

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOĞİ DOKTORA PROGRAMI**

**YENİDOĞAN SARILIĞININ AFFERENT VE EFFERENT İŞİTME
SİSTEMİ ÜZERİNE GEÇ DÖNEM ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

FULYA ÖZER

DOKTORA TEZİ

ANKARA, 2022

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOĞİ DOKTORA PROGRAMI**

**YENİDOĞAN SARILIĞININ AFFERENT VE EFFERENT İŞİTME
SİSTEMİ ÜZERİNE GEÇ DÖNEM ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

FULYA ÖZER

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HATİCE SEYRA ERBEK

ANKARA, 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Fulya Özer tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: ../ ./ 20..

Tez Adı:

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

.....
.....
.....
.....
.....

ONAY

Unvanı İsmi
Enstitü Müdürü
Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: ... / ... / 2022

Öğrencinin Adı, Soyadı: Fulya Özer

Öğrencinin Numarası:

Anabilim Dalı:

Programı:

Danışmanın Unvanı/Adı,Soyadı :

TezBaşlığı:

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam sayfalık kısmına ilişkin, ... / ... / 2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %'dır. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

ONAY

Tarih: ... / ... /

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

.....
.....

Prof. Dr. Hande GÜLCAN anısına.....

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji doktora programı eğitimimi bitirirken, eğitim sürecimde bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalı başkanımız değerli Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU başta olmak üzere,

Doktora eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hatice Seyra ERBEK'e çok teşekkür ederim.

Tezimde kullandığım test materyallerinden biri olan "Gürültüde anlama Testi"ni Türkçe'ye kazandıran ve tezimin yapım aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Gonca SENNAROĞLU'na teşekkür ederim.

Hem akademik yaşamımda hem de klinik tecrübemi geliştirirken değerli katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Haluk Yavuz ve Prof. Dr. İsmail YILMAZ'a,

Çalışmamdaki hastaların tedavisinde geçmişteki katkılarının yanı sıra çalışmamın genel bilgileri için sundukları değerli kaynaklar için Pediatri Anabilim Dalı Neonataloji bölümü hocaları Doç. Dr. Birgin TÖRER'e ve Doç. Dr. Bilin ÇETİNKAYA'ya çok teşekkür ederim.

Çalışmamdaki testlerin yapılma aşamasında ve testlerin yorumlanmasında çok büyük emekleri olan Uzman Odyolog Ahmet ÖZMEN'e

Çalışma hastalarımın randevularının sağlanmasındaki katkıları için sekreter Merve KARA'ya ve tez aşamasında bilgilendirme ve evrak işlerindeki yardımları için sekreter Fatoş GÜNKAYA'ya çok teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi tüm akademik okumalarımda ilk okuyan ve ilk eleştirilerini yaparak yanı başımda olan meslektaşım, değerli eşim ve kızımın babası Dr. Cem ÖZER'e ve yaşam enerjisini bana direkt aşılayan kızım Rana ÖZER'e teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Özer F. Yenidoğansarılığının afferent ve efferent işitme sistemi üzerine geç dönem etkisi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Doktora Programı, 2022.

Bu çalışmada amaç, hiperbilirubinemi nedeniyle hayatının ilk bir ayında fototerapi ve/veya kan değişimi tedavisi almış; işitme taramasından geçmiş ve okul dönemine gelmiş term ve geç preterm (≥ 34 hafta) çocuklarda hiperbilirubineminin afferent ve efferent işitme sistemine etkisini incelemek, gürültüde konuşmayı anlama eşiklerini değerlendirerek arka plan gürültüde konuşmayı anlama becerilerini tespit edebilmektir. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan bölümü'nde fototerapi ve/veya kan değişimi tedavisi almış; şu anda yaşı 6-10 yaş aralığında olan ve işitmesi normal olan 60 çocuk ile aynı yaş ve cinsiyet eşleştirmeli hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi öyküsü olmayan ve işitmesi normal olan 60 çocuktan oluşmaktadır. Katılımcıların tamamına saf ses odyometri, timpanometri, işitsel beyin sapı cevapları, otoakustik emisyon ve kontralateral supresyon testi ile beraber gürültüde konuşmayı anlama testi yapılmıştır. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda supresyon miktarları karşılaştırıldığında grup 3'de tüm frekanslarda anlamlı bir fark yakalanmıştır. HINT testinde çalışma ve kontrol grubu 4 farklı ortam için karşılaştırılmıştır. Grup 3 katılımcıların sonuçlarında sessiz ortamda anlamlı bir fark yokken; gürültü olan diğer üç ortamda SGO değerleri anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Sonuç olarak; term ve 34 hafta ve üzeri geç preterm, özellikle TSB 25 mg/dl olup hiperbilirubinemi tedavisi almış normal işitmeye sahip okul çağı çocuklarında normal çocuklara göre efferent işitme sistemi ve gürültüde anlama kabiliyeti etkilendiği tespit edilmiştir. HINT ve MOC testleri güvenilir, ucuz ve kolay uygulanabilen testler olarak; hiperbilirubinemi öyküsü olan okul çağı çocukların işitme taramasında mutlaka geleneksel işitme testi yöntemlerine eklenmesi bu çocukların okul başarısını artırmada etkili olacaktır.

ABSTRACT

Ozer F. Late effects of neonatal jaundice on the afferent and efferent hearing systems. Baskent University, Institute of Health Sciences, Ph.D. in Audiology, 2022.

The aim of this study was to examine the effect of hyperbilirubinemia on the afferent and efferent hearing system in term and late preterm (≥ 34 weeks) children who have received phototherapy and/or exchange transfusion therapy in the first month of life due to hyperbilirubinemia and undergone hearing screening and have come to school and to determine speech comprehension skills in background noise by evaluating speech comprehension thresholds in noise. The study consisted of 60 children aged 6-10 years with normal hearing and 60 children with normal hearing who do not have a history of treatment. Pure tone audiometry, tympanometry, auditory brainstem responses, otoacoustic emission and contralateral suppression test as well as speech comprehension in noise test were performed on all participants. When the amount of suppression was compared in the study group compared to the control group, a significant difference was found in all frequencies in group 3. In the HINT test, the study and control groups were compared for 4 different environments. While there was no significant difference in the results of Group 3 participants in a quiet environment; Signal to noise ratio values were found to be significantly lower in the other three environments with noise. As a result; It was determined that the efferent hearing system and the ability to understand in noise were affected compared to normal children at term and 34 weeks and over late preterm, especially in school-age children with TSB 25 mg/dl and normal hearing who received hyperbilirubinemia treatment. Because HINT and MOC tests are reliable, cheap and easy to apply, to addition them in of traditional hearing test methods in the hearing screening of school-age children with a history of hyperbilirubinemia will be effective in increasing the school success of these children.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLOLAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İç Kulak Anatomisi.....	3
2.1.1. Kemik labirent.....	3
2.1.2. Membranöz labirent ve iç kulak sıvıları	5
2.1.3. Tüylü hücreler	6
2.2. Santral İşitme Yollarının Anatomisi	8
2.2.1. Koklear sinir	8
2.2.2. Koklear nukleus.....	9
2.2.3. Superior olivary kompleks	10
2.2.4. Lateral lemniskus	11
2.2.5. İnferior kollikulus	11
2.2.6. Medial genikulat cisim	12
2.2.7. İşitsel korteks	12
2.3. İşitme Fiziolojisi	14
2.3.1. İç kulak.....	14
2.3.2. İşitme siniri	15
2.3.3. Koklear nukleus.....	16
2.3.4. Süperior olivar kompleks	16
2.3.5. Talamus ve işitme korteksi	17
2.3.6. Efferent işitme korteksi ve olivokoklear refleksi.....	18
2.4. Yenidoğan Sarılığı.....	20
2.4.1. Bilirubin metabolizması.....	21
2.4.2. Fiziyojik veya non-fiziyojik yenidoğan sarılık nedenleri.....	22
2.4.3. Bilirubin Santral sinir sistemi ve işitme üzerine toksisitesi	23

2.4.4. Yenidoğan sarılık tedavisi	25
2.5. Odyolojide MOC refleksinin ölçümü ve Gürültüde anlama Testleri	26
2.5.1. Otoakustik emisyonlar ve kontralateral supresyon veya MOC refleks ölçümü	26
2.5.2. Gürültüde anlama testleri	26
2.5.3. Çocuklarda hearing in noise test (HINT-C)	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Örneklemi.....	29
3.1.1. Araştırmaya Dahil olma Kriterleri.....	29
3.1.2. Araştırmada Dışlanma Kriterleri	29
3.1.3. Araştırmanın Deseni	30
3.1.4. Araştırmanın Değişkenleri	31
3.2. Veri Toplama Araçları:.....	32
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	34
4. BULGULAR	35
4.1. Demografik bulgular	35
4.2. Odyolojik Bulgular	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR.....	48

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Gürültüde Anlama Testleri.....	27
Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	35
Tablo 4.2. Gruplar arasında saf ses ortalama sonuçlarının karşılaştırılması.	36
Tablo 4.3. Gruplar arasında ABR değerlerinin karşılaştırılması.	37
Tablo 4.4. Gruplar arasında emisyon değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.5. Grupların kontralateral supresyon veya MOC refleks aktivitesi sonuçları.	37
Tablo 4.6. Gruplarda supresyon miktarlarının karşılaştırılması.	38
Tablo 4.7. HINT test sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.	38
Tablo 4.8. HINT test sonuçlarının alt gruplarda karşılaştırılması.	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Kulağın yapısı	3
Şekil 2.2. İç kulak enine kesit	4
Şekil 2.3. Membranöz labirent	5
Şekil 2.4. İç ve Dış Tüylü hücreler	7
Şekil 2.5. MOC ve LOC yolları.....	20
Şekil 2.6. Bilirubin metabolizması	21
Şekil 2.7. Yaşa göre ve total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu grafiği	23
Şekil 3.1. Araştırmanın deseni.....	31
Şekil 4.1. Çalışma grubunda Etyoloji.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ANSD	auditory neuropathy spectrum disease
daPa	decapascal
dB	decibel
DPOAE	distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar
DTH	dış tüylü hücreler
HL	hearing level
Hz	hertz
ITH	iç tüylü hücreler
KAS	kontralateral akustik uyaran
LOC	lateral olivokoklear
MOC	medial olivokoklear
MOCB	medial olivocochelar bundle
MOCR	medial olivokoklear refleks
OAE	otoakustik emisyon
SNİK	sensorinöral işitme kaybı
SOC	superior olivary kompleks
SPL	sound pressure level
SSO	saf ses ortalaması
TEOAE	geçici uyarılmış otoakustik emisyonların

1. GİRİŞ

Yenidoğan sarılığı, yüksek bilirubine bağlı deri ve mukozada biriken bilirubin yüzünden deri ve skleraların sarı renkli görünmesidir (1). Hiperbilirubinemiye bağlı santral sinir sistemi etkilenmesi, en korkulan tablo olup; gelişmiş ülkelerde 10000 bebekte 1 bebeğin bilirubin ensefalopatisi geçirdiği bilinmektedir (1).

İşitme sisteminde santral işitme yollarını etkileyen bilirubin, özellikle beyin sapında dorsal ve ventral koklear nukleuslar, superior olivary kompleks, lateral lemniskus, inferior kollikulus'ta birikerek toksik etkisini göstererek; klinikte İşitsel nöropati/dissenkroni veya İşitsel nöropati spektrum hastalığı (ANSD) veya kalıcı sensörinöral işitme kaybı (SNHL) olarak kendini gösterebilir (2,3). Otoakustik emisyon ve/veya koklear mikrofoniklerin normal olduğu ancak işitsel beyin sapı cevaplarının olmadığı ANSD tanısı konan çocukların 1/3'ünde hiperbilirubinemi gösterilmiştir (4).

İşitsel yolda bilirubin toksisitesi, aslında santral sinir sisteme açılan bir pencere olarak değerlendirilir. Bu nedenle hiperbilirubineminin santral sistemde toksik etkisi, noninvaziv olarak işitme yollarının değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (3,5).

Literatürde işitsel sistemde bilirubin akut toksisitesini gösteren pek çok çalışma vardır. Akinpelu ve ark. yaptıkları sistemik derlemede, başka risk faktörleri yokken term bir yenidoğanda bilirubinin tek başına değişken derecede işitme sistemine toksik etkisi olduğunu ve hiperbilirubineminin tedavisi ile işitme kaybı insidansının düşebileceğini belirtmişlerdir (6). Jiang ve ark. yaptıkları çalışmada, term yenidoğanlarda hiperbilirubineminin İşitsel beyin sapı cevapları ("auditory brainstem response" ABR)' de bütün dalga latanslarında ve I-V intervalde uzamaya yol açtığını ve bunun özellikle total serum bilirubin (TSB) düzeyinin 20 ve üzeri olduğu durumlarda daha fazla olduğunu bulmuşlardır (7).

Hiperbilirubineminin efferent işitme sistemi üzerine etkisini gösteren az sayıda çalışmadan biri Karabulut ve ark. larının term yenidoğanlarda MOC refleksi bakılması ile ilgili çalışmadır. Bu çalışmada hiperbilirubinemi tedavisi alan bebeklerde MOC refleksinin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (8). Çulhaoğlu B. Bir diğer çalışmada

hiperbilirubinemi tedavisi gören term yenidoğanlarda MOC refleksinin anlamlı olarak azaldığını bulmuştur (9). Her iki çalışmada da total serum bilirubin düzeyi ile efferent sistem üzerine etki açısından korelasyon bulunmamıştır.

Total serum bilirubin düzeyi, yenidoğan sarılığı tedavisinde endikasyon ve prognoz için kullanılmakla beraber zayıf bir indikatör olduğu bilinmektedir. Amin ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada hiperbilirubinemisi olan term ve geç preterm bebeklerde işitme sistemi üzerine toksik etkisi ile en iyi korelasyon gösteren değerin indirekt bilirubin olduğunu tespit etmişlerdir (3).

Literatürde hiperbilirubineminin santral sinir sistemi üzerine uzun dönem etkilerini gösteren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde Newman ve ark. çocuklar 7 yaşına geldiklerinde yapılan IQ testinde bir fark bulamamışlardır (10). Bilirubin hasarının işitme sistemine geç etkisinin bakıldığı bir kohort çalışmada, 12 aylık prospektif bir takiple otoakustik emisyon ve işitsel beyin sapı cevaplarında ilerleyen zamanlarda işitsel nöropati veya SNHL %12 civarında tespit edilmiştir (3).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı; hiperbilirubinemi nedeniyle hayatının ilk bir ayında fototerapi ve/veya kan değişimi tedavisi almış; işitme taramasından geçmiş ve okul dönemine gelmiş term ve geç preterm (≥ 34 hafta) çocuklarda hiperbilirubineminin afferent ve efferent işitme sistemine etkisini incelemektir. Çalışmanın ikincil amacı; bu çocukların gürültüde konuşmayı anlama eşiklerini değerlendirerek arka plan gürültüde konuşmayı anlama becerilerini tespit edebilmektir.

Çalışmanın Hipotezi

H1: Yenidoğanlarda şiddetli hiperbilirubinemi, afferent ve efferent işitme sisteminde uzun dönemde de etkisini devam ettirir gürültüde konuşmayı anlama becerilerini etkiler.

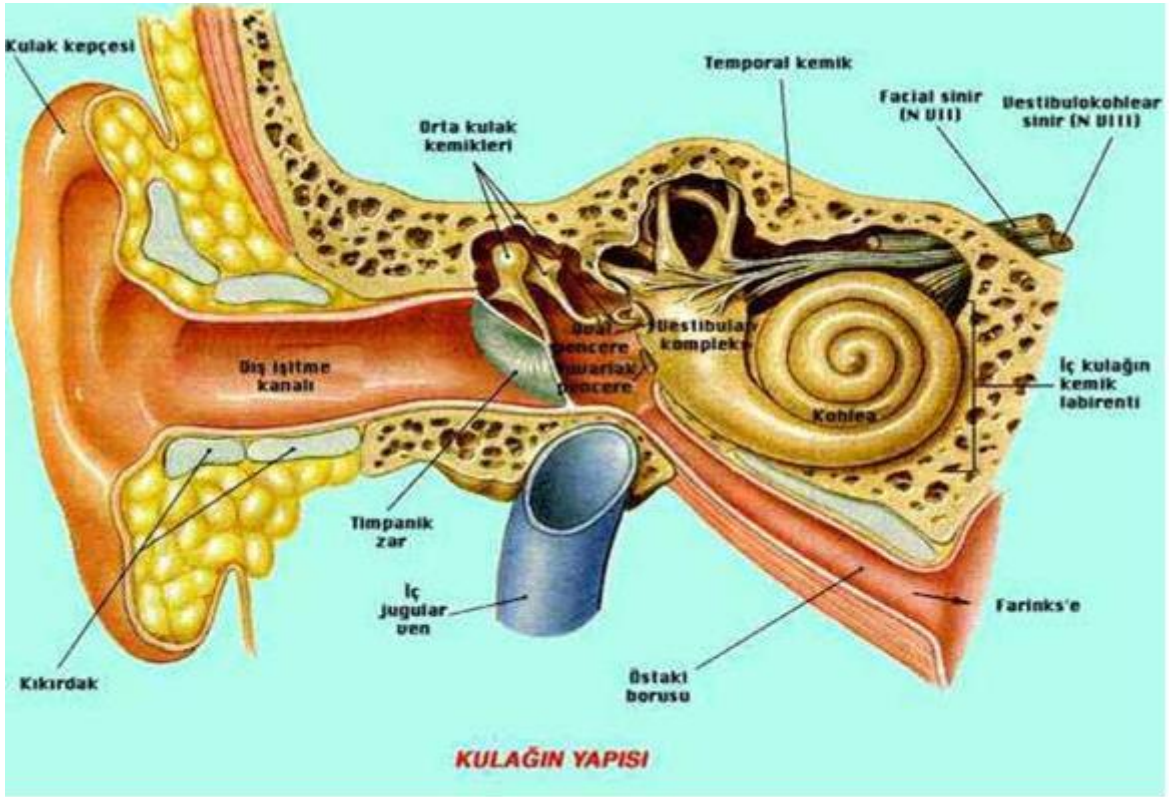
H0: Yenidoğanlarda şiddetli hiperbilirubinemi, afferent ve efferent işitme sisteminde uzun dönemde etkisini devam ettirmez ve gürültüde konuşmayı anlama becerilerini etkilemez.

