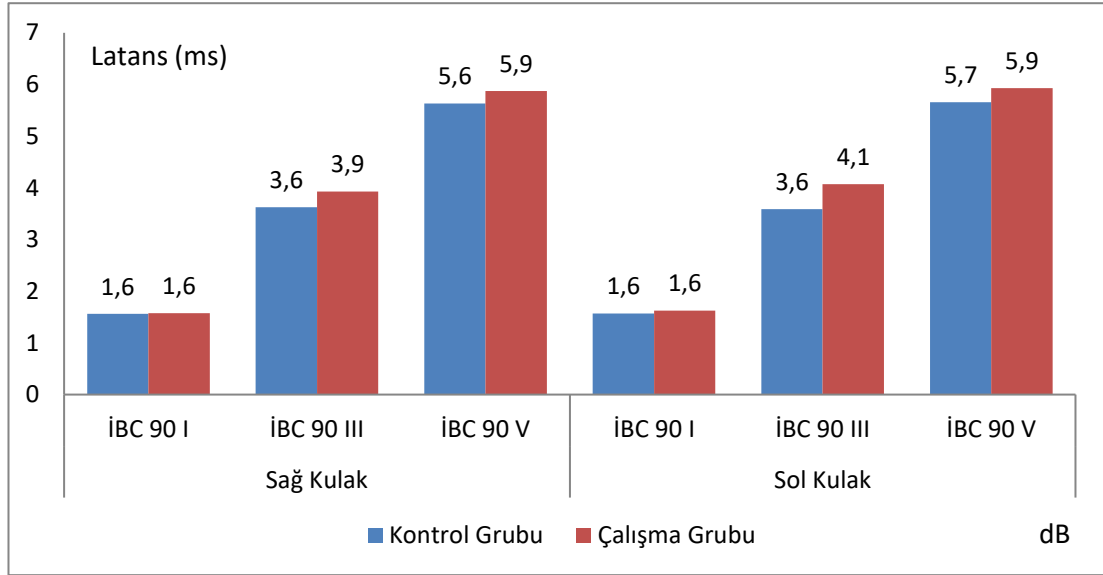
Grupların 70 dB nHL şiddet seviyesindeki İBC absolut latansları Grafik 4.12'de gösterilmiştir.



Grafik 4.12. Grupların 70 dB nHL şiddet seviyesinde absolut latans değerleri

70 dB nHL şiddet seviyesinde çalışma grubunun I ve III. dalga absolut latans değerlerinin kontrol grubunun absolut latans değerlerinden anlamlı derecede daha kısa olduğu görülmüştür ($p<0,05$). V. dalga absolut latans değerleri arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

Grupların 90 dB nHL şiddet seviyesindeki İBC bulguları Grafik 4.13' de gösterilmiştir



Grafik 4.13. Grupların 90 dB nHL şiddet seviyesinde absolut latans değerleri

Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında 90 dB nHL şiddet seviyesinde I. dalga absolut latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), III ve V. dalga absolut latans sürelerinin çalışma grubunda her iki kulakta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

4.5.1. Asemptomatik ve Semptomatik grupları arasında İBC bulguları

Asemptomatik ve Semptomatik gruplar arası işitsel beyinsapı cevapları; klik uyarı ile 30, 50, 70 ve 90 dB nHL şiddet seviyelerinde değerlendirilmiştir.

Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin, tüm bireylerden elde edilen I. III ve V. dalga absolut latans değerleri Tablo 4.9.'da verilmiştir.

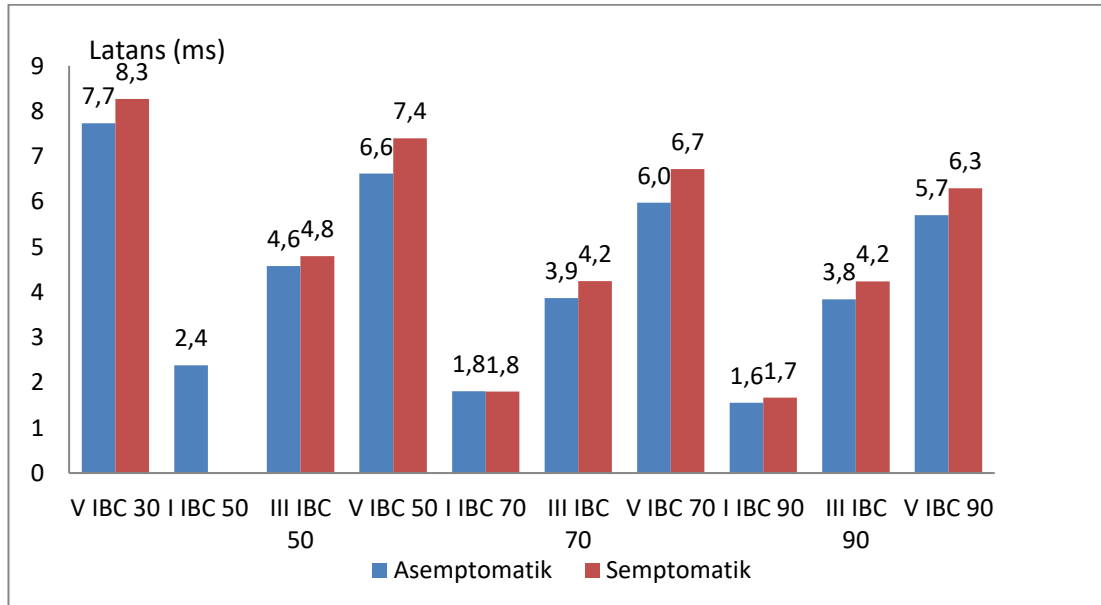
Tablo 4.9. Aseptomatik ve semptomatik gruplarının İBC bulguları

	Aseptomatik					Semptomatik					p
	Ort.	Std. Sapma	Median	Min	Max	Ort.	Std. Sapma	Median	Min	Max	
V IBC 30	7,73	0,43	7,89	6,78	7,99	8,27	0,24	8,25	8,02	8,67	0,019*
I IBC 50	2,38	,40	2,51	1,65	2,71						-
III IBC 50	4,58	,37	4,51	3,96	4,94	4,80	,04	4,80	4,77	4,82	0,450
V IBC 50	6,62	,24	6,63	6,25	7,11	7,40	0,07	7,40	7,31	7,52	0,000*
I IBC 70	1,81	,24	1,72	1,59	2,26	1,80	,07	1,82	1,69	1,88	0,946
III IBC 70	3,87	,22	3,88	3,48	4,23	4,24	0,28	4,29	3,76	4,67	0,007*
V IBC 70	5,97	,21	5,93	5,59	6,23	6,72	,19	6,75	6,32	6,94	0,000*
I IBC 90	1,55	,11	1,55	1,40	1,75	1,66	,12	1,61	1,56	1,88	0,068
III IBC 90	3,84	,13	3,86	3,60	4,04	4,24	,15	4,20	4,03	4,43	0,000*
V IBC 90	5,70	,07	5,68	5,61	5,84	6,30	,24	6,28	5,87	6,64	0,000*

*p<0,05

Aseptomatik ve semptomatik çalışma grupları İBC ortalama latans bulguları değerlendirildiğinde; tüm şiddet seviyelerinde semptomatik grubun İBC latans bulgularının aseptomatik gruba göre daha uzun olduğu görülmüştür; ancak 30 dB nHL’de V. dalga, 50 dB nHL’de V. dalga, 70 dB nHL’de III-V.dalga ve 90 dB nHL’de III-V.dalga absolut latans sürelerinin semptomatik çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görülmüştür (p<0,05).

Grupların tüm şiddet seviyesindeki İBC bulguları Grafik 4.14’ de gösterilmiştir.

**Grafik 4.14.** Grupların tüm şiddet seviyelerindeki İBC absolut latans değerleri

4.6. İşitsel Beyinsapı Cevabı *Interpeak* Latansları:

Tüm bireylerin I. III. ve V. dalgalarında 30, 50 ve 70 dB nHL uyaran seviyelerinde tüm dalgalar elde edilemediğinden bu seviyelerde *interpeak* latans değerlendirmeleri yapılamamıştır. 90 dB nHL şiddet seviyesinde klik uyaran ile işitsel beyinsapı cevapları çalışma ve kontrol grupları için karşılaştırılmıştır. Yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin, 90 dB nHL şiddet seviyesinde tüm bireylerden elde edilen I-III, III-V. ve I-V. dalga *interpeak* latans değerleri Tablo 4.10' da verilmiştir.

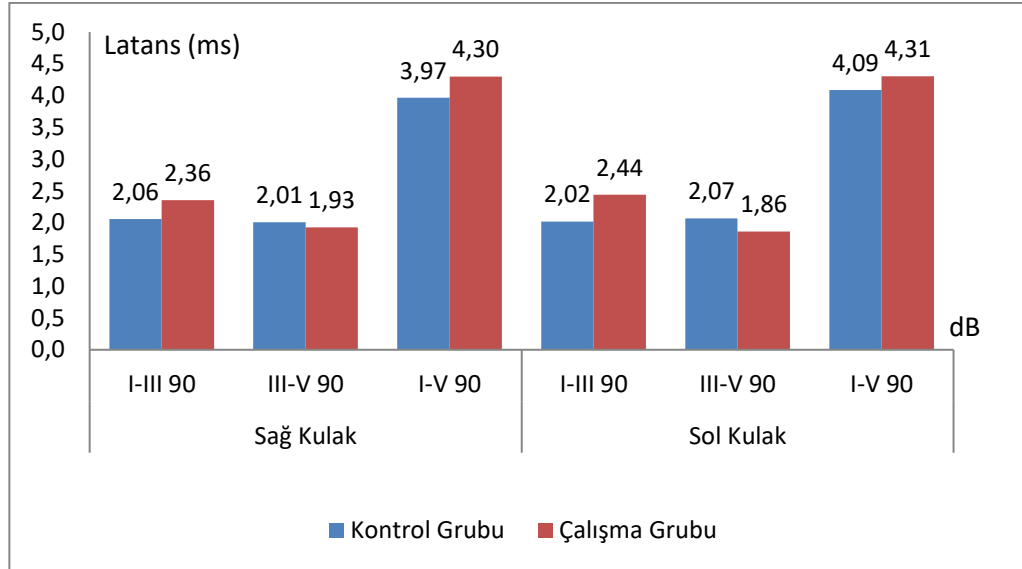
Tablo 4.10. Grupların İBC *interpeak* latans bulguları

