

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI



SERUM PRESTİN DÜZEYİNİN VE OTOAKUSTİK EMİSYON  
TESTİNİN SENSORİNORAL İŞİTME KAYBINDAKİ TANISAL DEĞERİ

DR. FATMA ARDIÇ ÜREN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**SERUM PRESTİN DÜZEYİNİN VE OTOAKUSTİK EMİSYON  
TESTİNİN SENSORİNORAL İŞİTME KAYBINDAKİ TANISAL DEĞERİ**

**DR. FATMA ARDIÇ ÜREN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. HAMDİ ARBAĞ**

**KONYA 2025**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, deneyimi ve rehberliğiyle mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan, aynı zamanda tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hamdi Arbağ' a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca mesleki ve akademik gelişimime katkı sağlayan, her zaman desteklerini hissettiren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif Eryılmaz, Prof. Dr. Mithat Arıcıgil, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif Dündar, Doç. Dr. Fakih Cihat Eravcı ve Dr. Öğr. Üyesi Rukiye Erdem Özçelik'e sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar sürecinde verdikleri destekten dolayı Doç. Dr. Filiz Alkan Baylan'a ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli ekibine içten teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma ve Odyoloji Bölümü'nden değerli iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle bana güç veren canım anneme, varlığıyla her zaman ilham kaynağım olan güzel kızım ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşime minnettarım.

Temmuz 2025

Dr. Fatma Ardıç Üren

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, sensörinöral işitme kaybı (SNİK) tanısı alan bireylerde serum prestin düzeyinin tanısal değerini ve bu biyobelirtecin otoakustik emisyon (OAE) test sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca işitme kaybının klinik seyrinin (ani başlangıçlı ya da yavaş ilerleyici) serum prestin seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu kapsamda, unilateral (tek taraflı) ve bilateral (çift taraflı) SNİK’li hastalarda ölçülen serum prestin düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı; elde edilen veriler OAE test sonuçları ile korelasyon açısından analiz edildi.

**Yöntem:** Prospektif ve kesitsel tasarımlı bu çalışmaya, 40 bilateral SNİK’li, 40 unilateral SNİK’li ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 120 katılımcı dahil edildi. Tüm katılımcıların ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesi yapıldı ve saf ses odyometrisi ile işitme düzeyleri belirlendi. USNİK grubundaki işitme kaybı olgularının hepsi ani başlangıçlı idiyomatik SNİK’i takiben kalıcı işitme kaybı gelişen hastalardan oluşmaktaydı. Bilateral kayıp grubunda 50 yaş üzeri hastalarda presbiakuzi (yaşa bağlı ilerleyici işitme kaybı) etiyolojisi mevcutken, daha genç BSNİK hastalarında belirgin bir neden yoktu. Serum örneklerinde prestin düzeyleri ELISA yöntemi ile kantitatif olarak ölçüldü. Koklear dış tüy hücre işlevini değerlendirmek üzere OAE testleri (transient uyarılmış ve distorsiyon ürünü OAE) uygulandı; OAE yanıtları prestinle olan ilişkiyi tespit edebilmek için standardize kriterlere göre “geçti” veya “kaldı” şeklinde kaydedildi. Gruplar yaşın etkisini görebilmek amacıyla 50 yaş altı ve üstü şeklinde alt gruplara ayrıldı (her grupta 20 kişi <50 yaş, 20 kişi ≥50 yaş) ve elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Prestin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında non-parametrik testler kullanıldı. OAE ve odyometri sonuçları ile prestin arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile incelendi.

**Bulgular:** Serum prestin ortanca değeri, sağlıklı bireylerde en yüksek, bilateral SNİK grubunda orta düzeyde, unilateral SNİK grubunda ise en düşük olarak saptandı (sırasıyla ~1184, ~837 ve ~400 pg/ml;  $p<0,001$ ). Bilateral SNİK’li hastalarda prestin düzeyleri unilateral olgulara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,012$ ). OAE test sonuçları ile serum prestin düzeyleri arasında bazı frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı. USNİK grubunda sağ kulak OAE yanıtı alınabilen hastaların prestin seviyeleri, OAE alınamayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,034$ ). Örneğin, tek taraflı SNİK’li hastalar arasında etkilenen kulakta TEOAE cevabı mevcut olanlarda prestin medyanı ~462 pg/ml iken, OAE alınamayanlarda

medyan ~42 pg/ml idi. Benzer şekilde, USNİK grubunda sağ kulak 1,0; 2,0 ve 8,0 kHz frekanslarında DPOAE yanıtı “geçti” durumda olanların prestin düzeyleri, aynı frekanslarda OAE yanıtı alınamayanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (p=0,003; p=0,034; p=0,049). Yaşın etkisinin incelendiği alt grup analizlerinde ise: Sağlıklı kontrol grubunda 50 yaş altı bireylerin prestin düzeyleri 50 yaş ve üzeri gruptan daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Gençlerde ortalama ~1372 pg/ml, yaşlılarda ~923 pg/ml) BSNİK grubunda genç hastalar yaşlı hastalara kıyasla daha düşük prestin düzeyine sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Genç BSNİK ortalama ~350 pg/ml, yaşlı BSNİK ~863 pg/ml) USNİK grubunda ise genç ve yaşlı grup arasındaki prestin düzeyleri benzerdi. (Genç USNİK ortalama ~400 pg/ml, yaşlı USNİK ~402 pg/ml) Buna karşın, USNİK grubunda ileri yaştaki hastaların prestin değerleri, aynı yaştaki kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,01)

**Sonuç:** Serum prestin düzeyi, sensörinöral işitme kaybında tanıya yardımcı olabilecek non-invaziv ve kantitatif bir biyobelirteç olarak gelecek vadedilmektedir. Çalışmamızda, unilateral SNİK’li bireylerde ölçülen düşük prestin düzeyleri ve bozulmuş OAE yanıtları, bu gruptaki hastalık sürecinin daha hızlı seyirli bir koklear hasarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, bilateral SNİK olgularında daha ılımlı prestin düzeyleri izlendiğinden bu durum, yavaş ilerleyen bir dejeneratif süreç ile ilgili olabilir. Prestin ile OAE ve odyometrik bulgular arasında saptanan bazı anlamlı korelasyonlar, prestinin koklear dış tüylü hücre fonksiyonunu yansıtabileceğine işaret etmektedir. Tüm bunların yanı sıra, prestin düzeylerine yaş, işitme kaybının tipi, süresi ve seyri gibi faktörlerin etkisi olabileceği düşünülmekte olup gelecekte daha geniş vaka serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Prestin, Otoakustik emisyon (OAE), TEOAE, DPOAE, Sensörinöral işitme kaybı, Biyobelirteç, Unilateral işitme kaybı, Bilateral işitme kaybı ,Dış tüylü hücre,,ELİSA

## ABSTRACT

### THE DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM PRESTIN LEVELS AND OTOACOUSTIC EMISSION TESTING IN SENSORINEURAL HEARING LOSS

**Objective:** This study aims to evaluate the diagnostic value of serum prestin levels in individuals diagnosed with sensorineural hearing loss (SNHL) and to investigate the relationship between this biomarker and otoacoustic emission (OAE) test results. Additionally, it aims to assess the effect of the clinical course of hearing loss (sudden onset or gradually progressive) on serum prestin levels. In this context, serum prestin levels measured in patients with unilateral and bilateral SNHL were compared with those of healthy individuals, and the obtained data were analyzed for correlations with OAE test results.

**Methods:** This prospective and cross-sectional study included a total of 120 participants, comprising 40 individuals with bilateral sensorineural hearing loss (SNHL), 40 with unilateral SNHL, and 40 healthy controls. All participants underwent a detailed otolaryngological examination, and hearing thresholds were determined using pure-tone audiometry. All cases of hearing loss in the unilateral SNHL group had developed permanent hearing impairment following idiopathic sudden onset SNHL. In the bilateral SNHL group, presbycusis (age-related progressive hearing loss) was identified as the etiology in patients over 50 years of age, whereas no specific cause was identified in younger BSNHL patients. Serum prestin levels were quantitatively measured using the ELISA method. To assess outer hair cell function in the cochlea, otoacoustic emission (OAE) tests—including transient-evoked and distortion-product OAEs—were performed. OAE responses were recorded as either "pass" or "fail" based on standardized criteria in order to evaluate their relationship with prestin levels. To assess the effect of age, the study groups were further subdivided into two age-based subgroups: those under 50 years and those aged 50 years or older (20 individuals per subgroup). The collected data were statistically compared. Non-parametric tests were used for the comparison of prestin levels among the groups. The relationship between prestin and both OAE and audiometry results was analyzed using Spearman's correlation.

**Results:** The median serum prestin level was highest in healthy individuals, moderate in the bilateral SNHL group, and lowest in the unilateral SNHL group (~1184, ~837, and ~400 pg/ml, respectively;  $p < 0.001$ ). Prestin levels in patients with bilateral SNHL were significantly higher than those in the unilateral group ( $p = 0.012$ ). Statistically significant correlations were found between serum prestin levels and OAE test results at certain frequencies. In the unilateral SNHL group, patients who had a detectable OAE response in the right ear had significantly higher prestin levels compared to those without OAE responses ( $p = 0.034$ ). For instance, among patients with unilateral SNHL, the median prestin level was approximately 462 pg/ml in ears with a measurable TEOAE response, whereas it was around 42 pg/ml in ears without a response. Similarly, in the unilateral SNHL group, prestin levels were significantly higher in patients who “passed” the DPOAE test at 1.0, 2.0, and 8.0 kHz in the right ear compared to those who failed at the same frequencies ( $p = 0.003$ ;  $p = 0.034$ ;  $p = 0.049$ , respectively). In subgroup analyses examining the effect of age: in the healthy control group, individuals under 50 years of age had higher prestin levels than those aged 50 or older; however, this difference was not statistically significant (median ~1372 pg/ml vs. ~923 pg/ml). In the bilateral SNHL group, younger patients had lower prestin levels compared to older ones, though the difference was also not statistically significant (young BSNHL median ~350 pg/ml, older BSNHL ~863 pg/ml). In the unilateral SNHL group, prestin levels were similar between younger and older participants (young USNHL median ~400 pg/ml, older USNHL ~402 pg/ml). However, prestin levels in older patients with unilateral SNHL were significantly lower compared to age-matched healthy controls ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Serum prestin levels hold promise as a non-invasive and quantitative biomarker that may aid in the diagnosis of sensorineural hearing loss. In our study, the low prestin levels and impaired OAE responses observed in individuals with unilateral SNHL suggest that the disease process in this group may be associated with a more rapid course of cochlear damage. In contrast, the more moderate prestin levels detected in bilateral SNHL cases may reflect a slowly progressive degenerative process. The significant correlations identified between prestin levels and OAE as well as audiometric findings indicate that prestin may reflect cochlear outer hair cell function. Furthermore, factors such as age, the type, duration, and progression of hearing loss are thought to influence prestin levels, highlighting the need for future studies with larger sample sizes.

**Keywords:** Prestin, Otoacoustic emission (OAE), TEOAE, DPOAE, Sensorineural hearing loss, Biomarker, Unilateral hearing loss, Bilateral hearing loss, Outer hair cell, ELISA

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<i>i</i>
<b>ÖZET</b> .....	<i>ii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>iv</i>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<i>vii</i>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<i>ix</i>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<i>x</i>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<i>xi</i>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<i>1</i>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<i>4</i>
<b>2.1.Kulak Embriyolojisi</b> .....	<i>4</i>
2.1.1.İç Kulak Gelişimi .....	<i>4</i>
2.1.2.Orta Kulak Gelişimi .....	<i>6</i>
2.1.3.Dış Kulak Gelişimi.....	<i>7</i>
<b>2.2.Kulak Histolojisi</b> .....	<i>8</i>
<b>2.3.Kulak Anatomisi</b> .....	<i>14</i>
2.3.1.Dış Kulak.....	<i>15</i>
2.3.2.Orta Kulak .....	<i>17</i>
2.3.3.İç Kulak .....	<i>23</i>
<b>2.4.İşitme Fizyolojisi</b> .....	<i>28</i>
2.4.1.İletim Fazı .....	<i>29</i>
2.4.2.Transdüksiyon(Dönüşüm) Fazı .....	<i>34</i>
2.4.3.Nöral Kodlama .....	<i>36</i>
2.4.4.Kognisyon .....	<i>36</i>
<b>2.5.İşitme Kayıpları</b> .....	<i>37</i>
2.5.1.İletim Tipi İşitme Kaybı (İTİK) .....	<i>37</i>
2.5.2.Mikst Tip İşitme Kaybı .....	<i>38</i>
2.5.3.Sensorinoral İşitme Kaybı (SNİK).....	<i>38</i>
2.5.4.Santral Tip İşitme Kaybı .....	<i>42</i>
<b>2.6.İşitmenin Değerlendirilmesi</b> .....	<i>42</i>
2.6.1.Odyometri.....	<i>43</i>
2.6.2.Timpanometrik Değerlendirme .....	<i>46</i>
2.6.3.Akustik Refleks .....	<i>47</i>
2.6.4.İşitsel Beyinsapı Yanıtları (Auditory Brainstem Response; ABR).....	<i>48</i>
2.6.5.Otoakustik Emisyonlar .....	<i>50</i>
<b>2.7.Prestin</b> .....	<i>56</i>
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<i>59</i>
<b>3.1.Çalışma Grubu ve Katılımcıların Seçimi</b> .....	<i>59</i>
<b>3.2.Uygulanan Testler</b> .....	<i>62</i>

<b>3.3.İstatistiksel Analiz .....</b>	<b>64</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>65</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>83</b>
<b>6.SONUÇ .....</b>	<b>101</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>103</b>

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 1.** Yetişkinlerde işitme kaybının derecelendirmesi

**Tablo 2.** Grup Dağılımı

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

**Tablo 4.** USNİK olan hastaların kulak yönünün dağılımı

**Tablo 5.** Grupların odyometri ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 6.** Grupların TEOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 7.** Grupların DPOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 8.** Grupların prestin düzeyinin karşılaştırılması

**Tablo 9.** Grupların odyometri ölçüm sonuçları ile prestin düzeyinin ilişkisi

**Tablo 10.** Grupların TEOAE ölçüm sonuçları ile prestin düzeyinin karşılaştırılması

**Tablo 11.** Grupların DPOAE ölçüm sonuçları ile prestin düzeyinin karşılaştırılması

**Tablo 12.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetinin karşılaştırılması

**Tablo 13.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının odyometri ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 14.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının TEOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 15.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının DPOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 16.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının prestin düzeyinin karşılaştırılması

**Tablo 17.** Prestin düzeyi için ROC analiz sonuçları

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.İç kulak embriyogenez süreci

Şekil 2. Kokleanın şematik diyagramı

Şekil 3. Koklear kanal ve Corti organının fotomikrografı

Şekil 4. Orta kulak ve ilişkili yapılar

Şekil 5. Timpanik diyaframın süperiordan görünümü

Şekil 6. Kemik labirent

Şekil 7. Membranoz labirent

Şekil 8. Dış tüy hücresi motor proteini olarak prestin

Şekil 9. Grupların prestin düzeyi

Şekil 10. Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının prestin düzeyi

Şekil 11. Tüm hasta grubu için Prestin düzeyinin ROC eğrisi

Şekil 12. USNİK grubu için Prestin düzeyinin ROC eğrisi

Şekil 13. BSNİK grubu için Prestin düzeyinin ROC eğrisi

## KISALTMALAR

- ABR:** Auditory Brainstem Response  
**ANSD:** Auditory Neuropathy Spectrum Disorder  
**ASNİK:** Ani sensörinöral işitme kaybı  
**AİK:** Ani İşitme Kaybı  
**BSNİK:** Bilateral sensörinöral işitme kaybı  
**CA125:** Cancer Antigen 125  
**CN:** Kraniyal Sinir  
**DKY:** Dış Kulak Yolu  
**DPOAE:** Distortion Product Otoacoustic Emission  
**DTH:** Dış Tüylü Hücre  
**ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  
**EOAE:** Evoked Otoacoustic Emission  
**GNİK:** Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı  
**Hz:** Hertz  
**IX:** Dokuzuncu Kraniyal Sinir (Glossofaringeal Sinir)  
**MET:** Mekanik Kapılı İyon Kanalı  
**OAE:** Otoakustik Emisyon  
**OHC:** Outer Hair Cell  
**PSA:** Prostate-Specific Antigen  
**ROC:** Receiver Operating Characteristic  
**SAT:** Speech Awareness Threshold  
**SD:** Speech Discrimination  
**SFOAE:** Stimulus Frequency Otoacoustic Emission  
**SNR:** Signal-to-Noise Ratio  
**SNİK:** Sensörinöral İşitme Kaybı  
**SOAE:** Spontaneous Otoacoustic Emission  
**SPL:** Sound Pressure Level  
**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences  
**SRT:** Speech Reception Threshold  
**TEOAE:** Transient Evoked Otoacoustic Emission  
**TMJ:** Temporomandibular Joint  
**USNİK:** Unilateral Sensörinöral İşitme Kaybı

**V3:** Trigeminal Sinir 3. Dalı

**VII:** Yedinci Kraniyal Sinir (Fasiyal Sinir)

**X:** Onuncu. Kraniyal Sinir (Vagus)

**dB:** Desibel

**İTH:** İç Tüylü Hücre

**İTİK:** İletim Tipi İşitme Kaybı

# 1.GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık %5'inin işitme kaybı yaşadığı tahmin edilmektedir. İşitme kaybı, işitme yollarındaki bir bozukluğu ifade eder ve temel olarak iletim tipi işitme kaybı (İTİK), sensörinöral işitme kaybı (SNİK) ve mikst tip işitme kaybı olarak sınıflandırılmaktadır. Sensorinöral işitme yolları, ses dalgalarının iç kulaktan (koklea) başlayarak işitsel sinir, beyin sapı ve talamus üzerinden primer işitsel kortekse ulaşmasını sağlayan sinirsel bağlantıları kapsar ve bu yollardaki bir patoloji sensorinöral işitme kaybına neden olabilir.SNİK %90 koklear kaynaklı olup unilateral (tek taraflı) veya bilateral (çift taraflı) olarak ortaya çıkabilir. Unilateral SNİK, genellikle viral enfeksiyonlar, vasküler patolojiler, ototoksik ajanlar veya ani işitme kaybı sendromları ile ilişkilidir. Öte yandan, bilateral SNİK daha çok genetik yatkınlık, yaşa bağlı dejenerasyon (presbiakuzi), uzun süreli gürültü maruziyeti ,ototoksisite ve sistemik hastalıklar gibi nedenlere bağlı olarak gelişmektedir.(1)

SNİK'in patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, dış tüylü hücrelerin hasar görmesinin işitme fonksiyonunu bozduğu bilinmektedir. Dış tüylü hücreler, koklear amplifikasyon ve hassasiyette önemli rol oynayan hücrelerdir ve çeşitli faktörlere bağlı olarak zarar görebilirler.(2) Prestin, dış tüylü hücrelerin lateral plazma zarında bulunan ve elektromotiliteyi sağlayan özel bir transmembran proteini olup, işitme sürecinde kritik bir role sahiptir.Moleküler ağırlığının küçük olması nedeniyle hücre dışına salınarak kan dolaşımına karışabilmektedir. (3)Serum prestin seviyeleri, dış tüylü hücre hasarının biyolojik bir göstergesi olarak değerlendirilmekte ve işitme kaybının tanısında bir biyobelirteç olarak incelenmektedir. ELISA yöntemi kullanılarak kantitatif olarak ölçülebilen prestin seviyelerinin, SNİK tanısında ve ilerleyişinin izlenmesinde önemli bir gösterge olabileceği düşünülmektedir.

Bilateral SNİK olgularında her iki kulakta DTH kaybı daha yaygın olabileceği için, serum prestin düzeylerinde belirgin bir azalma izlenebilmektedir. Bu düşüşün işitme kaybının şiddetiyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir.(4).Unilateral SNİK vakalarında ise işitme kaybı yaşanmayan kulakta dış tüylü hücre fonksiyonunun korunması beklendiğinden, prestin seviyelerinin bilateral SNİK hastalarına kıyasla daha yüksek olması olasıdır. Unilateral SNİK'in prestin seviyeleri ile olan ilişkisini spesifik olarak ele alan çalışmaların oldukça sınırlı

olduğu ve mevcut literatürün daha çok ani sensörinöral işitme kaybı (ASNİK) bağlamında unilateral vakalara odaklandığı görülmektedir. Prestinin biyobelirteç olarak kullanımına dair artan bilimsel veriler bulunmasına rağmen, unilateral ve bilateral SNİK arasındaki spesifik farkların ortaya konması için daha fazla çalışma gerekmektedir. Ayrıca prestin düzeylerinin SNİK'in farklı klinik özellikleri veya ilerleyiş biçimlerine göre nasıl değiştiğini karşılaştırmalı olarak inceleyen çalışmalar da literatürde sınırlıdır. Bu durum, prestin düzeylerindeki değişimlerin altta yatan işitme kaybı paternleriyle ilişkisini daha iyi kavrayabilmek için ek araştırmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Serum biyobelirteçleri, farklı organların fonksiyonlarını değerlendirmek için mükemmel göstergelerdir. Birçok hastalıkta prognoz belirlemede ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılabilir. Bugün prostat kanserini teşhis etmek için prostat spesifik antijen (PSA), over (yumurtalık) kanserini teşhis etmek için CA125, kalp krizini teşhis etmek için kreatin kinaz ve troponin gibi 30'dan fazla bilinen biyobelirteç klinik tanıda kullanılmaktadır. Son yıllarda SNİK tanı ve takibinde biyobelirteçlerin rolü araştırılmakta olup, serum prestin seviyesinin sensörinöral işitme kaybı olan hastaların değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak umut vadettiği rapor edilmiştir. (1)

Ancak, prestin ile otoakustik emisyon ve odyometrik bulguların birlikte değerlendirildiği çalışmaların oldukça sınırlı olduğu gözlemlenmektedir.

Otoakustik emisyonlar (OAE), koklear dış tüylü hücrelerin fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan objektif bir işitme testi olup, işitsel sinirden bağımsız olarak koklear yanıtı ölçmektedir. Kokleanın duyuşal tüylü hücrelerinin işitsel uyarılara yanıt olarak oluşturduğu mekanik hareketler sonucu ortaya çıkan sesler olarak tanımlanan OAE, yenidoğan işitme tarama programları dahil olmak üzere birçok klinik uygulamada kullanılmaktadır (5). SNİK hastalarında OAE yanıtlarının zayıfladığı veya tamamen kaybolduğu gösterilmiştir.(6) OAE yanıtlarının SNİK hastalarında azalması veya kaybolmasının, prestin ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dahası iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi SNİK'in patofizyolojisini daha iyi anlamayı sağlayabilir.

Bu çalışma, unilateral ve bilateral SNİK hastalarında serum prestin düzeylerini incelemeyi ve bu düzeyleri otoakustik emisyon test sonuçlarıyla karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmadan elde edilecek bulguların, prestinin SNİK tanısındaki yerini belirlemeye yardımcı olacağı ve

otoakustik emisyon testleri ile prestin seviyelerinin birlikte deęerlendirilmesinin SNİK teęhisinde klinik fayda saęlayabileceęi dūęünölmektedir.