2. GENEL BİLGİLER

İşitme organı kulak, dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır.

2.1. İç Kulak Anatomisi

İç kulak, kemik labirent olarak adlandırılan kemikli bir yapıya sahip olup temporal kemiğin petröz apeks kısmında yer alır (11).



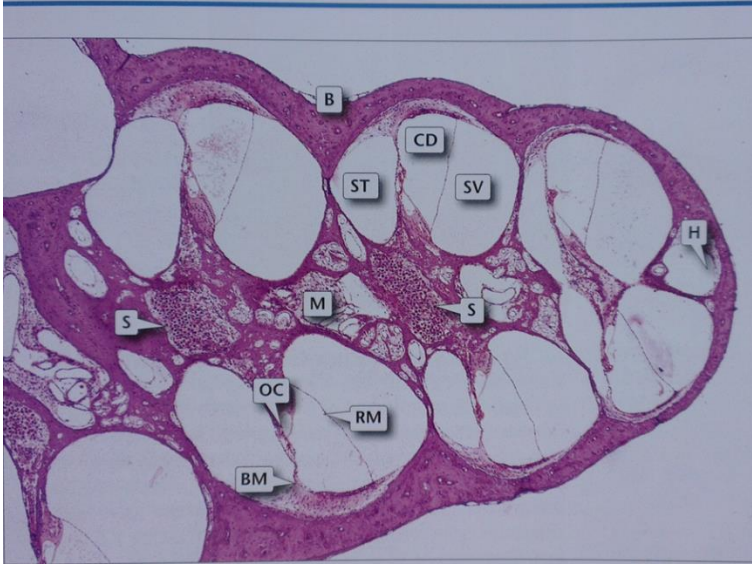
Şekil 2.1. Kulağın yapısı (12)

2.1.1. Kemik labirent

Koklea ve vestibüler labirenti saran kemik, vücuttaki en sert kemik olup fildişine benzer bir yoğunluğa sahiptir. Labirent vestibül, koklea ve semisirküler kanallar olmak üzere üç kısımdan oluşur. İç kulak ile orta kulak arasındaki primer ilişkiyi vestibüldeki oval pencere sağlar. Oval pencere membranı stapes tabanı ile ilişkidir. Koklea bazal

kısımında yuvarlak pencere de bulunur ve membranla kaplı olup orta kulak ile ilişkiyi sağlayan diğer bir kısımdır (şekil 1) (11).

Koklea, salyangoz şeklinde olup apekse doğru daralan bir şekilde kendi etrafında $2\frac{3}{4}$ dönüş yapar. Şekil 2 'de enine kesit alınmış bir koklea görülmektedir. Burada kokleanın ortasında yer alan "modiolus" tur. Modiolus işitme siniri liflerinin geçişine izin veren oldukça gözenekli bir kemik yapıdır. Modiolustan kemik labirentin boşluğuna uzanan kemiksi yapı "spiral osseous lamina" olarak adlandırılır. Osseous spiral lamina, kokleanın merkezinde kıvrılarak kokleanın üst ve alt boşluklara ayrılmasını sağlar; Skala vestibuli ve Skala Timpani. Bu iki boşluk, kokleanın apeksinde helikotrema denen bölgede birleşir.

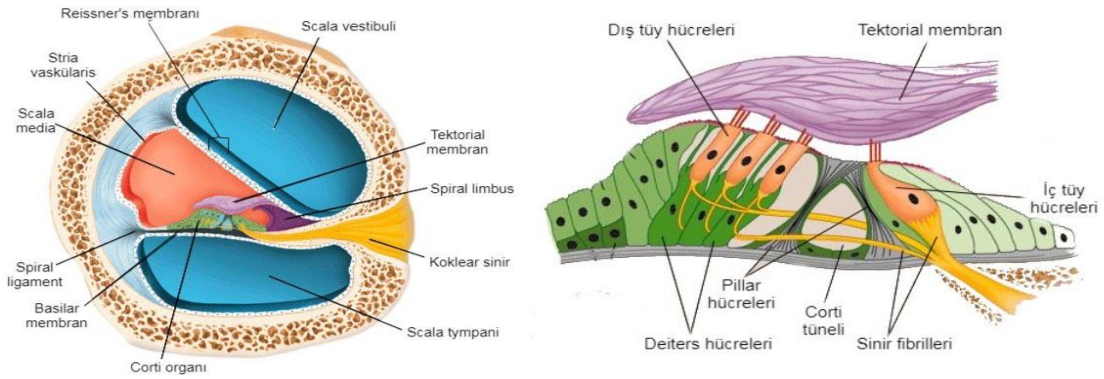


Şekil 2.2. İç kulak enine kesit (13)

Spiral Lamina aynı zamanda skala media tabanını oluşturan ve membranöz labirentin alt sınırı olan basilar membranla da bağlantılıdır. Basilar membran ile spiral lamina apekse doğru gittikçe ters orantılı bir ilişki gösterirler. Apekse doğru gidildikçe basilar membran kalınlaşır iken spiral lamina incelikir. Bu durum basilar membranın frekans spesifik özelliği için gerekli bir durumdur (11).

2.1.2. Membranöz labirent ve iç kulak sıvıları

Membranöz Labirent, kemik labirent içinde yer alır, onun şeklini alır ve üçüncü bir koklear boşluk olan skala media'yı oluşturur. İşitme ile ilgili sensor organ membranöz labirentte yer alır. Şekil 3 'de membranöz labirentin bir kesiti görülmektedir. Süperiorda Reissner' membran, inferiorda basilar membran ve lateralde dış koklear duvar ve onu oluşturan spiral ligament yer almaktadır. Membranöz labirent içinde lateral duvar boyunca iç kısımda yer alan stria vaskularis, oldukça vasküler bir yapıdır ve skala medianın metabolik yapısını oluşturur (11).



Şekil 2.3. Membranöz labirent (14)

Corti organı, uzunlamasına bir şekilde basilar membran üzerinde yer alır ve pek çok epitel hücre çeşidinden oluşur. Corti organı'nın üzerini örten tektorial membran isminde bir yapı dikkati çeker. Bu yapı, medialde spiral lamina üzerinde yer alan ve periosteal bir kalınlaşma şeklinde oluşan spiral limbusun Reissner membrana tutunma noktası boyunca ortaya çıkar. Tektorial membran yapısı tip II kolajenden oluşur ve jelatinöz bir yapıdadır; iç ve dış tüy hücrelerini örten lastik bir band şeklinde ve hareket eden bir özelliğindedir (11).

Tektorial membran'ın örtmesi ile iç-dış tüy hücreler arasındaki alan Corti Tünelini oluşturur. Corti tünelinin lateralinde 3 sıra dış tüy hücresi, altta Deiters' hücreleri tarafından tabanda desteklenir. Dış tüy hücrelerinin de lateralinde sırasıyla Hensen' hücreleri ve Claidus' hücreleri basilar membran boyunca yerlerini almaktadır (Şekil 3) (11). Deiters' hücrelerinin uzantıları ve dış tüy hücrelerinin üst kısmı retiküler laminayı

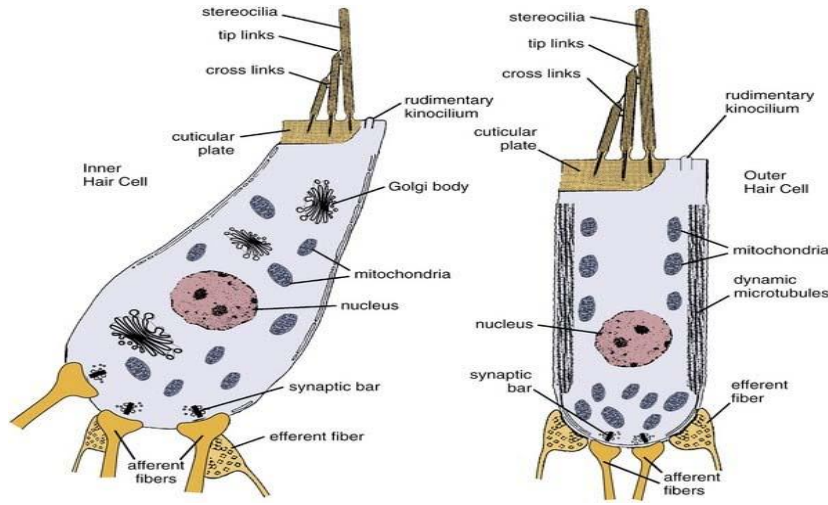
oluşturarak skala media içindeki endolenf için bir bariyer görevi görür ve tüylü hücreleri endolenf sıvısının iyon içeriğinin toksik etkisinden korur.

Kokleada iki sıvı sistemi vardır. Bu iki sistem, hem basilar membranın mekanik olarak yer değiştirmesi veya yürüyen dalga teoremi için gereklidir; hem de hücre depolarizasyonu ve daha sonrasındaki sinaptik aktivite için gereklidir (11). Kemik ve membranöz labirent arasında yüksek sodyum ve düşük potasyum konsantrasyonuna sahip perilenfatik sıvı veya perilenf bulunur ve bu hali ile beyin omirilik sıvısı, kan veya hücreler arası sıvı ile aynı konsantrasyondadır. Membranöz labirent içinde ise yüksek potasyum düşük sodyum konsantrasyonunda ve tipik olarak hücre içi sıvı karakterinde endolenfatik sıvı veya endolenf bulunmaktadır. Endolenfin iyonik konsantrasyonu tipik olarak stria vaskularis tarafından sağlanır. Endolenfatik kese endolenfatik duktus aracılığı ile membranöz labirent ile bağlantı kurar (11).

2.1.3. Tüylü hücreler

İç tüy ve dış tüy hücreler, mekanik hareketin elektrokimyasal sinyallere çeviren reseptör hücreler gibi davranırlar ve bu sayede işitme sinirinin uyarılıp aktive olmasını sağlarlar. Şekil 4’de tüylü hücreler incelendiğinde her iki tüy hücrenin de apikal kısmında kütiküler kısım denen kalınlaşmış bir alan vardır. Bu alan, destek hücreleri ile beraber retikular laminayı oluşturur. Her bir tüy hücrenin kütiküler kısmı retiküler laminaya doğru aktin filamentlerden oluşan uzantılar gönderir; bu uzantılar stereosilia olarak adlandırılır. Tüylü hücrenin apikal kısmında kütiküler olmayan bir küçük alan vardır ve bu alan “rudimentor kinosilium” olarak adlandırılır. Yaklaşık 3500 iç tüy hücresi Corti tünelinin modiolous kısmında bir sıra halinde sıralanmaktadır. Dış tüy hücreleri ise 12000 kadardır ve üç sıra halinde tünelin strial kısmında yer alır. Elektron mikroskobunda incelendiğinde dış tüy hücrelerinin stereosilia “V” şeklinde; iç tüy hücrelerinin steresilia ise “U” şeklinde sıralandığı tespit edilmiştir. Her tüy hücrede stereosilia, uzunluğuna göre modiolus tarafına en kısa olacak şekilde sıralanır ve corti organında dış tüy hücredeki en uzun stereosilia, tektorial membran ile temas edecek şekilde bir aranjman sağlanır. Böylece her basilar membran hareketi, stereosilia hareketini de sağlar. En uzun stereosilia ile en kısa arasında her biri arasında “tip-link” denilen bağlantılar vardır ve bu tip-linkler sayesinde en uzun

stereosilianın hareketi ile hücrenin üzerindeki tüm stereosilianın bir bütün olarak hareketi sağlanır (11).



Şekil 2.4. İç ve Dış Tüylü hücreler (15)

İç ve dış tüy hücreler, yapısal olarak birbirinden oldukça farklı hücrelerdir ve bu da onların fonksiyonel olarak farklılığını ortaya koyar. İç tüy hücreler, tabanda genişleyen uçta daralan bir şişe şeklindedir. Hücre içi oldukça yüksek konsantrasyonda organel içerirler; özellikle golgi cisimciği ve mitokondri sayesinde metabolik aktivitesi yoğun hücrelerdir. Ancak bu kadar yoğun metabolik aktiviteye sahip olmasına rağmen iç tüy hücreleri, işitsel sistemde pasif dönüştürücü görevdedir (11). Dış tüy hücreler ise silindir şeklindedir ve hücrenin boyu kadar mikofilamentler ve mikrotübüler yapılar içerir. Bu da hücrenin hareket aktivitesini sağlar. Bu hareket özelliği, ampirik olarak frekans spesifik ve çok yüksek derecede ayarlanmış basilar membrandan bile bağımsız uyarı ile gerçekleşebilen bir kasılma sağlamaktadır (11). Tüm tüy hücreleri afferent sinaps yaparlar ve bu nedenle sinapsa yakın bölgelerinde işitme sinirini uyaran sinaptik vesikülleri içeren sinaptik barlara sahiptirler.

Kokleadaki tüylü hücrelerin afferent inervasyonu, yaklaşık 30000 afferent sinir lifinden oluşur ve kokleadan santral işitsel sisteme kadar bilgi taşır. Bu afferent sinir liflerin hücre gövdeleri modilous içindeki Rosenthal kanalında yer alan spiral ganglionu oluşturur. Sinir lifleri, modiloustan geçerek kemik spiral laminada habernula perforata olarak adlandırılan bir boşluktan geçerek tüylü hücrelere ulaşır (11).

2.2. Santral İşitme Yollarının Anatomisi

Santral işitme yolları, işitme siniri, beyin sapı, orta beyin, talamus ve serebral korteksi birbirine bağlayan bağlantılardan oluşmaktadır.

2.2.1. Koklear sinir

Koklear sinir, kokleavestibular dal veya sekizinci sinir, iç ve dış tüy hücrelerden beyin sapına işitme bilgisini taşıyan afferent liflerden oluşur. Bu afferent sinirlerin hücre çekirdekleri kokleada spiral ganglion içinde bulunur. Spiral ganglion sinirleri bipolar özelliktedir; bir ucu iç ve dış tüy hücrelere uzanır, diğer ucu beyin sapına çıkar. Yaklaşık % 90-95 kalın miyelinli sinirler olup iç tüy hücrelerinden çıkarlar. Daha ince ve miyelinsiz nöronlar ise dış tüy hücrelerle bağlantı kurarlar. Her iki tip nöron da projeksiyonları ile koklear nukleusa uzanır ve lifleri ile internal auditory kanal içindeki koklear siniri meydana getirir.

Internal auditory Kanalda (IAC) koklear sinir, lateral tarafta ve anterior-inferior kısımda yer alır. Lateral olarak anterior-superior kısımda yer alan fasial sinirden transvers krest ile ayrılır. Fundus veya IAC en lateralinde koklear sinir vestibular sinirin anteriorunda yer alır. IAC içerisinde sinir ilerlerken 90° bir rotasyon gerçekleşir; bu nedenle serebellopontin açığına gelindiğinde koklear sinir, vestibular sinirin inferioruna geçer. Her ikisi kokleovestibular siniri oluşturmakla beraber sinir lifleri koklear sinirin daha beyaz olması ile kolaylıkla ayırt edilebilir.

Koklear ve vestibular sinirlerin miyelin kılıfı, serebellopontin açığına gelindiğinde periferik schwann hücre yapısından santral miyelin özelliğe dönüşür. Bu geçiş yeri akustik nörom oluşumunun en çok görüldüğü alandır. Kokleovestibular sinir medial olarak ilerleyip santral sinir sistemine pontomedullar kavşak denenen alanda geçiş yapar (11).