		Çalışma Grubu					Kontrol Grubu					p
		Ortalama	Sapma	Medyan	Min	Max	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Min	Max	
Sağ	I-III-90	2,36	0,19	2,4	2,11	2,66	2,06	0,05	2,05	1,99	2,14	0,000*
	III-V-90	1,93	0,13	1,94	1,52	2,11	2,01	0,05	2,02	1,94	2,1	0,013*
	I-V-90	4,3	0,19	4,35	3,88	4,61	3,97	0,45	4,06	2,06	4,17	0,004*
Sol	I-III-90	2,44	0,3	2,4	2,03	3,08	2,02	0,09	2,01	1,9	2,17	0,000*
	III-V 90	1,86	0,16	1,9	1,52	2,11	2,07	0,11	2,08	1,88	2,22	0,000*
	I-V-90	4,31	0,36	4,22	3,76	5,13	4,09	0,08	4,13	3,97	4,19	0,013*

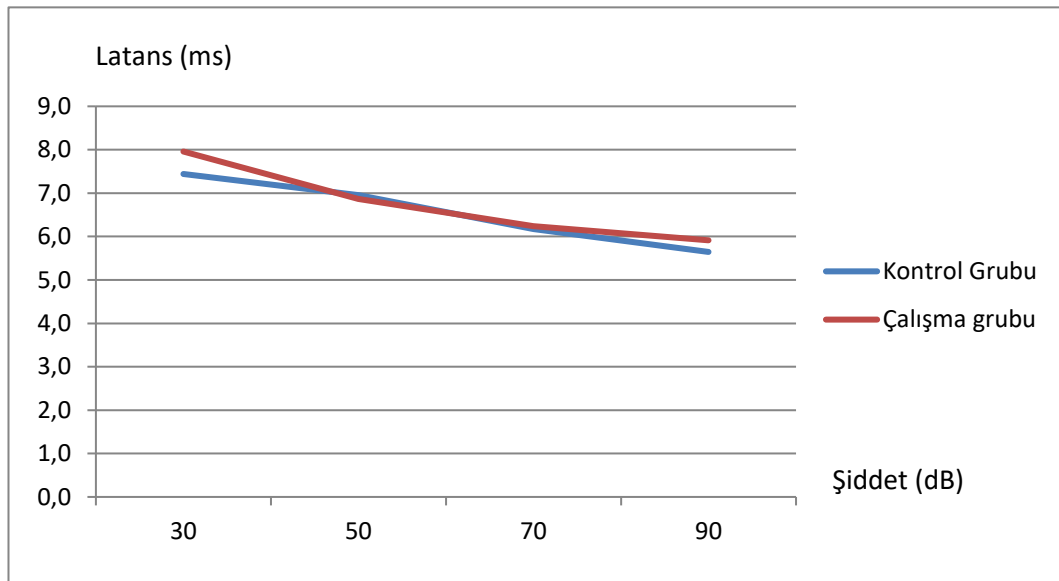
*p<0,05

Sağ ve sol kulakta I-III, III-V ve I-V dalgaların *interpeak* latans ölçümleri karşılaştırıldığı zaman, kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Çalışma grubu I-III ve I-V *interpeak* latans ortalamaları kontrol grubuna göre daha uzun iken, III-V *interpeak* latans ortalamaları ise daha kısa bulunmuştur(p<0,05).

Grupların 90 dB nHL şiddet seviyesindeki İBC *interpeak* latans bulguları Grafik 4.15'de Grupların V.dalga'larının şiddet-latans eğrisi ise Grafik 4.16'da gösterilmiştir.



Grafik 4.15. Grupların 90 dB nHL şiddet seviyesinde İBC *interpeak* latans değerleri



Grafik 4.16. Grupların İBC V.dalga şiddet-latans eğrisi

5.TARTIŞMA

Otosomal resesif geçişli metabolik bir hastalık olan Glutarik Asidüri Tip I, lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizmasında önemli olan glutaril-koenzim-A-dehidrogenaz enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır(22). Enzimin geni 19. Kromozoma lokalize olup, 200'den fazla mutasyonu belirlenmiştir, ancak fenotip ve genotip arasında bir ilişki saptanmamıştır (90).

Kokotas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (91), apoptozis, oksidatif fosforilasyon ve stres sonrası birçok hastalık içinde, mitokondri hasarına sebep olan 60'ın üzerinde gen tespit edilerek hücre metabolizmasında önemli olanın mitokondri fonksiyon bozukluğu olduğunu ve bunun da işitme kaybına da sebep olabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Park ve arkadaşları (88), Kore'de yapılan bir çalışmada kliniğe başvuran 10 aylık kız bir bebekte gelişim geriliği ve büyük baş çevresi sonrasında GA-I tanısı ile ileri derecede işitme kaybı olduğunu rapor etmişler ve ilk işitme kayıplı GA-1 vakası olarak kayıtlara geçmiştir.

Ishiyama ve arkadaşları (92) serebral organik asidemi grubundan olan Canavan hastası 2 bebekte, post-mortem yaptıkları temporal kemik incelemesinde; koklear yapılarda iç-dış tüy hücrelerin yokluğundan bahsetmiş ancak sipiral ligament, tektorial membran, basiller membranın normal görünümde olduğunu rapor etmişlerdir. Hücrede aşırı glutamat salınımının eksitotoksik etkisi nedeniyle koklear hasara yol açtığını ortaya koymuşlardır.

Çalışmamıza katılan glutarik asidüri tip I' li bireyler ile sağlıklı bireylerin işitme eşikleri karşılaştırıldığında, çalışma grubuna ait işitme eşik seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).Çalışma grubunda saf ses ortalamalarının 17 dB (5-30) olup, bu değer bize çalışma grubunun çok hafif derecede sensorinöral tip işitme kaybı (93) olduğunu göstermektedir. GA-I grubunda saf ses işitme testi bulguları literatürde çok az sayıda rapor edilmiştir. GA-1' li kişilerde %23.53 (4 vaka) oranında normal işitme olmasının ve % 77.47 (13 vaka) oranında çok hafif derecede sensörinöral tipte

işitme kaybı elde etmekle birlikte, yaş faktörüne bağlı olarak artış gösterebileceği düşünülmüştür. Çalışma grubumuzdaki katılımcıların yaş ortalaması arması ve daha yaşlı bir popülasyon ile çalışılması halinde elde edilen işitme eşiklerinin ortalamasının oranı artabilir. Ancak metabolizma hastalarının uzun süre devam eden diyet ve tedavi sürecinde yaşam sürelerinin de kısılması sebebiyle 27 yaş üstü bireyler deney grubumuzda mevcut olamamıştır. Ayrıca çalışmamızda 250-8000 Hz aralığındaki frekanslarda işitme eşikleri normal veya normale yakın düzeyde olmasına rağmen, bu aralıktaki tüm frekanslarda GA-1' li kişilere ait işitme eşikleri ortalaması kontrol grubuna ait işitme eşiklerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca GA-1 çalışma grubumuz, bebeklik ve okul öncesi yaş grubunu içermemektedir. Bu nedenle işitme kaybı seyriinin progresif olup olmadığı belirlenememiştir.

GA-I'li hastalarda beyindeki hücre mitokondri matriksleri ve nöronlar arasında önemli bir bağlantı sağlayan enerji metabolizması için gerekli olan glutaril-CoA enzim eksikliği olarak tanımlanır. Nöronal aktivitedeki artmış enerji kayıplarının karşılanması için beyin enerji metabolizması ve serebral kan akışı arasında sağlam geçişler vardır. Bozulan serebral enerji metabolizması aynı zamanda serebral kan akışının da etkilenmesine neden olur. Yeterli kanlanamayan ve bozulan hücresel metabolizmada eksitatör ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki dengesizliğe yol açarak eksitotoksisiteyi kolaylaştırmaktadır(8).

GA-I hastalarında, serebral kanlanma ve enzim eksikliğiyle oluşan metabolik asidoz sonrasında kokleadaki anoksi sonrası işitme kaybı gelişebilmektedir. Glutarik asidüri tip I tanısı olan çalışma grubumuzda işitme seviyelerinin kontrol grubuna göre daha kötü bulunması, bu kişilerin işitsel hasar yönünden önemli bir risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Nadir olarak gözlenen GA-I hastalarında tanı gecikmeleri sonrasında nörolojik hasarlar ve ölümler yüksek olmakla birlikte, klinikte semptomların ortaya çıkmadan tanılanmasının nörolojik sekellerin önlenmesinde önemli rolü olduğuna değinilmiştir (91). Buna göre proteinden fakir kaloriden zengin diyet ile katabolizma baskılanır, medikal tedavide de L-karnitin ve riboflavin alımı sağlanarak akut enseflopato krizlerini ve olası komplikasyonları önlemede faydalı olduğu bulunmuştur (94).

Hoffman ve arkadaşları (95), 57 GA-I hastasıyla yaptıkları prospektif çalışmada; metabolik tedavinin oluşan nörolojik hasarı tedavi etmediğini, ancak nörolojik hasarların ilerlemesine engel olabileceğini ifade etmişlerdir. Korman ve arkadaşları (96) hastalığın tarama programlarıyla klinik vakaların nörolojik semptom vermeden tanınması sayesinde ilerleyici nörolojik hasarların ve ölümlerin önüne geçilebileceğini ifade etmişler; uygulanan tarama programları ile komplikasyonlar ortaya çıkmadan tanılama sağlanabileceğini belirtmişlerdir.

Kölker ve arkadaşları (97), GA-I'li hastalarda hastalığın süreci, tedavi etkinliği ve sonuçlarını araştırmış; Avrupa, kuzey ve güney Amerika'da toplam 35 metabolik merkez ile çalışarak 218 hasta değerlendirmiştir. 185 hastada nörolojik komplikasyonların gelişmesiyle 49'unun ölmüş olduğunu, 25 yaşa ulaşan yaşam süresi oranının %50 olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarının sonrasında tarama programlarında tanılanan grupta, diyet ve medikal tedavinin olumlu sonuçları üzerinde durulmuş ve presemptomatik tedavinin akut ve geri dönüşümsüz nöro-strial hasarı engellediği vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda da bebeklik döneminde iyi klinik takip ile tanı alan, medikal ve diyet tedavisi ile kontrollerine devam eden asemptomatik 7 bireyde (%41) işitme seviyelerinin kötü klinik bulguları ortaya çıkınca tanı alan ve tedavisi geç başlayan semptomatik 10 birey (%59) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak tüm frekanslarda fark gözlenmiş olup, kontrol grubuna yakın değerler elde edilmiştir ($p<0.05$). Metabolik olarak enzim eksikliğinin geri dönüşsüz hücre hasarına neden olmasının önüne geçebilmek için klinik takip ile hızlı şekilde tanı ve tedaviye alınması, hücresel hasarların ve birçok komplikasyonun önüne geçeceği düşüncesindeyiz.