#### Çalışmanın Temel Amaçları:

1. İşitme kaybını OAE ve prestin gibi objektif testlerle değerlendirerek, bu testlerin SNİK hastalarında tanısal bir değer taşıyıp taşımadığını belirlemek.
2. Unilateral ve bilateral SNİK hastalarında serum prestin düzeyini karşılaştırmak
3. İşitme kaybının seyir farklılıklarının (anı gelişen veya yavaş ilerleyen) prestin düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek.
4. OAE test sonuçları ile serum prestin seviyeleri arasındaki korelasyonu analiz etmek.
5. Yaş değişkenin prestin düzeyine etkisini incelemek

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kulak Embriyolojisi

Kulak, işitme ve denge fonksiyonlarını yerine getiren ve embriyolojik olarak farklı kökenlere sahip üç ana bölümden meydana gelir: dış kulak, orta kulak ve iç kulak. İlk olarak iç kulak gelişmeye başlar ve bu süreç embriyonun 22. gününde, rhombencephalonun her iki yanında bulunan yüzey ektoderminin kalınlaşması ile başlar. Daha sonra birinci faringeal arkustan köken alan endoderm tabakasından orta kulak meydana gelir. En son olarak dış kulak oluşur.(7)

#### 2.1.1.İç Kulak Gelişimi

Embriyonik gelişimin üçüncü haftasının sonunda, başın her iki tarafında, plaka benzeri kalınlaşmalar olan otik plaklar oluşmaya başlar. Dördüncü haftada bu plakalar derinleşerek içi boş otik veziküller meydana getirir. Bu süreçte, ektoderm tabakası otik vezikülleri örtmeye başlar. Bazı hücreler, otik vezikülün anteromedial duvarından ayrılarak farklılaşır. Daha sonra, arka beyinden kaynaklanan nöral crest hücreleriyle birleşerek, işitme ve denge sisteminde önemli bir rol oynayan statoakustik gangliyonu oluştururlar. Beşinci haftaya gelindiğinde otokist, uzayarak yapısal değişim gösterir ve bu süreç içerisinde iki ayrı bölüme ayrılır.

Üst segment, utrikül, endolenfatik kanal ve yarım daire kanallarının oluşumunu sağlar.(8) Denge organları olan utrikül ve yarım daire kanalları, otik vezikülün dorsal utriküler kısmından köken alır. Altıncı embriyonik haftada, membranöz labirentin dorsal utriküler bölgesinden gelişim devam eder ve sürecin ilerleyen aşamalarında, yarım daire kanallarına dönüşecek olan üç düzlemsel epitel çıkıntı meydana gelir.

Her kesenin merkezi bölgelerinde, kesenin karşılıklı duvarlarındaki epitel dokular, birleşerek füzyon plakalarını oluşturmak için birbirine yaklaşır. Bu plakalar, süreç sonunda, yarım daire biçimindeki kanal yapılarının oluşumuna katkı sağlamak amacıyla apoptozis yoluyla parçalanır. Semisirküler kanalın her biri genişleyerek bir uçta crus ampullare'yi meydana getirirken, diğer uç olan crus nonampullare herhangi bir genişleme göstermez. Bu noktada, iki tanesi ampullasız, üç tanesi ise ampullalı olmak üzere toplam beş crus, kesecik içerisine dahil olur.

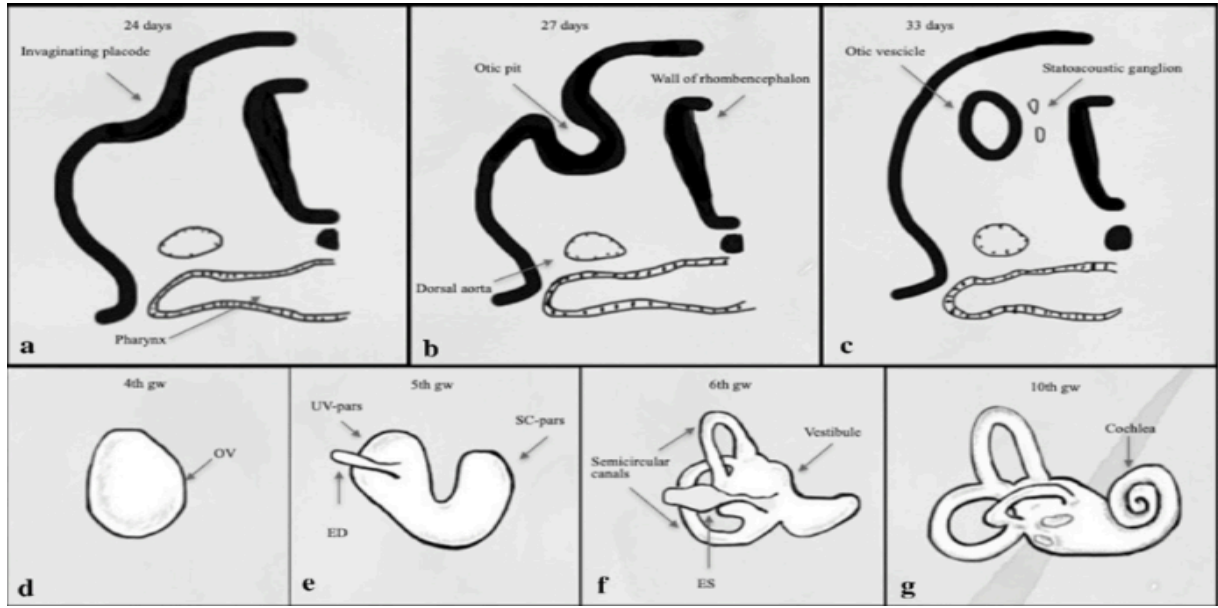
Genişleyen ampullalar, tepe benzeri bir yapı oluşturan crista ampullaris adı verilen duyu hücresini içerir. Kesecik ve kesecik duvarlarında da benzer şekilde duyu alanlar mevcuttur. Crista ampullaris, açısal hızlanmadaki değişimleri algılayan ve rotasyon duyuunu sağlayan bir yapı olarak görev yapar. Crista ampullaristeki duyu hücrelerinden üretilen sinyaller, vestibuloklear sinirin vestibüler lifleri aracılığıyla beyne iletilerek denge mekanizmasına katkıda bulunur.(9)

İnferior segment kohlear kanal ve sakkülü oluşturur. Endolenfatik kanal, 6. haftada uzayarak distal bölgesinden endolenfatik keseyi meydana getirir. Otik vezikül oluştuktan sonra, otik vezikül uzayarak endolenfatik uzantı adı verilen tüp benzeri bir yapı oluşturur. Kısa bir süre sonra, endolenfatik uzantının medial tarafında tübüler bir divertikülü sınırlayan girintili bir oluk meydana gelir. Bu tübüler divertikül, endolenfatik kanal ve keseye dönüşerek dört yaşına kadar büyümeye devam eder. Kohlear kanal, 8. haftada bir tam tur, 10. embriyonik hafta içinde iki tam tur ve 25. fetal haftanın sonunda yarım tur daha tamamlayarak toplamda iki buçuk tur şeklinde oluşur.

Bu süreçte sakkül, duktus reuniens aracılığıyla kesecik ile birleşir ve mezenşim, tüm kohlear kanalı sarar. Kohlear kanalı çevreleyen mezenşim, kıkırdak yapıyı oluşturur. Gelişimin 10. haftasında bu kıkırdak yapı, kohleanın iki perilenfatik boşluğunu, skala vestibüliyi ve skala timpaniyi oluşturmak için vakuolizasyona uğrar. Kohlear kanal, daha sonra skala vestibuliden vestibuler membranla ve skala timpaniden de baziler membranla ayrılır.

Kohlear kanal, spiral bağ adı verilen bir bağ dokusu ile çevresindeki kıkırdağa tutunur. Corti organı, kohlear kanalın skala mediası içinde konumlanır ve bazal membran üzerinde yer alır. Corti organı, mekanosensör hücreler ve destekleyici hücrelerden oluşur. Dış tüylü hücreler destek hücreler tarafından ayrılarak üç sıra oluştururken, iç tüylü hücreler tek sıra halinde dizilir.

Tektoryal zar, mekanik olarak duyu tüy hücrelerini kaplayarak birlikte Corti organını oluştururlar.. Endolenf sıvısının hareketine bağlı olarak, tektoryal membranın kayması duyu tüy hücrelerinin stereosilyalarının yer değiştirmesine neden olur. Bu değişim, spiral ganglion aracılığıyla vestibulokohlear sinirin işitsel lifleri yoluyla merkezi sinir sistemine iletilen impulsların oluşmasını sağlar. Membranöz labirenti çevreleyen kapsüler kıkırdak, zamanla gerçek kemikli labirente dönüşür. Bu süreç, gebeliğin 16. ve 23. haftaları arasında tamamlanır.(8,10,11)



Şekil 1. İç kulak embriyogenez süreci

### 2.1.2. Orta Kulak Gelişimi

Orta kulak, birinci faringeal cep kökenli olup, endoderm kaynaklı epitel ile kaplanmıştır (12). Orta kulaktaki yapılar, embriyolojik olarak birinci faringeal cepten gelişen tubotimpanik girintiden meydana gelir (13). Embriyonik gelişimin 5. haftasında, tubotimpanik girinti, birinci faringeal yarığın tabanına ulaşana kadar lateral yönde uzanır.

Tubotimpanik girintiyi oluşturan endoderm ile birinci faringeal yarığın ektodermi, bu noktada birleşir. Mezenkim dokusundan farklılaşan lamina propria tabakası, bu iki yapı arasına girerek, üç katmandan oluşan timpanik membranın meydana gelmesini sağlar. Bu membran, ektoderm, mezoderm ve endodermden oluşan üç katmanlı bir yapıya sahiptir. Tubotimpanik girintinin dorsal bölgesi genişleyerek orta kulak boşluğunu oluştururken, gevşek mezenkim doku ile dolarak gelişimini sürdürür. Ventral bölümü ise zamanla östaki borusuna dönüşür. Anatomik olarak, timpanik boşluk, orta kulaktaki kemikçikleri ve diğer yapıları çevreleyen epitimpanium ve hipotimpanium bölmelerine ayrılır. Timpanik boşluk, farinksin bir genişlemesi şeklinde değerlendirilir ve mastoid antrum da dahil olmak üzere faringeal endoderm kökenli epitel ile kaplanır. Timpanik boşluk, havalanma ve sıvı drenajını sağlamak amacıyla östaki borusu vasıtasıyla ağız boşluğu ile bağlantı kurar (14).

Östaki borusu, tubotimpanik girintinin dar proksimal parçasından meydana gelir (12). Doğumdan itibaren, yetişkinlere kıyasla daha yatay, daha kısa ve daha dar bir yapıya sahiptir.

Bu durum, bebeklerde sık görülen kulak enfeksiyonlarının başlıca sebeplerinden biri olarak kabul edilir. Fetal dönemde, özellikle 16 ile 28. haftalar arasında en belirgin büyümesini gösterir (14).

İnkus ve malleus, birinci faringeal arkusun kıkırdağından gelişir. Bu nedenle malleusun kası olan M. tensor tympani, trigeminal sinir tarafından innerve edilir. Stapes ise ikinci faringeal arkusun kıkırdağından köken alarak gelişir ve stapes kası, facial sinir tarafından innerve edilir (12).

Kemikçiklerin gelişimi farklı evrelerden geçer. İlk olarak 8. aya kadar birinci ve ikinci faringeal ark mezensiminden meydana gelir. Timpanik boşluğun oluşumu sırasında kıkırdak yapılar varlığını sürdürür ve fetal dönemin ilerleyen süreçlerinde kemikleşme meydana gelir.(15)

### **2.1.3.Dış Kulak Gelişimi**

Dış kulak, ses toplama işlevine sahip bir yapı olup, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve timpanik zarın dış tabakasından meydana gelir.(12)

Dış kulak yolu, birinci faringeal yarıktan köken alır. Gelişmekte olan orta kulak yapılarına doğru ilerleyen bu oluşum, birinci ve ikinci faringeal arklar arasında bulunan ektoderm tabakasının içeriye invaginasyonu ile başlar. Embriyonun gelişiminin beşinci haftasında, bu ektodermal divertikül farinkse doğru genişleyerek lümeni dolduran bir meatal tıkaç meydana getirir. Bu tıkaç, tamamen ektodermal hücrelerden oluşur.

Onuncu haftaya gelindiğinde, bu meatal tıkaç çevresel olarak genişleyerek disk benzeri bir yapı oluşturur. On üçüncü haftada, bu disk benzeri yapı geriye doğru çekilmeye başlar ve medialde primordial malleus ile temas ederek timpanik membranın gelişimi için bir temel oluşturur. On beşinci haftada, disk benzeri tıkaç bölünerek olgunlaşmamış timpanik membranın ince bir ektodermal hücre tabakasını geride bırakır. Bu da kulak kepçesinin ince derisinin bir kısmını, dış kulak yolunun tamamını ve timpanik zarın dış yüzeyini kaplar. Dış kulak yolu, gelişimin on sekizinci haftasında tam şeklini alır (16).

Kulak kepçesinin gelişimi, embriyonik dönemin üçüncü haftasında başlar ve birinci ile ikinci brankial arkların dorsal uçlarında meydana gelen altı farklı mezenşimal proliferasyon bölgesinden oluşur. Bu proliferasyonlar, kulak kepçesinin temel yapılarının oluşmasını sağlar.

- **Birinci brankial arkın ilk mezenşimal proliferasyonu** → *Tragus'un gelişimini sağlar.*
- **Birinci brankial arkın ikinci mezenşimal proliferasyonu** → *Krus heliksin oluşumuna katkıda bulunur.*
- **Birinci brankial arkın üçüncü mezenşimal proliferasyonu** → *Heliksi oluşturur.*
- **İkinci brankial arkın dördüncü mezenşimal proliferasyonu** → *Antiheliksin gelişiminde rol oynar.*
- **İkinci brankial arkın beşinci mezenşimal proliferasyonu** → *Antitragusun şekillenmesini sağlar.*
- **İkinci brankial arkın altıncı mezenşimal proliferasyonu** → *Kulak lobülünün oluşumuna katkıda bulunur.*

Bu proliferasyonlar, ilerleyen embriyonik haftalarda birleşerek ve farklılaşarak kulak kepçesinin karakteristik yapısını meydana getirir (17).

Kulak kepçesi, embriyonik gelişimin 20. haftasında anatomik olarak yetişkin formuna kavuşurken, büyüme süreci devam eder ve yaklaşık 9 yaşına gelindiğinde yetişkin boyutlarına ulaşır.(18)

## 2.2.Kulak Histolojisi

Kulak kepçesi (pinna), elastik kıkırdaktan oluşan huni şeklinde bir yapıdır ve sesi toplayarak dış kulak yoluna yönlendirir. Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmı elastik kartilajdan, geriye kalan 2/3 iç kısmı ise temporal kemik tarafından oluşturulur Dış kulak yolu, çok katlı yassı epitel ile kaplı bir kanaldır ve ses dalgalarını orta kulağa iletir. Bu kanalın girişine yakın bölgede kıl folikülleri, yağ bezleri ve seruminöz bezler (modifiye apokrin ter bezleri) bulunur. Serumen (kulak kiri), bu bezlerin salgılarıyla oluşur ve kulağı koruyan antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Temporal kemik içinde yer alan kanalın medial kısmında daha ince deri ve daha az kıl ve bez bulunur.(19,20)

Dış kulak yolu en derininde timpanik membran olarak adlandırılan ince ve yarı saydam bir tabaka bulunur. Timpanik membran anatomik ve histolojik olarak pars tensa ve pars flaccida olmak üzere iki kısımdan oluşur.(21) Bu zar, dış yüzeyinde çok katlı keratinize epitel olan epidermis, iç yüzeyinde ise orta kulak boşluğunu döşeyen basit kübik epitel ile kaplı fibroelastik bağ dokusundan oluşur. Ancak pars flaksida kısmı fibroz dokudan yoksundur.

Orta kulak, hava dolu timpanik boşluktan oluşur ve timpanik membran ile iç kulak arasında, temporal kemik içinde yer alır.Östaki borusu aracılığıyla ön tarafta farenksle, arka tarafta ise mastoid boşluklarla bağlantılıdır.Timpanik kavite ve mastoid kavite basit kübik epitel ile döşeli olup , östaki borusuna doğru ilerledikçe silli yalancı çok katlı kolumnar epitele dönüşür. Timpanik membran, mekanik titreşimleri iç kulağa iletmek için üç küçük kemikten oluşan kemikçik zincir (malleus, incus ve stapes) aracılığıyla oval pencereye bağlanır. Malleus zarla, stapes ise oval pencereyle bağlantılıdır. Bu kemikler sinovyal eklemlerle eklem yapar ve basit yassı epitel ile kaplıdır.(19)

İç kulak, biri diğerinin içinde bulunan iki labirentten oluşur. Kemik labirent, temporal kemikteki karmaşık boşluk ve kanallardan; membranöz labirent ise bunun içinde yer alan, epitel ve bağ dokusuyla çevrili keseler ve tüplerden oluşur. Kemik labirent,üç bağlantılı yapıdan oluşur: yarım daire kanalları, vestibül ve koklea. Bu yapılar birlikte denge ve işitme fonksiyonlarını destekler.

Membranöz labirent, endolenf içerir. Birbirine bağlı kese ve kanallardan oluşan bu yapı, kemik labirentin içinde bulunur ve çevresindeki boşluk perilenfle doludur. Membranöz labirent, **koklear labirent** ve **vestibüler labirent** olmak üzere iki bölüme ayrılır.Vestibüler labirent, üç yarım daire kanalı, utrikül ve sakkülden oluşur. Koklear labirent, koklear kanalı içerir ve sakküle bağlıdır.

Koklea, vestibüle bağlı koni şeklinde bir sarmaldır. Modiolus adı verilen süngerimsi kemik etrafında yaklaşık 2,75 tur döner ve içinde spiral ganglion bulunur.

Membranöz labirentte altı duyuşal bölge bulunur ve bunlar duyuşal tüy hücreleri ile destekleyici hücrelerden oluşur.

- **Crista ampullaris**, yarım daire kanallarının membranöz ampullalarında yer alır ve başın açısal hızlanmasını algılar. Her crista ampullaris, kupula adı verilen jelatinöz bir protein-polisakkarit içermektedir.

- **Makula**, utrikül ve sakkülde bulunur, başın konumunu ve doğrusal hareketlerini algılar. Her makula yüzeyinde kalsiyum karbonat kristalleri (otolit)bulunduran jelatinöz bir yapı olan otolitik membranı içerir
- **Corti organı**, koklear kanalın endolenfine uzanarak ses reseptörü görevi görür.

**Tüy hücreleri**, vestibüler ve koklear labirentin epiteliyal mekanoreseptörleridir. Vestibüler ve koklear labirentin tüy hücreleri, mekanik enerjiyi elektrik sinyallerine dönüştürerek vestibülokoklear sinirle beyne iletir. Apikal yüzeylerinde, sıralı ve kademeli uzayan stereosilyalardan oluşan duyuşal tüy demetleri bulunur.

- Vestibüler sistemde, her tüy hücresinde en uzun stereosilyaların arkasında tek bir kinolosilyum yer alır.
- İşitme sisteminde, gelişim sırasında kinolosilyum kaybolur ancak bazal cisim korunur.

Kinolosilyum veya bazal cismin konumu, hücrenin polaritesini belirler ve stereosilyaların hareket yönüne göre farklı sinyaller iletilir.

Tüy hücreleri, mekanik kapılı iyon kanalları ile aksiyon potansiyeli üretir.

- Stereosilyalar, en uzun kenara (varsa kinolosilyuma) eğildiğinde, fibriler uç bağlantıları (tip linkler) gerilir ve iyon kanalları açılır.  $K^+$  iyonları hücreye girerek depolarizasyona neden olur.
- Depolarizasyon,  $Ca^{2+}$  kanallarını açarak nörotransmitter salgısını tetikler ve afferent sinirlerde aksiyon potansiyeli oluşturur.
- Ters hareket, MET kanallarını kapatarak hücreyi hiperpolarize eder.

Stereosilyaların hareket yönü, reseptör bölgesine göre değişir.

## Corti Organı: Ses Reseptörü

Koklear kanal, üç bölmeye ayrılır:

- Scala media (orta bölme, koklear kanalın kendisi)
- Scala vestibuli (üst bölme)
- Scala tympani (alt bölme)

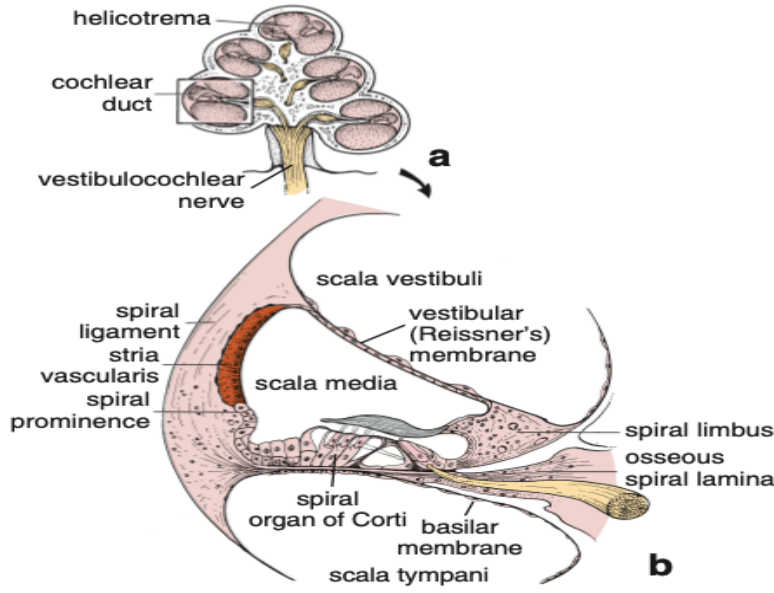
Scala media, endolenf içerir ve alt duvarında Corti organı bulunur. Scala vestibuli ve scala tympani, perilenf içerir ve kokleanın tepesinde helicotrema ile bağlantılıdır. Scala vestibuli oval pencerede başlar, scala tympani yuvarlak pencerede sonlanır.

Scala media, üçgen yapılı bir boşluktur ve en keskin açısı modioluma bağlıdır.

- **Üst duvarı** Reissner zarıdır, scala vestibuli ile ayrımı sağlar.
- **Dış duvarı** stria vascularis olup endolenf üretir ve korur.
- Stria vascularis, kılcak damar ağı içerir ve  $K^+$  taşınımında görevli marjinal hücreleri barındırır.
- **Alt duvar** (taban), baziler membran tarafından oluşturulur.
- Corti organı, baziler membran üzerinde yer alır ve üzerini tectorial membran kaplar.(20)

Corti organı, baziler membran ve tectorial membrandan oluşan kompleks bir işitme organıdır. Baziler membran, iç ve dış tüy hücreleri ile destek hücrelerini barındırırken, tectorial membran tüy hücrelerinin silyalarını içine gömer.

**Tectorial membran**, spiral limbustan çıkarak Corti organındaki tüy hücrelerinin stereosilyalarına tutunur. Medialde modioluma bağlıdır., lateral kenarı ise serbesttir. Hücre içermez. Tip II, V ve IX kollajen lifleri içerir. Otogelin ve tectorin gibi iç kulağa özgü glikoproteinler içerir. Bu proteinler otolitik membranlar ve crista ampullaris'in kupulasında da bulunur. Tektoryal membran Corti seviyesinde dış tüylü tüylü hücreleri örter.



## Şekil 2. Kokleanın şematik diyagramı

**a.** Kokleanın orta düzlemdeki modiyolar kesitini gösteren şematik diyagramda, kemik kokleanın yaklaşık 2.75 turu boyunca **koklear kanalın (ductus cochlearis)** konumu görülmektedir. **Scala vestibuli** ile **scala tympani**'nin tepe noktasında (helicotrema) birbirine birleşerek devam ettiği izlenmektedir.

**b.** Koklear kanalın bazal turuna ait enine kesitte, **koklear kanal** ile **osseöz spiral lamina**, kokleayı iki ayrı bölüme ayırır: **scala vestibuli** ve **scala tympani**, her ikisi de **perilemf** ile doludur. Koklear kanalın içerisindeki boşluk olan **scala media** ise **endolenf** içerir ve burada işitmeden sorumlu yapı olan **Corti organı** yer alır.