2.2.2. Koklear nukleus

Periferden gelen tüm işitsel bilgi santral sisteme geçmeden önce koklear nukleusa uğrar. Koklear nukleus içinde ilk işitsel işleme meydana gelir ve beyin sapında daha yüksek merkezlere iletilir. İnsanda diğer memelilerden farklı olarak koklear nukleus daha az belirgindir ve dördüncü ventrikülün lateral kısmının tabanı boyunca yerleşir.

Koklear nukleus geleneksel olarak ventral ve dorsal alt gruplara ayrılır. Bu alt gruplar küçük bir granüler hücre alanı ile sınırlandırılmıştır; bu alan işitsel işleme sırasında işitsel bilgi ile işitsel olmayan sensor bilgiyi entegre eden alandır (16).

Dorsal koklear nukleus tipik olarak laminar organizasyondadır ve diğer beyin sapı nukleuslarına oranla serebellum yapısına daha çok benzer. Diğer memelilere nazaran insanda az gelişmiştir; ses kaynağına oryante olmada görev alır. Dorsal koklear nukleusta, tonotopik olarak alçak frekans bilgi ventrolateral yerleşim gösterirken; yüksek frekans bilgi dorsomedial yerleşim gösterir.

Ventral koklear nukleus, kendine özel tonotopik organizasyona sahip iki alt gruba ayrılır; anterior ventral subnukleus ve posterior ventral subnukleus. Bu subnukleuslar, işitsel nöral bilginin ilk işleme aşamasında görev alan özelleşmiş eşsiz bir yapıya sahiptirler. Anterior ventral nukleusta yer alan sferik veya küresel şekilli hücreler olivar komplekse büyük kalibreli aksonlar gönderir ve ses lokalizasyonunda görev alır. Posterior ventral nukleusta yer alan multipolar veya yıldız şekilli hücreler kontrateral koklear nukleus, ipsilateral dorsal koklear nukleus ve kontrateral inferior kollikulus gibi pek çok diğer beyin sapı merkezine birden fazla akson göndererek sesin şiddeti ve frekans ve spektral uzanımını kodlamada görev alır. Posterior ventral nukleusta ahtopot şeklinde de sinir hücreleri vardır ve benzer görevler üstlenir.

Koklear nukleustan çıkan aksonlar, beyinsapı alanına üç yoldan ulaşır; ventral, intermediate, dorsal akustik stria veya sinir lif demeti. Ventral akustik demet veya “trapezoid cisim” sferik ve globular hücrelerden aksonları alır ve medulla, ponsa taşıyarak superior olivar kompleks, trapezoid body medial nukleus ve inferior kollikulus’ u uyarır. Intermediate akustik demet, ahtopot hücre aksonlarını taşır ve trapezoid cisim ventral nuklus, Lateral Olivary kompleks ve periolivar alanı uyarır. Dorsal akustik demet ise

dorsal koklear nukleustaki fusiform hücre aksonlarını kontralateral inferior kollikulusun santral nukleusuna taşır (11).

2.2.3. Superior olivary kompleks

Süperior Olivary Kompleks (SOC), ponsun kaudal yüzünde yer alır ve geleneksel olarak üç ana sub nukleusa ayrılır. Açıkçası, diğer memelilere göre insanda bu üç alt grup çok belirgin değil ve çok ayrışmamıştır. Bu üç sub grup; Medial olivary kompleks (MOC), Lateral olivary kompleks (LOC) ve trapezoid body medial nukleus olarak adlandırılır. Ayrıca küçük bir nöron grubu periolivar nukleus olarak yer alır. İnsanda bu alan subgruplara ayrılmaz iken diğer memelilerde periolivar nukleus da subnukleuslar içerir (11).

SOC, binaural uyarının geldiği ilk santral işitme merkezidir ve koklea ile koklear nukleustaki tonotopik organizasyona benzer bir düzenlemeye sahiptir. Binaural uyarı, uzayda sesin loklizasyonunu anlamada gerekli olan bir özellik olup bu nukleusun majör rolünü oluşturur. Sesin lokalizasyonu, MOC'ta interaural zaman gecikmesinin ve LOC'ta interaural şiddet farkının kodlarının bileşimi ile mümkün olmaktadır. Süperior Olivary Kompleksin ek görevlerinden en önemlisi kompleks seslerin farkına varılması ve işlemlenmesidir. Ayrıca SOC, koklear nukleus ve kokleaya feedback sağlamak için efferent yola da sahiptir.

SOC'dan ortaya çıkan projeksiyonlar hem asendan hem de desandan olarak hareket eder. Asendan sinir lifleri, lateral lemniskus aracılığı ile lateral lemniskus nukleusuna ve oradan da inferior kollikulusa geçer. Bu asendan yol ses lokalizasyonunda görev almaktadır. Desandan sinir lifleri oliviokoklear demet adını alır ve koklear tüylü hücreler için efferent uyarı sağlar (11).

2.2.4. Lateral lemniskus

Lateral Lemniskus, medullar ve pontine işitsel sinir liflerini inferior kollikulusa taşıyan temel bir ışın yoludur. Bu yolla özdeşleşen iki subnuklus vardır (ventral ve dorsal). İpsilateral ve kontralateral koklear nuklustan ve SOC 'tan çeşitli uyarılar alırlar. Lateral lemniskus, tıpkı SOC gibi sesin lokalizasyonu ve işlenmesinde benzer görevlerde yer alır. Ayrıca akustik startle refleksi için dorsal koklear nukleus ile birlikte görev alır. İşitsel beyin sapı cevaplarında III-V aralığının lateral lemniskus yolu iletimini yansıttığı kabul edilir (11).

2.2.5. İnférieur kollikulus

Orta beyinde yer alan İnférieur Kollikulus, ses lokalizasyonu, frekans seçicilik, işitsel ve işitsel olmayan merkezlerin entegrasyonu gibi önemli görevlerde yer almak için yoğun bir şekilde hem asendan hem de desendan işitme yolları içerisinde yer alır.

Genellikle inferior kollikulus üç ana nöral gruba ayrılmaktadır; santral inferior kollikulus nukleusu, inferior kollikulus korteksi ve parasentral nukleus. Üç alt grubun nöral morfolojisi ve hücre organizasyonu birbirinden farklıdır. Santral nukleus dominant kısımdır ve tüm türlerde en iyi korunan yapıdır. Tonotopik harita ile ilişkili laminar bir dizilime sahiptir.

Santral inferior kollikulus nukleustan çıkan projeksiyonlar, direkt ve monoaural olabilir (kontralateral koklear nukleustan) veya indirekt ve binaural olabilir (SOC aracılığı ile koklear nukleustan) veya polisinaptik de olabilir (koklear nukleus, SOC ve lateral lemniskustan).

İnférieur kollikulus korteksi, 4 tabakadan oluşan laminar bir yapıdadır. Bu alan bir kap şeklindedir. Çok az bir şekilde orta beyinden ve spesifik olarak koklear nukleustan direkt gelen uyarı burada yer alabilir. Çoğunlukla inferior kollikulus korteksin uyarılmasında primer /sekonder işitme kortekslerini içeren ön-beyin primer olarak görev alır. Tonotopik organizasyon burada da geçerlidir. Etraftaki işitsel olmayan orta beyin yapılarından da uyarılar gelmektedir.

Inferior kollikulusun parasentral nukleusu ise primer olarak somatosensör sistemden işitsel olmayan uyarılar almaktadır. Ayrıca inferior kollikulus sakkadik göz hareketlerinden sorumlu superior kollikulus ile de ilişkidir.

Asendan sinir liflerin tamamı medial genikulat cisimde sinaps yapar ve böylece bu yollar, işitsel somatosensör ve spesifik duyu sistemleri için başlangıç oluşturur. Bu da inferior kollikulusun çok yönlü bütünleyici fonksiyonunu oluşturmaktadır (17).

2.2.6. Medial genikulat cisim

Talamusta yer alan bu cisimcik, telensefalona çıkan tüm asendan işitsel uyarıların portalı ya da uğrak yeridir. Ventral, dorsal ve medial olmak üzere üç alanda incelenebilir.

Medial genikulat cisim ventral kısmı, tonotopik organizasyonun özetlendiği işitme korteksine direkt uyarılar iletmektedir. Dorsal kısmı, daha heterojen bir yapıdadır ve talamik neklustan ve inferior kollikulustan işitsel ve işitsel olmayan bilgiler olarak akustik uyarının işlenmesine yardımcı olur. Medial kısım, medial genikulat cismin en geniş kısmıdır ve tüm işitsel ve işitsel olmayan kortekse uyarı gönderir.

2.2.7. İşitsel korteks

İnsan beyinde prensip olarak işitme korteksi, temporal lob superior kısmında silvian fissur derinliğinde yer almaktadır. İşitsel korteks tonotopik olarak organize olmuş birden fazla alanlardan oluşmaktadır; AI (primer), AII (sekonder), Anterior işitsel Alan (AAF), Ventral işitsel Alan (V), Ventral posterior işitsel alanlar (VP), posterior işitsel Alan (P).

Primer işitsel korteks genellikle AI veya Brodman 41 olarak; sekonder işitsel korteks AII veya Brodman 42 olarak adlandırılır. Bu alanlar superior temporal girusun posteriorunda Heschl transvers girus'ta yer almaktadır ve yapısal olarak korteksin nöron yapılanmasına benzemekle beraber her biri inervasyon ve projeksiyon açısından birbirinden eşsizdir.

Primer işitsel korteks etrafında pek çok kortikal bağlantı alanları bulunur. Süperior temporal girusun posterior yüzü ve derin planum temporale, solda Wernicks' alanı (veya alan 22) olarak adlandırılır. Klasik olarak insanda alıcı dil için gereken nöral yapıyı bulundurur ve çoğunlukla sol tarafta baskındır.

Alan 22 'nin hemen posteriorunda, inferior parietal lobda angular girus ve supramarjinal girus (alan 39 ve 40) yer almaktadır. Bu kortikal alanlar işitsel, somatosensor ve görsel bilginin entegrasyonunu sağlamaktadır ve aynı zamanda yüksek dil becerisinden (okuma ve yazma) sorumludurlar. Fonksiyonel çalışmalar, angular girusun tinnitus algısında da sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (17).

Frontal operkulumun bir kısmı olan ve bu yan kortikal bağlantılarla ilişki içerisinde olan bir diğer alan inferior frontal girusta yer alan Broca alanıdır (alan 44 ve 45). Wernicks alanına benzer bir şekilde bu alan da sol hemisferde baskındır ve ifade edici dil ve müzikal sentaks algısından sorumludur (11).

Alt işitsel nukleuslarla işitme korteksi arasındaki bağlantılar karşılıklıdır. İnsanda tam ortaya konulmamakla beraber talamusa, orta beyne ve beyin sapına giden üç desandan yol tarif edilmiştir. Korteksten SOC'a inen yolun yüksek merkezlere bir "feedback" görevi üstlendiği ve koklear nukleusa inen yolun ise yine asendan işitme uyarılarının modülasyonunda görev aldığı düşünülmektedir.

2.3. İşitme Fizyolojisi

2.3.1. İç kulak

İç kulak işitme ve denge gibi iki önemli göreve sahiptir. İşitmeden sorumlu kısmı kokleanın anatomisi ayrıntılı olarak yukarıda açıklanmıştır.

Skala mediada bulunan endolenf, düşük sodyum ve yüksek potasyum özelliği nedeniyle elektrokimyasal bir gradient oluşturur ve endokoklear potansiyel olarak adlandırılır; perilenfe göre +60 ile +100 mV bir voltaj farklılığı yaratır. Endolenfin bu pozitif elektrik potansiyelini yaratan, ürettiği multipl aktif iyonlar sayesinde stria vaskularistir (18).

Ses enerjisi dış ve orta kulaktan ilerleyip stapes tabanını hareketlendirdiğinde; skala vestibüli ve helikotramadan geçerek skala timpanide ve dolayısıyla yuvarlak pencereye yansıyan bir hareket oluşur. Bu hareketlenme sırasında skala vestibülünün yoğunluğu daha fazla olduğu için koklear kısımda daha fazla bir yer değiştirme olacaktır. Bu da basilar membranda kokleanın bazalinden apeksine kadar bir dalgalanma yaratacaktır. Von Bekesy, basilar membranın bazal kısmının apeks kısmına oranla daha fazla bir sertliğe sahip olduğunu ve bu nedenle farklı frekansların basilar membranda farklı yerleri uyardığını tespit etmiştir (18). Buna göre yüksek frekanslar bazalde, alçak frekanslar apekte olacak şekilde basilar membran tonotopik olarak organize olmuştur. Koklear kısımda meydana gelen bu dalgalanma, tektorial membranda ve tüylü hücrelerde sterosiliada bir yer değiştirme yaratır. Sterosilia aralarındaki tip-linkler sayesinde bir bütün olarak hareket etmektedir. En uzun stereosilia hareket edince bu, aradaki tip-linkte bir gerilime yol açarak katyonik kanalların açılmasını sağlar. Bu durum tüylü hücrelerde hiperpolarizasyon meydana getirir ve bu da tüylü hücrenin sinyal iletiminde (mekanik enerjinin elektrokimyasal sinyale dönüşerek) önemli bir rol oluşturur.

Endolenfteki majör katyon potasyum olduğu için tüylü hücrelerde sinyal iletiminde potasyumun majör rol üstlendiğine inanılır. İç tüy hücreleri depolarize oldukları zaman voltaj bağımlı kalsiyum kanal kapıları açılır ve sinaptik aralığa glutamate içerikli nörotransmitterlerin geçişi sağlanır. Bu da tüylü hücrelerle sinaps yapan akustik sinir liflerinde aktivasyona neden olur.

Dış tüy hücreleri, iç tüy hücrelerinden farklı olarak voltaj değişikliği olduğunda hücre boylarını da değiştirebilirler. Hiperpolarizasyonla uzarlar ve depoalirzasyonla kasılırlar. Bu hızlı değişikliği sağlayan dış tüy hücre yapısında yer alan integral membran proteini prestin'dir. Dış tüy hücreleri, voltaj değişikliği ile hücre boylarını değiştirerek basilar membranda mekanik bir "feedback" yaratırlar yani "koklear amplifier" gibi hareket ederek stapes vibrasyonu ile oluşan enerjinin iç kulakta daha da güçlü hale gelmesini sağlarlar. Yapılan hayvan çalışmaları göstermiştir ki; prestin yapısındaki bozukluk, işitmede sensitivitenin azalmasına ve frekans seçiciliğın yok olmasına neden olmaktadır (18).

Basilar membranın farklı bölgeleri tonotopik olarak farklı frekansla hareket ettiğine göre basilar membran üzerinde yer alan tüylü hücrelerin de tonotopik olarak farklı frekanslarla cevap ürettiği düşünülebilir. Bir tüylü hücrenin en hassas olduğu ve en spesifik olarak hareket ettiği frekansa karakteristik frekans denir (19).

2.3.2. İşitme sınırı

Spiral ganglion hücreleri %90 Tip 1 hücrelerden; %10 Tip 2 hücrelerden oluşmaktadır. Tip 1 hücreleri miyalinize olup tek bir periferik uzantı ile tek bir iç tüy hücresi ile bağlantı kurar. Tip 2 hücreleri ise miyalinize olmayıp periferik bağlantısı dallanarak birden fazla dış tüy hücresi ile bağlantı kurar. Bu durumda her iç tüy hücresi, birden fazla Tip 1 ganglion hücresi ile; her Tip 2 ganglion hücresi de birden fazla dış tüy hücresi ile sinaps yapmaktadır (19).

Elektrofizyolojik çalışmalar göstermiştir ki; Tip 1 ganglion hücreleri spontan uyarı hızına göre 3 çeşide ayrılmaktadır; yüksek spontan uyarı hızına sahip nöronlar (saniyede 18 atımdan fazla), orta spontan uyarı hızına sahip nöronlar (saniyede 0.5-18 atım arası) ve düşük spontan uyarı hızına sahip nöronlar (saniyede 0.5 atımdan az). Bu atım hızlarının farklılığı muhtemelen terminal akson boyutuna bağlı olabilir (19). Ses şiddeti belirli bir düzey üzerine çıktığında afferent nöronlarda spontan hızdan daha yüksek hızlarda bir uyarı hızı oluşmaktadır. Bu ses şiddeti düzeyine eşik denir. Afferent nöronlar ile ses şiddeti arasında non-linear bir ilişki söz konusudur; ses şiddeti belirli bir düzeye gelince afferent nöronlarda uyarı hızı değişmemeye başlar ve saturasyon gerçekleşir. Eşik ve saturasyon

arasındaki ses şiddet farkı o afferent nöronun dinamik aralığı olarak adlandırılır. Afferent nöronlar farklı spontan uyarı hızlarına sahip olduklarına göre farklı dinamik aralığa sahiptirler. Yüksek spontan uyarı hızına sahip afferent nöronlar, düşük spontan uyarı hızına sahip nöronlara oranla daha düşük bir eşik ve saturasyon düzeyine sahip iken; düşük spontan uyarı hızına sahip nöronlar daha geniş bir dinamik aralığa sahiptirler. Bu nedenle de yüksek spontan uyarı hızına sahip nöronlar, düşük-düzyes seslerin farkındalığında önem kazanırken; düşük spontan uyarı hızına sahip nöronlar yüksek düzeydeki seslerin iletiminde rol oynar (19).