Dış tüy hücresi seviyesindeki koklear mekanikler hakkında en güvenilir fikir veren test DPOAE ölçümü olarak bilinmektedir (98). Çalışmamızda tüm frekans bantlarında GA-I'li bireylere ait DPOAE SGO amplitüdlerinin, kontrol grubundaki DPOAE amplitüplerinden daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). DPOAE amplitüplerimizin düşük olması çok hafif derecede işitme kaybıyla açıklanabilir.

Klinik ve deneysel çalışmalarda yüksek amplitüd cevaplarının dış tüy hücrelerinin nonlinear cevaplarını gösterdiği ve DPOAE olmayışının koklear hasar kaynaklı olduğu savunulmuştur (99, 100). Metabolik hastalıklar içerisinde ele alınan

Diyabet hastalığında, endoteldeki permeabilite artışı ile endolenfteki elektrolit dengesi bozularak, tüy hücreleri arasındaki sinyal geçişi hasar görmektedir (32). Diyabet hastalarında yapılan bir klinik çalışmada; DPOAE değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük elde edilmiştir (101). Bu çalışmalar (96, 97, 98), bizim çalışmamızda elde ettiğimiz DPOAE SGO oranının GA-I'li bireylerde daha düşük bulunmasını destekler niteliktedir. GA-I'li bireylerde hastalık süresince enzim eksikliğine bağlı olarak, sürekli medikal tedavi ve diyet düzenlemesi yapılmaktadır. Bu medikal tedavideki riboflavin ve/veya bazı durumlarda verilen karnitin tedavisi kandaki seviyelerinin değişkenliği dış tüy hücrelerinde eksitotoksik etkiye neden olabileceği düşünüldü.

Literatürde GA-I'li hastaların değerlendirmesinde otoakustik emisyon ölçümlerinin yapıldığı benzer çalışmalara rastlanmamıştır.

Otoakustik emisyon cevaplarının elde edilebilmesi için dış kulaktan iç kulağa kadar bütün anatomik yapıların sağlam olması gerekmektedir. Anatomik yapılardan herhangi birinde oluşan problem emisyon cevaplarının elde edilmesini engelleyeceği belirtilmektedir (102) Çalışma grubumuza emisyon ölçüm öncesinde uyguladığımız immitans testi bulguları normal değerler arasında elde edilmiş olup akustik refleksler mevcuttur. İç kulağa ulaşan yolda herhangi bir problem varlığı gözlenmemiştir.

OAE ile cinsiyet ilişkisini inceleyen çalışmalarda erkeklerle kadınlar arasında fark bulunmuştur. Collet ve arkadaşları (103) OAE ile yaptığı bir çalışmada kadınların OAE amplitütlerinin erkeklerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. McFadden ve arkadaşları (104) OAE amplitütlerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Yaş, işitme kaybında rol oynayan bir faktördür (105). Bu nedenle emisyon amplitüdüleri ile yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma yapılmıştır ve yaşla birlikte emisyon amplitüdlerinin de düştüğü gözlenmiştir (106, 107).

Yılmaz ve ark.(108) 10-69 yaş aralığında 101 normal işiten birey üzerinde yaptıkları çalışmada; ilerleyen yaşla birlikte TOAE amplitüdlerinde düşme, gürültüde konuşmayı anlama skorlarında düşme ve kontralateral supresyon değerlerinde azalma

saptamışlardır. Nadir görülen metabolik hastalıklardan olan GA-I'li bireylerden oluşan çalışma grubumuz, kendi içerisinde yaş ve cinsiyet bakımından sayısal olarak yeterli ve dengeli dağılmadığı için (n=17) DPOAE bulgularının yaş ve cinsiyet farklılığı konusundaki değerlendirmenin yeterli/etkili olmadığı ve daha büyük örneklem gruplarıyla değerlendirilmesinin gerekliliği düşünülmektedir.

Nöral beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan tekniklerden biri de kontralateral supresyon ölçümüdür(109). Kontralateral supresyon testi ile santral sinir sisteminin alternatif yolları araştırılmaktadır. OAE'nin supresyonunda verilen kontralateral sinyal seviyesi miktarı, test edilen kulağa geçerek stapedial refleksi arkını uyuracak şiddet seviyesinin altında olmalıdır (83, 110). Normal işiten bir kulağa ipsilateral ya da kontralateral gürültü uyarını kullanılarak kaydedilen otoakustik emisyon amplitüdündeki azalma, supresyon olarak tanımlanmaktadır. Kontralateral geniş band gürültüyle efferent sistemin uyarılmasının karakteristik etkisi dışı tüy hücrelerinin supresyonu yani OAE amplitüdünde azalma olarak saptanır. Supresyonun olmayışı efferent işitsel sistemin ve özellikle olivokoklear sistem fonksiyon bozukluğunu gösteren patolojik bir olaydır (17, 82, 83, 110).

Organik asidemi grubundan biotinaz enzim eksikliği ile yapılan çalışmalarda periferik işitmenin dışında daha çok sentral işitmeyi etkilediği üzerinde durulmuştur(111). Heller ve arkadaşları sentral yollarda dorsal ve koklear nukleus, süperior oliveri koplekste biotin varlığını ortaya koyarken aynı zamanda kokleada DTH'den ziyade İTH'lerde yoğunluk olarak fazla oranda bulunduğu bahsetmiştir (112). Kontralateral gürültü kullanarak yaptığımız bu çalışmada GA-I tanısı alan bireylerden elde ettiğimiz DPOAE supresyon verilerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. Supresyon amplitüd eşik değeri 1 dB olarak (109, 113) kabul edildiğinden ve çalışma grubu supresyon farklarının da 1 dB'den daha düşük bulunması nedeniyle, çalışma grubundaki bireylerde fizyolojik bir fonksiyon olan supresyonun gerçekleşmediği düşünülmüştür. GA-I'li bireylerde çalışmamızda elde ettiğimiz supresyonun yetersiz oluşu veya olmayışının nedeni olarak, dış tüy hücrelerinin aktivasyonundan sorumlu olan efferent sistem disfonksiyonunun gösterilebileceği sonucuna varılmıştır.

GA-I hastalarında görülen silviyan fissür genişlemesi ve fronto temporal atrofiye eşlik eden nörolojik semptomlar, travma veya enfeksiyon ile yaşamın ilk

yıllarında ensefalopati krizi klinik bulgusuyla tanı koydurucudur (114). McClelland ve arkadaşları (115) sundukları el ve ayaklarda uyuşma olan 6 yaşındaki GA-I tanılı kız çocuğunun, üç ay sonra ensefalopatik krizle ağırlaşan nörolojik belirtilere eşlik eden epileptik jeneralize nöbet bulgusundan bahsetmiş ve hastanın çekilen elektroensefalografi (EEG)'sinde epilepsiye benzer multifokal jeneralize anormal beyin dalgalarından söz etmişlerdir.

Yalnızoğlu ve arkadaşlarına (116) ait bir başka çalışmada GA-I tanısı almış yedi bireyden üçünde saptanan EEG dalgalarındaki bozukluğunun altta yatan serebral disfonksiyona bağlı olduğu ancak tanı koydurucu spesifik bir bulgu olmadığı belirtilmiştir. Fujimoto ve arkadaşlarının çalışmasına göre (117) Heyes 1987 yılında glutarik asidüri tip I hastalarındaki metabolik bloklanma ve beyin hasarının nedeni olarak triptofandan köken alan guinoloik asit eksikliğinin nöral hücrelere toksik etkisini ortaya koymuş, Naidu ve Moser 'da bu etkiyi destekleyerek glutamat reseptör aktivasyonunun nöral hücre hasarında öneminden bahsetmiştir.

Beyin aktivasyonu monitorizasyonu için kullanılan EEG, serebral kortekste nöronlar tarafından üretilen kortikal nöron membranlarının elektriksel yükündeki değişimlerden kaynaklanan sinyallerin kayıt edilmesi esasına dayanır (118). Beynin bir noktasında oluşan elektriksel potansiyeller daha sonra uyarılmış beyin sapı cevaplarının klinikte kullanımı ve işitsel uyarılmış potansiyeller ile birlikte de kokleadan başlayıp serebral kortekse kadar uzanan nöral yollarda ses iletimi ile oluşan elektriksel aktiviteyi gözlemek için kullanılmıştır (119).

İşitsel beyin sapı cevap değerlendirmelerinde, anormal işitsel beyin sapı cevaplarının; orta kulak, koklea, 8. sinir ve alt beyin sapı anomalilerinin ortak etkisine bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Klinik tanıda İBC testinde en sık kullanılan parametreler I, III ve V. dalga absolut dalga latansları, I-III, III-V ve I-V dalgalar arası latanslar ile eşik tespitinde ise V. dalga varlığının gözlenmesidir (56).

Literatüre baktığımızda Lisowska ve arkadaşlarının (101) 42 metabolik hasta gruplarından, diyabet hastalarında yapmış olduğu İBC değerlendirmesinde, I. dalganın latansının geciktiği ve I-V *interpeak* latanslarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzama olduğunu rapor etmişlerdir. Komura ve ark. (120), metabolik bir hastalık olan

Hurler sendromlu 3,5 yaşında bir bireyde yaptıkları İBC ölçümünde 70 dB nHL 'de V. dalga elde ettiklerini, dalgalar arası latans sürelerinin uzun olduğunu bulmuşlardır. Kadowaki ve arkadaşları (121), 55 Tip I diyabet hastasının %2-6'sında RNA zincirindeki heteroplasmik A3243G mutasyonu gözlemiş ve insüline bağımlı hastalarda sensörinöral işitme kayıplarının %61 oranında görüldüğünü tespit etmişlerdir. Vasküler hipotezi destekleyen bir başka çalışmada (122); hiperkolestrol ve hipergliserid tespit edilen kişilerde belirgin bir işitme kaybı görülmemekle birlikte İBC ölçümünde III ve V. dalga absolut latanslarının uzadığı, I-III ve III-V *interpeak* latanslarında da uzama olduğu rapor edilmiştir.