Destek hücreleri; Hensen hücreleri, Deiters hücreleri, sütun hücreleri (pillar hücreler), iç ve dış falangeal hücrelerden oluşur.(22)

- **Hensen hücreleri**, Corti organının yan duvarını oluşturur ve koklea apeksine doğru uzar. Çekirdekleri sitoplazmanın üst kısmında bulunur ve birkaç sıra halinde dizilir. Dış tüy hücreleri ile aralarında dış korti tüneli yer alır.
- **Deiters hücreleri**, dış tüy hücrelerini destekler ve baziler membranda bulunur. Tüy hücrelerini sarar, sadece alt kısımları açıktır, buradan afferent ve efferent sinir lifleri geçer. Parmaksı çıkıntılarıyla retiküler membranın oluşumuna katkı sağlar. Deiters ve dış tüy hücreleri arasında, Nuel boşluğu adı verilen sıvı dolu bir alan bulunur(23)
- **Phalangeal hücreler**, her iki tüy hücre sırasını destekleyen hücrelerdir. İç tüy hücrelerine bağlı olanlar, hücreyi tamamen sarar. Dış tüy hücrelerine bağlı olanlar, yalnızca bazal kısmı sarar ve apikal uzantılarını endolenfatik boşluğa yönlendirir. Bu uzantılar, tüy hücrelerinin apikal uçlarına yakın düzleşerek her bir hücreyi çevreleyen bir plak oluşturur. Phalangeal hücreler ve tüy hücreleri, sıkı bağlantılar (tight junctions) ile birbirine bağlanarak retiküler laminayı

oluşturur. Retiküler lamina, endolenfatik boşluğu Corti organının hücreler arası boşluklarından ayırır. Bu boşluk, bileşimi perilenfe benzeyen kortilenf adlı hücre dışı sıvı ile doludur.

- **Pillar hücreleri**, geniş apikal ve bazal yüzeylere sahip, dar sitoplazmalı hücrelerdir. İç pillar hücreleri spiral laminanın, dış pillar hücreleri baziler membranın üzerinde bulunur. Aralarında, kollajen lifleriyle desteklenen üçgen şekilli iç spiral tünel oluşur. (20)

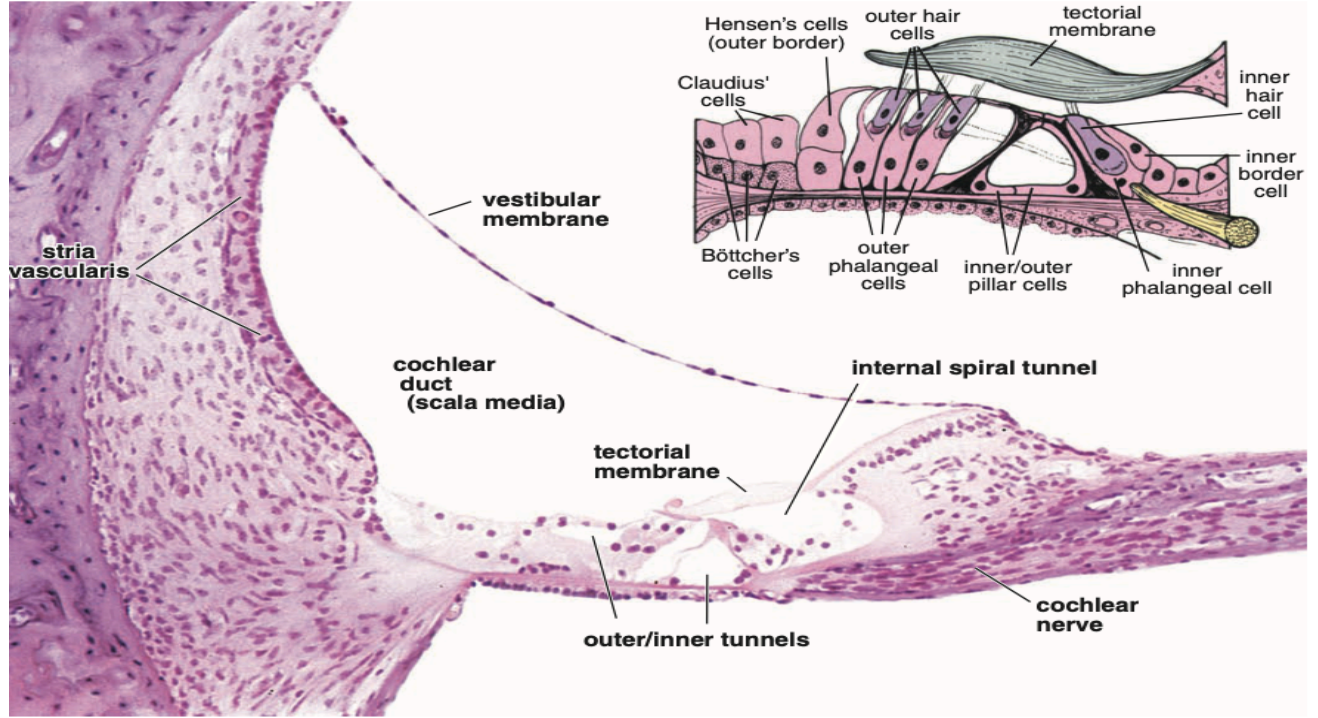
**Duyusal tüy hücreleri**, V şeklinde düzenlenmiş sert stereosilyalar içerir ve gelişim sürecinde kinolosilyumlarını kaybeder.

İki ana tüy hücre türü bulunur:

- **Dış tüy hücreleri**, yaklaşık 12.000 hücre içerir; sakküle yakın üç sıra, koklea tepesine doğru beş sıra halinde dizilir. Corti organında, dış tüylü hücreler apikalde Deiters hücrelerinin falangeal süreçlerine tutunurken, bazalde kupa şeklindeki Deiters hücre gövdelerine doğru uzanır. Çoğu dış tüylü hücre, sıvı dolu Nuel boşluğu ile çevrilidir ve retiküler lamina içinde medialden laterale sıralanır. Hücre boyunca kütiküler plate'den bazaldeki nükleusa uzanan birkaç tabaka yüzey altı sisterna bulunur. Kütiküler plate altında sarmal yapı oluşturan bu sisternalara Hensen Cisimleri denir ve dış tüylü hücrelerin motilitesinde rol aldığı düşünülmektedir. Santral sitoplazma organeller açısından seyrek olup nükleus bazalde yerleşir. Bazal bölgede yoğun mitokondri bulunurken, Deiters hücre çıkıntıları bazolateralde kupa benzeri bağlantılar oluşturur. Daha çok efferent sinir lifleriyle inerve edilir.
- **İç tüy hücreleri**, tek sıra halinde yaklaşık 3.500 hücre içerir ve stereosilyaları daha kısa ve doğrusal dizilim gösterir. Vestibüler ve dış tüylü hücrelere benzer, dar boyunlu şişe şeklinde hücreler olup, destek hücreleri tarafından sıkıca çevrelenmiş tek sıra halinde dizilirler. İç plazmalemma boyunca birkaç yüzey altı sisterna bulunur, nükleus merkezde yer alır. Bazal kutuplarında çok sayıda sinaptik sonlanma vardır. Afferent sinir sonlanmaları yanında tüylü hücre sitoplazmasında presinaptik şerit bulunur. İç tüy hücreleri, afferent sinir uçlarıyla daha yoğun innerve edilmiştir. (19)

Tüy hücreleri, afferent ve efferent sinir lifleriyle karmaşık ancak düzenli bir şekilde sinirsel bağlantılar kurar. Afferent nöronlar, modiolusun Rosenthal kanalında bulunan spiral ganglion

hücreleri olarak bilinen bipolar nöronlardır. Yaklaşık 30.000 spiral ganglion hücresi Korti organını innerve eder. %95'i Tip I nöronlardan oluşur, geniş, miyelinli yapıya sahiptir ve her biri bir iç tüy hücresine ayrı bir dendrit uzatır. Bir iç tüy hücresi, 10 ila 20 Tip I nöron tarafından innerve edilir ve majör afferent girdiyi sağlar. %5'i Tip II nöronlardan oluşur, küçük, miyelinsizdir ve dış tüy hücrelerini (DTH) innerve eder. Her Tip II nöron, yaklaşık 10 DTH'ye dallanarak bağlanır. (22)



**Şekil 3.** Koklear kanal ve Corti organının fotomikrografı

Bu yüksek büyütme fotomikrograf, koklear kanal içerisindeki Corti organının yapısını ayrıntılı olarak göstermektedir. Görseldeki yapılar, yandaki kutucukta (inset) etiketlenmiş olan Corti organının yapısal unsurlarıyla ilişkilidir. ( $\times 180$  büyütme) Kutucukta: Corti organına ait duyu ve destek hücrelerinin diyagramı yer almaktadır. Duyu hücreleri, bir sıra iç sensöriyel tüylü hücre ve üç sıra dış sensöriyel tüylü hücre olarak ikiye ayrılır. Destek hücreleri arasında ise; iç ve dış sütun hücreleri, iç ve dış (Deiters) falangeal hücreleri, dış kenar hücreleri (Hensen hücreleri), iç kenar hücreleri, Claudius hücreleri ve Böttcher hücreleri bulunmaktadır.

### 2.3. Kulak Anatomisi

Kulak, anatomik olarak temporal kemik içinde yerleşmiş üç ana bölümden oluşur: dış kulak, orta kulak ve iç kulak.

- **Dış kulak**, aurikula (pinna), dış kulak yolu (meatus acusticus externus) ve kulak zarını (timpanik membran) içerir. Ses dalgalarını toplar ve orta kulağa iletir.

- **Orta kulak**, timpanik boşluk, işitme kemikçikleri (malleus, incus, stapes), östaki borusu ve mastoid hücrelerle bağlantılı olan antrum mastoideumu içerir. Ses dalgalarını iç kulağa iletmek için mekanik bir sistem olarak çalışır.
- **İç kulak**, kohlea (işitme organı) ve vestibüler sistemden (denge organı) oluşur. İşitme ile ilgili mekanik titreşimleri sinir sinyallerine çevirerek merkezi sinir sistemine iletir.(24)

### 2.3.1.Dış Kulak

**Aurikula(pinna)**, elastik kıkırdaktan oluşur ve deriyle kaplıdır. Heliks, yukarı ve arkaya kıvrılan dış sınırdır. Heliksin arka kısmında bazı bireylerde küçük bir kıkırdak çıkıntısı olan “Darwin Tüberküli” bulunabilir. Antiheliks, heliksin önünde daha küçük bir yay oluşturarak superior ve inferior kruralara ayrılır, iki krura arasında triangular fossa yer alır. Heliks ve antiheliks arasındaki oluk, scaphoid fossa olarak adlandırılır.

Merkezde yer alan konka, ses dalgalarını dış kulak kanalına yönlendiren çukur bölgedir. Bu çukurluk krus heliks tarafından ikiye bölünür; üstte kalan kısım simba konka, altta kalan kısım ise kavum konka olarak adlandırılır.

Konkanın önünde bulunan tragus, dış işitme kanalını kısmen örten kıkırdak çıkıntısıdır. Tragusun altında kıkırdaksız lobulus (kulak memesi), arkasında ise antitragus bulunur.Bu yapılar, sesin toplanmasını ve işitme kanalına iletilmesini sağlar.(25)

Aurikula, fasyal sinir (VII) tarafından innerve edilen intrinsik ve ekstrinsik kaslarla desteklenir. Aurikulanın yüzeysel bölgeleri nervus auricularis magnus, nervus occipitalis minör nervus auriculotemporalis tarafından daha derin bölgeleri, nervus vagus (X) ve nervus facialis (VII) tarafından innerve edilir.(26)

Aurikula, a. temporalis superficialis ve a. auricularis posterior ile beslenir. (26)

Venöz drenaj, v. auriculares yoluyla gerçekleşir. Vv. temporales superficiales ve v. auricularis posterior, hem v. jugularis internaya hem de v. jugularis externaya drene olur.

Lenfatik drenajı parotis, mastoid ve üst derin servikal lenf düğümlerindedir.(24)

**Dış kulak kanalı (DKY)**, meatus akustikus externustan başlayarak timpanik membrana kadar uzanan içi boş bir tüpten oluşur. Yaklaşık 2,5 cm (1 inç) uzunluğundadır. Meatus, kanalın girişini oluşturur. Kanal, meatusa göre mediale, anteriora ve inferiore doğru yönlenmiştir. Dış üçte birlik kısmı kartilajinöz, iç üçte ikilik kısmı ise osseöz yapıdadır ve her iki bölüm çok katlı yassı epitel ile kaplıdır.

Anterior duvar, taban ve posterior duvarın alt bölümü temporal kemiğin timpanik parçası tarafından, posterior duvarın üst kısmı ve tavanı ise temporal kemiğin skuamöz parçası tarafından oluşturulur. **Santorini fissürleri**, kartilajinöz DKY'nin anterior kısmında bulunan mikroskobik defektlerdir ve tümör veya enfeksiyonun preauriküler yumuşak dokulara ve parotis bezine yayılmasına neden olabilir. **Foramen tympanicum (Huschke deliği)**, osseöz DKY'nin anterior duvarında bulunan küçük bir defektir ve tümör veya enfeksiyonun posterior temporomandibular ekleme (TMJ) yayılmasına yol açabilir. Bu yapının kırık veya erozyon ile karıştırılması olası bir hata olabilir.(25)

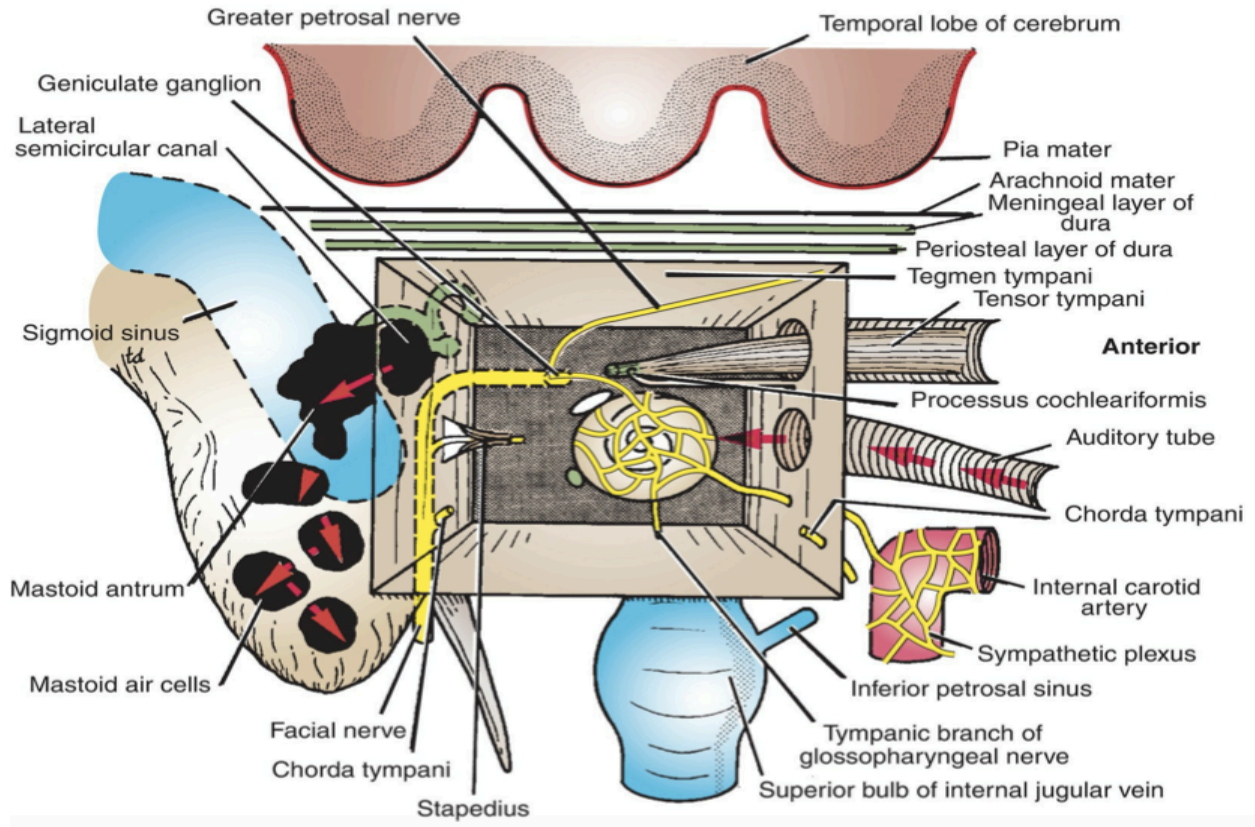
Dış akustik meatusun duysal innervasyonu, mandibular sinirin (V3) aurikulotemporal dalı (ön ve üst duvarlar) ve vagus sinirinin (X) auriküler dalı (arka ve alt duvarlar) tarafından sağlanır. Yüz siniri (VII) de vagus sinirine küçük bir duysal katkı sağlar.

**Timpanik membran (kulak zarı)**, dış kulak ile orta kulak arasındaki sınırı oluşturan ince, fibröz bir yapıdır. Dışa doğru hafifçe çökük olup, bu çöküklüğün en derin noktasında küçük bir çöküntü olan **umbo** yer alır. **Umbo** manibrium mallei tarafından oluşturulur. Otoskop ile aydınlatıldığında, bu çöküklük bir **ışık konisi (poltzer üçgeni)** oluşturur. Timpanik membran yaklaşık 1 cm çapında 0.1 mm kalınlığında dairesel bir yapıdır. Kenarları kalınlaşarak anulus fibrosus (**Gerlach halkası**) adını alır ve timpanik sulkusa yerleşir, ancak üst kısmı eksik olup **Rivinus çentiğini** oluşturur. Buradan uzanan ön ve arka malleolar kıvrımlar, malleusun lateral çıkıntısına bağlanır. Bu kıvrımlarla sınırlı gevşek bölge **pars flaccida(Schrapnell zar)**, geri kalanı ise **pars tensa** olarak adlandırılır.

Timpanik membran ağrıya çok duyarlıdır. Dış yüzeyi aurikulotemporal ve vagus sinirlerinin auricular dalları tarafından iç yüzeyi ise glossofaringeal sinirin timpanik pleksusu tarafından innerve edilir.(27)

### 2.3.2.Orta Kulak

Orta kulak boşluğu, DKY ile iç kulak arasında yer alan hava dolu bir alandır. Lateral sınırını timpanik membran, üst sınırını tegmen tympani, alt sınırını jugular duvar, ön sınırını karotid duvar, arka sınırını mastoid duvar ve medial sınırını otik kapsül oluşturur.(25) Epitimpanik reses ve timpanik kavite olmak üzere iki kısımdan oluşur. Orta kulak, arkada mastoid bölgeyle, önde östaki tüpüyle nazofarenksle bağlantılıdır. (26)



Şekil 4. Orta kulak ve ilişkili yapılar

Ayrıca Orta kulak boşluğu, timpan zarına teğet geçen yatay düzlemde üç bölgeye ayrılır: **Epitimpanum (Attik)** üstte, kemikçiklerin bulunduğu bölgedir; **Mezotimpanum** orta kısımda, kulak zarının arkasındadır; **Hipotimpanum** ise altta, östaki borusuna yakın konumlanmıştır. Timpan zarının önünden geçen dikey hattın önünde kalan boşluk **Protimpanum**, olarak bilinir.

**Tegmen tympani**, epitympanumun üst sınırını oluşturan, petroz kemiğe ait ince bir kemik yapıdır. Orta kranial fossayı orta kulaktan ayırır ve yan tarafta tegmen mastoideum olarak

devam eder. Petroskuamöz sütünde skuamöz kemikle birleşir ve epitympanumda **Koerner septumu** olarak devam ederek mastoid hava hücrelerinin petroz ve skuamöz bölümlerini ayırır.(25)

Körner septumu, temporal kemiğin petroz ve skuamöz parçalarının embriyolojik birleşim hattını gösterir. Normalde bu iki parça birleşerek tegmen timpaniyi oluşturur. Ancak gelişim sırasında skuamöz parça bazen daha aşağıya uzanarak, yüzeysel skuamöz ve derin petroz parça arasında posteroinferior yönde bir lamina oluşturabilir. Mastoid hava hücreleri gelişmeye başladığında bu lamina genellikle kaybolur. Ancak gelişim sürecindeki bir aksaklık, laminanın doğum sonrasında da devam etmesine yol açabilir.(28)

**Jugular duvar**, timpanik boşluğu, internal juguler venin superior bulbusundan ayırır. Glossofaringeal sinirin dalı olan timpanik sinir (**Jacobson siniri**) bu duvardan geçerek hipotimpanik boşluğa girer.

**Ön (karotid) duvarın** üst kısmında iki açıklık bulunur: küçük olan tensor tympani kasını, büyük olan ise östaki tüpünü içerir. İnce kemik septum, medial duvarda raf benzeri bir çıkıntı oluşturur ve karotid kanalı (iç karotid arteri içeren), östaki tüpünden ayırır.

**Arka (mastoid) duvarın** üst kısmında, epitympanik resesi mastoid antruma bağlayan aditus ad antrum bulunur. Aditusun altında, stapedius kasını barındıran piramidal eminens yer alır ve tendonu buradan çıkar. Fasiyal sinir (CN VII), arka duvar boyunca fasiyal kanal içinde iner, bu da fasiyal kanal kabartısını oluşturur. Piramidin altındaki küçük açıklık, chorda tympani sinirinin timpanik boşluğa geçişini sağlar.

**Medial (labirentin) duvar**, timpanik boşluğu iç kulaktan ayırır ve iç kulağın lateral duvarını oluşturur. Kokleanın ilk dönüşü promontory çıkıntısını oluşturur. Üst-arka kısmında stapesin kapattığı oval pencere (fenestra vestibuli), alt-arka kısmında ise sekonder timpanik membranla kaplı yuvarlak pencere (fenestra cochleae) bulunur. Fasiyal sinir kanalı, oval pencerenin üstünde bir çıkıntı oluşturur, yatay ilerleyerek piramidin arkasında aşağı kıvrılır. Lateral semisirküler kanal kabartısı, bunun üzerinde yer alır. Ön duvardan medial duvara uzanan kemik raf, tensor tympani kasını destekler. Arka ucu yukarı kıvrılarak **processus cochleariformis** adını alır ve tensor tympani tendonu buradan geçerek malleusun sapına bağlanır.

**Lateral duvar**, üstte epitympanik reses, altta timpanik membran ile oluşur.

**Östaki tüpü**, timpanik kaviteyi nazofarenkse bağlayarak basıncı dengeler ve mukozal drenaj sağlar. Lateral üçte biri kemik, medial üçte ikisi kıkırdaktır. C şeklindeki kıkırdak kısmı genellikle kapalıdır ve aktif olarak açılması gerekir. Bu işlemi tensor ve levator veli palatini kasları sağlar. Mukozanın nazofarenksten östaki tüpü ve orta kulağa sürekliliği nedeniyle, enfeksiyonlar nazofarenksten orta kulağa yayılabilir.(27)

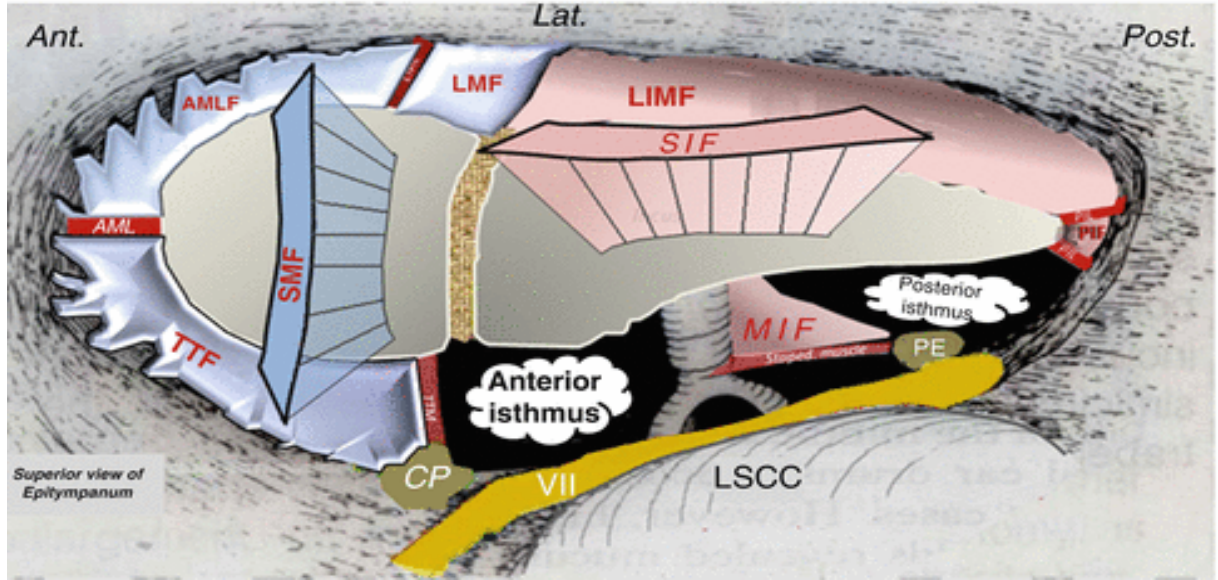
**Orta kulak kemikçilleri** malleus, incus ve stapes, timpanik membrandan oval pencereye uzanan bir zincir oluşturur. **Malleus**, işitme kemikçiklerinin en büyüğüdür ve timpanik membrandan içe uzanır. Baş, boyun, anterior process ve lateral process olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Baş epitympanik reseste bulunur ve incus ile eklem yapar. Malleusu üç bağ destekler: Anterior malleolar, lateral malleolar ve süperior malleolar ligamentler. **İncus**, işitme kemikçiklerinin ikinci kemiğidir ve gövde, uzun ve kısa kollardan oluşur. Gövdesi, epitympanik reseste malleusun başı ile eklem yapar. Uzun kolu, malleusun sapına paralel uzanıp stapes ile eklem yapar. Eklem yaptığı kısmına lentiküler proses denir. Lentiküler proses ile stapezin eksenisi arasında ortalama 93° açı vardır. Kısa kolu, posteriora uzanarak orta kulağın arka üst duvarına bağlanır. İncusun gövdesi ile malleusun başı, medial ve lateral inkudomalleolar ligamentlerle bağlantılıdır. **Stapes**, işitme kemikçiklerinin üçüncüsü olup oval pencereye bağlanır. Baş, ön-arka krus ve tabandan oluşur. Stapesin başı, incus ile eklem yapar, krusları oval tabana bağlanır, tabanı ise ligamentum annulara ile oval pencereye oturur.