Tonotopik organizasyon, afferent nöronlar için de geçerlidir. Bu durumda koklea boyunca spesifik bir lokalizasyonda bazilier membran, tüylü hücre ve afferent nöron aynı karakteristik frekansa sahiptir. Dolayısıyla ses kokleaya girdiği zaman frekans komponenti analiz edilir ve bu frekans bilgisi santral işitsel sisteme kadar korunur.

2.3.3. Koklear nukleus

Koklear nukleus, tüm asendan işitme bilgisinin geldiği kritik ilk istasyondur; burada işitme siniri, ikinci-sıra nöronlar ile sinaps yaparlar. Buradaki nöronlar da tonotopik organize olmuştur ve frekans-spesifik bilgi burada da korunur. Isofrekans lamina (aynı karakteristik frekansa sahip nöronlar) dorsalden ventrale doğru bir şekilde sıralanmıştır. Normal duyan bir kişi her iki kulağını da kullandığına göre, sesin temporal ve spektral özellikleri ilk olarak koklear nukleusta işlemeye tabii tutulur ve sesin kaynağı, sesin şiddeti ve ses kaynağının yeri gibi bilgiler için buradan daha yukarı ipuçları gönderilir (18).

2.3.4. Süperior olivar kompleks

Her iki koklear nukleustan gelen bilginin ilk entegre edildiği istasyon burasıdır. SOC, sesin lokalizasyonunu belirlemenin yanısıra iki ek mekanizma ile işitsel algının artmasını sağlar. Bu mekanizmalardan biri “binaural squelch” ya da gelen ses uyarımında sinyal-gürültü oranını yükseltebilme (gürültü algısının azaltılması/sesli uyarımın artırılması) becerisidir. Diğer mekanizma ise “summation” ya da tek kulaktan gelen sesli

aynı uyarana göre iki kulaktan gelen sesli uyarın daha büyük şiddette olmasıdır (yaklaşık 3 dB daha fazla). Bütün bu özellikler sayesinde SOC, gürülük algısını arttırarak gürültü ortamında konuşma algı becerisini iyileştirir. Binaural squelch, sumasyon ve başın gölge etkisi, binaural işitmenin işitme algısındaki önemini belirten mekanizmalardır (18). SOC, aynı zamanda efferent işitme sisteminde de önemli rol üstlenir.

2.3.5. Talamus ve işitme korteksi

Lateral lemniskus aracılığı ile işitsel sinir lifleri inferior kollikulusa ulaşırlar. Inferior kollikulus, tıpkı koklear nukleus gibi frekans spesifik bilgiyi kaudorostral uzanan santral nukleus kısmında işlemler. Inferior kollikulus, koklear nukleustan direkt projeksiyonlar aldığı gibi medial ve lateral superior olivary nukleuslardan da direkt olarak interaural zaman ve genlik bilgisini elde eder. Tüm bu işitsel bilgiyi işitsel olmayan somatosensör, görsel ve vestibüler alanlardan aldığı bilgilerle entegre ederek santral işitsel işlemlenin önemli bir kısmını gerçekleştirir. Gerçekten de inferior kollikulustan medial genikulat cisme giden 250000 sinir lifi, aslında işitme siniri içindeki liflerden 10 kat daha fazladır.

Medial Genikulat cism, talamik bölgede yer alan bir istasyondur. Ventral kısmı primer işitsel kortekse uyarın gönderirken; dorsal kısmı sekonder işitsel korteks ile bağlantı kurar. Ses lokalizasyonunda önemli görevi olmakla beraber esas görevi, insan konuşması gibi kompleks işitsel uyarınların çözümlenmesidir.

Primer işitme korteksi Heschl girusta yer alır ve dili algılama da dahil olmak üzere kompleks işitsel sinyallerin entegrasyonunda görev almaktadır. Primer işitsel korteks lateralinde sekonder işitsel korteks ise konuşmayı almada görev alırken, algılama ve entegrasyonda da yardımcı olur (17,18).

2.3.6. Efferent işitme korteksi ve olivokoklear refleks

İşitsel beyin sapı sadece işitmenin santral merkeze iletilmesinde değil; aynı zamanda kulağa efferent uyaran sağlamada da görev alır. Efferent uyaran iki desandan yolla olmaktadır; 1. orta kulak kas refleks yolu ve 2. Olivokoklear refleks yolu.

Burada sadece ikinci yol anlatılacaktır.

Olivokoklear efferent yollar ikiye ayrılır; medial olivokoklear yol ve lateral olivokoklear yol. Medial olivokoklear sinir lifleri superior olivary kompleksin medial kısmından kaynaklanır ve vestibular sinir boyunca ilerleyerek kokleaya gelip dış tüy hücrelerini uyarır. Lateral olivokoklear sinir lifleri ise superior olivary kompleksin lateral kısmından kaynaklanır ve vestibular sinir boyunca ilerleyerek kokleaya gelerek iç tüy hücrelerin altında işitsel sinir liflerini uyarır (18). MOC sinir lifleri geniş ve miyelinli iken LOC sinir lifleri ince ve myelinsizdir. Kalın ve miyelinli olması nedeniyle elektrofizyolojik kayıtların daha kolay alınması sayesinde MOC yolu daha anlaşılırdır.

Olivokoklear demet yaklaşık 1600 sinir lifinden oluşmaktadır ve çaprazlayan veya çaprazlamayan demetler oluşturabilir. Bu yollar, her iki tarafta Medial superior olive kompleks (MOC) ve Lateral superior olive kompleks (LOC) alanlarından kaynaklanır.

Çaprazlamayan olivokoklear demet için, LOC birçok küçük çaplı, miyelinli efferent lifi, afferent liflerle sinaps yaptıkları ipsilateral iç tüy hücrelerine doğru yansır. MOC doğrudan dış tüy hücreleri üzerinde sinaps yapan ipsilateral olarak daha az miyelinli lif yansır.

Çapraz olivokoklear demet için, MOC büyük çaplı miyelinli lifleri kontralateral dış tüylü hücrelere yansır ve LOC, karşı taraftaki iç tüylü hücre afferentlerine birkaç miyelinli lif yansır. Çapraz olivokoklear demetten gelen lifler, dördüncü ventrikül seviyesinde orta hattı geçer.

Kokleaya efferent uyarıyı sağlayan olivokoklear demet, koklear sinir içerisinde değil vestibular sinirin inferior dalı boyunca kokleaya doğru ilerler. Bu sinir lifleri sakuler gangliondan geçerler ve spiral gangliona girerek Oort vestibulokoklear anastomozu gerçekleştirirler (11,18).

MOC ve LOC nöronları işitsel uyarıyı koklear nukleustan alır. MOC nöronlar alçak frekans işitsel bilgiye hassas iken LOC nöronları daha yüksek frekans işitsel bilgiye cevap verir. İpsilateral MOC refleksi kısaca şu yolları içermektedir; 1. Ses afferent işitsel lifleri aktive eder ve afferent lifler ise ipsilateral posteroventral koklear nukleustaki internöronları uyarır. 2. Koklear nukleustaki internöronlar kontralateral MOC nöronlarını uyarır. 3. Kontralateral MOC nöronlar ipsilateral kokleaya sinir lifleri göndererek refleksi arkı tamamlanır.

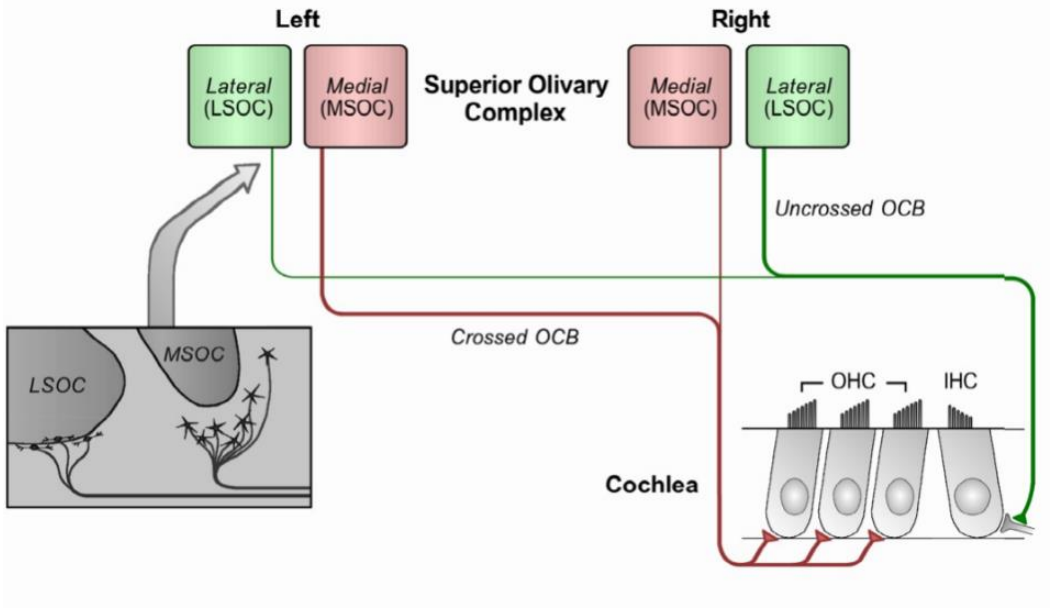
MOC nöronları ile yapılan elektrofizyolojik çalışmalar göstermiştir ki; MOC nöronları tıpkı basilar membran ve işitme sinirinde olduğu gibi tonotopik olarak organize olmuştur ve ince bir frekans ayarlamasına sahiptir. Dolayısıyla MOC nöron lifleri ipsilateral kokleaya döndüğü zaman benzer karakteristik frekansa sahip olana ulaşmaktadır (18).

Bu desandan efferent yol, dış tüy hücrelerinin modülasyonunu sağlayarak koklear sensitivite ve ince ayarlama ("frequency tuning") görev alır.

MOC refleksi yolunun temel fonksiyonu, "koklear amplifiyer" kazancı azaltarak koklear cevapta bir düşüş yaratmaktır. MOC nöronları, asetilkolin bağlantılı bir yol ile dış tüy hücrelerde hiperpolarizasyon meydana getirirler. MOC uyarılması ile ortaya çıkan koklear amplifiyer kazancındaki azalma, karakteristik frekanstaki "tuning curve" keskinliğinin azalması ve işitsel sinir aktivasyonunda artmış eşik (eşik kayması) olarak kendini gösterir.

Arka plan gürültü varlığında MOC yolu, gelen seslere karşı işitme cevabını arttırabilir. Bunu yapabilmek için MOC refleksi yolu, gürültüye karşı cevabı azaltırken; gelen seslere karşı işitsel cevabı arttırabilmek için de daha çok nörotransmitter korunmasını sağlar; bu duruma MOC "unmasking" etki denmektedir (18).

Oliviokoklear efferent yolun görevleri özetlenecek olursa; özellikle MOC yolu, iki önemli görevi sağlamaktadır;1. Kulakları akustik travmadan korumak, 2. Arka plan gürültüde gelen sesleri ayırt edebilmek.



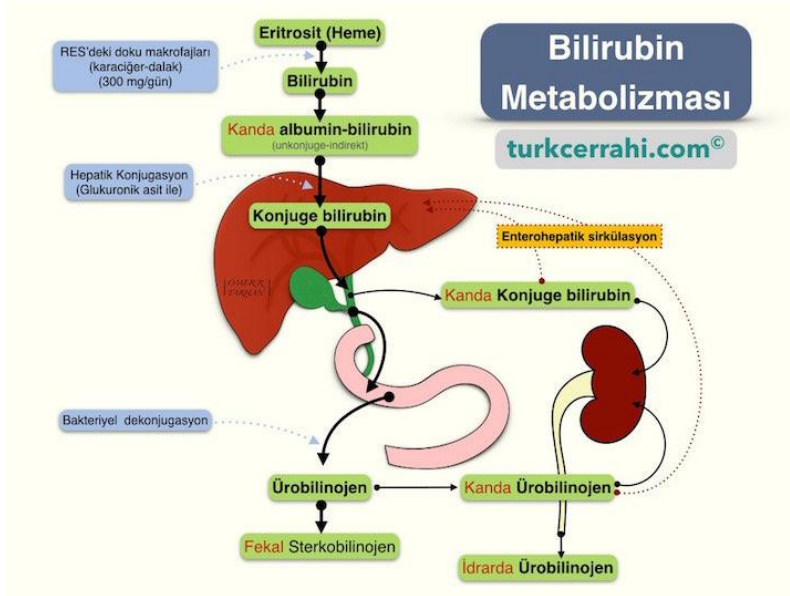
Şekil 2.5. MOC ve LOC yolları (20)

2.4. Yenidoğan Sarılığı

Yenidoğanların en az üçte ikisinin yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarardığı bilinmektedir. Normal fizyolojik bir durum olarak kabul gören; genellikle iyi huylu, geçici bir durum olmasına ve çoğu kez de serum total bilirubin konsantrasyonunun bebek için tehlike kaynağı olmayacak düzeylerde kalmasına rağmen, yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişebilir (1). Amerikan Pediatri Akademisi “akut bilirubin ensefalopatisi” teriminin doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, “kernikterus” teriminin ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılmasını önermiştir (21). Zamanında tanı konup tedavi edildiğinde akut bilirubin ensefalopatisi ve/veya kernikterus önlenabilir ve kernikterus her zaman önlenabilir bir durum olmasına rağmen halen özellikle ülkemizde sıklıkla görülmektedir. Ülkemizde kesin kayıtlar bilinmemektedir. Ölüm bildirilmemekle beraber ülkemizde tedavi gerektiren hiperbilirubinemi ve kernikterus sıklığının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olması beklenmektedir (1).

2.4.1. Bilirubin metabolizması

Yenidoğanda kırmızı hücrelerin ömrü yaklaşık 1.5 ila 3 aydır. Alyuvarlardan heme, kaslardan miyoglobinin ve sitokrom ve katalaz gibi enzimlerin bozulması bilirubin üretimine yol açar. Biliverdin bir ara adım olarak oluşturulur. Karbon monoksit bu işlemin bir yan ürünüdür ve solunan nefeste ölçülebilir ve bu da bilirubin üretiminin bir tahminini sağlar. Yenidoğanda bilirubin üretiminin günde yaklaşık 8,5 mg/kg olduğu, yetişkinlerdeki günlük 4 mg/kg oranının yaklaşık iki katı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 6' da bilirubin metabolizması özetlenmiştir. Buna göre; retikuloendotelial sistemde heme oksijenaz enzimi ile katabolize olan heme, biliverdine; biliverdin de bilirubine dönüşür. Seruma geçen bilirubin çok büyük bir oranda albümine bağlı olarak taşınırken çok küçük bir miktarı bağlanmadan ya da "free/unbound" olarak adlandırılır ve serbest kalır. Klinikte kullanılan indirekt bilirubin, bağlanmamış olan yani "unkonjuge" olan bilirubindir. Bu serbest form, kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçebilir. Bağlı ya da direkt ya da "konjuge" bilirubin karaciğere taşınarak veya anne karnında plasentadan geçip anne hepatik metabolizmasına dahil olarak "glukoronyl transferaz" enzimi ile suda çözülebilen bilirubin konjugatların ya da direkt bilirubinin oluşumu sağlanır. Bu konjugatlar safra aracılığı ile bağırsaklara geçip burada bakteriler tarafından urobilinoidlere dönüşür ve fekal olarak atılır. Direkt bilirubin bağırsaklarda kolaylıkla indirekt forma da geçerek sirkülasyona yeniden dönebilir (22).