Organik Asidemiler sınıfının çoklu karboksilaz eksikliği grubundan olan biotinaz eksikliği hastalarında; Genç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (111), 20 biotinaz eksikliği vakasının odyolojik değerlendirmesi yapılmıştır. 11 çocuk (%55) değişik derecelerde sensorinöral tip işitme kaybı tanısı almış , 9 çocukta ise saf ses odyogramları normal sınırlarda olduğu rapor edilmiştir. İşitme kaybı olan ve işitmesi normal olan her iki biotinaz eksikliği grubunda İBC testinde ise dalgalarının morfolojik olarak normal olmadığı ve dalgalar arası latans sürelerinde uzama olduğunu bildirmişlerdir. Heller ve arkadaşları da (112) biotinaz eksikliği olan ratlarda yaptıkları çalışmada biotinaz enziminin santral sinir sisteminde özellikle de beyin sapında dorsal ve ventral koklear nukleuslarda, süperior oliveri komplekste aynı zamanda da kokleada tüy hücreleri ve sipiral ganglionda yoğun olarak bulduklarını göstermişlerdir. Ratlarda yapılan bir başka çalışmada biotinaz eksikliğinin özellikle dorsal ve ventral koklear nukleuslardaki myelizasyonda nörokimyasal bozulmaya sebep olduğu bu durumun da anormal İBC potansiyelleri ve İBC dalgalararası latanslarda uzamaya neden olduğu düşünülmektedir(123). Maheres ve arkadaşları (124) biotinaz enzim eksikliği olan farelerin işitme yolları üzerindeki etkileniminin tespiti için, en erken bulgunun İBC dalgaların latans süresinde uzama olduğunu bildirmişlerdir. Çünkü biotin eksikliğinde özellikle santral sinir sisteminde hücrelerde myelinizasyonda çok önemli olup, biotin eksikliği meydana gelmesiyle hücrelerarası myelizasyonu bozup İBC dalgalarının absolut latans süresinde uzama meydana getirebilmektedir.

Yalnızoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında (116) GA-1 tanısı almış 7 vakadan 4'ünde yapılan VEP-BAER testinde bozuk morfolojiye sahip anormal İBC dalgaları

ve uzamış I-V interpeak latansları elde edilmiştir. Stigsby ve arkadaşlarının (125) GA-1 vakalarında yaptığı VEP-BAER çalışmasında ise 6 vakanın 5'inde normal dalga morfolojisi elde edildiğini rapor etmiştir.

İşitsel beyinsapı cevapları değişik şiddet seviyeleri kullanılarak absolut ve *interpeak* latansları olmak üzere 2 parametreyle değerlendirilmiştir. 30 dB nHL şiddet seviyesinde yapılan İBC çalışma grubundaki tüm bireylerden I ve III. dalgalar elde edilemezken, 6 bireyde V. dalganın olmadığı 11 bireyde ise V. dalga mutlak latansının kontrol grubuna göre uzun olduğu görülmüştür. 50 dB nHL şiddet seviyesinde çalışma grubunda 10 bireyde I ve III. dalgaların mevcut olduğu, 1 bireyde hiçbir dalganın olmadığı, 6 bireyde ise I, III ve V. dalganın varlığı gözlenmiştir. 50 dB nHL'de V. dalga absolut latans değerlerinin gruplar arası karşılaştırması yetersiz denek sayısı nedeniyle yapılamamıştır. 70 dB nHL şiddet seviyesinde 3 bireyde I. ve III. dalgalar elde edilmezken, 14 bireyde I ve III. dalga absolut latanslarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha kısa olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte V. dalga latansının kontrol grubundan daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0.05$). 90 dB nHL şiddet seviyesinde yapılan İBC ölçümünde I. dalga absolut latans değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), III. ve V. dalga absolut latans değerleri çalışma grubunda anlamlı derecede daha uzun elde edilmiştir ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda GA-1 tanısı almış bireylerde elde edilen İBC absolut latans bulgularının kontrol grubuna göre uzamış olduğu ve dalga morfolojisinin oldukça bozuk olduğu gözlenmektedir. Klinik bulguları ortaya çıkınca tanı alan enzim tedavisine ve diyetle geç başlayan semptomatik gruptaki bireylerde İBC'da latans sürelerindeki uzama ve dalga morfolojisindeki bozulma daha belirgin olarak saptanmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz İBC ölçüm bulguları literatürdeki metabolik diğer bulgularla benzerlik göstermektedir (101, 120-122).

Çalışmamızda GA-I hastalarında işitme eşiklerine göre İBC eşiklerinin işitme seviyesine göre çok daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür. Normale yakın işitmeye sahip olan çalışma grubunda anormal dalga morfolojisi ve yüksek oranda uzamış dalga potansiyelleri bulgusunun hücrel enzim eksikliğine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca düşük şiddet seviyelerinde I.dalğanın elde edilememesi periferik olarak kokleadaki ve Ribbon sinapslarda oluşan hasara bağlı gizli işitme kaybı şüphesini de düşündürmektedir. Bu durum göz önüne alındığında GA-I

hastalarında daha fazla örneklem ile ayrıntılı odyolojik değerlendirmenin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

I-III ve I-V dalgalararası latanslardaki uzamalar koklear nukleustan sonraki işitme yollarındaki hasarı, 8. kranial sinirin aktivitesini yansıtan I. dalga absolut latans uzaması kranial sinirde bozukluk ihtimalini göstermektedir (126, 127). Bizim çalışmamızda literatürü destekler nitelikte; çalışma grubunun 90 dB nHL şiddet seviyesindeki İBC ölçümünde I-III ve I-V *interpeak* latanslarında anlamlı derecede uzama olduğu görülmüştür. Myelinli sinir hücrelerinde aksonal dejenerasyonun *interpeak* latans uzamasına yol açtığı ve 8. sinirin de bipolar hücre gövdeleri ile aksonları myelin ile örtülü olduğu için 8. sinirinde myelin tabakasında dejenerasyon olduğu anlamının çıkarılabileceği ifade edilmiştir (128).

Hood (129) kulaklar arasında absolut latans farkının normal işiten yetişkinler için 0.2 ms olduğunu ifade ettiği çalışması temel alınarak çalışmamızda kulaklar arası fark değerlendirilmiştir. Çalışmamızda normal işitmeye sahip katılımcılarda cinsiyet ve yaş gruplarına bakılmaksızın yapılan değerlendirmede 90 dB nHL seviyesinde V. dalga absolut latanslarının sağ ve sol kulak arasında yapılan incelemesinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Kanda artan kolesterol, metabolik strese maruz kalan kokleada asidoz sonrasında glikoz birikimi yaparak, stria vaskülaris ve dış tüy hücrelerinde ödemin fizyolojik sonuçları doğrultusunda işitme kaybına daha hassas olabileceği gösterilmiştir (120). Tüm bu metabolik etkiler sonrasında incelenen kokleada, vasküler hücresel etkiyle, işitme hassasiyetlerinde düşüş ve anormal İBC dalga cevapları gözlemlendiği rapor edilmiştir (130).

Zwirner ve ark. (131) 29 mitokondrial hastada yapmış oldukları çalışmada ensefalopati olgularını tanımlamayı ve işitme kaybı ile diğer nörolojik organ hasarlarının korelasyonunu bulmayı amaçlamışlar; saf ses odyometri, otoakustik emisyon ve İBC ölçümlerini kullanmışlardır. Sonuç olarak 12 çocukta değişik derecelerde; 3'ü hafif, 9'u orta-ileri derecede sensorinöral işitme kaybı olduğunu ve hiçbirinde emisyon elde edemediklerini rapor etmişlerdir.

Mitokondrial hastalıklarda görülen hücre hasar patofizyolojisine bakıldığında; tıpkı gürültüye bağlı işitme kayıplarında görülen glutamat toksisitesi, glutatyon azalması, artan ROS ve oksidatif stres mekanizmasıyla benzer olduğu açıklanmıştır (33). Kokleadaki tüy hücre mitokondrilerinin başlıca görevi; enerji döngüsünde ATP sentezi, hücre içi kalsiyum modülasyonu ve apoptik hücre ölümünün düzenlenmesidir (125). Buna göre kokleanın bazal kısmındaki tüy hücrelerinde mitokondri dansitesi yüksek olmakla birlikte, koklear sinire yakın bölgede yüksek enerji ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (132).

Literatür incelendiğinde GA-I'li hastalarda geniş bir odyolojik bataryanın (saf ses işitme eşik ölçümü, immitans ve akustik refleksler, otoakustik emisyon, kontralateral supresyon ve İBC ölçümleri) kullanıldığı çalışmalara rastlanmadığından; elde ettiğimiz tüm veriler karşılaştırılamamıştır. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağlayacağını ön görmekteyiz. GA-I'li bireylerden elde ettiğimiz normalden farklı olarak DPOAE amplitüdlerinde azalma, yetersiz kontralateral supresyon ve İBC absolut latanslarında uzama gibi değişimlerin, oksidatif stres türevlerinin kandaki düzeylerinin artmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Metabolik hastalıklar konusunda toplumsal bilincin artması, hastalığa sekonder komplikasyonların önlenmesi ve erken müdahale açısından odyolojik değerlendirmenin önemi ve gerekliliği yaptığımız bu çalışmayla bir kez daha gösterilmiştir. Sonuç olarak; klinik tanısı konulan GA-I'li bireylerde tanı ve tedaviyle birlikte odyolojik bataryanın kullanılarak işitme takiplerinin yapılması konusunda yol gösterici olacaktır.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Glutarik Asidüri Tip I'li bireylerde saf ses işitme seviyeleri, İBC bulguları, immitans ve akustik refleksler, otoakustik emisyon DPOAE ölçümleri ve kontralateral supresyon verileri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. GA-I grubu bireylerinin saf ses işitme eşikleri (250-8000 Hz), kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur ($P < 0,05$). Tüm bireylerin sağ ve sol kulaklar arası hava yolu saf ses işitme eşikleri arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$)
2. Asemptomatik ve semptomatik gruplarında saf ses işitme eşikleri (250-8000 Hz), karşılaştırıldığında semptomatik grubunun asemptomatik grubundaki saf ses işitme eşiklerinden yüksek olmakla birlikte 250 Hz, 2000 Hz, 6000 Hz ve 8000 Hz frekansları ölçümlerinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
3. Glutarik asidüri tip I'li bireylerin ve kontrol grubuna ait sağ ve sol kulaklar arası saf ses işitme eşiklerinde anlamlı olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
4. Glutarik asidüri tip I'li bireylerin sağ ve sol kulağa ait saf ses ortalaması (500-1000-2000-4000 Hz) sağlıklı bireylerin sağ ve sol kulağına ait saf ses ortalamasından daha yüksek olduğu bulunmuştur($P < 0,05$).
5. Çalışma grubun DPOAE amplitüd değerleri kontrol grubuna göre bütün frekans bantlarında düşük bulunmuştur, ancak elde edilen amplitüd değerleri sağ kulakta 2000, 3000 Hz, sol kulakta ise 1000, 2000 ve 3000 Hz'lerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
6. Glutarik asidüri tip I'li bireylerin asemptomatik grup ve semptomatik grup arasında DPOAE amplitüd değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
7. Glutarik asidüri tip I'li bireylerin beyaz gürültü verilmesi sonrası eş zamanlı olarak elde edilen kontrol grubu kontralateral DPOAE supresyon miktarları 1000-1500-2000-

3000-4000 Hz frekanslarında çalışma grubundakinden daha yüksektir ($p<0,05$), çalışma grubunun tüm frekans oktav bantlarında supresyon gözlenmemiştir ($p>0,05$).