Orta kulaktaki işitme kemikçikleri, **tensor tympani** ve **stapedius** kaslarıyla desteklenir. Tensor tympani, östaki tüpü üzerinde bir kemik kanalda yer alır. Tensor tympani, mandibular sinir (V3) tarafından innerve edilir. Kasılınca malleusu mediale çekerek timpanik zarı gerer ve yüksek seslere karşı titreşimi azaltır. Stapedius, piramidal çıkıntıdan başlar ve stapesin boynuna bağlanır. Fasiyal sinir (VII) tarafından innerve edilir. Kasılınca stapesi posteriora çekerek yüksek seslere karşı aşırı titreşimi önler.(26)

### **Orta Kulağın Önemli Mukozal Katlantıları**

- Anterior malleal katlantı (Von Tröltsch katlantısı),
- Posterior malleal katlantı
- Anterior malleal ligamental katlantı
- Lateral malleal ligamental katlantı
- Tensor tympani katlantısı,

- Süperior malleolar katlantı
- Süperior inkudal katlantı,
- Lateral inkudomalleolar katlantı
- Medial inkudal katlantı



**Şekil 5.** Timpanik diyaframın süperiordan görünümü

TTF: tensor timpani fold, SMF: süperior malleolar fold, AMF: anterior malleolar fold, LMF: lateral malleolar fold, AMLF:anterior malleolar ligamental fold, SIF: superior incudal fold, MIF: medial incudal fold, PMF: posterior malleolar fold, , LIMF: lateral incudomalleolar fold, PIF: posterior incudal fold CP:kohleariform proses, PE:piramidal eminens , LSCC:lateral semisirkuler kanal

**Timpanik diyafram**, inkusun gövdesi, malleusun başı ve lateral ile medial mukozal katlantılardan oluşur. Bu yapı, orta kulağı iki boşluğa ayırır:

1. **Tubotimpanik Boşluk:** Protimpanum, hipotimpanum ve mezotimpanumdan oluşur.
2. **Epitimpanik-Antral Boşluk:** Epitimpanum, mastoid antrum ve hava hücrelerini içerir.

Diyafram üzerinde iki aralık bulunur:

- **Anterior Timpanik İstmus:** Önde yer alır ve tensor timpani tendonu, kohleariform proses, inkusun uzun kolu ve stapezin arkı arasında yer alır.
- **Posterior Timpanik İstmus:** Arkada bulunur ve sınırlarını inkusun uzun kolu, posterior butres ve piramidal eminens oluşturur.

Her iki istmusun medial sınırını ise fasiyal sinir ve lateral semisirküler kanal belirler.

**Prussak boşluğu;** Timpan zarının pars flaccidası ile lateral malleolar ligament arasında bulunur. Medial sınırını malleusun boynu ve anterior çıkıntısı, lateral sınırını ise pars flaccidanın kemik anulusu oluşturur. Kolesteatomun en sık görüldüğü bölgedir.

**Anterior Von Tröltsch Cebi:**

Anterior malleolar katlantı, fibröz anulus ve malleus manibrium arasında yer alır.

**Posterior Von Tröltsch Cebi:**

Posterior malleolar katlantı, fibröz anulus ve malleus manibrium arasında bulunur.(28)

Orta kulak, maksiller ve oksipital/posterior auriküler arterlerden beslenir. Orta meningeal, asendan faringeal, pterigoid kanal ve iç karotis arterin timpanik dalları da katkı sağlar. Venöz drenaj pterigoid pleksus ve superior petrosal sinüse gider.

Timpanik pleksus, orta kulak, mastoid bölge ve östaki tüpünün mukozasını innerve eder. Glossofaringeal sinir (IX) ve iç karotis pleksusundan gelen dallarla oluşur ve promontorium üzerinde bulunur. Glossofaringeal sinir (IX), juguler foramenden çıktıktan sonra timpanik dalını verir, bu dal orta kulağa girerek karotikotimpanik sinirlerle timpanik pleksusu oluşturur. Pleksustan çıkan lesser petrosal sinir, foramen ovale'den geçerek otik ganglionu ulaşır ve preganglionik parasempatik lifler taşır(26)

**Mastoid bölgesi,** mastoid antrum ve mastoid hava hücrelerinden oluşur. Mastoid antrum, temporal kemikteki mastoid çıkıntının ana boşluğudur ve epitympanik resesten aditus ad antrum ile bağlanır. Mastoid antrumun komşulukları enfeksiyon yayılımı açısından önemlidir: Önünde timpanik kavite, arkasında sigmoid sinüs ve beyincik, lateralinde suprameatal üçgenin tabanı (1.5 cm kalınlığında) bulunur. Medialde posterior semisirküler kanal, üstte tegmen tympani, orta kranial fossa ve temporal lob, altta ise mastoid hava hücreleriyle bağlantılı delikli yapı yer alır.(27)

Fasiyal sinir (CN VII) ve glossofaringeal sinir (CN IX), orta kulakla yakından ilişkilidir.

**Fasiyal sinir** (CN VII), internal akustik kanalda vestibulokoklear sinirle birlikte ilerler ve fundusta kemik fasiyal kanala girer. Orta kulağın medial duvarında geriye kıvrılarak genikulat ganglionunu oluşturur. Ardından promontoryumun üzerinden keskin bir dönüş yaparak geriye

kıvrılır. Orta kulağın arka duvarına ulaştığında, mastoid antrumun medial tarafından aşağı iner, piramidin arkasından geçer ve stilomastoid foramen yoluyla kafatasını terkeder. Genikulat gangliondan çıkan büyük petrozal sinir, temporal kemiğin petröz kısmındaki küçük bir hiatusun orta kraniyal fossaya girer. Trigeminal ganglionun altından ilerleyerek foramen laceruma ulaşır ve burada derin petrozal sinirle birleşerek pterigoid kanal sinirini oluşturur. Sinir, pterigoid kanaldan geçip pterigopalatine ganglionla birleşir. Gangliondan çıkan dallar, gözyaşı bezi, burun mukozası ve damak mukozasının bezlerine parasempatik innervasyon sağlar.

Büyük petrozal sinir, parasempatik ve tat lifleri içerir. Parasempatik lifler, superior salivatuvar çekirdekten köken alır ve pterigopalatine ganglionda sinaps yapar. Postganglionik lifler, gözyaşı bezine, burun ve damak mukozasına ulaşır. Gözyaşı bezine giden lifler, maksiller, zigomatik ve zigomatikotemporal sinirlerle birleşerek genellikle doğrudan beze ulaşır, bazen ise lakrimal sinire katılır. Burun mukozasına lifler, sfenoidal foramen yoluyla sfenopalatine sinir aracılığıyla; damak mukozasına lifler ise büyük ve küçük palatin sinirlerle ulaşır. Genikulat gangliondan biri timpanik pleksusa, diğeri orta meningeal arterin sempatik pleksusuna katılan iki küçük sinir çıkar. İlk sinir, otik ganglionda sinaps yapan küçük petrozal sinire parasempatik lifler göndererek parotis bezine innervasyon sağlar. İkinci dal ise değişken olup sempatik pleksusa katkıda bulunur.

Stapedius siniri, fasiyal kanalın dikey bölümünden çıkar ve stapedius kasını innerve eder. Kas, piramidin tepesinden geçerek stapes kemiğinin boynuna yapışır. Yüksek seslere refleks olarak kasılıp stapesin hareketini sınırlar. Sinir hasarı durumunda hiperakuzi, yani seslerin aşırı yüksek algılanması gelişir.(29)

Chorda tympani, stilomastoid foramenin hemen içinden fasiyal sinirinden ayrılır. Kulak zarının arka kenarından orta kulağa girer, malleus boynunu çaprazlayarak petrotemporik fissürden çıkar ve lingual sinire katılır. Dilin ön iki üçte birinden tat duyusu (vallate papillalar hariç) alır. Bu lifler genikulat gangliondaki hücrelerden köken alır. Ayrıca submandibular ile sublingual bezlere parasempatik lifler gönderir.

**Glossofaringeal sinir (CN IX)**, juguler foramenin altında timpanik siniri verir. Sinir, orta kulağa girerek timpanik pleksusu oluşturur ve orta kulak mukozasını besler. Pleksus, parotis bezine sekretomotor lifler taşıyan küçük petrozal siniri verir. Ayrıca, karotid pleksusundan gelen karotikotimpanik sinir de bu pleksusa katılır.(27)

### 2.3.3.İç Kulak

İç kulak, temporal kemiğin petröz kısmında, orta kulağın medialinde bulunur. Kemik labirent boşluklardan, zar labirent ise bu boşluklardaki zar yapılı kesecik ve kanallardan oluşur.

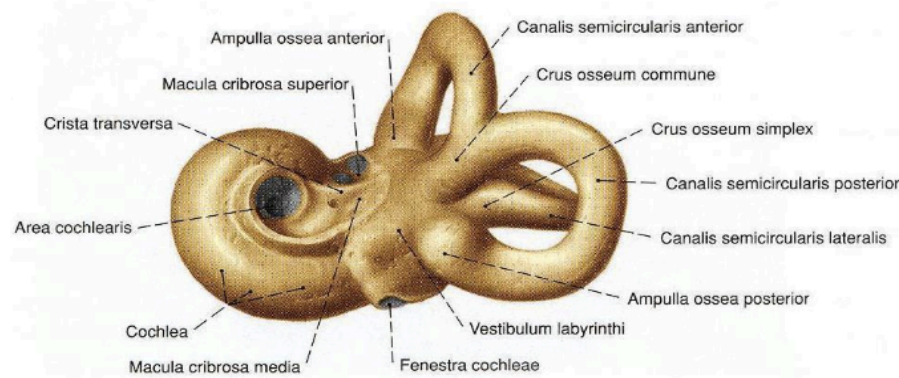
**Kemik Labirent:** Vestibül, üç semisirküler kanal ve kohleadan oluşur. Kemik duvarları periosteum ile kaplıdır ve içinde perilenf sıvısı bulunur.

**Zar Labirent:** Kemik labirentin içinde, perilenf içinde asılı duran bir yapıdır. Semisirküler duktuslar, kohlear duktus, utrikül ve sakkülden oluşur. Bu zar yapılar, endolenf sıvısı ile doludur.

Kohlear duktus, işitme organıdır. Semisirküler duktuslar, utrikül ve sakkül ise denge organlarıdır. Bu işlevlerden sorumlu olan sinir, vestibulokoklear sinir (VIII)dir. İnternal akustik kanala girdikten sonra vestibüler (denge) ve kohlear (işitme) dallara ayrılır.(26)

#### Kemik labirent

**Vestibül,** kemik labirentin merkezi kısmıdır; kohleanın arkasında, semisirküler kanalların önünde yer alır. Lateral duvarında, stapes tabanı ve annular ligaman ile kaplı **fenestra vestibuli** ve sekonder timpanik zarla kaplı **fenestra cochleae** bulunur. Zar labirentin sakkül ve utrikülü vestibül içinde yer alır. Vestibülde superior, lateral ve posterior semisirküler kanalların ampullalı uçları, lateral kanalın ampullasız ucu, ortak kanal, ductus reuniens ve utrikülosakküler duktus üzerinden açıklıklar bulunur.Vestibülden ayrılan dar bir kanal olan vestibüler akuadukt temporal kemiği geçerek arka yüzeye açılır.(27,30)



Şekil 6. Kemik labirent

**Semisirküler kanallar** (anterior, posterior ve lateral), vestibülden arka-üst yöne uzanır. Her biri, iki ucu vestibüle bağlı üçte ikilik daire şeklindedir ve uçlarından biri ampulla adı verilen genişlemeyle sonlanır. Kanallar, beş açıklıkla vestibüle bağlanır; bu açıklıklardan biri iki kanal için ortaktır. Tüm kanallar, birbirine dik açıyla konumlanmıştır.(26)

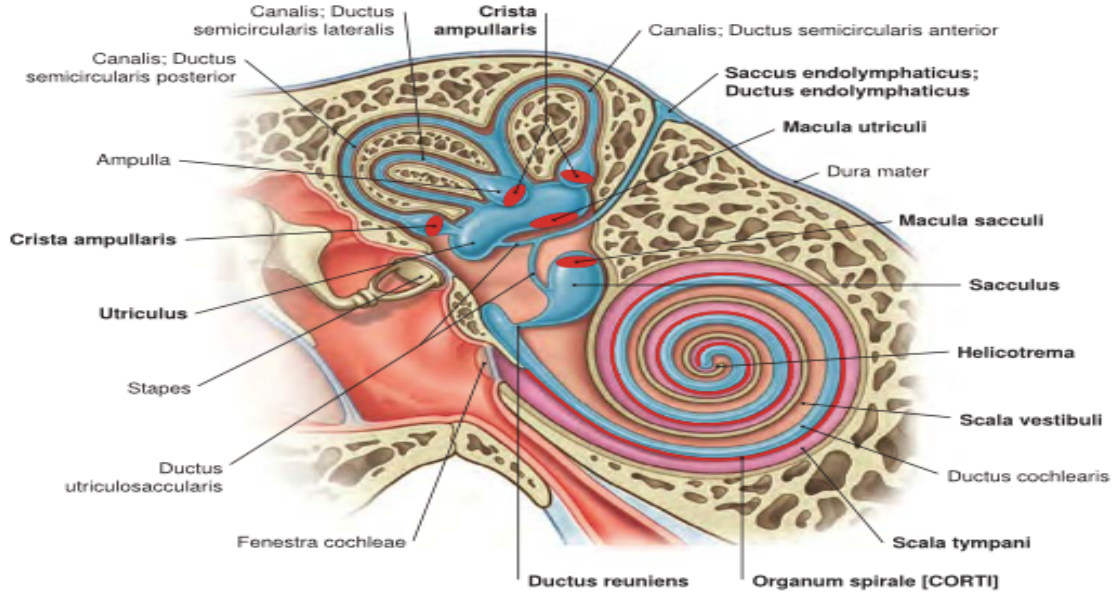
Kohlea, salyangoz kabuğuna benzeyen bir yapıdır ve vestibülün ön kısmına açılır. Merkezinde modiulus adı verilen kemik çekirdek bulunur ve etrafında iki buçuk spiral dönüş yapan bir tüp yer alır. Spiral yapının dönüşleri yukarıya doğru daralarak konik bir yapı oluşturur. Kohleanın bazal dönüşü, orta kulağın medial duvarındaki promontoryumu meydana getirir.(27)

Modiolus, internal akustik kanalın tabanında yer alır ve spiral ganglion hücrelerini çevreler. Bu hücreler, Rosenthal kanalıyla iç ve dış tüy hücrelerine ulaşır. Gangliondan mediale uzanan nöronlar, internal akustik kanalın cribriform bölgesinden geçerek kohlear siniri oluşturur.(30) Spiral lamina, modiulusun çevresinde dönerek kanalı kısmen ikiye ayırır ve kohlear duktusu merkezde tutar Baziler membran, spiral lamina ile dış kemik duvar arasında uzanarak kohlea kanalını iki bölüme ayırır: üstte scala vestibuli, altta scala tympani. Bu iki bölüm helikotrema da birleşir. Scala vestibulideki perilenf, fenestra vestibuli aracılığıyla orta kulaktan ayrılırken, scala tympanideki perilenf fenestra cochleae'deki sekonder timpanik zar ile ayrılır.

Yuvarlak pencere yakınında, temporal kemiği geçerek alt yüzeyde arka kranial fossaya açılan küçük bir kohlear kanalikül bulunur. Bu kanal, perilenf dolu kohlea ile subaraknoid boşluk arasında bağlantı sağlar.(26)

### **Membranoz labirent**

Zar labirent, potasyum açısından zengin ve sodyum açısından fakir olan endolenf ile doludur. Endolenf, koklear kanaldaki stria vascularis tarafından üretilir. Kemik labirentin duvarlarını kaplayan periosttan ise perilenf ile dolu olan perilenfatik boşluk aracılığıyla ayrılmıştır. Perilenfatik boşluk, kemik dokuya bitişik epitel benzeri hücreler tarafından oluşturulur ve perilenf, damar yapılarından sızan sıvıdan meydana gelir.



**Şekil 7.** Membranoz labirent

Perilinf, perilinfatik boşluktaki venüller aracılığıyla yeniden emilir veya koklear kanal içindeki aqueductus cochleae yoluyla beyin-omurilik sıvısı (BOS) ile bağlantı kurar.(24)

Vestibülde utrikül ve sakkül, semisirküler kanallarda üç semisirküler duktus ve kohleada kohlear duktus bulunur. Bu yapılar birbirleriyle serbestçe iletişim kurar.

Utrikül, vestibüler keselerin büyüğüdür ve ductus utriculosaccularis aracılığıyla sakkül ve ductus endolenfatikus ile bağlantılıdır.

Utrikül, kemik labirentin vestibülünde, arka-üstte yer alan, büyük ve düzensiz şekilli bir kesedir; üç semisirküler duktus buraya açılır. Sakkül, vestibülün ön-alt kısmında bulunur ve kohlear duktusla bağlantılıdır. Utrikül ve sakkül, utrikulosakküler duktus aracılığıyla bağlanır. Bu duktustan ayrılan endolenfatik duktus, temporal kemikteki vestibüler akuaduktan geçerek arka kranial fossada petröz kısmın arka yüzeyinde endolenfatik kese olarak genişler. Endolenfatik kese, endolenf sıvısının emiliminde görev alır.

Denge reseptörleri, vestibüler aparatın farklı bölgelerinde özel yapılar halinde bulunur. Utrikül ve sakkülde makula, semisirküler kanalların ampullalarında ise crista yer alır.

- **Utrikül:** Yatay düzlemde doğrusal hareketleri ve başın yana eğilmesini algılar.

- **Sakkül:** Dikey düzlemde ileri-geri ve yukarı-aşağı hareketleri algılar.
- **Semisirküler kanallar:** Başın farklı yönlerdeki dönme hareketlerine yanıt verir.(26)

Sakküler ve Utriküler makulada, striola adı verilen merkezi bir çıkıntıya doğru yönelmiş tüy hücreleri bulunur. Bu hücreler, destek hücreler tarafından korunan jel benzeri bir maddeyle kaplıdır. Jelin yüzeyinde, kalsiyum karbonattan oluşan otolit kristalleri yer alır. Otolitler, endolenften daha yoğundur ve yer çekimine veya hareket yönünün tersine doğru hareket ederek tüy hücrelerini uyarır veya inhibe eder. Bu hareket, vestibüler sinir liflerinin ateşleme hızını artırır veya azaltır. Sakküler sinir, inferior vestibüler sinirin bir dalı, utrikuler sinir süperior vestibüler sinirin dalıdır ve bunlar vestibüler çekirdekte sonlanır.. Sakkül, ductus reuniens ile kohleaya, utrikulosakküler duktus ile utrikül ve endolenfatik duktusa bağlanır.

Her semisirkuler kanalın bir ucunda, tüy hücreleriyle kaplı crista ampullaris içeren ampulla bulunur. Tüy hücrelerinin üzerindeki jel benzeri cupula, dönüş hareketiyle eğilir ve hareket yönüne göre sinir uyarılarını artırır veya azaltır.

Superior ve lateral kanallar, superior vestibüler sinirden; posterior kanal ise inferior vestibüler sinirin singular dalından innerve edilir.

Endolenfatik kese, petröz kemiğin arka yüzünde dura üzerinde yer alır. Vestibüler akuadukt, vestibülün arkasından başlayıp lateral semisirküler kanal seviyesindeki ortak kanala ulaşarak temporal kemiğin arka yüzünden çıkar. Sakkül ve utrikülden köken alan endolenfatik duktus , vestibüler akuadukt yoluyla endolenfatik kese ile bağlantı kurar.

Koklear labirent, koklear kanaldan (ductus cochlearis) oluşur ve vestibüler labirentle ductus reuniens aracılığıyla iletişim kurar.

Scala media, kohleanın işlevsel bölümüdür. Scala tympani ile scala media, baziler membran; scala vestibuli ile scala media ise Reissner membranı ile ayrılır. Baziler membranın üzerinde işitme için kritik olan Corti organı bulunur.

Scala vestibuli ve scala tympani boyunca ilerleyen sıvı dalgaları, baziler membranı frekansa özel olarak hareketlendirir. Üç sıra dış tüy hücresi (DTH), bu hareketi güçlendirerek ses frekanslarının hassas algılanmasını sağlar.

**Corti organı**, baziler membran, iç (İTH) ve dış (DTH) tüy hücreleri ile destek hücrelerinden oluşan karmaşık bir yapıdır. Baziler membran, modiollu uzanan spiral lamina aracılığıyla kohleanın dış duvarındaki spiral ligamente bağlanır.

Organın yapısında bir sıra iç tüy hücresi ve üç sıra dış tüy hücresi bulunur. Destek hücreleri, tüy hücreleriyle birlikte çalışarak endokohlear potansiyelin korunmasını sağlar.

Baziler membranın titreşimi, apikalde bulunan stereosilyaların yer değiştirmesine neden olarak tüy hücrelerini aktive eder. Aktive olan bu tüy hücreleri, spiral ganglion hücrelerinin sinir uçlarını uyarır. Dış tüy hücrelerinin stereosilyaları tektoriyal membrana gömülüdür. İç tüy hücrelerinin stereosilyaları ise baziler membranın hareketiyle kolayca yer değiştirebilecek kadar yakındır. İTH'ler, baziler membranın hareketini algılamakla görevlidir. DTH'ler ise bu hareketi güçlendirerek ses frekanslarının daha net algılanmasını sağlar.

Dış tüylü hücreler (DTH), "elektromotilite" adı verilen özel bir yetenekle ses dalgalarını güçlendirir ve frekans seçiciliğini artırır. Kokleada ilerleyen sıvı dalgası DTH'yi uyardığında, hücre aynı frekansta hareket eder ve baziler membranın daha hassas titreşmesini sağlar. Bu süreç, hücre zarında sodyum ve potasyum iyonlarının hızlı geçişi sayesinde gerçekleşir.

İç tüylü hücreler, modiollu yakın tek bir sıra halinde bulunur ve iç kulağın duyu reseptörleridir. Baziler membranın hareketiyle stereosilyalar bükülür, potasyum hücreye girer, depolarizasyon gerçekleşir ve işitme siniri uyarılır.(30)

İç kulağın arteriyel beslenmesi, kemik ve zar labirentine kan sağlayan damarlar arasında paylaşılır. Kemik labirent, temporal kemiği besleyen arterler tarafından kanlanır: maksiller arterden anterior timpani dalı, posterior auriküler arterden stilmastoid dalı ve orta meningeal arterden petrozal dal. Zar labirent ise labirent arteri ile beslenir. Bu arter, anteroinferior serebellar arterden veya doğrudan baziler arterden çıkar ve fasyal (VII) ve vestibülokoklear (VIII) sinirlerle internal akustik kanala girer. Burada koklear kanalı besleyen koklear dal ile vestibüler yapıyı besleyen bir veya iki vestibüler dala ayrılır.