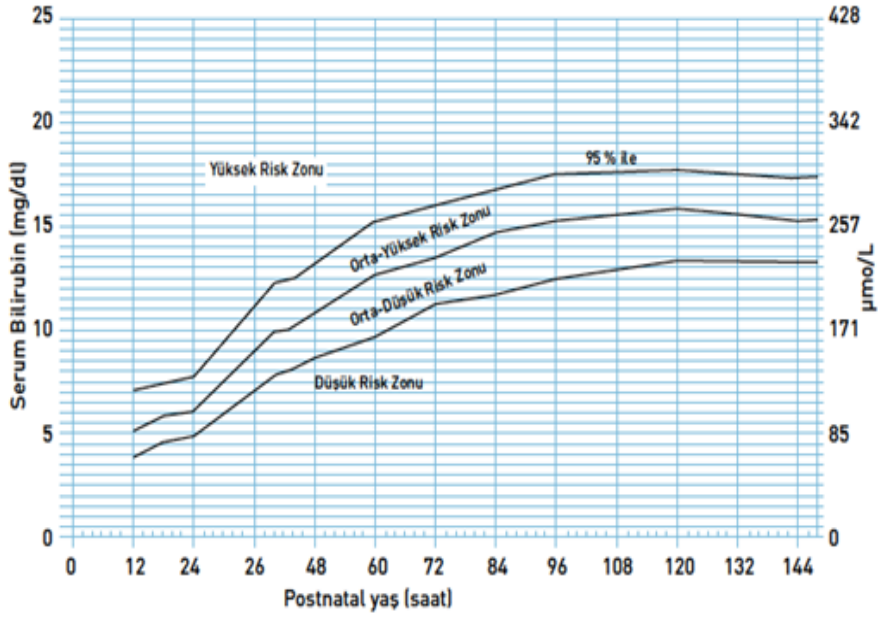
Şekil 2.6. Bilirubin metabolizması (23).

2.4.2. Fizyolojik veya non-fizyolojik yenidoğan sarılık nedenleri

Çoğu yenidoğan, doğum sonrası ilk hafta boyunca 1.8 mg/dL'den daha yüksek bir serum indirekt bilirubin değeri geliştirir (total serum bilirubin olarak ölçüldüğünde 12.9 mg/dL). Fark edilir bir yenidoğan sarılığının insidansı, popülasyonlar ve coğrafi bölgeler arasında değişiklik gösterir. Örneğin, yenidoğan sarılığı, muhtemelen artan kırmızı hücre kütlesi nedeniyle yüksek rakımlarda yaşayan popülasyonlarda daha yaygındır (22). Yenidoğanlarda hiperbilirubineminin seyri, doğum sonrası ikinci ve dördüncü günler arasında bir tepe noktası, ardından başlangıçta hızlı olan ve ardından azalan bir düşüş ile karakterizedir. Sarılık, yenidoğanlarda çok yaygın bir fenomendir. Fizyolojik sarılık terimi, bilirubinün karaciğerde düşük alım, konjugasyon ve atılım kapasitesinin varlığında kırmızı hücrelerin artan yıkımının normal olarak meydana gelmesi nedeniyle yenidoğanlarda sarılık için kullanılmalıdır. Bununla birlikte, yenidoğanlarda fizyolojik ve fizyolojik olmayan sarılık arasındaki ayırım çoğu zaman net değildir. Sonuç olarak sağlıklı miadında bir yenidoğanda STB düzeyi, saat olarak yaşa göre bilirubinün persantil dağılımını gösteren nomogramda (Şekil 7) değerlendirilerek risk bölgesi belirlenmeli, tedavi gerektirip gerektirmediği saptanmalı; ancak bundan sonra “fizyolojik” olabileceği düşünülmelidir (1,22).

Yenidoğan sarılığının nedenlerine bakıldığında aslında bilirubin metabolizmasındaki aksaklıklar nedeniyle olabileceği öngörülebilir. Fetus oksijenden fakir bir ortamda yaşar. Bunu telafi etmek için fetus, doğum sonrası yaşamda oluşandan yapısal olarak farklı bir hemoglobine ve daha yüksek bir hemoglobin konsantrasyonuna sahiptir. Bu telafi edici mekanizmalara doğumdan sonra ihtiyaç duyulmaz. Doğumsal hemolitik anemilerde, maternal-fetal kan grubu uyumsuzlukları gibi immünolojik durumlarda, ilaçlar veya toksinler nedeniyle bilirubin üretimi ile sonuçlanan fetal eritrosit yıkımı artabilir. Enfeksiyonlar veya morarma/hematomlar da kırmızı hücre sağ kalımını kısaltabilir. Bu durum da artmış Heme yıkımı ve artmış bilirubin demektir. İkinci neden; karaciğere geçişin azalması olabilir. Yenidoğan, bilirubin için hepatoselüler bağlayıcı protein olan ligandinden yoksundur. Fizyolojik derecenin ötesinde ligandinin eksikliğinin fizyolojik olmayan sarılıkla ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Bununla birlikte, glukoronil transferaz (UDPGT) eksikliği birkaç kalıtsal bozuklukta ortaya çıkabilir (22). Üçüncü önemli neden; artmış enterohepatik dolaşım nedeniyle indirekt bilirubinün etrafta çok fazla dolaşması olabilir. Enterohepatik dolaşım, bağırsak içeriğinin gecikmeli veya kesintiye

uğraması durumunda ortaya çıkar. Bağırsak atrezilerinde, ağır hastalık nedeniyle ağızdan beslenemeyen bebeklerde ve emzirme güçlüğü nedeniyle yetersiz beslenen bebeklerde (“anne sütü eksikliği sarılığı”) olabilir. Öte yandan, enteral nütrisyonun başarılı bir şekilde kurulmasını takiben, beslenme sıklığının artırılması ve anne sütü ikameleri ile takviye edilmesinin ardından enterohepatik dolaşım azalır (22,24).



Şekil 2.7. Yaşa göre ve total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu grafiği (1).

2.4.3. Bilirubinün Santral sinir sistemi ve işitme üzerine toksisitesi

Aşırı yenidoğan sarılığı, bazal ganglionları, işitsel sistemi ve okulomotor sistem disfonksiyonunu içeren yıkıcı kalıcı nörolojik sekellere yol açabilir (25).

Ciddi yükseklikte ve/veya uzamış hiperbilirubinemi durumunda; çeşitli beyin bölgelerinde bağlanmamış veya konjuge olmayan veya indirekt bilirubinün birikmesi sonucu olarak bir nörotoksik sendrom olarak tarif edilebilen bilirubin ensefalopatisi gelişebilir. Ensefalopati sıklıkla kernikterusa yani beyin sapı, hipokampus, serebellum ve bazı beyin sapı çekirdeklerinin bilirubin birikmesi sonucu ensefalopatiye dönüşür (1,22). Yenidoğan beyninde hiperbilirubineminin etkisinin daha iyi anlaşılması ile beraber bilirubin ensefalopatisinin erken tespitinin ne kadar önemli olduğu ve o aşamaya gelmeden

hiperbilirubinemili yenidoğanların klinik yönetiminin ne kadar önemli olduğu giderek daha çok anlaşılmasına başlamıştır.

Shapiro ve ark. (5), kernikterusun klinik belirtilerinin 4 ana alt tipe ayrılabilceğini öne sürmüştür:

(1) hem motor hem nörolojik hem de okulomotor ve işitme fonksiyonlarının etkilendiği *klasik kernikterus*;

(2) motor semptomların minimal olduğu veya hiç olmadığı işitsel semptomların baskınlığı ile karakterize *işitsel baskın kernikterus*;

(3) işitsel semptomların minimal olduğu veya hiç olmadığı motor semptomların *motor baskın kernikterus*;

(4) Bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon olarak tarif edilen santral işitsel işlemlenin, koordinasyon ve sensorimotor entegrasyonun etkilendiği *ince kernikterus*.

Yenidoğan İşitme Tarama Programı bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de belli protokoller ışığında yürütülmektedir. Güncellenen bir şekilde risk faktörleri belirlenmektedir (26). İşitme kaybı için bir risk faktörü olarak hiperbilirubinemi, tüm prematüre bebeklerde bir dereceye kadar hiperbilirubinemi olduğundan, hastalık şiddeti, doğum ağırlığı, bilirubin yükselme hızı, klinik bulgular, bebeğin doğum sonrası yaşı ve gebelik yaşı gibi birçok faktörden etkilenir. Dolayısıyla bu bebeklerin yönetimi yerleşik protokollere dayanmalıdır (27). Değişim transfüzyonu gerektiren hiperbilirubinemi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ne olursa olsun yakın takibin önerildiği tek risk faktörüdür.

İşitme kaybı için Risk Faktörleri (26,27);

1. Aile öyküsü
2. Yoğun bakım Ünitesinde 5 günden fazla kalma veya ototoksik ilaç kullanımı, loop diüretik kullanımı
3. Kan transfüzyonu gerektirecek hiperbilirubinemi varlığı
4. Enfeksiyonlar: TORCH (intrauterin enfeksiyonlar), bakteriyel veya viral menenjit,

4. Kraniofasial anomaliler
5. İşitme kayıplarının eşlik ettiği sendromlar
6. Sensörinöral nöropatiler ve nörodejeneratif hastalıklar
7. Çeşitli şiddetlerde kafa travmaları
8. Kemoterapi
9. Prematurite
10. İntrakranial kanama
11. Çok düşük doğum ağırlığı (1500 gr altı)

Son yirmi yılda, beyin sapı işitsel uyarılmış yanıtı (Auditory Brain stem Rresponse, ABR) kullanarak bilirubin nörotoksitesinin işitsel beyin sapı üzerindeki etkisini inceleyen araştırmacılar vardır. ABR ile hiperbilirubinemili bebeklerde dalga latanslarında uzama ve inter-peak aralıklarında anormallikler tespit edilmiştir ve bu latans uzamalarının indirekt veya konjuge olmayan bilirubin seviyesi ile bağlantılı olduğu da gösterilmiştir (28). Dalga latans uzaması ve interpeak aralığına ek olarak, ABR 'de özellikle dalga V amplitüdünün neonatal beyin sapının işitsel elektrofizyolojisinin değerlendirilmesi için faydalı olduğu gösterilmiştir. Jiang ve ark. yaptıkları yenidoğan sarılığı çalışmalarında, yenidoğan beyin sapı ve işitme yolunu fonksiyonel olarak test ederek; ABR testinin hiperbilirubin yenidoğan beynine nörotoksik direkt etkisinin non-invaziv olarak gösteren en önemli test olduğu sonucuna varmışlardır (7,29).

2.4.4. Yenidoğan sarılık tedavisi

Sarılık tedavisi iki ana kategoriye ayrılır: fototerapi ve farmakolojik tedavi. Fototerapi geleneksel, yoğun ve değişim transfüzyonu olarak sınıflandırılırken; farmakolojik tedavi intravenöz immünglobulinler, fenobarbiton ve metaloporfirinler olarak gruplandırılır (24).

Fototerapi, kanda indirekt bilirubin düzeyini düşürüp kan değişimi ihtiyacını azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini engellemek için gün ışığına benzer bir ışığın kullanıldığı bir tedavi yöntemidir (1). Fototerapi, karaciğerde bağlanmaksızın bilirubini suda çözünen izomerlere dönüştürerek vücuttan atılmasını sağlar (30).

2.5. Odyolojide MOC refleksinin ölçümü ve Gürültüde anlama Testleri

2.5.1. Otoakustik emisyonlar ve kontralateral supresyon veya MOC refleks ölçümü

İlk olarak David Kemp tarafından 1978 yılında kayıt edilen oto akustik emisyonlar, iç kulak dış tüy hücrelerinin aktivitesi sonucu açığa çıkan enerjilerdir. Hastaya bağımlı olmayan objektif bir testtir (31). Oto akustik emisyonlar, presinaptik olarak ölçülen kokleadaki amplifikasyon görevi üstlenen dış tüy hücrelerin motilite aktiviteleri sonrası oluşan dolayısıyla uyaran hızı ve polaritesinden etkilenmeyen, işitme sinirine ait cevaplardan bağımsız ölçümlerdir (30).

İki grupta incelenirler; 1. Spontan otoakustik emisyonlar yani herhangi bir akustik uyaran olmaksızın prob yerleştirildiğinde elde edilen ölçümler. 2. Uyarılmış oto akustik emisyonlar yani akustik uyaram ile provoke edilmiş dış tüy hücrelerinden elde edilen ölçümler.

Efferent işitme sisteminin önemli bir bileşeni dış tüy hücreler olduğu düşünülürse otoakustik emisyonlar aynı zamanda efferent işitme sistemi olan oliviokoklear refleks yolunun da durumu hakkında bilgi verebilir. Ölçüm yapılan kulak için karşı kulaktan verilecek gürültünün ölçüm yapılan kulakta efferent yol ile supresyon yaptığı otoakustik emisyon cevabındaki azalma ile değerlendirilir. Gürültünün akustik refleksi uyarımayacak boyutta olmasına özen gösterilmeli ve supresyon miktarının genellikle 1 dB SPL olmasının beklenen normal değer olduğu bilinmelidir. Eğer supresyon gözlenmez ise efferent işitme sisteminde fonksiyonel bozukluk yapan bir patolojiden söz edilebilir (32,33).

2.5.2. Gürültüde anlama testleri

Günlük yaşamda konuşma ve iletişim çoğunlukla gürültü kaynaklarından ayırt edilemez. Kişiler bu gürültü kaynakları altında iletişim kurarken binaural işitmenin avantajlarını kullanır. Odyolojide gürültüde konuşmayı anlamayı cümle materyali ile değerlendiren pek çok test tanımlanmıştır (34). Bu testlerde sabit bir sinyal gürültü oranı kullanıldığı gibi adaptif bir şekilde kullanıldığı, binaural işitmenin dahil edildiği, ortam

etkisinin minimumuma indirildiği dolayısıyla daha gerçekçi konuşma ortamlarının yaratılarak yapıldığı testler de vardır (Tablo 2.1). Odyologlar, kişinin işitme cihazı kullanması hastanın uyumu, uygulama kolaylığı ve testi çalıştırmak için gereken süre, hastanın yaşı, işitme durumu, işitme bozukluğunun türü gibi faktörlere bağlı olarak elinde mevcut olan gürültüde konuşma testlerinden birini seçebilir. Bunlardan Hearing in Noise Test (HINT), 4 farklı serbest alan ortamında konuşmayı anlama eşiğini (KAE) adaptif bir şekilde değerlendirmesi açısından subjektif konuşma testleri arasında hastanın gerçek konuşma anlama yeteneğini değerlendiren önemli bir testtir.

Tablo 2.1. Gürültüde Anlama Testleri (34-36)

<i>Synthetic Sentence Identification (SSI)</i>	Speaks and Jerger, 1966
<i>Speech Perception in Noise Test (SPIN)</i>	Kalikov et al., 1977
<i>Connected Sentence Test (CST)</i>	Cox, Alexander ve Gilmore, 1987
<i>Speech in Noise (SIN)</i>	Killion ve Villchur, 1993
<i>Hearing in Noise Test (HINT)</i>	Nilsson, Soli ve Sullivan, 1994
<i>Words in Noise test (WIN)</i>	Wilson 2003
<i>Quick Speech in Noise Test (QuickSIN)</i>	Killion et al. 2004
<i>Bamford-Kowal Bench Speech in Noise test (BKB-SIN)</i>	Niquette et al. 2003
<i>Listening in Spatialized Noise – Sentence (LiSN-S) Test</i>	Cameron et al. 2007
<i>Matrix sentence test</i>	Kollmeier et al. 2015

2.5.3. Çocuklarda hearing in noise test (HINT-C)

HINT, günlük hayatı yansıtan cümlelerden oluşan, KAE 'ni gürültülü ve sessiz ortamda değerlendirmek üzere hazırlanmış; 10 cümlelik 24 liste ve 20 cümlelik 12 listeden oluşan dört serbest alan durumunu (sessiz, gürültü-ön, gürültü-sağ, gürültü-sol) yansıtacak şekilde kulaklık veya hoparlörler aracılığı ile KAE'nin belirlenmesini sağlayan bir testtir (36).

HINT ile KAE ölçümünde kullanılan teknikte adaptif olarak uyarının sunum seviyesi, dinleyicinin materyali doğru şekilde tekrarlayıp tekrarlamamasına bağlı olarak sabit bir miktarda arttırılır veya azaltılır. Bu sayede sabit bir sinyal gürültü oranından ziyade nonlinear bir şekilde oda, zemin ve hastanın zekâ düzeyine göre testin objektif olarak sonucunu etkileyen diğer faktörler optimize edilebilir (38). Test, bir erkek konuşmacı tarafından üretilen 250 cümlenin kayıtlarından oluşur. Cümleler Bamford-Kowal-Bench İngiliz cümle materyallerinden alınmıştır ve Amerikan İngilizcesi olarak yeniden yazılmıştır. Uzunluk ve anlaşılabilir olması açısından birbirine eşit uzunlukta ve fonetik olarak dengeli on cümle olarak 25 listeye ayrılmıştır (39). Türkçede geçerlilik güvenilirlik çalışmaları hem yetişkin hem de çocuklar için yapılmıştır. Çekiç ve Sennaroğlu tarafından yetişkin form HINT testi Türkçe'ye kazandırılırken; Kartal ve Sennaroğlu tarafından çocuk form HINT testinin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (36,39).