8. GA- I'li bireylerde yapılan İBC sonuçlarında 30, 50, 70 dB nHL şiddetlerindeki I-III ve V. dalga absolut latansları analiz edildiğinde, kontrol grubuna göre çalışma grubunun absolut latans değerlerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).
9. GA-I'li bireylerde 30 dB nHL şiddet seviyesinde çalışma grubuna ait İBC ölçümlerinde, I. ve III. dalgalar elde edilememiş olup V. dalga absolut latansının her iki kulakta da kontrol grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
10. 50 dB nHL şiddet seviyesinde çalışma grubunun I. ve III. dalga absolut latans değerleri kontrol grubuna göre daha erken elde edilmiştir ($p<0,05$). V. dalga absolut latans değerleri arasındaki fark ise anlamlı değildir ($p>0,05$).
11. 70 dB nHL şiddet seviyesinde çalışma grubunun I ve III. dalga absolut latans değerlerinin kontrol grubunun absolut latans değerlerinden anlamlı derecede daha kısa olduğu görülmüştür ($p<0,05$). V. dalga absolut latans değerleri arasındaki fark ise anlamlı değildir ($p>0,05$).
12. 90 dB nHL şiddet seviyesinde I. dalga absolut latans değerlerinde gruplar arası fark bulunmazken ($p>0,05$), III. ve V. dalga absolut latans değerlerinin çalışma grubunda her iki kulakta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
13. GA- I'li bireylerde yapılan İBC sonuçlarında; 30, 50, 70 ve 90 dB nHL şiddetlerindeki I-III ve V. dalga absolut latansları analiz edildiğinde, Glutarik asidüri tip I'li bireylerin semptomatik grup absolut latans değerlerinin asemptomatik gruba göre daha uzun olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).
14. GA-I'li bireylerde 90 dB nHL şiddet seviyesinde I-III ve I-V dalgalar arası latans değerleri anlamlı derecede daha uzun iken ($p<0,05$), III-V dalgalar arası latans süreleri kontrol grubuna göre uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

İşitme sistemi periferik ve santral özellikleriyle hala karmaşık bir konudur.

GA-I hastalarının klinik tanılanması ve takibi, yetersiz iletişim nedeniyle oluşabilecek sorunların önüne geçecektir. GA-I hastalarında işitme konusunda geniş bir odyolojik test bataryası kullanarak yaptığımız çalışmamız, bu yönüyle literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Bu alanda daha fazla örneklem ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız sonucunda belirlediğimiz öneriler aşağıda sunulmuştur;

1. GA-I hastalarının İBC ölçümlerinde enzim eksikliğine bağlı eksitotoksik etkinin santral bölgede birikmesine bağlı olarak, nöral ve hüresel cevap örüntülerinde anormallikler olabileceği yorum sırasında dikkate alınmalıdır.
2. Hasta stabilizasyonunun sağlanması mümkün olduğunda, saf ses işitme ölçümlerinin yanı sıra otoakustik emisyon ve İBC ölçümü gibi objektif yöntemlerin, ayırıcı tanıda önemli olacağını düşünmekteyiz.
3. GA-I'lı bireylerde kontralateral DPOAE supresyon değerlerinin düşük olması ve elde edilememesi ve İBC dalga latanslarının uzun olması nedeniyle yapılacak araştırmalarda santral algı testlerine yer verilmesinin nöral etkilerin görülmesi adına bilime önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.
4. Yapılacak prospektif çalışmalar ile GA-I hastalarında gözlenen denge ve konuşma bozuklukları konuları araştırılabilir.
5. GA-I'lı hastaları multisistemik tutulumu olan komplike hastalar oldukları için özel çocuk hastanelerinde tedavi edilmeleri, multidisipliner ve bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmeleri gerekmektedir.
6. GA-I'lı hastalarda iyi klinik özellik gösteren takip, diyet ve medikal tedaviye uyumlu asemptomatik bireyler ile kötü kliniği olan semptomatik bireyler arasında işitsel durumun araştırılmasına yönelik çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR:

1. Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC. Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochemical medicine*. 1975;12(1):12-21.
2. Hoffmann GF, Kölker S. Cerebral organic acid disorders and other disorders of lysine catabolism. *Inborn metabolic diseases: Springer*; 2016. p. 333-48.
3. Hoffmann G, Trefz F, Bremer H. Selective screening for amino and organic acid inborn errors. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1992;104(21):651-7.
4. Kölker S, Christensen E, Leonard J, Greenberg C, Burlina A, Burlina A, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(1):5-22.
5. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M, editors. *Glutaric acidemia type 1. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2006: Wiley Online Library.
6. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici. Cilt*. 2002;1(3):210-20.
7. Wangemann P. Cochlear homeostasis and homeostatic disorders. *Auditory Trauma, Protection, and Repair: Springer*; 2008. p. 49-100.
8. Yurdakök M. *Yurdakök Pediatrici*. Yurdakök M, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2017. 1617-57 p.
9. Bodamer OA, Firth H, Torchia M. *Organic acidemias. UpToDate*; 2008.
10. Robert M. Kliegman KJM, Hal B. Jenson, Richaard E. Behrman. *Nelson Pediatricinin Temelleri*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008.
11. Kölker S, Mayatepek E, Hoffmann G. White matter disease in cerebral organic acid disorders: clinical implications and suggested pathomechanisms. *Neuropediatrics*. 2002;33(05):225-31.
12. Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, Böhles H-J, Biggemann B, Bremer HJ, et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics*. 1991;88(6):1194-203.
13. Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg C, Hoffmann G. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 2004;27(6):851-9.
14. Moss J, Lane MD. The biotin-dependent enzymes. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1971;35:321-442.
15. Hoffmann G, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *Journal of inherited metabolic disease*. 1999;22(4):381-91.
16. Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, Heideman P, De Klerk JB, Lawrenz-Wolf B, et al. Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatric radiology*. 1999;29(2):138-43.
17. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. *Atlas of Metabolic Diseases Second edition: CRC Press*; 2005.
18. Superti-Furga A. Glutaric aciduria type 1 and neonatal screening: time to proceed—with caution. *European journal of pediatrics*. 2003;162(1):S17-S20.

19. Gitiaux C, Roze E, Kinugawa K, Flamand-Rouvière C, Boddaert N, Apartis E, et al. Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type 1: a study of 16 patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(16):2392-7.
20. Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway C, Wilcken B. Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008;31(4):503-7.
21. Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Li H, et al. Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;102(3):343-8.
22. Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatric radiology*. 2003;33(12):823-30.
23. Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;106(4):430-8.
24. Superti-Furga A, Hoffmann G. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. *European journal of pediatrics*. 1997;156(11):821-8.
25. Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann G, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *Journal of inherited metabolic disease*. 2006;29(2-3):378-82.
26. Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, et al. Glutaric aciduria type I: outcome of patients with early-versus late-diagnosis. *European journal of paediatric neurology*. 2013;17(4):383-9.
27. Heringer J, Boy S, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Annals of neurology*. 2010;68(5):743-52.
28. Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, Ashmore C, Preece M, Hendriksz C, et al. Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2012;25(6):514-9.
29. Henderson D, Hu B, Bielefeld E. Patterns and mechanisms of noise-induced cochlear pathology. *Auditory trauma, protection, and repair: Springer*; 2008. p. 195-217.
30. Kölker S, Koeller DM, Okun JG, Hoffmann GF. Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;55(1):7-12.
31. Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: manifestations and mechanisms. *Hearing research*. 2017;349:138-47.
32. Frisina ST, Mapes F, Kim S, Frisina DR, Frisina RD. Characterization of hearing loss in aged type II diabetics. *Hearing research*. 2006;211(1-2):103-13.
33. Lee J-W, Shim BS, Chung JW. The effect of ginkgo biloba on hearing in mice with noise-induced temporary threshold shift. *Korean journal of audiology*. 2013;17(2):74.