Zar labirentin venöz drenajı, arterleri takip eden vestibüler ve koklear venler aracılığıyla gerçekleşir. Bu venler birleşerek labirent venini oluşturur ve bu ven, sonunda inferior petrozal sinüse veya sigmoid sinüse boşalır.(26)

## 2.4.İşitme Fizyolojisi

İşitme, atmosferdeki ses dalgalarının kulağımız tarafından elektriksel sinyallere dönüştürülüp işitsel kortekste anlamlandırılması sürecidir ve dört aşamada gerçekleşir:

1. **Kondüksiyon (İletim):** Ses dalgalarının atmosferden Korti organına iletilmesi.
2. **Transdüksiyon (Dönüşüm):** Korti organında ses enerjisinin, iyon hareketleri aracılığıyla elektriksel sinyallere dönüştürülmesi.
3. **Nöral Kodlama (Relay):** Farklı frekanslara göre iç ve dış tüy hücrelerinde oluşan elektriksel akımın ilgili sinir liflerini uyarması ve sesin frekansına göre kodlanması.
4. **Kognisyon (Assosiasyon):** Beyne iletilen bu sinyallerin işitme merkezinde birleştirilip yorumlanarak sesin anlamlandırılması.(31)

İşitmenin gerçekleşmesi için ses kaynağı, ses dalgaları, bu dalgaları ileten bir ortam ve algılayan reseptör organ gereklidir. Ses, gaz, sıvı veya katı ortamlarda moleküllerin titreşim hareketiyle oluşur ve dalgalar halinde yayılır.

Ses dalgalarının dalga boyu, moleküllerin bir sıkışma ve gevşeme hareketinde kat ettiği mesafe ile belirlenir. Bir saniyedeki titreşim sayısı ise frekans olarak adlandırılır ve Hertz (Hz) ile ifade edilir. Örneğin, 1000 Hz, saniyede 1000 titreşim anlamına gelir. İnsan kulağı 20 ila 20.000 Hz arasındaki sesleri algılayabilir.

Sesin şiddeti, dalganın genliğiyle ilgilidir ve desibel (dB) cinsinden ölçülür. İnsan kulağı 0 ila 120 dB arası sesleri işitebilir. En rahat duyulan sesler 50-70 dB arasında olurken, 120 dB üzeri sesler rahatsızlık yaratır ve uzun süre maruz kalındığında işitme hasarına yol açabilir.(32)

Dış kulak yolundan başlayıp oval pencerede sona eren ses enerjisi akımına **hava iletimi** denir. Koklea, çevresindeki kemik dokular aracılığıyla da uyarılabilir. Bu işitme şekli **kemik yolu ile işitme** olarak adlandırılır.

## 2.4.1.İletim Fazı

### Hava Yolu ile İşitme

Sesin atmosferden korti organına iletilmesi sürecinde baş, vücut, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulak çeşitli akustik etkiler oluşturarak sesin duyuşsal algısını şekillendirir. Baş ve vücut, ses dalgalarının yansımasına ve kırılmasına neden olurken, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulak ise belirli frekanslarda sesin şiddetlenmesine katkıda bulunur.

Ses dalgaları başa çarptığında, bir kısmı yansırken bir kısmı kırılır. Sesin geliş yönüne bağılı olarak, sesin kaynağına daha yakın olan kulakta ses dalgalarının basıncı artarken, karşı kulakta basınç daha düşük seviyede kalır. Bu durum, iki kulak arasında yaklaşık 0,6 m/sn'lik bir zaman farkı oluşturur. Beyin, bu zaman farkını ve sesin her iki kulakta oluşturduğu farklı basınç seviyelerini değerlendirerek sesin yönünü algılar. Böylece insan, çevresindeki ses kaynaklarının konumunu belirleyebilir ve mekânsal işitsel algısını oluşturabilir.(33)

Kulak kepçesi (auricula), dış ortamdan gelen ses dalgalarını toplayarak dış kulak yoluna iletir. Yapısı sayesinde sesleri filtreler ve güçlendirir. Ortalama 2,5 cm uzunluğundaki dış kulak yolunun görevi sadece sesi iletmek değildir. Ses dalgalarını kulak zarına iletirken rezonatör görevi yaparak ses enerjisini artırır.

Kulak zarı, dış kulaktan gelen ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığıyla oval pencereye iletirken, yuvarlak pencereye ulaşmalarını engeller. Böylece, oval pencere için iletken, yuvarlak pencere için yalıtkan görevi görür.

İç kulak sıvılarında dalga hareketi oluşabilmesi için oval ve yuvarlak pencerelerin karşıt fazda titreşmesi gerekir. Sıvılar gazlar gibi sıkıştırılmadığı için, oval pencereden içeriye ses dalgaları girdiğinde, yuvarlak pencere dışı doğru bombe yaparak basıncı dengeler.

Ses enerjisinin gazdan sıvı ortama geçişi sırasında enerji kaybı yaşanır. Havadan suya geçen ses dalgalarının yaklaşık %99'u yansır ve bu durum 30 dB kadar kayba neden olur. Orta kulaktan iç kulağına geçişte de benzer bir kayıp meydana gelir. İç kulak sıvılarının akustik

direnci(Direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçiş) nedeniyle oluşan bu kaybı dengelemek, kulak zarı ve kemikçiklerin temel görevidir.

İşitme fizyolojisinde, ses enerjisinin iç kulağa iletilmesi sırasında oluşan enerji kaybını dengelemek için üç temel mekanizmanın yanı sıra Helmholtz'un ortaya attığı "Konik Kaldıraç Hipotezi" de bir görüş olarak öne sürülmüştür.

### **Enerji Kaybını Dengeleyen Mekanizmalar:**

#### **1. Kaldıraç Mekanizması:**

Malleus ve incus arasındaki kaldıraç benzeri eklem, malleus kolundaki enerjiyi incus koluna 1.3 kat artırarak iletir. Bu kaldıraç etkisi, ses enerjisinin daha etkin şekilde stapes tabanına iletilmesini sağlar.

#### **2. Alan Farkı (Hidrolik Etki):**

Kulak zarının titreşen alanı (yaklaşık 55 mm<sup>2</sup>) ile stapes tabanının alanı (yaklaşık 3.2 mm<sup>2</sup>) arasında 17 kat fark vardır. Bu alan farkı, ses enerjisinin stapes tabanında yoğunlaşmasına neden olur ve bu sayede ses basıncı yaklaşık 17 kat artırılır. Böylece kulak zarına ulaşan ses enerjisi, kemikçik zincirinin kaldıraç etkisi ve zarın aktif bölgeleri ile stapes tabanı arasındaki farkın oluşturduğu hidrolik etki sayesinde iç kulağa yaklaşık 22 kat artırılmış şekilde iletilir. Bu artış, ses basıncındaki yükselme oranını ifade eder ve desibel cinsinden hesaplandığında yaklaşık 24 dB'e karşılık gelir.

#### **3. Akustik Rezonans:**

Dış kulak yolu ve orta kulaktaki yapıların rezonans özellikleri, ses dalgalarını belirli frekans aralıklarında (özellikle 2000-4000 Hz arasında) doğal olarak güçlendirir. Bu sayede ses enerjisi, iç kulağa daha etkin bir şekilde iletilir.

### **Helmholtz'un Konik Kaldıraç Hipotezi:**

Helmholtz, kulak zarının sirküler ve radyal liflerden oluştuğunu ve gelen ses dalgalarının kulak zarının merkezindeki Umbo noktasında toplandığını öne sürmüştür. Bu teoriye göre, ses enerjisi iki katına çıkar ve bu güçlenmiş enerji kemikçik sistemine iletilir.(34)

## **Oval ve yuvarlak pencereler arasındaki faz farkı**

Kulak zarının titreşimleri hem kemikçikleri hem de orta kulak boşluğundaki havayı titreştirir. Havadaki titreşim, yuvarlak pencerenin doğrudan titreşmesine neden olurken, oval pencereye titreşimler kemikçik zinciri aracılığıyla iletilir.

Normalde, kulak zarı ve kemikçiklerin yükseltici etkisiyle oval pencereye ulaşan ses enerjisi, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan enerjiden daha güçlüdür. İletim hızlarındaki farklılık, bu iki dalga arasında faz farkı oluşturur.

Stapes tabanı perilenfe doğru hareket ettiğinde, sıvılar sıkışmadığı için yuvarlak pencere zarı orta kulağa doğru kabarır. Bu faz farkı sayesinde, pencerelere ulaşan ses dalgaları birbirini sönmümez ve iç kulakta etkin bir dalga hareketi oluşur.(31)

## **Östaki Tüpü**

Sesin kulak zarından kemikçiklere ve iç kulağa iletilmesinde en önemli faktör, kulak zarının her iki tarafında (dış ve orta kulakta) eşit basıncın sağlanmasıdır. Kulak zarı, her iki taraftaki basınç dengelendiğinde maksimum genlikle titreşir ve en iyi ses iletimini sağlar.

Bu dengeyi sağlamakla görevli yapı **Östaki borusudur**. Östaki borusunun disfonksiyonu veya ani basınç değişiklikleri ses iletimini olumsuz etkiler. Örneğin, orta kulakta 100 mm su basıncı kadar bir dengesizlik, 1000 Hz frekansında 5 dB işitme kaybına yol açabilir. Basınç dengesizliğinin özellikle 1500 Hz'e kadar olan düşük frekanslardaki ses iletimini bozduğu belirtilmektedir.(32)

## **Tensor Timpani ve Stapedius Kaslarının Kasılmasıyla Sesin Zayıflatılması**

Yüksek sesler, kemikçik sistemi aracılığıyla iç kulağa iletilirken, yaklaşık 40-80 milisaniyelik gecikmeyle **Stapedius** ve daha az ölçüde **Tensor Timpani** kaslarında refleksif kasılma meydana gelir.

Bu kasılma sırasında Tensor Timpani, malleus sapını içeri çekerken, Stapedius kası stapesi dışa iter. Bu zıt hareketler, kemikçik sisteminin sertliğini artırarak düşük frekansta (1000 Hz altı) ses iletimini önemli ölçüde azaltır.

Bu refleks, düşük frekanslı sesleri yaklaşık 30-40 dB azaltabilir ve yüksek bir sesle fısıltı arasındaki fark kadar bir etki yaratır. Bu refleksin üç önemli işlevi vardır:

1. Kokleayı aşırı yüksek ses kaynaklı titreşim hasarından korumak.
2. Düşük frekanslı arka plan gürültüsünü maskeleyerek kişinin, konuşma için önemli olan 1000 Hz üzerindeki seslere odaklanmasını sağlamak.
3. Kişinin kendi sesine karşı duyarlılığını azaltmak. Bu etki, beynin konuşma sırasında kaslara gönderdiği sinir uyarılarıyla gerçekleşir ve kişinin sesini daha az rahatsız edici şekilde algılamasına yardımcı olur.(35)

## **Kemik Yolu ile İşitme**

Koklea, çevresindeki kemik dokuların titreşimiyle de uyarılabilir ve bu durum iki yolla gerçekleşir:

### **1. Kafatası Kemiklerinin Titreşimi:**

Kafatası kemiklerinin titreşmesi koklear kapsülü harekete geçirir. Düşük frekanslarda kemikler önden arkaya titreşirken, yüksek frekanslarda her yöne yayılır. Bu titreşimlere uygun olarak perilenfatik sıvıda dalgalanmalar oluşur.

### **2. Osseotimpanik Yol:**

Kafatası titreştiğinde, bu titreşim orta kulaktaki kemikçiklere yansır ve sesin iç kulağa iletilmesini sağlar.

Hava yolu veya kemik yolu fark etmeksizin, ses enerjisinin kokleayı uyarma mekanizması temelde aynıdır. Her iki yolla gelen ses enerjisi, koklear sıvılarda dalgalanma oluşturur ve bu dalgalanma, baziler membranda titreşim hareketiyle sonlanır.(34)

## **Koklea Fizyolojisi**

Stapesin tabanından skala vestibuliye iletilen ses enerjisi perilenfayı harekete geçirir. Bu aşamadan sonra kokleanın iki temel işlevi devreye girer: iletim ve dönüşüm. İletim, akustik enerjinin korti organındaki tüy hücrelerine ulaşmasını sağlarken, dönüşüm ise bu mekanik dalgaların kimyasal veya elektriksel sinyallere çevrilerek işitme sinirine iletilmesidir. Sesin

özellikleri korunarak merkezi sinir sistemine aktarılır. İç kulakta iletim, perilenfanın hareketiyle gerçekleşir ve sıvı içinde ses dalgası yerine sıvı sütunlarının hareketi oluşur.

Koklea, sıvı dolu kanallardan oluşur ve gelen ses dalgaları baziler membranı titreştirerek frekansları ayırır. Baziler membran, sesi analiz eden temel yapıdır. Yüksek frekanslar bazal bölgede, düşük frekanslar apeks bölgesinde maksimum titreşim üretir. Corti organı, baziler membranın üzerinde bulunur ve işitme sinirine sinyalleri ileten tüy hücrelerinden oluşur.

Kokleadaki ses dalgalarının yayılımı farklı teorilerle açıklanır. **Bekesy'nin ilerleyen dalga teorisine** göre, işitsel titreşimler bazilar membranda hareket oluşturarak bazal bölgeden apekse doğru ilerler. Amplitüd belirli bir noktada maksimuma ulaşır, ardından titreşimler sönerek faz değiştirir.

Her frekans için bazilar membranda sabit bir en büyük titreşim noktası vardır. Yüksek frekanslar bazal bölgede, düşük frekanslar ise apekse yakın bölgelerde en büyük titreşimi oluşturur. Bazilar membranın esnekliği frekansa bağlı farklı titreşim bölgeleri oluşturur.

Bu hareket, tektoriyal membran ve tüy hücrelerini uyarır. Günümüzde en çok kabul gören model ilerleyen dalga teorisidir, ancak farklı teoriler de bulunmaktadır.

**Helmholtz'un yer teorisine** (1857) göre ses dalgaları frekanslarına uygun bölgeleri titreştirerek algılanır. Bu teori, bazal bölgenin yüksek frekanslara, apeksin ise düşük frekanslara duyarlı olduğunu öne sürer.

**Rutherford'un frekans teorisine** (1880) göre, ses frekansları işitme sinirindeki impulsların oluşma sıklığına bağlı olarak algılanır. Örneğin, 500 Hz'lik bir ses, işitme sinirini saniyede 500 kez uyarır. Ancak işitme siniri en fazla 1000 kez uyarılabildiğinden, bu teori yalnızca 5000 Hz altındaki sesler için geçerli olabilir. Günümüzde ise geçerliliğini yitirmiştir.

**Wever'in Volley teorisi** (1949), yer ve frekans teorilerini birleştirir. 5000 Hz'e kadar olan sesler, sinir impulslarının senkronize yayılım ateşi gibi iletilmesiyle açıklanır. 5000 Hz'i aşan frekanslar ise yer teorisi ile algılanır.(28)

**Aktif Koklea Dönemi (1970'ler-Günümüz)** Günümüzde, ilerleyen dalga teorisinin yeni bir versiyonu kabul görmektedir. Von Bekesy'nin dalgası, kokleada yerel elektromekanik bir amplifikasyon süreciyle güçlendirilmektedir. Bu yeni paradigma, dış tüy hücrelerinin (DTH)

hem sensör hem de mekanik geri besleme elemanları olarak işlev gördüğünü öne sürer. DTH'ler, elektromotilite mekanizması sayesinde baziler membranın titreşim genliğini artırarak koklear amplifikasyonu gerçekleştirir. Bu süreç, düşük seviyeli seslerin daha güçlü algılanmasını sağlar ve frekans ayrımının daha keskin olmasına katkıda bulunur. Böylece, kokleanın hassasiyetini ve çözünürlüğünü artırarak daha net ve ayrıntılı işitme deneyimi sunar.(36)

#### 2.4.2. Transdüksiyon (Dönüşüm) Fazı

Koklea, işitme sürecinin temel bileşeni olarak, ses dalgalarını mekanik enerjiden elektriksel sinyallere dönüştürür. Bu dönüşüm, Corti organındaki tüy hücrelerinin elektriksel potansiyelleriyle sağlanır. Kokleadaki elektriksel işleyişin en kritik bileşenlerinden biri olan endokoklear potansiyel (EP), işitme hassasiyetini belirleyen ana faktördür.

**Endokoklear potansiyel (EP)**, +80 mV seviyesinde yüksek bir voltaj olup, Stria vascularis tarafından üretilir. EP, endolenf içinde bulunan yüksek potasyum ( $K^+$ ) ve düşük sodyum ( $Na^+$ ) konsantrasyonu ile sağlanır. Bu iyon dengesi, KCNQ1 ve KCNJ10 potasyum kanalları ve  $Na^+-K^+$  ATPaz pompaları tarafından korunur.(37)

**İç tüy hücreleri** (İTH'ler), işitme sinyalini işitme sinirine ileten ana reseptör hücreleridir. -40 mV seviyesinde istirahat membran potansiyeline sahiptirler. EP ile birlikte +120 mV'luk bir potansiyel farkı oluşturarak iyon akışını başlatır.

Bu akış, transdüksiyon kanalları aracılığıyla gerçekleşir:

- Stereosilyalar, ses dalgalarının etkisiyle eğildiğinde, potasyum ( $K^+$ ) iyonları hücre içine girer.
- Bu giriş, depolarizasyon oluşturarak hücrenin içini daha pozitif hale getirir.
- Depolarizasyon, voltaja duyarlı kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) kanallarının açılmasını tetikler. Kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) iyonlarının girişi, nörotransmitterlerin sinaptik yarığa salınmasını sağlar.
- Glutamat, işitme sinirlerini uyararak aksiyon potansiyelleri başlatır ve işitsel sinyali beyne iletir

**Dış tüy hücreleri**, elektromotilite mekanizması ile koklear amplifikasyonu artırır. -70 mV seviyesinde istirahat membran potansiyeline sahiptirler.Endokoklear potansiyel ile 120-150 mV'luk bir potansiyel farkı oluşur.

Elektromotilite mekanizması, **Prestin** proteini aracılığıyla gerçekleşir: Prestin proteini, DTH'lerin elektriksel sinyallere mekanik hareketle yanıt vermesini sağlar. Prestin, voltaja duyarlı bir zar proteini olup, hücre membranındaki iyonların yer değiştirmesine bağlı olarak DTH boyutunu değiştirir.Bu mekanik hareket, baziler membranın titreşim genliğini artırarak koklear amplifikasyonu güçlendirir.Prestin, elektrik sinyallerine yanıt olarak DTH'lerin boyutlarını değiştirmesini sağlar.

Prestin, hücre zarındaki klor ( $Cl^-$ ) iyonlarına bağlanarak çalışır.Depolarizasyon sırasında,  $Cl^-$  iyonları prestin moleküllerinden ayrılır ve DTH'ler kısalır.Hiperpolarizasyon sırasında,  $Cl^-$  iyonları prestin moleküllerine bağlanır ve DTH'ler uzar.

Bu boyut değişiklikleri, baziler membranın titreşim genliğini artırarak düşük seviyeli seslerin daha güçlü algılanmasını ve frekans ayrımının keskinleşmesini sağlar.

DTH kaybı, işitme hassasiyetinde azalmaya ve frekans ayrımının bozulmasına yol açar.

### Aksiyon Potansiyelleri

Aksiyon potansiyelleri, işitme sinirlerinde oluşan elektriksel sinyallerdir.

- İç tüy hücrelerinden salınan glutamat, işitme sinirlerini depolarize eder ve aksiyon potansiyellerini tetikler.
- Voltaja duyarlı sodyum ( $Na^+$ ) kanalları, hücre içini pozitif hale getirerek hızlı bir depolarizasyon oluşturur.
- Repolarizasyon aşamasında, potasyum ( $K^+$ ) iyonları hücre dışına çıkar ve membran potansiyeli eski haline döner.

Aksiyon potansiyelleri, işitsel bilgiyi beyine taşıyan ana sinyallerdir:Tonotopik organizasyon sayesinde, farklı frekanslar işitme korteksinde farklı bölgelerde işlenir.(36)

### 2.4.3.Nöral Kodlama

Ses uyarının beyne iletilmesinde, işitme sinirindeki toplam aksiyon potansiyeli, taşıyıcı nöronların hepsinin oluşturduğu aksiyon potansiyellerinin toplamı ile belirlenir. Düşük şiddetteki uyarılar, az sayıda nöronu uyarır ve toplam potansiyel düşük olurken, daha şiddetli uyarılar daha fazla nöronu harekete geçirerek toplam potansiyelin artmasına neden olur. Şiddet arttıkça, daha geniş bir alandaki nöronlar uyarılır.

Bekey's'in ilerleyen dalga teorisine göre, her frekans baziler membranın belirli bir bölgesinde maksimum titreşimi oluşturur ve bu bölgedeki sinir lifleri o frekansa en duyarlı olanlardır. Bu mekanizmada, frekans bilgisi uyarılan nöronun kokleadaki konumuna bağlı olarak belirlenirken, şiddet bilgisi harekete geçen nöron sayısına bağlıdır.(35)

### 2.4.4.Kognisyon

İnsan kokleasındaki korti organında, biri iç üçü dış olmak üzere dört sıra halinde dizilmiş toplam 12.000 tüy hücre bulunur. 3.000'i iç, geri kalanı dış tüy hücresidir. Tüy hücreleriyle temasta olan 25-30 bin sinir lifi, spiral gangliyon hücrelerinden gelir. Spiral ganglionlar, bipolar hücreler olup kısa reseptör lifleri korti organına, uzun sinir lifleri ise beyin sapındaki koklear nukleuslara iletir. Bu sinir lifleri, korti organında yoğun bir ağ oluşturarak duyu hücrelerini sarar ve işitme sinirini (nervus koklearis) oluşturmak üzere bir araya gelir. Nervus koklearis denge siniriyle (nervus vestibularis) birlikte sulkus pontobulbaris'in dış kısmından pons'a girer.

Kokleadan çıkan sinir lifleri, ponsdaki ventral ve dorsal koklear nukleuslara ulaşır. Düşük frekanslı sesler ventral nukleusa, yüksek frekanslı sesler ise dorsal nukleusa iletilir. Bu liflerin çoğu, beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılır. Buradan lateral lemniskus yoluyla inferior kollikulusa ulaşır. İnférieur kollikulustan çıkan lifler, medial genikulat nukleus aracılığıyla temporal loptaki işitme merkezine iletilir. (Brodmann alanı 41,42)(35)

## 2.5.İşitme Kayıpları

İşitme kaybı, işitme sisteminin farklı bölümlerinde meydana gelen işlev bozuklukları sonucunda sesin algılanması, işlenmesi veya beyne iletilmesi süreçlerinde yaşanan problemleri ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), işitme kaybını “bir kişinin konuşma ve çevresel sesleri algılama yetisinin normal sınırların altında olması durumu” olarak tanımlamaktadır.

İşitme kayıpları konjenital (doğuştan) veya akkiz (sonradan) gelişebilir ve patolojinin yerine göre **iletim tipi (İTİK)**, **sensorinöral (SNİK)** ,**mikst tip** ve **santral tip** olarak sınıflandırılır. **İletim tipi işitme kaybı**, sesin dış veya orta kulakta iletilmesi sırasında oluşan sorunlardan kaynaklanırken, **sensorinöral işitme kaybı (SNİK)**, koklea, 8. sinir, beyin sapı veya korteks düzeyindeki patolojilerden oluşur. **Mikst tip işitme kaybı** hem iletim hem de sensorinöral bileşenleri içerir. **Santral tip işitme kaybında** ise işitme merkezine gelen sinyallerin çözülmesi problemi vardır. Ayrıca, organik patoloji olmaksızın ruhsal travmalar veya ikincil kazanç sağlama amacıyla gelişen **fonksiyonel işitme kayıpları** da bulunmaktadır.

SNİK, koklear veya retrokoklear kaynaklı olabilir ve bu vakaların yaklaşık %90'ı koklear nedenlidir. **Yetişkinlerde SNİK**, çocukluk döneminden gelen kayıpların devamı olabileceği gibi nörolojik, vasküler, hematolojik, enfeksiyöz, sistemik hastalıklar, tümörler, otoimmün hastalıklar, gürültüye maruz kalma veya yaşlanmaya bağlı olarak gelişebilir.