Çocuklar için olan HINT-C testi, literatürde 6 yaş ile 15 yaş aralığındaki çocukları test etmek için geliştirilmiştir. Buradaki test materyali cümle listeleri 20 cümle yerine 10 cümleden oluşmaktadır. Cümlelerin ders kitaplarından seçilerek çocukların yabancı olabilecekleri kelimeler içermemesine dikkat edilmiştir. Çocuklarda ortalama HINT-C performansı yaşla birlikte değişir, daha büyük çocuklar küçük çocuklara göre daha iyi performans göstermektedir. Bu nedenle, çocukları test ederken HINT puanları ile normlar arasında geçerli karşılaştırmalar yapabilmek için normlara yaşa bağlı düzeltme faktörlerini uygulamak gerekmektedir. Kartal ve Sennaroğlu tarafından HINT-C testinin Türkçe güvenilirliğinin ölçüldüğü tez çalışmasında 12 yaşından sonra yetişkin testinin kullanılması sonucu ortaya çıkmıştır (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA20/295) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Prospektif Vaka kontrol çalışması olarak tasarlanan bu çalışmanın örneklemi; Haziran 2010-Haziran 2015 yılları arasında doğmuş ve doğumdan sonraki bir ay içinde hiperbilirubinemi nedeniyle Amerikan Pediatri Derneği'nin kılavuzu doğrultusunda (21) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan bölümü'nde fototerapi ve/veya kan değişimi tedavisi almış; şu anda yaşı 6-10 yaş aralığında olan ve işitmesi normal olan çocuklar ile aynı yaş ve cinsiyet eşleştirmeli hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi öyküsü olmayan ve işitmesi normal olan çocuklardan oluşmaktadır.

3.1.1. Araştırmaya Dahil olma Kriterleri

- 1) Hiperbilirubinemi nedeniyle hastanemiz yenidoğan ünitesinde yatmış ve tedavi almış olmak,
- 2) Term ve geç preterm olarak doğmak (34 hafta ve daha büyük doğum haftası).
- 3) Total serum bilirubin düzeyi 15 mg/dl üzeri olan çocuklar.
- 4) Kronik effüzyonlu otitis media nedeniyle cerrahi işlem geçirmemiş olmak.
- 5) Şu anda 6-10 yaş aralığında olmak (6 ve 10 yaş dahil)

3.1.2. Araştırmada Dışlanma Kriterleri

- 1) Kraniofasial anamoliler,
- 2) Kromozomal hastalıklar,

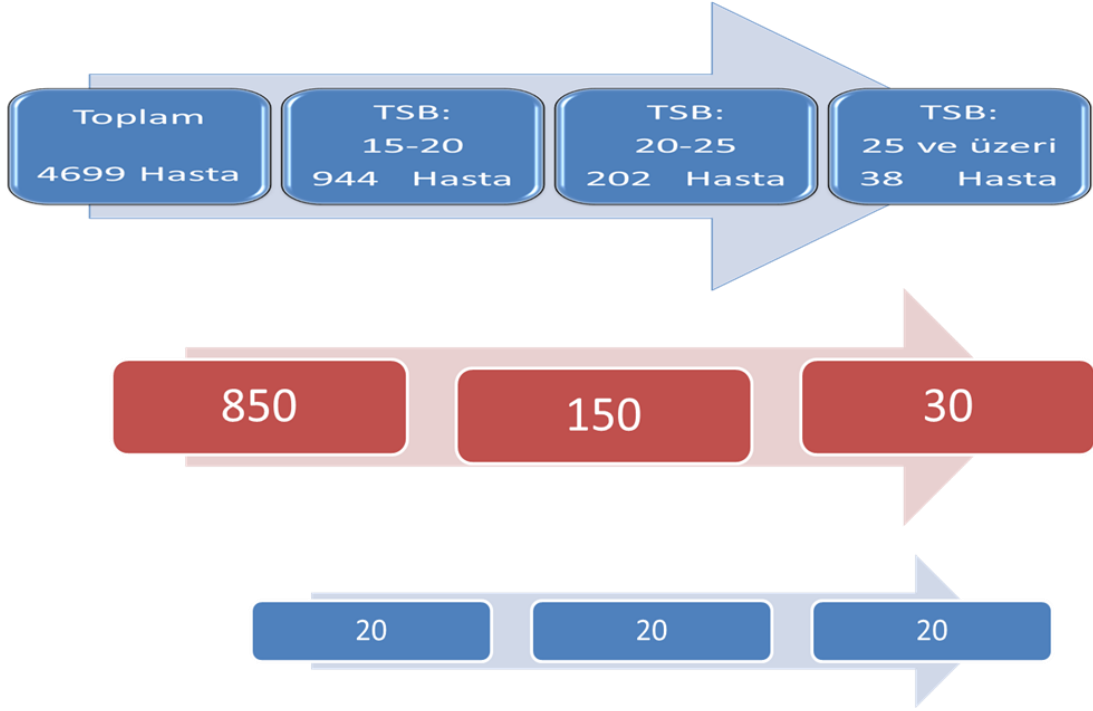
- 3) Ailesel konjenital işitme kaybı öyküsü olanlar,
- 4) Toxoplasma, Rubella, CMV, Herpes (TORCH) enfeksiyon öyküsü,
- 5) Hiperbilirubinemi tedavisi görürken cerrahi işlem geçirmiş olmak,
- 6) Kronik effüzyonlu otitis media nedeniyle cerrahi işlem geçirmek olarak sıralanmıştır.

3.1.3. Araştırmanın Deseni

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji bölümünün 2015-2020 yılları arasındaki hasta kayıtları incelendiğinde; toplam 4699 bebeğin hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi gördüğü tespit edilmiştir. Bu bebeklerden 944'ünde total bilirubin seviyesi 15-20 mg/dL arasında iken; 202 hastada 20-25 mg/dL ve 38 hastada 25 mg/dL den fazla total serum bilirubin düzeyi olduğu görülmüştür.

Bu hasta gruplarından her birinden dahil olma kriterlerine uygun çocuk, ailesine telefon yoluyla ulaşılarak Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB ve odyoloji bölümüne davet edilmiş ve testler burada yapılmıştır. Bu şekilde her grupta en az 20 çocuk olması hedeflenmiştir.

Çalışmaya doğduktan sonra hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi almış toplam 60 çocuk ile beraber kontrol grubu için hiperbilirubinemi tedavi öyküsü olmayan 60 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Hem çalışma grubu hem kontrol grubuna katılan çocukların tamamında doğum sonrası ulusal yenidoğan işitme taraması protokolüne göre (26) işitme taramaları yapılmış ve işitme taramasından geçmiş çocuklar dahil edilmiştir. Şekil.3.1.de araştırmanın deseni şema olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Araştırmanın deseni

3.1.4. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız Değişkenler; Hiperbilirubinemi tedavisi almış olan çocuklar, Hiperbilirubinemi tedavisi almamış çocuklar.

Bağımlı Değişkenler; 1) ABR testinde I,III,V dalga latans ve amplitüdüleri ile I-III,III-V, I-V interpeak latanslar. 2) OAE da ayrı frekanslarda (1-4kHz) Sinyal/ Gürültü Oranı(SNR), 3) MOC refleksi için kontralateral supresyon cevapları 4) Saf ses odyometri ortalamaları ve konuşmayı ayırt etme yüzdeleri 5) HINT testte konuşmayı alma eşiği ortalaması 6) Unkonjuge bilirubin düzeyi ve Total serum Bilirubin düzeyi.

Araştırmada Karıştırıcı Değişkenler (Covariants): Yenidoğan Sarılık için risk faktörlerini kapsamaktadır. 1) Perinatal Asfiksi, 2) 5 dk da APGAR skor<3 , 3) 7 günden fazla süren sepsis 4) Hipoksi 5) Asidosis 6) Hipoalbuminemia (<3 gr/dl), 7) Hemolitik hastalıklar.

3.2. Veri Toplama Araçları:

Pediatric Hasta Bilgi Formu: Hastaların hastane kayıtlarından ve ailesinden alınarak doldurulan hastanın demografik öyküsü, anne yaşı, kardeş sayısı, çift dil konuşulması, anne eğitim düzeyi, kreş öyküsü, prenatal, natal, postnatal özellik ile aile konjenital işitme azlığı öyküsü ve geçen 5 yıllık sürede geçirilmiş hastalık ve/veya cerrahi sorgulamayı içeren, ve ayrıca kulak burun boğaz muayenesinin de kaydedildiği formdur. Kulak muayenesinde zar bulgusu normal olanlar çalışmaya alınmıştır. Otitis media bulgusu olanlar tedavi verilip kontrole çağırılmış ve testlere daha sonra devam edilmiştir. Kronik seröz otitis media düşünülen katılımcı, çalışmaya dahil edilmemiştir.

256 Hz akustik timpanometri (*Interacoustics AT 26®*, Denmark); Hastalar oturtularak dış kulak yoluna bir prob yerleştirilir. Bu probun üç ana parçası vardır. Hoparlör kısmından 226 Hz, 85 dB SPL şiddet düzeyinde ses gönderilir, manometre kısmı da dış kulak yolundaki hava basıncını +200 daPa ile -400 daPa arasında değiştirir. Mikrofon kısmı da timpanik membrandan geri gelen sinyali toplar ve timpanogram grafiği elde edilir. Bu testte orta kulak basınç değerlerinin -100 ile +100 arasında ve timpanogram grafiği Tip A olanlar dahil edilmiştir.

Saf Ses Odyometri;Industrial Acoustics Company (IAC) standardında olan sessiz kabinde (*Industrial Acoustic Company Inc., New York, A.B.D.*), “Clinical Audiometer AC 40” odyometri cihazı (*Interacoustic Co. Assens, Danimarka*) ve “Telephonics TDH-39P” kulaklığı (*Telephonics Co. Farmingdal, New York, A.B.D.*) kullanılarak testler yapılmıştır. Havayolu eşikleri 125-8000 Hz arasında rutin olarak belirlenirken; kemik yolu eşikleri 250-4000 Hz arasında belirlenmiştir.500-4000 Hz arasındaki frekans ortalamasının 0-15 dB arası normal işitme düzeyi ve konuşmayı ayırt etme skoru % 92 ve üzeri olması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlenmiştir.

İşitsel Beyin Sapı Cevabı (Auditory BrainStem Response (ABR))(*Interacoustics Eclipse EP15®*, Denmark); Uyarın hızı olarak 33.1/sn tekrarlanma sıklığında rarefaktion ve kondensation polaritede klik uyarınlar kullanılarak;kayıtlama penceresi için 15 ms, kayıt filtresi için 50-1500 Hz frekans aralığı seçilmiştir. Her bir şiddet seviyesinde 1500 örnek toplanarak averajlanmış,elektrot yerleşimi yapılmadan önce peeling jel ve alkol ile cilt temizliği yapılmıştır. Her bir kayıta 4 adet tek kullanımlık

Ag/AgCl elektrot kullanılmıştır. Elektrot impedanslarının 5 kΩ altında olmasına özen gösterilmiştir. Çalışmada kanal içi ER- 3A(Etymotic Research) kulaklıklar kullanılmış ve 90 dB şiddetlerinde gönderilen klik uyarını ile I. ve III. dalgaların elde edilebilirliği değerlendirilmiştir. Oluşan trasede I, III, V dalga amplitüd ve latans değerleri ile I-III, III-V, I-V inter peak latans değerlerine bakılmıştır.

Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (Transient Evoked Otoacoustic Emission (TEOAE)) (Otodynamics ILOV6 software, UK); 1000-4000 Hz ölçümü sırasında, uyarın şiddeti 80 ± 3 dB SPL ve ortaya çıkan geçici uyarıların ortalaması 260 olarak ayarlanmıştır. Tekrarlanabilirlik % 50-60 veya daha fazla ise ve sinyal / gürültü oranı en az üç frekansta 3 dB'nin üzerinde ise sonuçlar "yanıt var" olarak kabul edilmiştir.

Kontraletaral Supresyon Test veya Medial Olivary Kompleks Refleks (MOC);(Otodynamics ILOV6 software, UK) Otodynamics V6 cihazının çift çıkışlı probları ve cihazın otomatik ölçüm yapan supresyon modu sayesinde bu test kolaylıkla yapılmaktadır.

Sessiz kabinde hastanın her iki kulağında prob takılı iken, bir probdan kontralateral kulağa stapedial refleks ve kulaklar arası iletimlerin uyarılmasını önlemek için 40 dB HL'ye karşılık gelen 70 dB SPL'de sürekli bir geniş bant beyaz gürültü (bant genişliği 50-8000 kHz) iletilirken; ipsilateral test yapılan kulakta her bir frekans için amplitüd azalmaları, kontralateral akustik uyarı olmaksızın yapılan emisyonlardan kontralateral beyaz gürültü içeren emisyon verilerinin çıkarılmasıyla hesaplanmıştır. Eferent sistemin uyarılmasının sonrasında emisyon amplitüplerinde en az 1 dB SPL azalma supresyon olarak kabul edilmiştir.

Çocuklar için gürültüde Anlama Testi (Hearing in Noise Test for Children(HINT-C)): HINT'in pediatrik versiyonu, 6 ile 15 yaş arasındaki çocukları test etmek için 10 cümleden oluşan HINT-C listeleri oluşturulmuş ve Türkçe versiyonu güvenilirlik çalışması yapılmıştır (39).

HINT-C değerlendirmeleri için *HINT-PV* yazılımı ve *JBL control one* hoparlörler kullanılmıştır. Veri toplama için, her Türkçe HINT-C koşulunda 10 cümleli 3 liste sessiz kabinde oturtulmuş çocuk hastaya sunulmuş ve dört serbest alan ortamında; sessiz ortam,

gürültü-ön, gürültü-sağ, gürültü-sol olmak üzere 4 adet Konuşmayı anlama eşiği (KAE) hesaplanmıştır.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler, SPSS 22 yazılımı ile analiz edilmiştir (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD).

Tanımlayıcı istatistikler için mean, standart deviasyon (SD), median ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir.

Kontrol ve Çalışma grubu, değişkenler açısından normal dağılım olup olmadığına bağlı olarak t-test veya Mann-Whitney test ile karşılaştırılmıştır. Hiperbilirubinemi geçmişi olan grup 3 alt grupta incelendiğinde testler ANOVA ve Kruskal Wallis Testi ile yapılmıştır.

Kategorik değişkenler için Fisher's Exact test veya Ki-Kare test kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bulgular

Çalışma grubunda yer alan 60 çocuğun 27'si (%45) kız; 33'ü (%55) erkektir. Kontrol grubunda ise bu oranlar 29/31 (%48,3/51,7) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir.

Çalışma grubundaki çocukların yaş ortalaması 8,7(\pm 2,6); kontrol grubunda ise yaş ortalaması 9,1 (\pm 2,4) olup istatistiksel olarak bir fark yoktur.

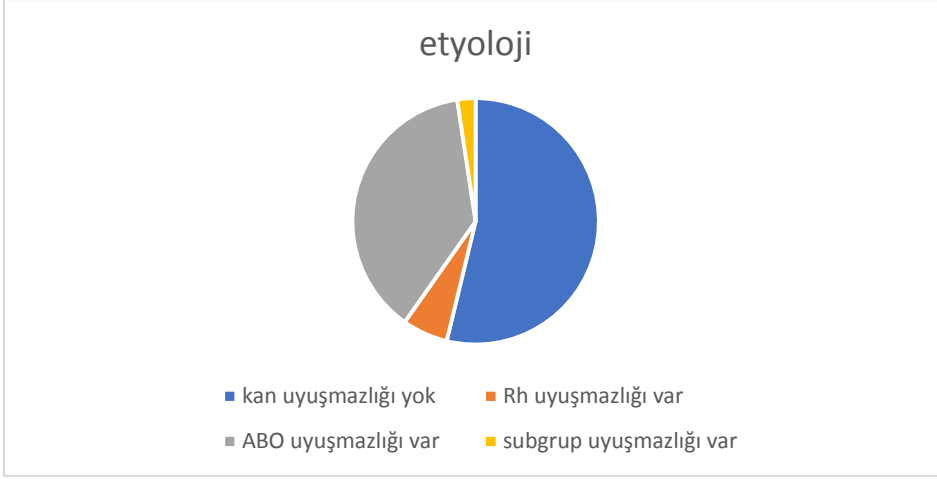
Çalışma grubundaki hastalar, hiperbilirubinemi tedavisine başladıkları sırada ölçülen serum total bilirubin düzeyine göre üç gruba ayrılmıştır; grup 1: total serum bilirubin 15-20 mg/dl; grup 2: total serum bilirubin 20-25 mg/dl; grup 3: total serum bilirubin 25 mg/dl'den fazla.