34. Reijntjes DO, Pyott SJ. The afferent signaling complex: regulation of type I spiral ganglion neuron responses in the auditory periphery. *Hearing research*. 2016;336:1-16.
35. Raphael Y, Altschuler RA. Structure and innervation of the cochlea. *Brain research bulletin*. 2003;60(5-6):397-422.
36. Konishi T, Salt AN, Hamrick PE. Effects of exposure to noise on ion movement in guinea pig cochlea. *Hearing research*. 1979;1(4):325-42.
37. Konishi T, Salt A. Electrochemical profile for potassium ions across the cochlear hair cell membranes of normal and noise-exposed guinea pigs. *Hearing research*. 1983;11(2):219-33.
38. Paleologou E, Ismayilova N, Kinali M. Use of the ketogenic diet to treat intractable epilepsy in mitochondrial disorders. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(6):56.
39. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998:275-330.
40. Møller AR. *Hearing: its physiology and pathophysiology*: Academic Press; 2000.
41. Ballenger J, Snow J. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*, 15. Baskı Şenocak D, çeviri editörü İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2000.
42. Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and central auditory pathways. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 1998;3:2803-26.
43. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain research reviews*. 2003;43(1):17-28.
44. Baloh RW, Honrubia V. *Clinical neurophysiology of the vestibular system*. Contemporary neurology series. 1979;18:1.
45. Reif R, Zhi Z, Dziennis S, Nuttall AL, Wang RK. Changes in cochlear blood flow in mice due to loud sound exposure measured with Doppler optical microangiography and laser Doppler flowmetry. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2013;3(5):235.
46. Hu B. Noise-induced structural damage to the cochlea. *Noise-induced hearing loss*: Springer; 2012. p. 57-86.
47. Hall JE, Guyton AC. *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2013.
48. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Human physiology*: McGraw-Hill; 2003.
49. Moore BC. *An introduction to the psychology of hearing*: Brill; 2012.
50. Yacullo WS. *CDIS 410 Introduction to Audiology*. 2008.
51. Koeppen B, Stanton B. *Berne and Levy Physiology* (Mosby Inc). Chapter; 2008.
52. Murdin L, Davies R. Otoacoustic emission suppression testing: A clinician's window onto the auditory efferent pathway. *Audiological Medicine*. 2008;6(4):238-48.
53. Seikel J, King D, Drumwright D. *Anatomy of phonation*. *Anatomy & Physiology for Speech, Language, and Hearing*, 4th ed Delmar, Cengage Learning, Clifton Park, NY. 2010:165-222.
54. MADANOĞLU NA. İşitme Mekanizmasında İşitme Yollarının Fonksiyonu.
55. Guyton A, Hall J. The sense of hearing. *Textbook of medical physiology*: WB Saunders Company, Philadelphia, PA; 2000. p. 602-12.

56. Brown MC. Anatomy of olivocochlear neurons. Auditory and vestibular efferents: Springer; 2011. p. 17-37.
57. Guinan Jr JJ. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear and hearing*. 2006;27(6):589-607.
58. Moore JK, Simmons DD, Guan Y-L. The human olivocochlear system: organization and development. *Audiology and Neurotology*. 1999;4(6):311-25.
59. Berlin CI. Hair cells and hearing aids: Singular Publishing Group; 1995.
60. Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*. 2000;405(6783):149.
61. Gkoritsa E, Korres S, Segas I, Xenelis I, Apostolopoulos N, Ferekidis E. Maturation of the auditory system: 2. Transient otoacoustic emission suppression as an index of the medial olivocochlear bundle maturation: Maduración del sistema auditivo: 2. Supresión de las emisiones otoacústicas evocadas por transitorios como índice de maduración del haz olivo-coclear medial. *International journal of audiology*. 2007;46(6):277-86.
62. Berlin CI, Hood LJ, Hurley A, Wen H. Contralateral suppression of otoacoustic emissions: an index of the function of the medial olivocochlear system. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1994;110(1):3-21.
63. Büki B, Wit HP, Avan P. Olivocochlear efferent vs. middle-ear contributions to the alteration of otoacoustic emissions by contralateral noise. *Brain research*. 2000;852(1):140-50.
64. Kuwada S, Yin TC. The superior olivary complex. *Translational Perspectives in Auditory Neuroscience: Normal Aspects of Hearing*. 2012;1:163.
65. Dolan DF, Nuttall AL. Masked cochlear whole-nerve response intensity functions altered by electrical stimulation of the crossed olivocochlear bundle. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1988;83(3):1081-6.
66. Hienz RD, Stiles P, May BJ. Effects of bilateral olivocochlear lesions on vowel formant discrimination in cats. *Hearing research*. 1998;116(1-2):10-20.
67. Rajan R. Centrifugal pathways protect hearing sensitivity at the cochlea in noisy environments that exacerbate the damage induced by loud sound. *Journal of Neuroscience*. 2000;20(17):6684-93.
68. Thompson AM, Thompson GC. Relationship of descending inferior colliculus projections to olivocochlear neurons. *Journal of Comparative Neurology*. 1993;335(3):402-12.
69. Kemp D. *Otoacoustic emissions in perspective*. Thieme; 1997.
70. Bonfils P, Avan P, Francois M, Marie P, Trotoux J, Narcy P. Clinical significance of otoacoustic emissions: a perspective. *Ear and hearing*. 1990;11(2):155-8.
71. Cane MA, Lutman ME, O'donoghue GM. Transiently evoked otoacoustic emissions in patients with cerebellopontine angle tumors. *The American journal of otology*. 1994;15(2):207-16.
72. Ballenger JJ. *Diseases of the nose, throat, ear, head, and neck*: Lea & Febiger; 1991.
73. Wake M, Anderson J, Takeno S, Mount RJ, Harrison RV. Otoacoustic emission amplification after inner hair cell damage. *Acta oto-laryngologica*. 1996;116(3):374-81.

74. Haris F, Probst R. Otoacoustic emissions clinical applications. New York: Stuttgart Thieme; 1997.
75. Rappaport J, Provencal C. Neuro-otology for audiologists. Handbook of clinical audiology. 2002;5:9-32.
76. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. The Journal of the Acoustical Society of America. 1991;89(5):2027-67.
77. Hall J. Distortion product and transient evoked OAEs: Nonpathologic factors influencing measurement. Handbook of Otoacoustic Emissions San Diego: Singular Publishing Group. 2000:163-269.
78. Feeney MP, Keefe DH, Sanford CA. Wideband reflectance measures of the ipsilateral acoustic stapedius reflex threshold. Ear and hearing. 2004;25(5):421-30.
79. Fitzgerald T, Prieve B. Otoacoustic emissions. Handbook of clinical audiology.5:440-67.
80. Hall III J, Bondurant L. Neuro-diagnostic paediatric audiology. Paediatric Audiological Medicine. 2009:72-90.
81. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. Ear and hearing. 1990;11(2):144-54.
82. Hall JW. Handbook of otoacoustic emissions: Cengage Learning; 2000.
83. Maison S, Micheyl C, Collet L. The medial olivocochlear efferent system in humans: structure and function. Scandinavian audiology Supplementum. 1999;51:77-84.
84. Bargones JY, Burns EM. Suppression tuning curves for spontaneous otoacoustic emissions in infants and adults. The Journal of the Acoustical Society of America. 1988;83(5):1809-16.
85. Topçuoğlu T. Deneysel intratimpanik steroid uygulamasının koklea fonksiyonları üzerine etkisinin elektrofizyolojik ve ultrastrüktürel olarak değerlendirilmesi. 2008.
86. Cummings C.W FPW, Harker L.A, Haugley B.H, Richardson M.A, Robbins K.T, Schuller D.E, Thomas J.R. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi.C. Koç.1998. 3094-6, 115, 487-489 p.
87. Møller AR. Hearing: anatomy, physiology, and disorders of the auditory system: Plural Publishing; 2012.
88. Park JD, Lim B, Kim KJ, Hwang YS, Kim SK, Kang S-H, et al. Glutaric aciduria type 1 in Korea: report of two novel mutations. Journal of Korean medical science. 2010;25(6):957-60.
89. Konomi U, Kanotra S, James AL, Harrison RV. Age related changes to the dynamics of contralateral DPOAE suppression in human subjects. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2014;43(1):15.
90. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpí JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. Pediatric research. 2000;48(3):315.
91. Kokotas H, Petersen MB, Willems PJ. Mitochondrial deafness. Clinical genetics. 2007;71(5):379-91.

92. Ishiyama G, Lopez I, Baloh RW, Ishiyama A. Canavan's leukodystrophy is associated with defects in cochlear neurodevelopment and deafness. *Neurology*. 2003;60(10):1702-4.
93. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. *Asha*. 1981;23(7):493-500.
94. Monavari A, Naughten E. Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type 1 by dietary management. *Archives of disease in childhood*. 2000;82(1):67-70.
95. Hoffmann G, Athanassopoulos S, Burlina A, Duran M, De Klerk J, Lehnert W, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics*. 1996;27(03):115-23.
96. Korman SH, Jakobs C, Darmin PS, Gutman A, van der Knaap MS, Ben-Neriah Z, et al. Glutaric aciduria type 1: clinical, biochemical and molecular findings in patients from Israel. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2007;11(2):81-9.
97. Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray J-M, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatric research*. 2006;59(6):840.
98. McKee G, Stephens S. An investigation of normally hearing subjects with tinnitus. *Audiology*. 1992;31(6):313-7.
99. Kotylo MS-KP. Occupational exposure to noise decreases otoacoustic emission efferent suppression: La exposición laboral al ruido disminuye la supresión eferente otoacústica. *International journal of audiology*. 2002;41(2):113-9.
100. Kemp D. Otoacoustic emissions, travelling waves and cochlear mechanisms. *Hearing research*. 1986;22(1-3):95-104.
101. Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otology & neurotology*. 2001;22(3):316-20.
102. Frederik N. Martin JGC. *Introduction to Audiology*: 8.; 2003. 158-61 p.
103. Collet L, Gartner M, Veuillet E, Moulin A, Morgon A. Evoked and spontaneous otoacoustic emissions: A comparison of neonates and adults. *Brain and Development*. 1993;15(4):249-52.
104. McFadden D, Martin GK, Stagner BB, Maloney MM. Sex differences in distortion-product and transient-evoked otoacoustic emissions compared. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2009;125(1):239-46.
105. Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions: normative data and presbycusis. *Audiology*. 1988;27(1):27-35.
106. de Oliveira JRM, Fernandes JC, Costa Filho OA. Age impact on the eferent system activities in cochlear mechanical properties in normal hearing individuals. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2009;75(3):340-4.
107. Kim S, Frisina DR, Frisina RD. Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing. *Audiology and Neurotology*. 2002;7(6):348-57.
108. Yilmaz S, Sennaroglu G, Sennaroglu L, Köse S. Effect of age on speech recognition in noise and on contralateral transient evoked otoacoustic emission suppression. *The Journal of laryngology and otology*. 2007;121(11):1029.