**Çocuklarda SNİK** vakalarının %50'si genetik nedenlere dayanır ve bu genetik vakaların %30'u bir sendromun parçasıdır. Genetik olmayan SNİK vakaları ise prenatal (doğum öncesi), natal (doğum sırasında) veya postnatal (doğum sonrası) faktörlere bağlı olarak gelişebilir.

### 2.5.1.İletim Tipi İşitme Kaybı (İTİK)

İletim tipi işitme kaybı, ses dalgalarının dış kulak veya orta kulaktan iç kulağa iletilmesi sırasında oluşan sorunlardan kaynaklanır. İTİK'ları genetik geçişli olabileceği gibi çoğunluğu akkiz sebeplere bağlı oluşur. **Dış kulak yolu patolojileri** arasında **serumen (kulak kiri) birikimi, konjenital malformasyonlar** (örneğin aurikular malformasyon ve atrezi), **enfeksiyonlar** (otitis externa ve malign otitis externa) ile **osteom ve ekzositoz** gibi

kemiksel büyümeler bulunur. Bu durumlar ses dalgalarının iletimini engelleyerek iletim tipi işitme kaybına yol açabilir.

**Orta kulak patolojileri** ise **akut ve seröz otitis media, kronik otitis media, kolesteatom** ve **miringoskleroz** gibi enfeksiyon veya yapısal değişimlerle ortaya çıkar. **Genetik hastalıklar** (Pierre Robin, Crouzon, Apert, Goldenhar, otoskleroz, osteogenezis imperfekta), **enfeksiyonlar** (sifiliz, tüberküloz), **iyatrojenik nedenler** (cerrahi komplikasyonlar), **travma** (temporal kemik kırıkları), **tümörler** (SCC, BCC, adenom, paragangliom, hemanjiom, lösemi, multiple myelom) ve **metabolik ve sistemik hastalıklar** (Wegener granülomatozu, PAN, sarkoidoz, Paget hastalığı, osteopetrozis, mukopolisakkaridozlar, Marfan sendromu) orta kulakta işitme kaybına yol açan diğer nedenlerdir. Ayrıca superior kanal dehissansı, otik kapsül erezyonu gibi patolojiler ise iletim tipi işitme kaybına neden olan iç kulak patolojileri içerisinde yer alır.(38)

### 2.5.2. Mikst Tip İşitme Kaybı

Mikst tip işitme kaybı hem sensörinöral işitme kaybı hem de iletim yolu patolojisinin bir arada bulunmasıyla ortaya çıkar. Bu tip işitme kaybı, var olan bir sensörinöral işitme kaybına, bağımsız bir orta kulak patolojisinin eklenmesiyle ortaya çıkabileceği gibi, orta kulakta başlayan bir hastalığın zamanla kokleayı etkilemesi sonucunda da gelişebilir.(39)

### 2.5.3. Sensorinöral İşitme Kaybı (SNİK)

Sensorinöral işitme kaybı (SNİK), iç kulak, işitme siniri, beyin sapı ve korteksteki hasarlardan kaynaklanır ve hem yetişkinlerde hem de çocuklarda farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. **Yetişkinlerde SNİK** genetik faktörlere bağlı olabileceği gibi, çeşitli nörolojik nedenlerden (örneğin, benign kafa içi basınç artışı ve migren) kaynaklanabilir. Ayrıca, **vasküler hastalıklar** (vertebrobasiller dolichoectasia) ve **hematolojik bozukluklar** (kan viskozite problemleri) da SNİK'e yol açabilir. **Enfeksiyon hastalıkları** arasında sifiliz, kayalık dağlar humması ve Lyme hastalığı, işitme sinirinde hasara neden olabilir. **Paget hastalığı** gibi **sistemik kemik hastalıkları** ve **tümörler** de iç kulakta tahribata yol açarak işitme kaybına neden olabilir. **Endokrin bozukluklar** (diyabet, hipotiroidi, hipoparatiroidi), **metabolik bozukluklar** (hiperlipoproteinemi) ve **otoimmün hastalıklar** da SNİK ile ilişkilidir. **Travma, ototoksik ilaçlar, gürültüye bağlı işitme**

**kaybı ve yaşlılık (presbiküzi), ani işitme kaybı** yetişkinlerde sensörinöral işitme kaybının diğer nedenleri arasındadır.(38)

Sensorinoral işitme kaybı unilateral veya bilateral olabilir. USNİK daha çok çevresel faktörlere (travma, enfeksiyon) bağlı iken, BSNİK genetik ve sistemik hastalıklarla daha fazla ilişkilidir. USNİK vakalarının yaklaşık %35-%60 idiyopatiktir ve unilateral işitme kaybı, özellikle sesin yönünü algılama ve gürültülü ortamlarda konuşmayı ayırt etmede zorluklara neden olabilir.(40)

Çocuklarda SNİK genetik veya genetik olmayan nedenler olarak ikiye ayrılır. Genetik olmayan işitme kayıpları, hamilelikte enfeksiyon (rubella kızamık CMV vs), ototoksik ilaç kullanımı, prematüre doğum, anoksi-hipoksi, hiperbilirubinemi, düşük doğum ağırlığı ve doğum sonrası yoğun bakımda kalma gibi faktörlerle gelişebilir. Bu durumlar, iç kulak veya işitme sinirinde hasara yol açarak işitme kaybına neden olur.(38)

Genetik etmenlere bağlı sensörinöral işitme kaybı (SNİK), klinik olarak sendromik ve sendromik olmayan olarak iki gruba ayrılır. Sendromik olmayan işitme kaybı, işitme kaybına başka hiçbir organ sistemi bozukluğu veya laboratuvar bulgusunun eşlik etmediği durumlardır ve genetik kaynaklı işitme kayıplarının yaklaşık %70-80'ini oluşturur. Otozomal resesif GJB2 mutasyonu, bu grubun en sık görülen nedenidir.

Sendromik işitme kaybı ise genetik işitme kayıplarının %20-30'unu oluşturur. Şu ana kadar işitme kaybının da görüldüğü 400'den fazla sendrom tanımlanmıştır. İşitme kaybının sık görüldüğü sendromlar arasında Pendred, Usher, Brankio-oto-renal (BOR), Waardenburg ve Alport sendromları bulunur. Bu sendromlar, işitme kaybının yanı sıra diğer organ sistemlerinde de bozukluklarla karakterizedir.(41)

**Ani işitme kaybı**, son üç gün içinde üç ardışık frekansta 30 dB ve üzeri işitme kaybı olarak tanımlanır. Genellikle tek taraflı olup, vertigo, tinnitus ve kulakta bası hissi ile birlikte görülür ve çoğunlukla alçak frekansları etkiler. Genellikle 30-60 yaş arasında, her iki cinsiyette eşit ve %90 tek taraflı görülür ve kulaklar arasında eşit dağılım gösterir. İki taraflı AİK, nadiren %1-2 oranında görülür. Bilateral görülme nedeni genellikle sistemik hastalıklarla yakın ilişkidir. Olguların %90'ında neden bulunamaz ve bu durum **idiyopatik ani sensorinoral işitme kaybı** olarak adlandırılır. Vasküler olaylar, viral labirentit, membran rüptürü ve otoimmün yanıtlar İdiyopatik ani sensorinoral işitme kaybının olası nedenleri arasındadır.

Ani işitme kaybı (AİK) tedavisi, farklı etiyolojiler ve tanıdaki belirsizlikler nedeniyle çeşitli protokollerle uygulanmaktadır. Olası nedenler arasında enfeksiyonlar (kabakulak, kızamık, kızamıkçık, sifiliz, herpes simplex), ototoksik ilaçlar (streptomisin, neomisin, gentamisin, furosemid, sisplatin, salisilatlar), immünolojik ve neoplastik hastalıklar, travma ve multipl skleroz vs yer alır. Ancak bu nedenlerin hiçbiri kesin olarak doğrulanmamıştır. Tedavide kortikosteroidler, vazodilatörler, antiviraller, hemodilüsyon sağlayan ilaçlar, hiperbarik oksijen tedavisi, ozon tedavisi ve kombine yöntemler kullanılmaktadır. Tedavi edilmese bile hastaların üçte ikisinde spontan düzelme görülebilir. Erken tedavi, genç yaş, tek taraflı kayıp, vertigo ve tinnitusun olmaması ve yükselen tip odyogram iyi prognoz göstergeleridir.(42)

**Gürültüye bağlı işitme kaybı,** İnsan kulağı 20-20.000 Hz arası sesleri duyar, konuşma sesi 500-2000 Hz'dedir ve ortalama 25 dB'ye denk gelir.(43)Gürültü kulakta iki şekilde hasara yol açar. İlki, yüksek şiddetteki sese ani maruz kalma sonucu oluşan akustik travmadır. Bu durumda işitme kaybı mekanik etkiden kaynaklanır. Korti organı bazal membrandan ayrılır, bozulur ve yerini tek katlı skuamoz epitel dokusu alır. Burada önemli olan sesin şiddetidir, maruz kalma süresi önemli değildir. İkincisi ise 90-140 dB şiddetindeki sese uzun süre maruz kalma sonucu gelişen kronik işitme kaybıdır. Genellikle gürültüye bağlı işitme kaybı (GNİK) olarak adlandırılan bu durumda, işitme kaybı metabolik değişimlerle ilişkilidir.(44) ve oksidatif strese bağlı kokleadaki tüy hücrelerinin zarar görmesi gürültüye bağlı işitme kaybı (GNİK) ile ilgili mevcut teorilerin merkezinde yer almaktadır.(45). Gürültüye bağlı işitme kaybının odyogramda tipik özelliği, genellikle **4 kHz çentiği** olarak bilinen durumdur. Bu, odyogramda 3-6 kHz frekans aralığında işitme eşliğinde belirgin bir düşüşle karakterizedir ve genelde 4 kHz'de en belirgin halini alır. (46)

**Presbiakuzi,** iki taraflı yaşa bağlı işitme kaybını ifade eder. İleri yaşla birlikte iç kulakta meydana gelen dejeneratif değişiklikler sonucunda oluşur. Kelime anlamı olarak, presbiakuzi "yaşlı işitmesi" veya "ihtiyar işitmesi" anlamına gelir. Bu durum genellikle 60 yaş civarında fark edilir hale gelir ve yavaşça ilerler; ancak bazı stres faktörlerinin bozulma hızını artırabileceğine dair kanıtlar vardır. Yaşa bağlı işitme kaybı, 55 yaş altındaki bireylerde her 10 yılda ortalama 3 dB işitme kaybı şeklinde ilerlerken, 55 yaş ve üzerindekilerde bu kayıp her 10 yılda ortalama 9 dB'ye çıkar. Yaş ilerledikçe işitme kaybının şiddeti artar ve toplumun büyük bir kesimini etkiler. Etnik ve cinsiyet farklılıkları göz önüne alındığında, beyaz erkekler en yüksek riski taşıırken, siyah kadınlar en düşük risk grubunu oluşturur. Yaşla birlikte prevalansın

artması, özellikle 75 yaş ve üzeri bireylerde belirgindir ve neredeyse evrensel bir durum halini alır.

Presbiakuzi yaşlanmaya bağlı dejenerasyon, genetik ve çevresel faktörlerin (gürültü, sigara, ilaçlar ve bazı hastalıklar) etkisiyle gelişen, multifaktöriyel bir işitme kaybıdır. En belirgin özelliği, konuşmanın yüksek frekanslı bileşenlerini anlama zorluğudur. Özellikle sessiz ünsüzleri (örneğin, p, k, f, s ve ch sesleri) ayırt etmede güçlük çekilir.

Presbiakuzi, etkilediği yapı ve işlevlere göre alt gruplara ayrılabilir, ancak genellikle karma patoloji bulunduğundan bu ayrım tedavi yaklaşımını değiştirmez.

Presbiakuzi Alt Grupları:

1. **Sensorial preabiakuzi:** Temporal kemik incelemesinde, kokleanın proksimal kısmında tüylü hücre kaybı, lipofuksin birikimi, sterosilya kaybı ve destek hücrelerinde azalma gözlenmiştir. Afferent sinir lifleri de etkilenir. Yüksek frekanslarda işitme kaybı (özellikle 2000 Hz üzeri) görülürken, düşük frekanslar etkilenmez. Speech diskriminasyonu (SD) başlangıçta korunur, ancak ilerleyen dönemde azalır. Tinnitus sık görülür ve erkeklerde daha yaygındır.
2. **Nöral presbiakuzi,** akustik sinir liflerinin ve spiral ganglion nöronlarının kaybı ile karakterizedir. Tüm frekanslarda düşüş ve eğimli odyogram görülür. Corti organı korunurken, özellikle bazal turdaki ganglion hücrelerinde hasar fazladır. Speech diskriminasyonu (SD) belirgin şekilde azalır ve işitme cihazları bu hastalarda etkili olmaz. SD kaybı, işitme kaybından daha belirgin olduğunda nöral presbiakuzi düşünülmelidir.
3. **Strial (Metabolik) Presbiakuzi:** Stria vaskülaris hücrelerinin dejenerasyonu sonucu oluşur ve endo-koklear potansiyel bozulur. 30-60 yaş arası daha genç yaş grubunu etkiler. Tüm frekansları etkileyen düz odyogram ve ailesel geçiş görülür. SD iyi olduğu için işitme cihazları etkilidir.

4. **Mekanik(koklear) presbiakuzi:** Baziller membran ve spiral ligamentte kalınlaşma nedeniyle oluşur. Kokleanın bazal kıvrımında daha belirgin olan bu değişiklikler, mekanik hareketleri etkileyerek yüksek frekansları tutan kademeli SNİK oluşturur. SD skorları etkilenmez.

5. **Mix Presbiakuzi:** Birden fazla yapıda patolojik değişiklikler bulunur.

6. **Indeterminate Presbiakuzi:** Belirgin patolojik değişiklikler olmadığında kullanılır.(47,48)

#### 2.5.4.Santral Tip İşitme Kaybı

Santral işitme kaybı, işitsel bilginin beyin sapından serebral kortekse kadar olan yolculuğunda meydana gelen bozukluklarla ilişkilidir. Bu durum, seslerin mekânsal olarak lokalize edilmesi, ardışık işitsel bilgilerin sıralanması ve arka plan gürültüsünde konuşmayı ayırt etme gibi işitsel işlemlerde aksamalara yol açar. Çalışmalar, bu bozukluğun işitsel korteks, inferior kolikulus ve talamus düzeyinde işitsel bilgi işlemede nöronal aktivitenin azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan işitsel yollar nedeniyle, tek taraflı santral patolojilerde saf ses odyometrisi genellikle normal olup, sadece ileri konuşma testlerinde anormallikler görülebilir.(49)

#### 2.6.İşitmenin Değerlendirilmesi

İşitme, bireyin çevresinden gelen sesleri algılamasını ve işlemlerini sağlayan karmaşık bir duyuşal süreçtir. İşitme kaybı ya da işitsel işlev bozukluklarını değerlendirmek için farklı **odyolojik testler** kullanılır. Bu testler, işitme seviyesini, kulak yapılarının fonksiyonlarını ve işitsel sinir yollarının tepkilerini inceleyerek doğru teşhis koymaya yardımcı olur.

İşitme değerlendirilmesi, **subjektif ve objektif yöntemler** olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır:

- **Subjektif testler:** Hastanın verdiği yanıtlara dayalı olarak işitme fonksiyonunu değerlendirir (örn. saf ses odyometrisi, konuşma odyometrisi).
- **Objektif testler:** Hastanın bilinçli bir yanıt vermesini gerektirmeyen testlerdir (örn. otoakustik emisyonlar, işitsel beyin sapı yanıtları).(50)

### **Odyolojik testler:**

- Odyometre (Saf ses ve konuşma)
- Immitansmetrik Ölçümler (Timpanogram ve Akustik Refleks)
- Otoakustik Emisyon (OAE),
- İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR)

### **2.6.1.Odyometri**

Odyometre, ses üreten bir kaynak, uyaran enerjisini yükselten bir amplifikatör, ses şiddetini ayarlayan bir kontrol mekanizması ve kulaklıklardan oluşur. Saf ses uyaranları, odyometreler aracılığıyla üretilir ve 125-8000 Hz aralığında supra-aural, insert kulaklıklar veya kemik vibratör ile hastaya sunulur. Ayrıca, saf seslerin yanı sıra dar bant gürültü veya beyaz gürültü de kullanılabilir.Odyometri testinde, hastaya farklı frekans ve şiddette sesler verilir. Bireyin zamanın %50'sinde algıladığı en düşük ses seviyesi, işitme eşiği olarak belirlenir. Saf ses odyometrisi, sessiz bir kabin içinde, belirli frekanslardaki saf ses uyaranlarına karşı hastanın işitme eşiğini subjektif olarak ölçer. Test sonuçları odyogram adı verilen grafikte gösterilir.Bu cihazlar, işitme kaybının türünü ve derecesini belirlemek için klinik ve araştırma ortamlarında yaygın olarak kullanılır.

Odyometri, uygulama yöntemine göre iki ana gruba ayrılır. **Saf ses odyometrisi**, belirli frekanslardaki saf tonların hastaya sunulmasıyla işitme eşiklerinin belirlenmesini sağlar. **Konuşma odyometrisi** ise hastanın konuşma seslerini ne kadar iyi algılayabildiğini ölçerek, günlük iletişim becerilerini değerlendirmeye yardımcı olur.

### **Saf Ses Odyometri**

Saf ses odyometrisi, işitmenin değerlendirilmesinde en önemli testlerden biridir. İşitme kaybının olup olmadığını, hangi kulakta meydana geldiğini, kaybın derecesini ve tipini belirlemede kritik bir rol oynar. Ayrıca cerrahi ve medikal müdahaleler sonrası işitsel

değişimleri izlemek, işitme kayıplarını görüntülemek ve koklear implant ya da işitme cihazı seçiminde uygun yöntemi belirlemek için kullanılır. Bu test, otoakustik emisyon (OAE) ve akustik refleks testlerinin yorumlanmasına da yardımcı olur.

Saf ses odyometri testi, işitme eşiklerini belirlemek amacıyla hava yolu ve kemik yolu ölçümleri şeklinde uygulanır. Hava yolu testi, özel kulaklıklarla gerçekleştirilerek dış kulaktan beyne kadar olan işitsel yolların fonksiyonunu değerlendirir. Kemik yolu testi ise mastoid kemik üzerine yerleştirilen vibratör aracılığıyla sesin doğrudan kokleaya iletilmesiyle sensörinöral işitme bileşenini analiz eder. Vibratör titreşimi tüm kafatasını etkilediğinden, kemik yolu ölçümlerinde mutlaka maskeleme uygulanmalıdır.

Test, 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz frekanslarında farklı şiddet seviyelerinde uygulanır. Gerekliğinde yüksek frekans odyometre ile 16000-18000 Hz'lere kadar ölçüm gerçekleştirilebilir. Başlangıç olarak 1000 Hz frekansında test edilir, ardından yüksek frekanslara ve daha sonra düşük frekanslara doğru ilerlenir. Ascending (çıkıcı) ve descending (inici) metodlar kullanılarak işitme eşiği belirlenir. Test sırasında hastaya duyduğu her sesi bildirmesi söylenir. Ses şiddeti 10 dB azaltılarak en düşük duyma seviyesi bulunur, ardından 5 dB'lik artışlarla işitme eşiği tespit edilir.

İşitme eşiği, her bir frekansta sunulan saf ses uyaranlarının en az %50'sinin hasta tarafından algılandığı en düşük dB HL seviyesidir. 0 dB HL, insan kulağının algılayabileceği en düşük ses seviyesini temsil eder. Konuşma frekansları genellikle 500, 1000 ve 2000 Hz aralığında olduğu için bu frekanslardaki işitme eşiklerinin ortalaması alınır. Daha sonra hava ve kemik yolu eşikleri karşılaştırılarak işitme kaybının tipi belirlenir.(51)

**Tablo 1.** Yetişkinlerde işitme kaybının derecelendirilmesi

Saf Ses Ortalaması dB HL	İşitme Kaybı Derecesi
0-25 dB HL	Normal işitme
26-40 dB HL	Hafif derecede işitme kaybı
41-55 dB HL	Orta derecede işitme kaybı
56-70 dB HL	Orta-İleri derece işitme kaybı
71-90 dB HL	İleri derecede işitme kaybı
91≥ dB HL	Çok ileri derecede işitme kaybı

## **Konuşma Odyometrisi**

Bu test, hastanın konuşma sinyallerini duyma ve anlama yetisini değerlendirir. Günlük dinleme deneyimlerini yansıtan kelimeler kullanılarak işitsel beceriler ölçülür. Amaç, işitme duyarlılığından ziyade iletişim yeterliliğini belirlemektir. Hastanın konuşmayı alma eşiği, konuşmayı fark etme eşiği, konuşmayı ayırt etme skoru, en rahat dinleme seviyesi ve rahatsız edici ses seviyesi değerlendirilir.

**Konuşmayı alma eşiği (Speech reception threshold-SRT)** Konuşmayı algılama eşiği (SRT), hastanın basit konuşmaları anlayabildiği en düşük seviyeyi belirler ve dB cinsinden ölçülür. Test, en rahat ses seviyesinden başlayarak hastanın %50 doğrulukla yanıt verdiği eşığe kadar ses şiddeti azaltılarak uygulanır. Günlük kullanılan üç heceli kelimelerle yapılır ve hastanın beş kelimedenden en az üçünü doğru tekrar edebildiği eşik seviyesine kadar devam eder.SRT ile saf ses ortalaması arasında  $\pm 10$  dB korelasyon bulunur, bu da ölçümün güvenilirliğini destekler.

**Konuşmayı fark etme eşiği (Speech awareness threshold-SAT)** Hastanın konuşma sesini algılayabildiği en düşük seviyedir.Hastanın ne söylendiğini anlamaması ancak konuşma sesinin geldiğini farketmesi SRT ile arasındaki temel farklılıktır

**Konuşmayı ayırt etme (Speech discrimination-SD)** Bu test, eşik üstü sabit bir seviyede tek heceli kelimelerle konuşmayı tanıma becerisini değerlendirir. Normal işitmede en rahat duyulan ses seviyesi, saf ses ortalaması +40 dB'dir ve test bu seviyede uygulanır. Doğru tekrarlanan kelimeler üzerinden yüzde skoru hesaplanır. %88 ve üzeri normal kabul edilir. Bu test, teşhis, işitme cihazı değerlendirmesi ve retrokoklear patolojilerin ayırıcı tanısında önemli bilgiler sağlar.

**En rahat ses seviyesi (Most comfortable loudness)** Hastanın konuşma materyalini en rahat duyabildiği ve dinlemeyi tercih ettiği işitme seviyesidir.

**Rahatsız edici ses seviyesi (Uncomfortable loudness)** Hastanın konuşma materyalini rahatsız edici olarak tanımladığı işitme seviyesidir.(28)

## 2.6.2. Timpanometrik Değerlendirme

Orta kulak ve mastoid sistem, Östaki tüpü aracılığıyla nazofarenks ile bağlantılı hava dolu bir sistemdir. Orta kulaktaki hava, mukozadan emilir ve yutkunma ile yenilenir. Ses dalgalarının iletimi, orta kulak basıncı dış kulak yolu basıncına eşit olduğunda optimaldir. Elektroakustik impedansmetre ile orta kulak basıncı, timpanik membran mobilitesi, Östaki tüp fonksiyonu, akustik refleksler, akustik refleksin aktivasyon seviyesi ve orta kulak kemik yapıları değerlendirilebilir. Bu cihaz; timpanometre, osilatör, hava pompası, elektrik kontrollü balansmetre ve üç kanallı prob içerir. Uygulama, üç kanallı probun dış kulak yoluna yerleştirilmesiyle başlar. Kauçuk başlık, dış kulak yolunu hava geçirmez hale getirir. Kanallardan biri ses üretir, diğeri ses alır, üçüncüsü ise basıncı değiştirir. Basınç değişimi, timpanik membranın içe ve dışa hareket etmesine neden olur.