Hiperbilirubineminin etyolojisi dosya kayıtlarından incelendiğinde; çalışma grubundaki çocukların 27'inde (%45) kan uyuşmazlığı yok iken, 3'ünde (%5) Rh uyuşmazlığı, 19'unda (%31) ABO uyuşmazlığı, 2'inde (%2,4) subgrup kan uyuşmazlığı tespit edilmiştir. Bu çocuklara uygulanan tedavi incelendiğinde; bebeklerin 3'ü kan değişimi ile tedavi edilirken diğer 57 bebek fototerapi ile tedavi edilmiştir.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.' de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Cinsiyet (K/E)	27/33 (%45/55)	29/31(%48,3/51,7)	1,003
Yaş (\pm ss)	8,7 (\pm 2,6)	9,1 (\pm 2,4)	0,343
TSB: 15-20mg/dL	20/60	0/60	-
TSB: 20-24 mg/dL	20/60	0/60	-
TSB: \geq 25 mg/dL	20/60	0/60	-



Şekil 4.1. Çalışma grubunda Etyoloji

4.2. Odyolojik Bulgular

Hastaların tamamında Tip A timpanogram elde edilmiştir. Saf ses ortalamaları karşılaştırıldığında çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4.2. Gruplar arasında saf ses ortalama sonuçlarının karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=60)	Kontrol grubu (n=60)	p
0.5-4 kHz hava yolu eşikleri ortalama	7 dB (± 3)	5dB ($\pm 2,5$)	0,209
Kemik yolu eşikleri ortalama	5 dB (± 3)	4 dB ($\pm 2,5$)	0,224
Konuşmayı ayırt etme skorları	% 100	% 100	0,100

Hastaların ABR test sonuçları değerlendirildiğinde; çalışma grubu ve kontrol grubu arasında dalga amplitüdlere ve latansları ile interpeak latanslar açısından bir fark gözlenmemiştir. Çalışma grubu alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde grup 3’de III-V interpeak dalga latansı ve III dalga latansında uzama gözlenmiş ancak istatistiksel bir anlam yakalanamamıştır.

Tablo 4.3. Gruplar arasında ABR değerlerinin karşılaştırılması.

	Interpeaklatens (ms) ortalama			Mutlak latens (ms) ortalama		
	I-V	I-III	III-V	I	III	V
Grup 1	4.46±0.39	2.11±0.32	2.91±0.26	1.58±0.01	3.31±0.22	5.71±0.31
Grup 2	4.48±0.41	2.14±0.21	2.89±0.21	1.59±0.02	3.33±0.25	5.82±0.30
Grup 3	4.46±0.39	2.16±0.23	3.43±0.31	1.61±0.11	3.39±0.25	6.11±0.32
Kontrol	4.48±0.4	2.09±0.29	2.89±0.24	1.54±0.01	3.34±0.26	5.76±0.34
p	0.537	0.232	0.062	0.321	0.342	0.073

Çalışma ve kontrol grupları otoakustik emisyon yanıtlarına göre frekans bazında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.4. Gruplar arasında emisyon değerlerinin karşılaştırılması.

Frekans	Çalışma grubu (n=60)	Kontrol grubu(n=60)	p
1.0 kHz	12.58±6.01	12,79±6.78	
1.4 kHz	20,48 ±6,62	21,64 ±6,22	0,279
2.0 kHz	24,17 ±7,01	24,02 ±6,49	0,586
2.8 kHz	25,81 ±7,63	26,72 ±7,91	0,466
4.0 kHz	24,18 ±7,73	23,49 ±7,22	0,551
Total OAE	24,58 ±5,17	24,66±6,07	0,879

İki grup karşılaştırılmasında, çalışma ve kontrol grubuna ait kontralateral supresyon cevapları (MOC refleks aktivitesi) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4.5. Grupların kontralateral supresyon veya MOC refleks aktivitesi sonuçları.

Frekans	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
1.0 kHz	10,79±6,03	10,22±6,77	0,808
1.4 kHz	17,55±8,08	17,14±6,24	0,554
2.0 kHz	20,25±8,18	20,2±7,88	0,285
2.8 kHz	21,55±9,11	23,12±8,86	0,318
4.0 kHz	21,17±8,62	19,37±8,25	0,068
Total OAE	23,16±6,4	21,15±7,02	0,087

Bütün katılımcılarda tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.05$) kontralateral supresyon elde edilmiştir. Ancak, çalışma alt grupları ve kontrol grubu katılımcıları supresyon miktarları açısından karşılaştırıldığında grup 3’de tüm frekanslarda anlamlı bir fark yakalanmıştır.

Tablo 4.6. Gruplarda supresyon miktarlarının karşılaştırılması.

Frekans	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
1.0 kHz	2,57±5,27	2,14±5,37	2,88±6,57	1,96±6,17	0,042
1.4 kHz	4,50±7,7	2,62±7,11	2,60±6,92	1,13±6,12	0,039
2.0 kHz	3,82±6,37	2,52±7,94	2,49±6,67	1,88±6,27	0,033
2.8 kHz	3,51±5,37	2,96±8,97	2,29±7,20	1,94±5,20	0,035
4.0 kHz	4,82±5,72	2,50±7,63	2,42±6,40	2,02±5,40	0,042
TotalOAE supresyon	3,51±6,37	1,52±6,52	1,58±5,33	1,05±5,33	0,026

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara uygulanan HINT testinde çalışma ve kontrol grubu 4 farklı ortam için karşılaştırılmıştır. Buna göre çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.7). Ancak çalışma grubu alt gruba ayrılarak değerlendirme yapıldığında; grup 3 katılımcıların sonuçlarında sessiz ortamda anlamlı bir fark yokken; gürültü olan diğer üç ortamda değerleri anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. HINT test sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Sessiz ortam (dBA)	25,08±1,51	24,08±1,90	>0.05
Gürültü-ön (dB SGO)	-0,73±0,89	-0,21±0,77	>0.05
Gürültü-sağ (dB SGO)	-4,24 ± 1,13	-3,54 ± 1,39	>0.05
Gürültü-sol (dB SGO)	-4,85 ± 1,21	-3,62 ± 1,16	>0.05
Total (dB SGO)	-2,38 ± 0,76	-1,26 ± 0,83	>0.05

Tablo 4.8. HINT test sonuçlarının alt gruplarda karşılaştırılması.

	Kontrol grubu	Grup1	Grup 2	Grup 3	p
Sessiz ortam (dBA)	24,08±1,90	25,08±1,50	27,08±1,90	29,08±2,10	0.212
Gürültü-ön (dB SGO)	-0,21±0,77	-0,73±0,77	-0,65±0,57	-2,35±0,07	0.001
Gürültü-sağ (dB SGO)	-3,54 ± 1,39	-4,23± 1,39	-3,34 ± 1,23	-9,54 ± 1,09	0.001
Gürültü-sol (dB SGO)	-3,62 ± 1,16	-4,62± 1,26	-4,85 ± 1,06	-8,94 ± 1,26	0.001
Total (dB SGO)	-1,26 ± 0,83	-2,26± 0,33	-2,16 ± 1,13	-5,76 ± 0,83	0.001

5. TARTIŞMA

Yenidoğanlarda işitme kaybı, 1000 canlı doğumda 1-3 insidansla en yaygın görülen doğumsal anomalilerin başında gelir. İşitme engeli ile doğan bebeklerin erken dönemde tespit edilmesi amacı ile işitme taramalarının gerçekleştirilmesi, kesin teşhis, işitme cihazı uygulaması ve gerekli rehabilitasyon çalışmalarının yapılmasını sağlamak üzere tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından “ulusal yenidoğan işitme taraması programı” 2000 yılından itibaren yaygınlaştırılmaktadır (40).

Yenidoğanda işitme kaybı açısından dikkate alınan risk faktörleri “Joint Committee of Infant Hearing” tarafından 2000 yılında ilk olarak sıralanmış ve 2020 yılında Sağlık Bakanlığı Halk sağlığı birimi tarafından güncellenmiştir (26). Buna göre yenidoğan periyodunun en sık görülen patolojilerinden hiperbilirubinemi veya yenidoğan sarılığı, özellikle kan değişimi gerektiren durumlarda işitme azlığı için yüksek risk oluşturmaktadır (26,27). Bu nedenle tarama programında riskli bebekler hem otoakustik emisyon hem de işitsel beyin sapı cevabı cevapları gibi testlerle erken dönemde taranmakta; böylece erken tanılama ve erken müdahale ile işitme kaybının açığa çıkardığı olumsuz etkiler azaltılmaktadır. Yine de literatüre bakıldığında hiperbilirubineminin afferent ve efferent işitme yolunda yaratabileceği etkiler prospektif erken dönem çalışmalarda; etkili sarılık tedavisine rağmen çeşitli oranlarda tespit edilmiştir. Ancak hiperbilirubinemi tedavisi alıp tarama testlerinden geçen normal işitmeye sahip çocuklarda geç dönem afferent ve efferent işitme yolunun takibinin yapıldığı ve özellikle gürültüde konuşmayı anlama gibi üst düzey işitme yollarının fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada; çeşitli düzeylerde yüksek total serum bilirubin düzeyi nedeniyle hayatının ilk birinci ayında hiperbilirubinemi tedavisi görmüş ve sonrasında yenidoğan işitme taramasında riskli bebekler için uygulanan protokolden geçmiş 60 çocuk, ilkökul çağında yeniden testlerle incelenmiş ve kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı 60 çocukla karşılaştırılmıştır. Buna göre; total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl den fazla olup fototerapi ve/veya kan değişimi ile tedavi gören grupta; rutin afferent işitme yolu testleri normal iken efferent işitme yolunu değerlendiren kontralateral supresyon testinde supresyon varlığının ve supresyon miktarının daha az olduğu istatistiksel olarak tespit

edilmiş ve yine bu grupta HINT testinde sessiz ve gürültü ortamında konuşmayı anlama eşiğinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, hiperbilirubineminin özellikle çok yüksek değerlerde işitmeyi etkilemese bile efferent işitme sisteminde ve gürültüde anlama becerisinde bir etkilenme ortaya çıkardığını göstermektedir.

Kernikterus sınıflandırmasının dördüncü grubu olan ince kernikterus veya bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon olarak tarif edilen santral işitsel işlemlenin, koordinasyon ve sensorimotor entegrasyonun etkilendiği kernikterus insidansını tespit etmek çok da kolay değildir (41). Literatürde değişen oranlarda farklı serum düzeyleri ve farklı yaş gruplarında sonuçlar bildirilmeye çalışılmıştır. Rubin ve ark. (42) hiperbilirubinemi tedavisi görmüş çocukları önce 12. Ayda, sonra 7 yaşında nörolojik muayeneye tabii tutmuş ve TSB: 10 mg/dl ve 16-23 mg/dl olmak üzere iki grup arasında bir farka rastlamamıştır. Rubin ve ark, bu nedenle indirekt bilirubin değerindeki yüksekliğin uzun dönem nörolojik etkisinin araştırılmasının daha doğru olabileceği üzerine bir sonuca varmışlardır (42). Newman ve ark. (10) hiperbilirubinemi tedavisi almış çocuklar 7 yaşına geldiklerinde IQ testi ve nörolojik muayene yapmışlar; çok hafif motor beceriksizlik olmakla beraber IQ testinde bir fark bulamamışlardır. Valaes ve ark.larının yaptığı bir çalışmada 415 yenidoğan sarılığı tedavisi alan çocuğu takip edip 5-6 yaşlarına geldiklerinde serum bilirubin düzeyini bilmeyen bir nörolog tarafından nörolojik incelemeleri yapıldığında; yüksek serum düzeyleri olsa dahi IQ test ve nörolojik muayenede bir fark tespit etmemişlerdir (43). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde santral işitsel sistem değerlendirilmemiştir.

Hiperbilirubineminin uzun dönem işitme sistemi üzerine etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Amin ve ark. larının 2017 yılında yaptığı bir preospektif kohort çalışmada; 100 term ve geç preterm yenidoğan, hiperbilirubinemi tedavisi sonrasında 12 ay süre ile ABR ve OAE testleri ile takip edilmiştir. 12 bebekte işitme azlığı (SNHL ve ANSD) tespit edilmiştir (3). Amin ve ark larının 2015 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada; 7-13 yaş aralığında 82 term ve preterm çocuklar santral işitsel işleme bozukluğu açısından çeşitli testlerle [kademeli spondaik kelime (SSW) testi, filtrelenmiş kelime testi (FWT), dikotik basamak testi (DDT), perde deseni dizi testi (PPST), fonemik sentez testi (PST), işitsel sürekli performans testi (ACPT) ve sentetik cümle tanımlama testi (SSIT)] değerlendirilmiş ve beklendiği gibi pretermelerde özellikle iki testte SSW ve PST testlerinde anormallikler tespit edilmiştir. Ancak araştırmacılar, bu anormal sonuçların

özellikle hiperbilirubinemi öyküsü olan bebeklerde daha belirgin olduğunu da bulmuşlardır (44). Amin ve ark. daha önce yaptıkları bir meta analizde özellikle preterm bebeklerde işitsel nöropati risk faktörü için en önemli kriterin total serum bilirubin değeri değil indirekt bilirubin değeri olduğunu da belirterek literatüre ayrıca katkıda bulunmuşlardır (45).

Arka plan gürültüsü veya eşzamanlı konuşmacılar nedeniyle dinleyicilerin hedef konuşmayı izlemesi çoğu zaman zor olabilir. Özellikle dinamik bir şekilde konuşma içeriğinin, sürekli değişkenlik gösterdiği sınıf gibi ortamlarda yetişkinler kadar duyarlı olamayan çocuklar; bu ortamlarda kullanacakları iletişim için gerekli stratejileri geliştirmek zorundadır (46). Gürültüde anlama becerileri İngilizce ve mandarin Çincesi gibi fonetik olarak farklı dillerde incelendiğinde; özellikle işitsel maskelemenin kullanımındaki farklılıklar olmakla beraber temel olarak dinleyici; adaptasyon, algısal gruplama ve takip etme gibi faktörlerin yanı sıra görsel bilginin işitsel bilgi ile entegrasyonu da dahil olmak üzere pek çok mekanizmayı kullanır ve gürültü nedeniyle bozulmuş hedef konuşma sinyalini yorumlamaya çalışır (47).

Bidelman ve Momtaz 2021 yılındaki yaptıkları bir çalışmada; frekans takip cevap ölçümleri (FFR) sonuçlarına göre gürültüde konuşmayı anlama için kortikal kaynaklardan ziyade daha çok subkortikal kaynakların kullanıldığını tespit etmişlerdir (48). Subkortikal düzeyde beyin sapından dış tüy hücrelerine uzanan lifler aracılığıyla koklear amplifikasyonu modüle ederek gürültüye nöral yanıtı azaltıp arka plan gürültüsündeki geçici hedef seslerin işitsel sinir kodlamasını iyileştiren MOC refleksi, gürültüde anlamada oldukça önemli bir mekanizmadır (49). Mertes yaptığı bir çalışmada; 27 normal duyan gönüllü üzerinde MOC refleksinin hem dinamik gürültüde hem de statik gürültüde aynı şekilde çalıştığını göstermiştir (50).

Bizim çalışmamızda hiperbilirubinemi tedavisi görüp ulusal işitme tarama programından geçen çocuklarda özellikle çok yüksek total serum bilirubin düzeyi olanlarda gürültüde anlama testi olan HINT-C testinde konuşmayı anlama eşiklerinde belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu çocuklarda kontralateral supresyon belirgin olarak elde edilmekle beraber supresyon miktarının kontrol grubuna göre daha az olduğu gözlenmiştir. Bu durumda, çalışmamız hiperbilirubineminin afferent işitme yolunda bir etkilenme yapmasa bile MOC refleks aktivitesini etkileyerek ve/veya subkortikal başka mekanizmaları da

etkileyerek gürültüde anlama yeteneğini etkilediğini göstermektedir. Bununla beraber çalışmamız, MOC refleks aktivitesinin gürültüde anlama için önemli bir mekanizma olduğunu da söyleyebilir.

Hiperbilirubineminin afferent işitme yoluna etkileri, ABR, OAE, saf ses odyometri gibi çeşitli testlerle değerlendirilmiştir (7,29). Aynı zamanda yapılan hayvan çalışmalarından birinde Shaia ve ark, deneysel genetik olarak sarılık oluşturulmuş sıçanlarda kokleada iç ve dış tüylerin korunduğunu ancak spiral ganglion hücrelerinde ve geniş çaplı işitsel sinir liflerinde (çoğunlukla Tip 1) ciddi hasar olduğunu ortaya koymuştur (51). Efferent sistemin çaprazlamayan olivokoklear demeti için medial olivary kompleks doğrudan dış tüy hücreleri üzerinde sinaps yapan ipsilateral olarak daha az sayıda ama kalın miyelinli lif yansıtır iken; efferent sistemin çaprazlayan olivokoklear demet için, yine medial olivary kompleks büyük çaplı miyelinli lifleri kontralateral dış tüylü hücrelere yansıtır (11). Bu durumda klinik ve hayvan çalışmalarının sonucu olarak; postsinaptik hem işitsel sinirdeki kalın miyelinli afferent lifler hem de medial olivary kompleksten dış ve iç tüy hücrelere gelen kalın miyelinli efferent liflerin bilirubinden etkilendiği düşünülebilir (4,52).