109. Collet L, Veuillet E, Bene J, Morgon A. Effects of contralateral white noise on click-evoked emissions in normal and sensorineural ears: towards an exploration of the medial olivocochlear system. *Audiology*. 1992.
110. Veuillet E, Khalifa S, Collet L. Clinical relevance of medial efferent auditory pathways. *Scandinavian Audiology Supplementum*. 1999;51:53-62.
111. Sivri HSK, Genç GA, Tokatlı A, Dursun A, Coşkun T, Aydın Hİ, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(4):439-42.
112. Heller AJ, Stanley C, Shaia WT, Sismanis A, Spencer RF, Wolf B. Localization of biotinidase in the brain: implications for its role in hearing loss in biotinidase deficiency. *Hearing research*. 2002;173(1-2):62-8.
113. Prasher D, Ryan S, Luxon L. Contralateral suppression of transiently evoked otoacoustic emissions and neuro-otology. *British journal of audiology*. 1994;28(4-5):247-54.
114. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH, editors. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2003: Wiley Online Library.
115. McClelland VM, Bakalnova DB, Hendriksz C, Singh RP. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009;51(3):235-9.
116. Yalınizoğlu D, Sarı N, Turanlı G, Coşkun T, Topçu M. Neurophysiologic features in glutaric aciduria type 1. *The Turkish journal of pediatrics*. 2005;47(2):153-8.
117. Fujimoto S, Shibata H, Sugiyama N, Ohba S, Togari H, Wada Y. Unique electroencephalographic change of acute encephalopathy in glutaric aciduria type 1. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2000;191(1):31-8.
118. ÖZTEKİN MF. Elektroensefalografi (EEG). *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2004;2(2):107-9.
119. Muş N, Özdamar Ö. İşitsel Beyin Sapı Cevapları. *GATA, Ankara, sayfa*. 1996;36.
120. Komura Y, Kaga K, Ogawa Y, Yamaguchi Y, Tsuzuku T, Suzuki J-I. ABR and temporal bone pathology in Hurler's disease. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 1998;43(2):179-88.
121. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(14):962-8.
122. Namysłowski G, Trybalska G, Scierski W, Mrowka-Kata K, Bilińska-Pietraszek E, Kawecki D. Hearing evaluation in patients suffering from hypercholesterolemia. *Otolaryngologia polska= The Polish otolaryngology*. 2003;57(5):725-30.
123. Rybak LP, Whitworth C, Weberg AD, Scott V, Bhardwaj B. Rat as a potential model for hearing loss in biotinidase deficiency. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1991;100(4):294-300.
124. Maheras KJ, Pindolia K, Wolf B, Gow A. Developmental window of sensorineural deafness in biotinidase-deficient mice. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017;40(5):733-44.

125. Stigsby B, Yarworth S, Rahbeeni Z, Dabbagh O, de Gier Munk C, Abdo N, et al. Neurophysiologic correlates of organic acidemias: a survey of 107 patients. *Brain and Development*. 1994;16:125-44.
126. Takahashi K, Nakamura H. Axonal degeneration in beriberi neuropathy. *Archives of neurology*. 1976;33(12):836-41.
127. Buchwald JS, Huang C. Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science*. 1975;189(4200):382-4.
128. Bloom W, Fawcett D. The ear. *Textbook of Histology*, 9th Edition Philadelphia: WB Saunders Co. 1968:812-37.
129. Hood LJ. Clinical applications of the auditory brainstem response: Singular; 1998.
130. Oiticica J, Bittar RSM. Metabolic disorders prevalence in sudden deafness. *Clinics*. 2010;65(11):1149-553.
131. Zwirner P, Wilichowski E. Progressive sensorineural hearing loss in children with mitochondrial encephalomyopathies. *The Laryngoscope*. 2001;111(3):515-21.
132. Fischel-Ghodsian N, Kopke RD, Ge X. Mitochondrial dysfunction in hearing loss. *Mitochondrion*. 2004;4(5):675-94.

(https://www.researchgate.net/figure/Cross-section-of-the-cochlea-The-organ-of-Corti-is-located-on-the-basilar-membrane-in_fig2_319143500)

8.EKLER**Ek-1. Etik kurul onayı**

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

Sayı : 16969557 -165

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 31 OCAK 2017 SALI
Toplantı No : 2017/03
Proje No : GO 17/16 (Değerlendirme Tarihi: 03.01.2017)
Karar No : GO 17/16- 18

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Suna YILMAZ' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Serap SİVRİ, Uzm. Dr. Berrak Bilginer GÜRBÜZ ile birlikte çalışacakları ve Uzm. Ody. Dilek DEMİRAL'ın doktora tezi olan, GO 17/16 kayıt numaralı, **"Glutarik Asidüri Tip 1' li Bireylerde Odyolojik Bulgular"** başlıklı proje önerisi araştırmanın 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) |
| İZİNLİ | |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 4. Prof. Dr. Neçdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

EK-2**Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu**

(Hasta Grubu)

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Prof.Dr.Gonca Sennaroğlu, Glutarik Asidüri Tip 1 olan hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalarda odyolojik bulgular sonrasında işitme değerlendirme sonuçlarını incelemektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmayı öneriyoruz.

Araştırmayı ben Prof.Dr.Gonca Sennaroğlu ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan, değerlendirmede ucunda yumuşak sünger olan özel kulaklıklar kulağına yerleştirilecektir. Ayrıca başına yerleştirilecek elektrotlar ile işitsel cevapların değerlendirilecektir. Kulağına seni rahatsız etmeyecek sesler göndererek işitmen hakkında bilgi sahibi olacağız. Bu esnada canın hiç acımayacak.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi Glutarik Asidüri Tip 1 olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Vaka no:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin imzası:

Tarih:

EK-3

Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu

(Kontrol Grubu)

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Prof.Dr.Gonca Sennaroğlu, Glutarik Asidüri Tip 1 olan hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalarda işitsel değerlendirme yönteminin sonuçlarını incelemektir. Senin böyle bir sorunun yok. Ancak glutarik asidüri tip 1 ile ilgili yeni bilgiler öğrenebilmemiz için bu hastaların sonuçlarını senin gibi sağlıklı bireylerin sonuçlarıyla karşılaştırmamız gerekmekte. Bu nedenle bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben Prof.Dr.Gonca Sennaroğlu ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan sana kulaklık takarak çeşitli sesler sunacağız. Sonrasında timpanometre, Emisyon ve İBC cihazları ile işitmeni değerlendireceğiz.Özel kulaklıklar kullanarak testi gerçekleştireceğiz. Bu esnada canın hiç acımayacak.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi Glutarik Asidüri Tip 1 olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Vaka no:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı:

İmza:

Tarih:

Adres :

Tel.

EK-4**Yetişkin Veri Toplama Formu**

Vaka no :

Tarih:

Doğum Tarihi:

T.C. Kimlik No:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Eğitim Durumu: () okur yazar () okur yazar değil () İlkokul () Ortaokul

() Lise () Üniversite

Meslek:

Medeni Durum:

Çocuk Sayısı:

Çocuklarının Sağlık Durumu Özellikleri:

Adres -Telefon:

Eşiniz ile Aranızda Akrabalık Var mı? Var () Yok ()

Varsa Derecesi Nedir? Birinci Derece () İkinci Derece () Üçüncü Derece ()

Anne- Baba Arasında Akrabalık Var mı? Var () Yok ()

Varsa Derecesi Nedir? Birinci Derece () İkinci Derece () Üçüncü Derece ()

Ailede Bilinen İrsi Hastalık Var mı?

Hikaye:**Özgeçmiş:** HT() DM() KAH() KOAH() Astım () Tiroid() Psikiyatrik()

Kullanılan ilaçlar ve süresi :

Geçirilmiş Cerrahiler:

Soygeçmiş:

Herhangi Bir Kulak Operasyonu Geçirdiniz mi?

Sizde ve/ Ailede İşitme Kaybı Olan Var mı?

Ailenizde Glutarik Asidüri Tip 1 olan kişi veya kişiler kimlerdir?

EK-5**Çocuk Veri Toplama Formu**

Vaka No:

Tarih:

Doğum Tarihi:

T.C. Kimlik No:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Annenin Yaşı-Mesleği:

Babanın Yaşı-Mesleği:

Anne- Baba Arasında Akrabalık Var mı? Var () Yok ()

Varsa Derecesi Nedir? Birinci Derece () İkinci Derece () Üçüncü Derece ()

Ailede Bilinen İrsi Hastalık Var mı?

Sizde ve/ Ailede İşitme Kaybı Olan Var mı?

Kardeşlerinin Sağlık Durumu Özellikleri:

Adres -Telefon:

Eğitim Durumu:

Okur-yazar değil() İlkokul() Lise() Ortaokul() Lise() Üniversite()

Hikaye:

Özgeçmiş: HT() DM() KAH() KOAH() Astım () Tiroid() Psikiyatrik()

Kullanılan ilaçlar ve süresi :

Geçirilmiş Cerrahiler:

Soygeçmiş:

Herhangi Bir Kulak Operasyonu Geçirdiniz mi?

Ailenizde Glutarik Asidüri Tip 1 olan kişi veya kişiler kimlerdir?

EK-6**Glutarik Asidüri tip 1'li bireylerde Odyolojik Bulgular**

ORIJINALLIK RAPORU

% 13 BENZERLIK ENDEKSI	% 8 İNTERNET KAYNAKLARI	% 2 YAYINLAR	% 9 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%3
2	hayriyekarabulut.com İnternet Kaynağı	%3
3	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	%1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
5	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1

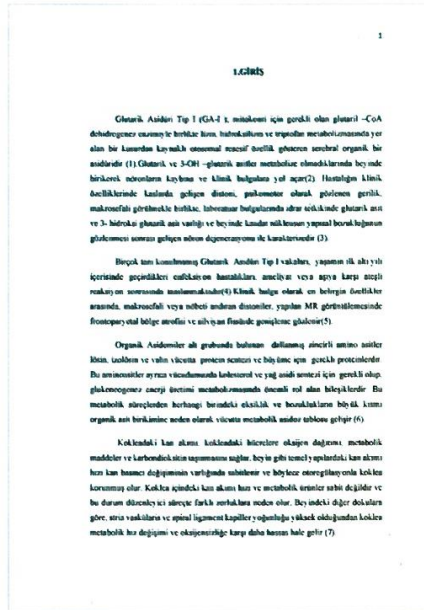
EK-7

Dijital Makbuz

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Dilek Özgedik
 Ödev başlığı: Glutarik Asidüri Tip 1'li Bireylerde O..
 Gönderi Başlığı: Glutarik Asidüri tip 1'li bireylerde Od..
 Dosya adı: 7.7.2019.docx
 Dosya boyutu: 2.94M
 Sayfa sayısı: 68
 Kelime sayısı: 13,666
 Karakter sayısı: 91,822
 Gönderim Tarihi: 08-Tem-2019 01:19PM (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1150106612