Timpanometrik değerlendirme, DKY'ye yerleştirilen prob ile 226 Hz frekansında 85 dB SPL şiddetinde uyarın verilir. Kulak zarı ile prob arasındaki hava basıncı +200 daPa'dan -400 daPa'ya değiştirilerek timpanogram çizdirilir. Dış kulak yoluna +200 mm H<sub>2</sub>O basıncı uygulanarak başlanır. Bu basınç, timpanik membranı içe iter ve hareketini azaltır. Komplians ölçülür, ardından basınç azaltılarak membranın hareketi arttıkça yeniden değerlendirilir. Bu süreç, membran mobilitesi maksimum olana kadar devam eder. Daha sonra negatif basınç (-400 mm H<sub>2</sub>O a kadar) uygulanarak işlemler tekrarlanır. Basınç eşitlendiğinde komplians ters yönde etkilenir. Elde edilen grafik, timpanogram olarak adlandırılır.(28)

Dış kulak yolu basıncı orta kulak basıncına eşit olduğunda, kulak zarı akustik uyarını en iyi şekilde iletir ve timpanogramda tepe noktası oluşur. Bu nokta, orta kulak basıncını gösterir. +200 daPa basınç uygulandığında timpanik membran sertleşir ve elde edilen immitans değeri **C1**, en yüksek immitans belirttiği değer ise **C2**'dir. **C2-C1**, orta kulağın statik immitansını gösterir.(52,53) **C1**, dış kulak yolu volümünü ifade eder ve çocuklarda 0.42-0.97 ml, yetişkinlerde 0.63-1.46 ml arasındadır. **C2**, orta kulak ve dış kulak yolu volümünü, **C2-C1** ise timpanogram amplitüdünü belirler. Timpanogram değerlendirmesinde tepe noktasının amplitüdü ve basınç değeri önemlidir. Normal amplitüd, 0.3-1.6 ml arasındadır. Tepe noktasının basınç değeri ise -100 ile +50 daPa arasında kabul edilir. Otoskopik muayenenin normal olduğu durumda -150 daPa orta kulak basıncı normal kabul edilebilir.

**C1** değerinin normalden düşük olması, dış kulak yolunun tıkalı olduğunu veya probun tavanına dayandığını gösterir. Yüksek olması ise kulak zarı perforasyonunu işaret eder. Östaki tüpü

açıkken perfore kulak zarında hava kaçağı nedeniyle timpanogram çizdirilemez. Kapalı olduğunda ise C1 değeri 2.5 ml'nin üzerinde olup, tip B timpanogramda düz bir eğri oluşur. Timpanogram tiplmesi, amplitüd ve tepe noktasının basınç değerine göre belirlenir.(53,54)

Jerger (1970) sınıflandırmasına göre beş tip timpanogram vardır:

- **Tip A:** Normal basınç ve amplitüd ile tepe yapan, sağlıklı orta kulakta görülen tiptir.
- **Tip Ad:** Normal basınçta yüksek amplitüde sahip olup, sonsuz amplitüdü timpanogramdır. Kemikçik zincir kopukluklarında görülür.
- **Tip As:** Normal basınçta düşük amplitüd gösterir, otoskleroz veya kemikçik zinciri fiksasyonunda ortaya çıkar.
- **Tip C:** -100 ile -200 daPa'da tepe yapar, negatif orta kulak basıncını veya östaki disfonksiyonunu gösterir. -200 daPa'nın altında ise effüzyonlu otitis media ile ilişkilidir.
- **Tip B:** Tepe noktası olmayan düz veya düşük amplitüdü eğri çizer, orta kulakta masif sıvı birikimi, kulak kanalı tıkanıklığı, perfore kulak zarı, kolesteatoma veya orta kulak tümörlerinde görülür.

### 2.6.3. Akustik Refleks

Akustik refleks, yüksek şiddette ses uyarana karşı m. stapedius kasının refleksif kasılmasıdır. İşitme eşiğinin 70-80 dB üzerindeki şiddette oluşur. M. stapedius, stapesi oval pencerenin dışına iter, bu hareket timpanik membranda akustik admitansın azalmasına neden olur.

Refleks bilateral gerçekleşir; bir tarafta kasılma olduğunda karşı tarafta da görülür. İpsilateral refleks ölçümünde uyarın ve ölçüm aynı kulakta yapılır. Kontralateral refleks ölçümünde uyarın bir kulağa verilir, karşı kulakta immitans değişikliği ölçülür.

İpsilateral refleks yolu: **Koklea → 8. sinir → ventral koklear nükleus → superior olivary kompleks → fasiyal motor nükleus → 7. sinir motor dalı (stapedial).**

Kontralateral refleks yolu: **Koklea → 8. sinir → ventral koklear nükleus → kontralateral superior olivary kompleks → kontralateral fasiyal motor nükleus → kontralateral 7. sinir motor dalı (stapedial).**(28)

Akustik refleks ölçümleri, koklear, retrokoklear ve iletim tipi işitme kayıplarında ayırıcı tanı için kullanılır. Örneğin kemikçik zincirin tamamen kopuk olduğu durumlarda, sağlam kulağın ipsilateral yanıtı dışında tüm akustik refleksler kaybolabilir. Otoklerozda refleks alınmazken, superior semisirküler kanal dehissansında refleks elde edilir. Koklear patolojilerde işitme kaybına rağmen refleks görülebilir.

Akustik refleks değerlendirmesi, santral ve periferel bozuklukları ayırt etmede önemli bir tanı aracıdır. Beyinsapının orta hattında bir lezyon varsa ipsilateral refleksler korunur, ancak kontralateral refleksler kaybolur.

#### **2.6.4.İşitsel Beyinsapı Yanıtları (Auditory Brainstem Response; ABR)**

ABR işitme yollarının ve beyin sapındaki işitsel yolların fonksiyonel değerlendirmesi için kullanılan elektrofizyolojik bir yöntemdir. Yenidoğan işitme taramalarından, işitsel nöropati teşhisine kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir.(55)1967'de Sohmer ve Feinmesser tarafından ilk kez kaydedilmiş, Jewett ve Williston dalgaları II, III, IIII, JIV, JV, JVI ve JVII şeklinde rakamlarla göstermiştir.(56)

ABR testi, ses uyarımı verilerek işitsel sinir ve beyin sapından gelen elektriksel yanıtları kaydederek, işitsel sistemin bütünlüğünü objektif olarak ölçer. Merkezi sinir sistemindeki bu değişiklikler, cilt yüzeyine yerleştirilen elektrotlarla algılanır. Bu aktivite, voltaj değişiklikleriyle oluşur ve aksiyon potansiyelleri ile postsinaptik potansiyeller rol oynar. III., IV. ve V. dalgalar, beyin sapındaki majör işitsel merkezlerdeki postsinaptik aktiviteyi yansıtırken, I. ve II. dalgalar aksiyon potansiyellerinin sonucudur.(57)

İşitsel uyarılmış potansiyeller, gecikme süresi, kaynaklandığı anatomik bölge ve uyarıyla ilişkisine göre sınıflandırılır. Literatürde en yaygın sınıflandırma gecikme süresine dayalıdır: **0-10 msn erken latans, 10-50 msn orta latans, 50 msn üzeri geç latans** olarak adlandırılır. Klinik uygulamada, hastaya bağlı faktörler, çevresel etmenler ve kayıt zorlukları nedeniyle orta ve geç latans cevaplar rutin olarak kullanılmaz. En yaygın kullanılan yöntem **erken latans** olup ABR olarak adlandırılır.Uyaranın verilmesinden yaklaşık 1.4-8 msn sonra ortaya çıkan ve 10 msn içinde tamamlanan yedi seri dalgadan oluşur. Bu gecikmelerin sebebi olan anatomik bölgeler aşağıdan yukarı doğru beyin sapı, talamus/korteks ve kortekstir. (58)

Bu dalgalar belirli anatomik yapılara karşılık gelir:

- **Dalga I** – Koklear sinir
- **Dalga II** – Koklear sinir proksimal bölgesi
- **Dalga III** – Koklear nükleus
- **Dalga IV** – Süperior olivary kompleks
- **Dalga V** – Lateral lemniskus ve inferior kolikulus
- Dalga VI ve VII'nin kaynağı tartışmalı olmakla birlikte, bazı araştırmalar bu dalgaların talamustan projeksiyon aldığını öne sürmektedir. Ayrıca, inferior kolikulus nöronlarının projeksiyonlarıyla oluştuğu görüşü de mevcuttur.

Özellikle **Dalga V**, klinik değerlendirmelerde en güvenilir bileşen olarak kabul edilir ve işitme eşiklerinin belirlenmesinde temel gösterge olarak kullanılır.(57)

İşitsel beyin sapı cevabı kayıtlarında en yaygın kullanılan uyaran klik uyarandır ve kokleanın 2-4 kHz bölgesini uyarır. Ancak, klik uyarılar frekansa spesifik olmadığından, belirli frekanslara yönelik kayıtlar için toneburst uyarılar tercih edilir. Elektrofizyolojik temelli bu testler, çeşitli faktörlerden etkilenerek bozulabilir veya alınamayabilir. Kas hareketleri gibi etkenler nedeniyle, bireyin derin uykuda olması gereklidir. Derin uyku sağlanamıyorsa, işitsel sistemin sinir ve kas aktivitesini etkilemeyecek şekilde anestezi veya sedasyon uygulanabilir.

ABR'nin yorumlanmasında dalgaların latansları, interpeak latans değerleri (I-V, I-III, III-V), amplitüdü, V/I amplitüd oranı, kulaklar arası latans farkı, şiddet farkı ve dalga morfolojisi büyük önem taşır. Klinikte geniş bir kullanım alanına sahip olan ABR, yenidoğanlar dahil herkeste uygulanabilir ve anestezi veya sedasyondan etkilenmez. Koopere olamayan, bilinçsiz hastalarda ve intraoperatif monitorizasyon için kullanılabilir. İşitme kaybından etkilendiği için işitme değerlendirmesinde önemli bir testtir ve farklı anormalliklerin teşhisinde ayırıcı tanı sağlar. Matürasyon, cinsiyet ve yaş gibi faktörlerden etkilendiğinden, sonuçların yorumlanmasında bu faktörler dikkate alınmalıdır.

### **Patolojilere göre ABR bulguları farklılık gösterir:**

- **İletim tipi işitme kayıplarında** ABR eşik değerlerinde uzama, I. ve diğer dalga latanslarında artış görülür, ancak interpeak latans değerleri genellikle normaldir.
- **Koklear patolojilerde** yüksek frekans işitme kaybı olan bireylerde ABR eşik değeri ve I. dalga latanslarında uzama gözlenir, ancak interpeak latans kısalabilir. Orta ve ileri derecede işitme kaybı olan bireylerde ABR dalgaları alınamayabilir veya V. dalga latansında uzama olabilir.
- **Retrokoklear patolojilerde** V. dalga latansında uzama, interpeak latans farkları, dalgaların kaybolması, test tekrarlarında uyumsuzluk ve amplitüdde düzensizlik görülebilir.

Ayrıca, OAE ile normal koklear fonksiyon tespit edilen vakalarda anormal ABR sonuçları veya ABR dalgalarının alınamaması, **işitsel nöropati** açısından önemli bir bulgu olarak değerlendirilir. ABR, işitme kayıplarının nedenini belirlemede ve ayırıcı tanıda klinisyenlere önemli bilgiler sağlar.(28)

### **2.6.5.Otoakustik Emisyonlar**

1948'de Gold, baziler membran hareketlerinin otoakustik emisyonlara yol açabileceğini öne sürse de otoakustik emisyonlar 1978'de David Kemp tarafından tanımlanmış ve 1990'ların sonunda yaygınlaşmıştır. Kemp kulağın sesi aldığı kadar, sesi üretme yeteneğine de sahip olduğunu belirtmiştir. (59) İç kulağın (koklea) dış tüylü hücreleri tarafından üretilen düşük seviyeli bu akustik sinyallere **otoakustik emisyon (OAE)** adı verilmektedir.Bu emisyonlar, kulak kanalından tespit edilebilir ve işitsel sistemin sağlığını değerlendirmek için kullanılan önemli biyofiziksel göstergelerdir.(60) Dış tüy hücrelerinin prestin molekülü sayesinde titreşimi kokleada bir uyarın oluşturur ve bu uyarın, sesin ters yönünde stapes tabanı, kemikçikler ve zar yoluyla dış kulak yoluna iletilir.Bu emisyon cevabı dış kulak yoluna yerleştirilen hassas bir mikrofon ile kaydedilir.(61)

Kohleadan ses üretimi, koklear amplifikatörden kaynaklanır ve Von Bekesy'nin gezici dalga teorisine dayanır. Ses, stapesi uyararak kokleada sıvı dalgası oluşturur ve baziler membranın hareketini sağlar. Yüksek frekanslar koklea tabanında, düşük frekanslar ise tepesinde maksimum titreşime neden olur.

1978'de David Kemp, dış kulak kanalından gelen ve kökeni koklea olan sesleri kaydetti.(60) Bu da koklear amplifikatör teorisine yol açtı. Bu teoriye göre, baziler membranda zirveye ulaşan dalga, dış tüylü hücrelerin hareketiyle sinyali güçlendirir ve aynı zamanda geriye doğru yansıyan düşük genlikli bir dalga üreterek OAE oluşumuna neden olur.(62,63)

Koklear amplifikatör, hassas işitme ve frekans çözünürlüğü sağlar. Sensörinöral işitme kaybında bu mekanizma bozulur ve konuşmayı ayırt etme yetisi azalır.(64)

Konvansiyonel işitme testlerini tolere edemeyen veya tamamlayamayan, işitme kaybı şüphesi olan hastalarda subjektif, tepki gerektirmeden uygulanabilen basit bir testtir. OAE üretimi, iç kulak sağlığının bir göstergesidir. OAE'lerin varlığı, dış kulak kanalının açık, timpanik membranın hareketli ve orta kulak iletim mekanizmasının fonksiyonel olduğunu gösterir. Kısacası otoakustik emisyonların oluşmaması bir orta kulak sorununa bağlı olabileceği gibi, bir koklear patolojiye de bağlı olabilir. İşitme kaybı 30-40 dB'den fazlaysa OAE yanıtları alınamaz. Sensörinöral işitme kaybının sensör-nöral ayrımının yapılmasını sağlamakla birlikte, noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir testtir. Ancak, iç tüylü hücreler, 8. kranial sinir, merkezi işitme yolları ve işitsel işlemeyi değerlendirmez.(65)

Otoakustik emisyonlar iki türdür: **Spontan OAE (SOAE)**, harici uyarı olmadan sürekli meydana gelir, **Uyarılmış OAE (EOAE)** ise ölçümden önce akustik bir uyarı gerektirir. Farklı uyarı tiplerine göre üç çeşit uyarılmış otoakustik emisyon vardır:geçici (TEOAE), bozulmuş yanıt (DPOAE) ve uyarı frekansı (SFOAE). Kısa süreli akustik uyarılar sonrası kaydedilenler **TEOAE** (Transient Evoked Otoacoustic Emission), tek bir saf sesle elde edilenler **SFOAE** (Stimulus Frequency Otoacoustic Emission), iki saf sesle oluşanlar ise **DPOAE** (Distortion Product Otoacoustic Emission) olarak adlandırılır. (66)

### **Otoakustik Emisyonların Kaydedilmesi**

Uyarılmış otoakustik emisyonlar, kısa akustik uyarıları takip eden ve 4-20 milisaniye sonra başlayan, yineleyici ve kararlı yanıtlardır. (66) Kliniklerde ve araştırmalarda en çok tercih edilen iki uyarılmış otoakustik emisyon formu DPOAE ve TEOAE'dir.(59) OAE kayıtları, kulak kanalına yerleştirilen bir prob ile yapılır. TEOAE probu, hoparlör ve mikrofon içerirken, DPOAE probu iki saf ses uyarını için ek bir hoparlör bağlantısına sahiptir. Prob düzeneğindeki minyatür hoparlör, kulak kanalında orta şiddette ses uyarınları üretir. Bu uyarınlara kulak zarını titreştirerek mekanik enerjinin orta kulak yoluyla kokleaya iletilmesini sağlar. Koklear sıvılarda

oluşan küçük dalgalar, baziller membranı titreştirir ve zar üzerindeki dış tüylü hücreleri harekete geçirir. Uyarının frekansına bağlı olarak dış tüylü hücrelerin hareketi, orta kulak sistemi aracılığıyla kulak kanalına geri iletilerek ses dalgalarına dönüşür. Prob içindeki minyatür mikrofon, kulak kanalındaki diğer seslerle birlikte OAE'ye (Otoakustik Emisyon) ait sesi de algılar. Sinyal ayırma işlemcisi, OAE'yi uyarıcı sestən ve çevresel gürültüden ayırt ederek analiz eder. OAE'ler düşük amplitüdü olduğundan, gürültü cevapların elde edilmesinde önemli bir faktördür. Bu yüzden ölçüm cihazı, gürültüyü önleyen bir sistem ve uygun konumlandırılmış kablo ile üretilmiştir. Gürültüyü azaltmanın bir yolu da probu kulağa derin yerleştirmektir. (Kemp, 2002)

Otoakustik Emisyon (OAE) testlerinde kullanılan **SPL (Sound Pressure Level)**, ses basınç seviyesini ifade eder. SPL, desibel (dB) cinsinden ölçülür ve kulağa verilen veya kulaktan geri yansıyan sesin gücünü gösterir. Uyarıcı sesin SPL seviyesi, testin doğruluğunu ve elde edilen emisyonların güvenilirliğini doğrudan etkiler. DPOAE, genellikle 55-65 dB SPL seviyesinde iki farklı frekansta uyarıcı ses kullanılarak ölçülür. (67) TEOAE, genellikle kısa süreli "klik" sesleri kullanılır ve genellikle 80-90 dB SPL seviyesinde uyarıcı ses kullanılarak ölçülür. (68) SPL seviyesi çok düşük olursa, OAE yanıtları gürültü içinde kaybolabilir. Çok yüksek SPL seviyeleri ise kokleanın doğal tepkisini değiştirebilir ve doğru sonuçlar alınmasını engelleyebilir.

**SNR (Signal-to-Noise Ratio, Sinyal-Gürültü Oranı)**, ölçülen emisyonun gürültüye oranla ne kadar güçlü olduğunu belirten bir ölçümdür ve desibel (dB) cinsinden ifade edilir

$$\text{SNR (dB)} = \text{SPL}_{\text{sin}} - \text{SPL}_{\text{gürültü}}$$

Burada:

- $\text{SPL}_{\text{sin}}$  = OAE yanıtının SPL değeri (emisyon seviyesi),
- $\text{SPL}_{\text{gürültü}}$  = Ortamın gürültüsünün SPL değeri.
- Güvenilir ölçümler için genellikle **SNR  $\geq$  6 dB** olması gerekir.
- SNR düşükse (SNR < 6 dB), ölçümün doğruluğu azalır ve OAE'nin tespit edilmesi zorlaşır. Ancak yinede toplanan verilerin yaklaşık %70 inde (DPOAE de altı frekansın dördü veya beşinde) **SNR 3-6 dB** den daha yüksek ve hastanın yaşına uygun mutlak amplitüde sahipse OAE mevcuttur ve normaldir sonucuna varılabilir. (64)
- SNR yüksekse (SNR > 10 dB), emisyonun varlığı güvenilir şekilde doğrulanabilir. (69)

Düşük SPL veya düşük SNR, ölçümlerin doğruluğunu ve klinik güvenilirliğini etkileyebilir. SNR'nin yüksek olması, OAE ölçümlerinin daha doğru ve güvenilir olduğunu gösterir.

### **Otoakustik Emisyonların Sınıflandırılması:**

**Spontan otoakustik emisyon (SOAE)**, akustik uyaran olmadan kulaktan üretilen ve mikrofonlarla ölçülebilen seslerdir. Normal popülasyonun yaklaşık %50'sinde görülen ve sürekli olan darband sinyaldir. Yetişkinlerde SOAE'ler genellikle 1-3 kHz aralığında yoğunlaşır ancak 500 Hz ile 9000 Hz arasında da gözlemlenebilir. Sensörinöral işitme kaybı 30 dB HL'in üzerinde olan frekans bölgelerinde ise SOAE'ler görülmez. SOAE'lar çok zayıftır ve genellikle -10 ile +20 dB SPL arasında değişir.(70) SOAE'ler normal işiten kulakların %50'sinde ölçülebildiğinden, klinik açıdan güvenilir bir test olarak kabul edilmez. Bu emisyon türünün kaydedilmesi, kaydedilen SOAE frekansında koklear işitmenin normal olduğunu gösterir. SOAE'nin prevalansı kadınlarda erkeklere göre, sağ kulakta ise sol kulağa göre daha yüksektir. Bir kulakta SOAE bulunması, diğer kulakta da görülme olasılığını artırır. Genellikle işitme eşliğinin en iyi olduğu frekansa yakın oluşur.(71)

Uyarılmış OAE'ler, normal işiten bireylerde her iki kulakta bulunurken, koklear bozukluğu olan bireylerde yanıtın azalması veya kaybolmasıyla karakterizedir.(72)

**Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE)** kısa süreli bir uyaran sonrası ortaya çıkar. Geniş bantlı (klik) veya sınırlı frekansta (ton burst) uyaran kullanılabilir. Ses uyarısından 4-20 ms sonra kaydedilir. TEOAE frekansına spesifik olmayan kokleanın geneli hakkında bilgi veren bir testtir. Klik uyarısı, ani başlangıçlı ve kısa süreli olup 4 kHz'e kadar geniş bir frekans aralığını kapsar. (73) Ton patlaması ise daha dar bir frekans aralığında, özellikle düşük frekanslarda daha spesifik tepkiler elde etmek için kullanılır.(74) 30 dB'den daha fazla işitme kaybı olan kişilerde TEOAE elde edilmez.