Hiperbilirubineminin efferent işitme sistemine etkisini otoakustik emisyon cihazında kontralateral supresyon testi ile değerlendiren literatürdeki ilk çalışma James 'in 2011 yılında yaptığı çalışmadır. James, 46 yenidoğan bebek, yoğun bakımda DPOAE ile beraber eş zamanlı kontralateral supresyon testi ile değerlendirmiş ve DPOAE testi elde edilmesine rağmen MOC refleks aktivitesi elde edilemeyen iki bebekten birinin hiperbilirubinemiye bağlı olduğunu belirtmiştir (53).

Çulhaoğlu ve ark. TSB düzeyleri benzer olan ve hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi görmüş olan term 42 bebekte MOC refleks aktivitesine bakmışlardır. Bebeklerin tamamı ulusal işitme tarama protokolüne göre taramadan geçmiş bebekler olup ayrıca klinik ABR testi yapılmamıştır. Çalışmalarının sonucunda MOC refleks aktivitesinin anlamlı olarak mevcut olduğunu ancak supresyon miktarının sarılık geçiren bebeklerde daha az olduğunu tespit etmişlerdir (9).

Karabulut ark. benzer bir çalışmada hiperbilirubinemi ile tedavi edilmiş term 40 bebekte klinik ABR testlerinde normal olmasına rağmen MOC refleks aktivitesinin her iki

kulakta belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir (8). Çalışmalarının sonucu olarak MOC refleks aktivite azalmasının bu çocuklarda gelecekte konuşmayı ayırt etme ve gürültülü arka planda etkili işitme sorunlarının göstergesi olabileceğini ve klinik önemini değerlendirmek için ek uzun kohort çalışmalarına ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamız, bu ihtiyacı karşılayabilecek ve bu araştırmacıların projeksiyonuna cevap verebilecek nitelikte bir çalışma olmuştur.

Çalışmamızda gürültüde konuşmayı anlama testi olarak HINT-C testini kullandık. Bu testin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmasını yapan Kartal ve Sennaroğlu (39), yurtdışında kullanılanlardan farklı olarak üst sınır olarak 15 değil 12 yaş tespit etmişlerdir. Bu test için alt yaş sınırı genellikle 6 kabul edilmektedir. Bizim de çalışmamızda çocukların yaş aralığı; 6-11 yaş olup 12 yaş üstü hasta alınmamıştır. HINT-C testi, literatürde daha çok işitme cihazı ve işitsel implant kullanıcı çocuklarda kullanıldığı görülmüştür. Zeitler ve ark. tek taraflı işitme kaybı olan 1.5-15 yaş aralığındaki çocuklarda koklear implant kullanımının gürültüde anlamayı iyileştirdiğini tespit etmek için HINT-C testini uygulamıştır (54). Ferenczy ve ark. (55) öğrenme güçlüğü problemi olan çocukların gürültüde konuşmayı anlama yeteneklerini inceledikleri sistemik bir derleme çalışmasında 5-12 yaş aralığındaki 348 öğrenme güçlüğü olan çocukta normal gelişme gösteren yaşlıtlarına göre daha yüksek bir sinyal-gürültü-oranına ihtiyaç olduğunu bulmuşlardır. Literatürde HINT-C testinin kullanıldığı 9 çalışma dışında bir çalışma dikkati çekmemiştir ve hiperbilirubineminin etkisini bu test materyali ile değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız prospektif bir vaka kontrol çalışması olarak literatürde efferent sistemin ve gürültüde anlama kabiliyetinin sarılık geçirmiş çocuklarda değerlendirildiği ilk çalışma olması itibariyle değerli bir çalışmadır. Ancak bazı eksiklikleri vardır. Literatürde indirekt bilirubin değerinin işitme sisteminde etkilenme açısından daha önemli bir belirteç olduğu vurgulanmasına rağmen biz çalışmamızda retrospektif hasta kaydına ulaşma zorlukları nedeniyle bu değer ile sonuçlarımızı karşılaştıracak bir analiz yapamadık. Ayrıca çalışmamız term ve geç preterm öyküsü olan ama normal işitmesi olan çocuklardan oluşmaktadır. Bu durumda sonuçlarımızı etkileyecek karıştırıcı değişkenler açısından logistik regresyon analizi yaparak sonuçlarımızın sağlamasını yapabilmek isterdik. Çünkü özellikle anlamlı sonuçlar elde ettiğimiz grup 3’de total serum bilirubin düzeyi çok yüksek

olmasına rağmen kan değişimi gibi masif tedavi açısından sayı yetersizdir. Bu nedenle özellikle bu grupta karıştırıcı etkenler analize dahil edilmelidir.

Yine de çalışmamız, yenidoğan sarılığı geçiren bebeklerde ve çocuklarda gürültüde anlama kabiliyetinin etkilendiğini göstermesi nedeniyle kortikal aktivitenin objektif olarak gösterilebilmesi için elektrofizyolojik kortikal potansiyel testi ile yapılacak bir çalışma için öncü bir çalışma olmuştur. Ayrıca çalışmamız, adaptif gürültü kullanımı ve kullanılan çok çeşitli cümle setleri ile günümüzde giderek yaygınlaşan gürültüde anlama testlerinden Matrix cümle testini kullanarak sonuçlarımızı geliştirmek için de esin kaynağı olmuştur.

Sonuç olarak; term ve 34 hafta ve üzeri geç preterm, özellikle TSB 25 mg/dl olup hiperbilirubinemi tedavisi almış normal işitmeye sahip okul ağı çocuklarında normal çocuklara göre efferent işitme sistemi ve gürültüde anlama kabiliyeti etkilendiği tespit edilmiştir. HINT ve MOC testleri güvenilir, ucuz ve kolay uygulanabilen testler olarak; hiperbilirubinemi öyküsü olan okul ağı çocukların işitme taramasında mutlaka geleneksel işitme testi yöntemlerine eklenmesi bu çocukların okul başarısını artırmada etkili olacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Saf ses ortalamaları karşılaştırıldığında çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir.

2. Hastaların ABR test sonuçları değerlendirildiğinde; çalışma grubu ve kontrol grubu arasında dalga amplitüdüleri ve latansları ile interpeak latanslar açısından bir fark gözlenmemiştir. Çalışma grubu alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde grup 3’de III-V interpeak dalga latansı ve III dalga latansında uzama gözlenmiş ancak istatistiksel bir anlam yakalanamamıştır.

3. Çalışma ve kontrol grupları otoakustik emisyon yanıtlarına göre frekans bazında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

4. İki grup karşılaştırılmasında, çalışma ve kontrol grubunun kulaklarına ait kontralateral supresyon cevapları (MOC refleks aktivitesi) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

5. Bütün katılımcılarda tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) kontralateral supresyon elde edilmiştir.

6. Çalışma alt grupları ve kontrol grubu katılımcıları supresyon miktarları karşılaştırıldığında grup 3’de tüm frekanslarda anlamlı bir fark yakalanmıştır.

7. Çalışmaya katılan tüm katılımcılara uygulanan HINT testinde çalışma ve kontrol grubu 4 farklı ortam için karşılaştırılmıştır. Buna göre çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

8. Çalışma grubu alt gruba ayrılarak değerlendirme yapıldığında; grup 3 katılımcıların sonuçlarında sessiz ortamda anlamlı bir fark yokken; gürültü olan diğer üç ortamda SGO değerleri anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir.

9. Term ve 34 hafta ve üzeri geç preterm, özellikle TSB 25 mg/dl olup hiperbilirubinemi tedavisi almış normal işitmeye sahip okul çağı çocuklarında normal

çocuklara göre efferent işitme sistemi ve gürültüde anlama kabiliyeti etkilendiği tespit edilmiştir.

10. HINT ve MOC testleri güvenilir, ucuz ve kolay uygulanabilen testler olarak; hiperbilirubinemi öyküsü olan okul çağı çocukların işitme taramasında mutlaka geleneksel işitme testi yöntemlerine eklenmesi bu çocukların okul başarısını artırmada etkili olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi, Türk Neanotoloji Derneği, 2014.
2. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003;29:410-421.
3. Amin SB, Saluja S, Saili A, Orlando M, Wang H, Laroia N, et al. Chronic Auditory Toxicity in Late Preterm and Term Infants With Significant Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2017; 40(4):e20164009.
4. Ye HB, Shi HB, Wang J, Ding DL, Yu DZ, Chen ZN, et al. Bilirubin Induces Auditory Neuropathy in Neonatal Guinea Pigs Via Auditory Nerve Fiber Damage *Journal of Neuroscience Research*. 2012; 90(11):2201-13.
5. Shapiro S M, Nakamura H. Bilirubin and the Auditory System. *Journal of Perinatology* 2001; 21:S52 – S55.
6. Akinpelu OV, Waissbluth S, Daniel SJ. Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: A systematic review. *Int Jof Pediatric Otorhinolaryngol*. 2013; 77: 898–905.
7. Jiang ZD, Chen C, Liu TT, Wilkinson AR. Changes in brainstem auditory evoked response in term neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatr Neurol* 2007;37:35-41.
8. Karabulut B, Sürmeli M, Bozdağ Ş, Deveci İ, Doğan R, Oysu Ç. Effect of Hyperbilirubinemia on Medial Olivocochlear System in Newborns. *J Int Adv Otol* 2019; 15(2): 272-6.
9. Culhaoglu B, Erbek SS, İnce DA, Ecevit AN, Erbek S. Medial olivary complex reflex in term newborns with hyperbilirubinemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;147:110777.
10. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*. 1993 Nov;92(5):651-7.

11. Howard, W.F.: Anatomy of the Temporal Bone, External Ear and Middle Ear, In Cummings fifth ed: Otolaryngology Head and Neck Surgery, Vol. 2, Ch 127, pp. 1821-1830. C.W. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2010.
12. <http://www.nkfu.com/kulak-resimleri/>
13. K. M. Dyce, Wolfgang O. Sack, C. J. G. Wensing. Textbook of Veterinary Anatomy, 4th edition, Elsevier, 2009.
14. <https://audioarchive1.blogspot.com/2020/12/periferik-isitme-sistemi.html>
15. <https://entokey.com/anatomy-of-the-auditory-system/>
16. Ryzerman, JM., Kumar, A. Anatomy and Embryology of The Ear, In Pensak M.L.: Clinical Otolaryngology, Ch1, pp.2-26, Thieme Medical Publishers, New York, 2015.
17. Musiek, Frank (Author). Handbook of Central Auditory Processing Disorder, Vol 1: Auditory Neuroscience and Diagnosis 2nd Edition, 2007.
18. Chien W. Physiology of the Auditory System. In Cummings fifth ed: Otolaryngology Head and Neck Surgery, Vol. 2, Ch 129, pp. 1838-1849. C.W. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2010.
19. Lopez-Poveda EA. Olivocochlear Efferents in Animals and Humans: From Anatomy to Clinical Relevance. Front. Neurol. 2018; 9:197.
20. https://en.wikipedia.org/wiki/Olivocochlear_system
21. Pediatrics AAoPSoHJ. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. 2004;114(1):297.
22. Hansen TRW. Core Concepts: Bilirubin Metabolism. NeoReviews 2010;11:e316-e322
23. <https://www.turkcerrahi.com/tip-sozlugu/direkt-bilirubin/>
24. Althomali R, Aloqayli R, Alyafi B, Nono H, Alkhalaf S, Aljomailan A. Neonatal jaundice causes and management. Int J Community Med Public Health. 2018 Nov;5(11):4992-4996

25. Rice AC, Chiou VL, Zuckoff SB, Shapiro SM. Profile of minocycline neuroprotection in bilirubin-induced auditory system dysfunction. *Brain Res.* 2011;1368:290-298.
26. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenido%C4%9Fan-i%CC%87%C5%9Fitme-taramas%C4%B1-program%C4%B1.html>
27. Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*, 2019; 4(2), 1-44.
28. Jiang ZD, Liu TT, Chen C. Brainstem auditory electrophysiology is suppressed in term neonates with hyperbilirubinemia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(2):193-200.
29. Jiang ZD, Brosi MD, Wilkinson AR. Changes in BAER wave amplitudes in relation to total serum bilirubin level in term neonates. *Eur J Pediatr* (2009) 168:1243–1250.
30. Canbulat N, Demirgöz M. Yenidoğan Işık Tedavisi: Fototerapi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2009; 40(1): 37-42.
31. Kemp DTJBmb. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. 2002;63(1):223-41.
32. Karabekiroğlu F. Otoakustik Emisyonlar. In Öğüt F, Kırkım G, Başak S (editörs). Tüm yönleriyle Odyoloji. Bölüm 4,319-33, US Akademi, İzmir, 2021.
33. Prieve B, Fitzgerald T. Otoacoustic Emissions, In Katz J seventh ed: *Physiologic Principles and Measures*, Section 2, Ch 19, pp.357-81. Walters Klumer, Philadelphia, 2015.
34. Sharma S, Tripathy R, Saxena U. Critical appraisal of speech in noise tests: a systematic review and survey. *Int J Res Med Sci* 2017 Jan. 2017;5(1):13-21.
35. Kaynakoğlu B, Gürültü Maruziyeti olan bireylerde Türkçe *Matrix* Test bulgularının değerlendirilmesi, Odyoloji Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2019.
36. Cekic S, Sennaroglu G. The Turkish hearing in noise test. *Int J Audiol.* 2008;47(6):366-368.

37. Zokoll MA, Fidan D, Türkyılmaz D, et al. Development and evaluation of the Turkish matrix sentence test. *Int J Audiol*. 2015;54 Suppl 2:51-61.
38. Nilsson M, Soli SD, Sullivan JA. Development of the Hearing in Noise Test for the measurement of speech reception thresholds in quiet and in noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1994;95(2):1085-99.
39. Kartal E, çocuklar için gürültüde konuşmayı anlama testi'nin türkçe yaşa özgü normlarının belirlenmesi. *Odyoloji Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2019.*
40. Konukseven O, Kaya S, Genc A, et al. Regional differences of Turkey in risk factors of newborn hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;102:49-55.
41. Lunsing RJ. Subtle bilirubin-induced neurodevelopmental dysfunction (BIND) in the term and late preterm infant: does it exist?. *Semin Perinatol*. 2014;38(7):465-471.
42. Rubin RA, Balow B, Fisch RO. Neonatal serum bilirubin levels related to cognitive development at ages 4 through 7 years. *J Pediatr*. 1979;94(4):601-604.
43. Valaes T, Kipouros K, Petmezaki S, Solman M, Doxiadis SA. Effectiveness and safety of prenatal phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. *Pediatr Res*. 1980;14(8):947-952.
44. Amin SB, Orlando M, Monczynski C, Tillery K. Central auditory processing disorder profile in premature and term infants. *Am J Perinatol*. 2015;32(4):399-404.
45. Amin SB, Smith T, Wang H. Is Neonatal Jaundice Associated with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Autism Dev Disord*. 2011 November ; 41(11): 1455–1463.
46. Litovsky R. Development of the auditory system. *Handbook of clinical neurology*. 2015;129:55-72.
47. Gao Q, Wong LLN, Chen F. A Review of Speech Perception of Mandarin-Speaking Children With Cochlear Implantation. *Front Neurosci*. 2021;15:773694.

48. Bidelman GM, Momtaz S. Subcortical rather than cortical sources of the frequency-following response (FFR) relate to speech-in-noise perception in normal-hearing listeners. *Neurosci Lett*. 2021;746:135664.
49. Mertes IB, Wilbanks EC, Leek MR. Olivocochlear Efferent Activity Is Associated With the Slope of the Psychometric Function of Speech Recognition in Noise. *Ear Hear*. 2018;39(3):583-593.
50. Mertes IB. Human medial efferent activity elicited by dynamic versus static contralateral noises. *Hear Res*. 2018;365:100-109.
51. Shaia WT, Shapiro SM, Spencer RF. The Jaundiced Gunn Rat Model of Auditory Neuropathy /Dyssynchrony. *Laryngoscope*. 2005; 115:2167–2173.
52. Ye HB, Wang J, Zhang WT, Shi HB, Yin SK. Taurine attenuates bilirubin-induced neurotoxicity in the auditory system in neonatal guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(5):647-654.
53. James AL. The assessment of olivocochlear function in neonates with real-time distortion product otoacoustic emissions. *Laryngoscope*. 2011;121(1):202-213.
54. Zeitler DM, Sladen DP, DeJong MD, Torres JH, Dorman MF, Carlson ML. Cochlear implantation for single-sided deafness in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;118:128-133.
55. Ferenczy M, Pottas L, Soer M. Speech perception in noise in children with learning difficulties: A scoping review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;156:111101.