9.ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Dilek ÖZGEDİK

Doğum yeri ve tarihi : Balıkesir– 05/07/1980

Uyruğu : TC

İletişim adresi ve telefon:Ümit mh.Meksika caddesi Almina sitesi no:57/29

Ümitköy/Ankara tel: 0506 359 72 81 e-mail: d.demiral@hotmail.com

II- Eğitim

2019-2014 -Doktora

2011-2008 -Yüksek Lisans

2007-2001- Lisans

Yabancı Dil: İngilizce

III- Bilimsel Faaliyetler

- 1) Hipertansif hastaların işitme fonksiyonlarının yüksek frekans odyometre ile incelenmesi, Arzu Kırbaç,Bilgehan Böke,Sanem Şahlı,Elife Barmak,Alev pektaş,Dilek Demiral,Özge Korkmaz,Erol Belgin. (1.ulusal otoloji ve Nörotoloji Kongresi 12-16 mayıs 2010 Kıbrıs sözel sunum)
- 2) Koklear implantlı çocukların ailelerinin aile işlevlerinin incelenmesi, Elife Barmak, Sanem Şahlı,Alev Pektaş,Dilek Demiral,Özge Korkmaz,Arzu kırbaç,Erol Belgin. (1.ulusal otoloji ve Nörotoloji Kongresi 12-16 mayıs 2010 Kıbrıs sözel sunum)
- 3) Cerrahi menapoz ve doğal menapoza girmiş 45-55 yaş arası kadınlarda odyolojik bulguların karşılaştırılması, Dilek Demiral, Sanem Şahlı,Özge Korkmaz, Arzu Kırbaç,Elife Barmak, Alev Pektaş,Erol Belgin (1.ulusal otoloji ve Nörotoloji Kongresi 12-16 mayıs 2010 Kıbrıs sözel sunum)
- 4) İşitme cihazı kullanan bireylerde APHAB formu ile yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, Özge Korkmaz,Sanem Şahlı,Arzu Kırbaç,Elife Barmak,Alev Pektaş,Dilek Demiral,Erol Belgin. (1.ulusal otoloji ve Nörotoloji Kongresi 12-16 mayıs 2010 Kıbrıs sözel sunum)
- 5) Kekeme bireylerin ritm algısının değerlendirilmesi, Alev pektaş,Sanem Şahlı,Dilek Demiral,Özge Korkmaz,Arzu Kırbaç,Elife Barmak,Erol Belgin.(1.ulusal otoloji ve Nörotoloji Kongresi 12-16 mayıs 2010 Kıbrıs sözel sunum)
- 6) Sağlıklı Yetişkin Türk Kadınlarda Mensturasyon Siklusuna Bağlı Ses Değişimlerinin İncelenmesi, Emel Tatar,Dilek Demiral, M.Hakan Korkmaz,Ömer Bayır, Ali Özdek, Güleser Saylam (2012 ekim Antalya 34. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi sözel sunum)
- 7) Vitamin B12 eksikliğine bağlı bozulmuş işitsel beyin sapı cevapları; bu bir işitsel nöropati olabilir mi? Handan Turan Dizdar , Mehmet Eser Sancaktar ,Ali Özdek ,Dilek Demiral, Meral Didem Türkyılmaz ,Güleser Saylam, Emel Çadallı Tatar ,Mehmet Hakan

Korkmaz (. 2012 ekim Antalya 34. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi poster sunum)

8) Subklinik Hipertroidili Olgularda Ses Kalitesinin Değerlendirilmesi Mehmet Uyar,Taner Demirci,Emel Tatar,Mustafa Çalışkan, Aşkın Güngüneş,Ömer Bayır, Bekir Uçan Erman Çakal,Dilek Demiral,Müyesser Sayki Arslan,Ali Özdek,Mehmet Hakan Korkmaz(15-19 nisan 2013 Türkiye metabolizma ve endokrin hastalıkları kongresi ve Hipofiz sempozyumu,poster P202 Antalya Kongresi)

9) Vokal kord nodülü tanili hastaların ses terapisi etkinliğinin değerlendirilmesi

10) Emel Çadallı Tatar, Dilek Demiral, Ömer Bayır ,ElifeYaylamaz Barmak, Hakan Korkmaz,Güleser Saylam, Ali Özdek(35. Ulusal KBB ve baş boyun cerrahisi

SCI tarafından taranan yurtdışı dergisinde yayınlanmış araştırma makalesi:

1. Normative values of voice analysis parameters with respect to menstrual cycle in healthy adults Turkish women.Emel C. Tatar,Mustafa Sahin, Dilek Demiral,Omer Bayir, Guleser Saylam,Ali Ozdek. Journal Of Voice, May 20, 2015

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.04.014>

2. Does CPAP treatment affect the voice?Güleser SAYLAM, Mustafa ŞAHİN,, Dilek DEMİRAL , Ömer BAYIR , Melike Bağnu YÜCEEĞE , Emel ÇADALLI TATAR , Mehmet Hakan KORKMAZ <http://journals.tubitak.gov.tr/medical/> Turk J Med Sci (2016) 46: 1749-1754

Uluslararası Bilimsel kongre,sempozyum ve panellerde sunulan sözlü bildirimlerde:

1.Voice outcomes after minimally invasive and video-assited minimally invasive parathyroidectomy, Bayır Ö.,Saylam G.,Caliskan M.,Demiral D.,Beysel S.,Tutal E.,Tatar E.,Demirci T.,Delibaşı T., Korkmaz M.H.(Turkey) 3RD Congress of European ORL-HNS,7-11 June Prague,Czech Republic kongresi sözel sunum)

Uluslararası bilimsel kongre,sempozyum ve panellerde sunulan posterler:

1.Prevalance of GJB2(CX26) gene mutation in Turkish patients with autoosomal recessive nonsyndromic sensorineural hearing loss.
M.Gunduz,E.Uctepe,S.Unsal,A.Ozdek,D.Demiral,M.Korkmaz,A.Erdoğan,E.Gunduz,N.Ark. (European journal of Human Genetics, May 31-June 3 2014,Milan Italy

Uluslararası Bilimsel Kongre,Sempozyum ve panellerde sunum

1. VII.Dünya İşitme Cihazı ve İmplantlar Sempozyumu, Pediatrik grupta İşitme cihazı uygulamaları ve hasta takibi, yuvarlak masa ,Oturum başkanı :Gonca Sennaroğlu.Konuşmacılar: Bekir Turhan, Betül Çiçek Çınar, Figen Gündüzer, Deniz Tuz ,Dilek Demiral, Mine Baydan, 9-11 Ekim 2015/İstanbul

“Ulusal Bilimsel Kongre,Sempozyum ve panellerde sunum

1. 9. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi (10-13 Ekim 2018 İstanbul)

· Çok engelli çocuklarda işitme ve konuşma rehabilitasyonu

· İşitsel rehabilitasyon: Nasıl yapıyorum videokonferanslar

Ulusal bilimsel kongre,sempozyum ve panellerde sunulan sözlü bildiriler:

1.OBSTRÜKTİF TIKAYICI UYKU APNESİ OLAN HASTALARDA CPAP KULLANIMINA BAĞLI SES DEĞİŞİMLERİNİN ANALIZI, Güleser Saylam, Ömer Bayır, Dilek Demiral, Kemal Keseroğlu,Melike Yücege,Mehmet Hakan Korkmaz. (11. TÜRK RİNOLOJİ KONGRESİ –ANTALYA.16-19 nisan 2015 Sözel Sunum)

2. ENDOSKOPIK SİNÜS CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA NAZALANS ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ,Dilek Demiral, Oğuz Kuşçu,Mehtap Özdemir, Maviş Emel Kayıkçı.(8.ULUSAL ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI KONGRESİ 12-15 EKİM 2016 ANKARA

Uluslararası Toplantılar:

1) Intensive Program on Technological Innovations in Audiology and Complex Needs (IPTIA 2010),21.03.2010-04.04.2010, Belgium, Gent.

2) 10. International Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery Congress, Ankara, TURKEY, 26-28 Nisan 2012.

3) Introducing the New AB Sound Processor March 7 and 8, 2013 Rome, Italy

Katılım gösterilen kurs- seminerler:

1. İşitsel Değerlendirme ve Rehabilitasyon (14 Aralık 2007) Hacettepe Üniversitesi

2. Ulusal Yenidoğan İşitme Taraması Semineri (5-7 Haziran 2009) Hacettepe Üniv.

3. Çok Engelli Çocuklarda Rehabilitatif Yaklaşımlar Semineri (25 haziran 2010)Ankara

4. Yutma Bozuklukları (22 mayıs 2010) Ankara Üniversitesi

5. Çocuklar İçin İşitsel Algı Testi (ÇİAT) Uygulamalı Kurs (7-8 Ocak 2012)

6 . Vertigoya Pratik Yaklaşım (15 eylül 2012) Ankara Bayındır Hastanesi

7. Sağlık Bakanlığı Yenidoğan İşitme Taraması Uygulayıcı Eğitimi Belgesi (15-16 Aralık 2012)

8. VI.İşitme Cihazları ve İmplantlar Sempozyumu(20-22 Aralık 2013) Hacettepe Üniv.

9. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (3 nisan 2014) Hacettepe Üniversitesi

10. Floor Time Eğitim Semineri 1. Etap (2Mayıs 2015) Hacettepe Üniversitesi

11. 1.Dil ve Konuşma Bozuklukları Sempozyumu (11-12 haziran 2015)Bilkent Otel

12. VII. World Hearing Aids and Implants Symposium (9-11 October 2015) İstanbul

13. Speech Academy – Dil ve Konuşma Terapisi Artikülasyon Semineri (3 Nisan 2016)
Ankara, Raymar Otel.

14. Konuşma Sesi Bozukluğu Olan Çocuklarda Kanıta Dayalı Uygulamalar (16 Ekim 2016-
Caroline Bowen)

15. Çocukluk çağı Apraksisinde Değerlendirme ve Müdahale (17 Ekim 2016-Caroline
Bowen)

Dernek Faaliyetleri:

Türkiye Odyoloji, Konuşma ve Ses Uzmanları (OKSUD) Derneğinde Yönetim Kurulu
üyeliği (2016-2018)

Biten Projeler:

Sağlık Bakanlığı Yenidoğan İşitme Tarama Protokolü Kitap (2019)

Yapılan Tezler

- ✓ Doğal menapoz ve cerrahi menapoza giren kadınlarda odyolojik bulguların karşılaştırılması (yüksek lisans tezi 2011)
- ✓ Glutarik asidüri tip 1’li bireylerde odyolojik bulgular(doktora tezi 2019)