**Stimulus Frequency Otoakustik Emisyon (SFOAE)** uyaranla aynı frekansta olduğundan ayırt edilmesi zordur. Bu nedenle, ayırt etmek için tekrarlanan uyaranlar kullanılır ve ortalaması alınır. Emisyonlar, uyaran frekansına bağlı olarak 2-23 ms gecikmeyle kaydedilir. Yüksek frekanslar daha kısa, düşük frekanslar ise daha uzun gecikme gerektirir.(75) Uyaran frekans

OAE (SFOAE), tek bir saf ton uyarısıyla uyarılır ancak uyarılarla aynı frekansta olduğundan klinik kullanımını sınırlıdır.(64)

**Distortion Product Otoakustik emisyon (DPOAE)** eşzamanlı iki saf ton ( $f_1$  ve  $f_2$ ) kullanılarak uyarılır. TEOAE geniş bir frekans aralığını değerlendirirken, DPOAE daha spesifik frekansları inceleyerek odyogramla uyumlu ve yüksek frekanslı işitme kayıplarını tespit etmeye daha hassastır.(76) Farklı frekans kombinasyonları, 1-8 kHz aralığında baziler membranın daha geniş bir bölümünü uyurarak daha kapsamlı analiz imkanı sunar.DPOAE, TEOAE'ye kıyasla işitme kaybı daha fazla olan kulaklarda da uygulanabildiğinden, kokleadaki hasarları erken dönemde tespit etmek mümkündür.40 dB den daha fazla işitme kaybı olanlarda DPOAE elde edilemez.(77) DPOAE'nin hassas bir şekilde ölçülebilmesi için bazı önemli parametreler optimize edilmiştir. Uyarın seviyesi genellikle 55 ila 65 dB SPL aralığında seçilir ve uyarın şiddeti  $f_1$  frekansı için L1 ve  $f_2$  frekansı için L2 değerleridir. L1 seviyesi, L2 seviyesinden yaklaşık 10 dB daha yüksek olacak şekilde ayarlanır. (L1: 65 dB SPL, L2: 55) Frekans oranı açısından,  $f_2/f_1$  oranının 1.2 olarak belirlenmesi en iyi ölçüm doğruluğunu sağlar; örneğin, eğer  $f_1 = 1000$  Hz ise,  $f_2$  yaklaşık 1200 Hz olur. DPOAE yanıtı, verilen uyarın tonlarının frekanslarından farklı bir frekansta oluşur. Bu yanıtın en büyük genliğe ulaştığı frekans,  $2f_1 - f_2$  formülü ile hesaplanır ve uygulanan iki saf tondan farklı olduğu için ölçümlerde kolaylıkla ayırt edilebilir.DPOAE ölçümleri, özellikle 2000 Hz ile 8000 Hz arasındaki frekanslarda, yüksek frekanslı işitme kaybını değerlendirmek için daha hassas hale gelir. Bunun yanı sıra, güvenilir bir DPOAE yanıtı elde edebilmek için sinyal-gürültü oranının (SNR) en az 6 dB olması gerekmektedir.(64)

### **OAE Klinik Kullanım Alanları**

OAE'ler prenöral olayları yansıttığı için, sensörinöral işitme kaybının kokleadan mı yoksa nöral yoldan mı kaynaklandığını belirlemek için kullanılır. Eğer bir hastada saf ses odyometri ile sensörinöral işitme kaybı tespit edilmesine rağmen OAE'ler normale, bu kokleanın normal çalıştığını ve sorunun 8. kranial sinir veya merkezi işitsel yolda olduğunu gösterir. Ancak OAE'ler yalnızca dış tüy hücrelerinin işlevini değerlendirir ve işitme kaybının derecesini ölçmez. Hafif işitme kaybında mevcut olabilirken, orta ve ileri dereceli kayıplarda

alınmaz.OAE ler akustik refleks ve ABR gibi nöral bölgeleri değerlendirmeyi içeren testlerle kullanıldığında koklear ve nöral tutulumu ayırt etmeyi sağladığı için ayırıcı tanıya katkıda bulunur (78)

OAE'ler, normal dış ve orta kulağa sahip bireylerde bulunur. Orta kulak patolojileri OAE yanıtını azaltabilir, ancak uygun tedavi sonrası yanıt artar. Araştırmalar, DPOAE'lerin yüksek frekanslarda daha güvenilir olduğunu, Orta kulak patolojilerinin düşük frekans iletimini etkilediğini bu yüzden TEOAE nin daha yararlı olacağını göstermiştir.(79)

OAE'ler, yenidoğan işitme taraması, pediatrik değerlendirme, Otizm, felç vb koopere olamayan subjektif testlere uygun olmayan bireylerin işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, Akustik travma, gürültüye bağlı işitme kaybı veya ani işitme kaybı olan kişilerde işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, psödohipoakuzili bireylerin tespiti, meniere ,tinnitusu sahip bireylerin değerlendirilmesi ve koklea işlevinin izlenmesi gibi çeşitli alanlarda kullanılan çok yönlü bir testtir.(70,80)

Normal işitmeye sahip tinnituslu bireylerde yapılan bir çalışmada, OAE amplitüdlerinin tinnitus şikâyeti olmayanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, tinnitusun özellikle dış tüy hücre kaynaklı koklear patolojilerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Dış tüy hücrelerindeki bozuklukların belirlenmesi, tinnitus tedavisine yönelik araştırmalara katkı sağlayabilir.(81)

Presbiakuzi üzerine yapılan bir çalışmada, yaş ilerledikçe işitme kaybının arttığı, yüksek frekanslı OAE yanıtlarının alınmadığı ve ABR testinde I., III. ve V. dalga latanslarının uzadığı görülmüştür. Bu durum, işitme kaybının koklear kaynaklı olduğunu, ancak ABR sonuçlarının normal olması nedeniyle beyin sapı işitsel yollarında bir patoloji bulunmadığını göstermektedir.(82)

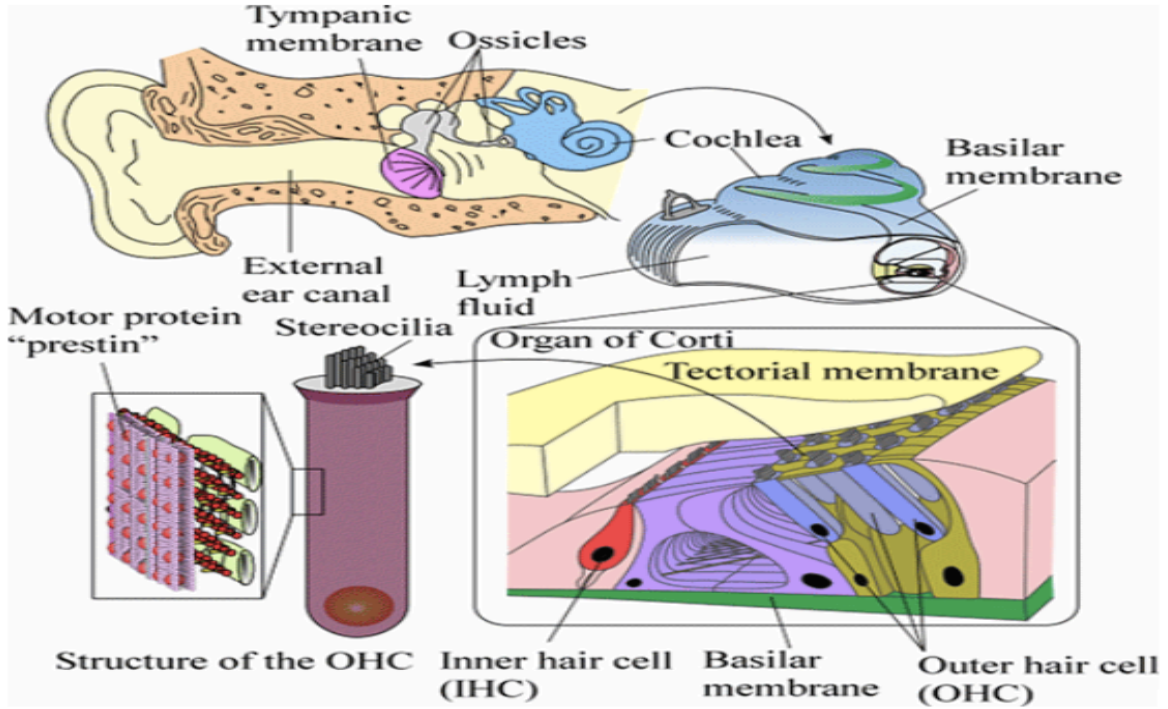
OAE lar yenidoğan işitme taramalarında da kullanılır. Ancak, dış ve orta kulak patolojileri ölçümü engelleyebilir, bu da yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, iç tüy hücre işlev bozukluğu veya işitsel nöropati nedeniyle yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Otoakustik emisyonlar işitsel nöropati spektrum bozukluğunda genellikle mevcut olduğundan, yalnızca bu yöntemle yapılan yenidoğan işitme taramaları teşhisin gecikmesine veya atlanmasına yol açabilir. Bu yüzden OAE tek başına yeterli değildir ve ABR ile birlikte uygulanır.(55,83)

OAE, ototoksik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda koklear fonksiyonun izlenmesinde etkilidir. Kemoterapi ve bazı antibiyotikler, yüksek dozlarda dış tüy hücrelerine zarar vererek kalıcı sensörinöral işitme kaybına neden olabilir. Bu nedenle, tedavi öncesi, sırası ve sonrasında işitme eşiklerinin kontrol edilmesi önemlidir. Yüksek frekanslı saf ses odyometrisi ve DPOAE testi, ototoksisite tespiti için kullanılır. (83)

## 2.7.Prestin

Prestin, işitme sisteminde dış tüy hücrelerinin elektromotilitesinden sorumlu, yüksek oranda özelleşmiş bir motor proteindir. Dış tüy hücreleri, ses sinyallerinin hassasiyetini ve frekans seçiciliğini artıran aktif mekanik geri besleme yoluyla sinyal amplifikasyonunu sağladıkları için işitme açısından kritik bir rol oynar.Prestin, bu sürecin merkezinde yer alır ve eksikliği durumunda işitme kaybı meydana gelir.(84)

Bu protein, **SLC26A5** geni tarafından kodlanır ve 744 amino asit uzunluğunda, yaklaşık **80 kDa** moleküler ağırlığa sahiptir. Prestin, SLC26 anyon taşıyıcı ailesine ait olup iyon taşınımı ve hücre membranındaki hareketlilik süreçlerinde önemli bir rol oynar. (85) Bu gen İnsanlarda **7. kromozomda (7q22.1)** yer alır.(86) İlk çalışmalar prestin'in dimerik veya tetramerik yapı oluşturabileceğini ileri sürse de, son yıllarda yapılan kriyojenik elektron mikroskopisi (Cryo-EM) çalışmaları prestin'in dimer olarak işlev gösterdiğini öne sürmektedir.(87)Hidrofobik transmembran bölgeleri ve hücre içi iyon bağlanma bölgeleri içeren bu protein, yapısal olarak bir anyon taşıyıcısına benzese de iyonların taşınmasından ziyade hücre membranının hareketini düzenleyerek elektromotiliteyi kontrol eder.(84) Prestin, dış tüy hücrelerinin bazolateral membranında lokalizedir ve iyon değişimleriyle membran hareketlerini düzenler.Membrana yönlendirilmesi ve stabilizasyonu diğer hücre membranı proteinleri tarafından desteklenir. (88) Hücre içindeki prestin miktarı, hücre içi iyon dengesi, membran voltajı ve genetik ekspresyon düzenlemeleri ile kontrol edilir. Ayrıca, aktin filamentleri ve mikrotübüller gibi hücresel bileşenler prestin'in hücre içinde taşınmasında ve işlevselliğini sürdürebilmesinde kritik bir rol oynar.(89)



**Şekil 8.** Dış tüy hücresi motor proteini olarak prestin

Prestinin en önemli özelliklerinden biri,  $Cl^-$  iyonlarına bağımlı çalışmasıdır. Bu mekanizma, hücre zarındaki yük dağılımının değişmesine yol açarak prestinin elektrik sinyallerine tepki vermesine ve hücre membranı boyunca mekanik hareket oluşturmasına neden olur(85). Hücre membranında bulunan prestin, dış tüy hücrelerinin boyunun uzamasına veya kısalmasına yol açarak kokleanın içindeki mekanik enerji aktarımını güçlendirir ve düşük seviyeli seslerin daha iyi algılanmasını sağlar.(86) Prestin fonksiyonunun kaybolması veya genetik mutasyonları, şiddetli işitme kaybına neden olmaktadır.(90) Prestin ekspresyonu olmayan farelerde yapılan deneyler, 40-60 dB düzeyinde bir işitme kaybını gösterirken(91) prestinin mutasyona uğramış versiyonlarına sahip canlılarda koklear amplifikasyon mekanizmasının ciddi şekilde zayıfladığı belirlenmiştir .(84) Özellikle yarasalar ve deniz memelileri gibi türlerde prestinin farklı evrimsel adaptasyonlar gösterdiği ve bu sayede farklı frekanslardaki sesleri algılayabilme yeteneklerinin geliştiği gözlemlenmiştir (90) İnsanlarda prestin mutasyonları konjenital (doğumsal) işitme kaybı ile ilişkilendirilmiş olup, özellikle DFNA58 otozomal dominant işitme kaybına neden olduğu bildirilmiştir Bu mutasyonlar, prestinin iyon bağlanma kapasitesini azaltarak hücre membranındaki fonksiyonunu zayıflatmaktadır.

Sonuç olarak prestin, dış tüy hücrelerde bulunan ve işitme sürecinde kritik rol oynayan bir motor proteindir. Son yıllarda, prestinin kan dolaşımında ölçülebilmesi, ototoksinite, yaşa bağlı işitme kaybı ve çeşitli nörolojik hastalıkların tanısında önemli bir biyobelirteç olmasını

sağlamaktadır. Enzim bağılı immünosorbent testi (ELISA), spesifik proteinleri düşük konsantrasyonlarda tespit etmek için kullanılan oldukça hassas bir tekniktir ve prestin seviyelerini kantitatif olarak belirlemek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Emre ve arkadaşları prestin seviyelerinin sensörinöral işitme kaybının belirlenmesinde potansiyel bir biyomarker olup olmadığını araştırmıştır. ELISA ile yapılan ölçümler, prestin seviyelerinin bu tür işitme kaybını belirlemek için kullanılabilceğini göstermiştir.(92) Benzer şekilde, Parham , prestin seviyelerinin erken evrede işitme kaybını tespit etmek için bir biyomarker olarak kullanılabilceğini öne sürmüştür. Çalışmada, ELISA yönteminin yüksek hassasiyeti sayesinde, prestin seviyelerindeki küçük değışikliklerin bile ölçülebileceğı belirtilmiştir.(4).

Bu çalışmada, unilateral ve bilateral SNİK hastaları ile sağlıklı bireylerde serum prestin seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçülerek, otoakustik emisyon testleri ve odyometri bulguları ile karşılaştırılacaktır. Böylece, prestinin SNİK tanısında ve takibinde biyobelirteç olarak kullanılabilirliğı değerlendirilecek, unilateral ve bilateral SNİK'te prestin düzeylerindeki farklılıklar ortaya konacaktır. Literatürde, SNİK şiddeti ile prestin seviyeleri arasındaki ilişkiyi ele alan çalışmalar bulunmakla birlikte, bu üç yöntemi (prestn seviyeleri, OAE ve odyometri) entegre eden kapsamlı araştırmaların sınırlı olduğı gözlemlenmektedir. Çalışmadan elde edilecek verilerin, SNİK'in erken teşhisi ve ilerleyişinin izlenmesi açısından biyokimyasal ve odyolojik değerlendirmeleri destekleyerek klinik uygulamalara katkı sağlaması beklenmektedir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2025 ve Haziran 2025 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce, Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Karar No: 2025/5661, Tarih: 21.03.2025). Çalışmaya katılan tüm bireylere, araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında detaylı bilgi verilerek gönüllü olur onamları yazılı olarak alındı.

#### 3.1.Çalışma Grubu ve Katılımcıların Seçimi

Bu çalışma, **prospektif ,kesitsel ve gözlemsel** bir çalışma tasarımı ile belirlenen kriterlere göre hasta ve sağlıklı bireylerden veri toplanmasını içermektedir.

- **Prospektif olması**, bireylerin çalışmaya dahil edildikten sonra belirlenen testlerin planlı ve ileriye dönük olarak uygulanmasını ifade eder.
- **Kesitsel olması**, testlerin belirli bir zaman diliminde ölçülmesi ve herhangi bir takip süreci içermemesi ile ilişkilidir.
- **Gözlemsel olması**, araştırmacının bireyler üzerinde herhangi bir müdahalede bulunmadan, mevcut durumlarını analiz etmesini ifade eder.

Katılımcılar, belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre Necmettin Erbakan Üniversitesi KBB polikliniğine rutin muayeneye gelen hastalardan seçildi ve gerekli testler ileriye dönük olarak uygulandı. Örneklem; işitme durumlarına göre unilateral sensörinöral işitme kaybı (USNİK), bilateral sensörinöral işitme kaybı (BSNİK) ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç ana gruba ayrıldı. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir

Çalışmaya katılan bireylerin önceden hazırlanan hasta takip formları kullanılarak detaylı anamnez bilgileri kaydedildi. Hastaların anamnezinde işitme kaybı,süresi,tinnitus,vertigo,kulak dolgunluğu,kulak akıntısı ve otalji öyküsü sorgulandı.Yaş ,cinsiyet, sistemik hastalık öyküsü , öz ve soy geçmiş bilgileri alındı.İşitme fonksiyonunu değerlendirmeye yönelik diyapozon testleri,saf ses odyometri,timpanometri ölçümleri yapıldı.Otoskopik muayene bulguları kaydedildi.

## Dahil Edilme Kriterleri

1. Bilateral SNİK grubu için:
  - 50 yaş üstü grup: 2000 Hz'den başlayarak yüksek frekanslara doğru artış gösteren bilateral ve simetrik sensörinöral işitme kaybı olan bireyler. (Presbiakuzi grubu)
  - 50 yaş altı grup: 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz frekanslarında ortalama >25 dB işitme kaybı olan bireyler.
2. Unilateral SNİK grubu için:
  - Tek taraflı sensörinöral işitme kaybı olan bireyler. ( 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz frekanslarında ortalama >25 dB işitme kaybı olan bireyler.)
  - Karşı kulakta işitme eşiklerinin normal sınırlarda olması.
3. Sağlıklı kontrol grubu için:
  - Her iki kulakta işitme eşiklerinin normal sınırlarda olması.

Unilateral SNİK grubunu oluşturan bireyler, daha önce ani idiyopatik sensörinöral işitme kaybı tanısı alan ve medikal tedaviye rağmen işitmesinde iyileşme görülmeyen bireylerdir. Bu bireyler, işitme düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla kontrol muayenesi için kliniğimize başvuran hastalar olup USNİK grubuna dahil edildi. Bilateral SNİK 50 yaş üzeri grup presbiakuzili hastalardan seçilmiş olup, daha genç BSNİK hastalarında belirgin bir neden tespit edilmedi.

## Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı bireyler
- Orta kulak patolojisi olan bireyler
  - Otoskopik muayenede dış kulak veya orta kulak patolojisi saptananlar.
  - Odyometri değerlendirmesinde hava-kemik yolu açıklığı (gap) >10 dB olan bireyler.
  - Timpanometri sonucu Tip A dışında olanlar
- Daha önce otolojik cerrahi geçirenler.
- Son 1 ay içinde ototoksik ilaç kullananlar

- Sistemik hastalıkları olan bireyler (Diabetes Mellitus, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, romatolojik hastalıklar)
- Genetik işitme kaybı olan bireyler.

Çalışmaya toplam **120 birey** dahil edildi. Katılımcılar işitme durumlarına göre **üç ana gruba** ayrıldı:

1. **Bilateral sensörinöral işitme kaybı (BSNİK) olan bireyler (n=40)**
2. **Unilateral sensörinöral işitme kaybı (USNİK) olan bireyler (n=40)**
3. **Sağlıklı kontrol grubu (n=40)**

Her grup, yaş durumuna göre iki alt gruba ayrıldı:

- **50 yaş altı bireyler (n=20)**
- **50 yaş üstü bireyler (n=20)**

Çalışmaya **18 yaş altı bireyler dahil edilmedi.**

**Tablo 2.**Grup Dağılımı

<b>GRUP</b>	<b>50 yaş altı(n=20)</b>	<b>50 yaş üstü(n=20)</b>	<b>Toplam(n=40)</b>
<b>BSNİK</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>40</b>
<b>USNİK</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>40</b>
<b>KONTROL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>40</b>

## 3.2.Uygulanan Testler

### 1.Saf Ses Odyometrisi;

Industrial Acoustics Company (IAC) standardında olan sessiz kabinde (Industrial Acoustic Company Inc., New York, A.B.D.), “Clinical Audiometer AC40” odyometri cihazı (Interacoustic Co. Assens, Danimarka) ve “Telephonics TDH-39P” kulaklığı (Telephonics Co. Farmingdal, New York, A.B.D.) kullanılarak havayolu işitme eşikleri, Rodioear" B-71 marka kemik vibratör kullanılarak kemik yolu işitme eşikleri saptandı. Her iki kulakta hava yolu saf ses işitme eşikleri 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 ve 6 kHz' te, kemik yolu işitme eşikleri ise 0.5, 1, 2 ve 4 kHz' te, standart ascending- descending (limit metodu) yöntemi ile tespit edildi. Hava yolu işitme ortalaması >25 dB olup hava-kemik yolu açıklığı (gap) <10 dB olan bireyler sensorinoral işitme kaybı olarak değerlendirildi.

### 2.Timpanometrik Değerlendirme;

Olguların impedans ölçümü için AT235H tip timpanometri cihazı kullanıldı. Timpanogram sonuçları, impedans tiplerinin tepe noktasının kompliansına ve tepe noktasının bulunduğu seviyeye bakılarak Jerger klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı: Tip A,  $0 \pm 100$  daPa'da (normal basınç) pik yapan ve kompliansın ortalama 0,6 ml olduğu, Tip As,  $0 \pm 100$  daPa basınçta pik yapan ancak kompliansın 0,3 ml'den daha az olduğu timpanogram eğrisidir. Tip Ad timpanometri ölçümlerinde yüksek komplians değerleri ( $\geq 1.6$  ml) ile karakterizedir. Pik oluşturmayan timpanogram eğrisi Tip B, -100 daPa'dan daha düşük basıncın olduğu eğri Tip C'dir. Basık piklerin tipinin belirlenmesinde gradient faktörüne bakıldı ve 0,15'in altında olan pikler pik olarak kabul edilmedi ve Tip B timpanogram olarak yorumlandı. Basınç değerlerinin en alt sınırı -400 daPa olarak alındı. Tip A timpanograma sahip bireyler dışındakiler çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.Otoakustik Emisyon Ölçümü;

Olguların TEOAE ve DPOAE test ölçümleri, kişisel bilgisayara bağlı OTODYNAMICS ILO 288 tip otoakustik emisyon cihazı ile yapıldı. TEOAE ölçümü 1;1,5;2;3;4 kHz lerde stimulus şiddeti 83 dB olacak şekilde, 80 sn süreli klikleri içeren nonlinear stimuluslar kullanılarak uygulandı, rejeksiyon eşiği 6 dB olarak ayarlandı. Tüm spektrum için dalga formlarının

korelasyonu % 50 veya üzerinde ise ve bir frekansta TE cevabı ile gürültü düzeyi arasındaki fark  $> 3$  dB(SNR $>3$ ) ise o frekans için cevap pozitif kabul edildi. En az üç frekansta cevap varsa test geçti olarak kabul edildi. DPOAE ölçümleri  $2f_1-f_2$  frekanslarında ölçüldü. Ölçülen  $f_2$  değerleri 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 kHz noktalarında alındı. L1: 65 dB SPL, L2: 55 dB SPL,  $f_2/f_1$  oranı 1,22 olacak şekilde ayarlandı. Rejeksiyon eşiği 6 dB olarak ayarlandı. Bir frekansta ( $2f_1-f_2$ ) - (Gürültü)  $> 3$  dB( SNR $>3$ ) ise DPOAE cevabının o frekansta mevcut olduğu kabul edildi. En az üç frekansta cevap varsa test geçti olarak kabul edildi.

#### 4.Serum Prestin Düzeyi Ölçümü;

Tüm gruplardaki bireylerden biyokimya tüplerine 5 cc venöz kan örneği alınarak 4000 RPM'de(rounds per minute) 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar, ependorf tüplere transfer edilerek çalışma gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Çalışma günü, serum örnekleri oda sıcaklığında çözdürülerek analiz için hazırlandı. Kan örnekleri, odyolojik değerlendirmenin hemen sonrasında alındı.

Serum prestin düzeyi Catalog No: E4170hu Human Prestin ticari ELISA kiti (BT Lab,Bioassay Technology Laboratory), otomatik ELISA okuyucu (Bio-Rad xMark), USA) ve bilgisayar programı (Microplate Manager 6 Intruction Manual) kullanılarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle belirlenmiştir. Kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Duyarlılık(sensitivity): 4.87 pg/mL ve analiz aralığı (assay range): 10 pg/mL -3000 pg/mL'dir. İnter-assay %CV  $<10$ , İnter-assay %CV  $<10$ 'dur. Sonuçlar pg/mL olarak belirlendi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortanca (1-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Prestin değerinin hastalığı öngörmedeki tanısal karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi ile incelendi. Anlamlı sınır değerler Youden indeksi  $[\max(\text{sensitivite} + \text{spesifisite} - 1)]$  kullanılarak belirlendi. Belirlenen sınır değerlerin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya USNİK olan 40, BSNİK olan 40 ve sağlıklı olan 40 hasta olmak üzere toplam 120 kişi dahil edildi. Her üç grubun yaş dağılımları ve cinsiyetleri benzerdi (sırasıyla p=0,066; p=0,191).(Tablo 3)

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Özellikler	USNİK olan hasta grubu (n=40)	BSNİK olan hasta grubu (n=40)	Sağlıklı kontrol grubu (n=40)	P
<b>Yaş/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	50,0 (29,0-59,0)	51,5 (31,2-68,2)	42,5 (29,0-51,0)	0,066*
<b>Yaş Grubu/ n (%)</b>				
<50 yaş	20 (50,0)	20 (50,0)	20 (50,0)	0,991**
≥50 yaş	20 (50,0)	20 (50,0)	20 (50,0)	
<b>Cinsiyet/ n (%)</b>				
Kadın	17 (42,5)	14 (35,0)	22 (55,0)	0,191**
Erkek	23 (57,5)	26 (65,0)	18 (45,0)	

\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Ki-kare testi

USNİK olan 40 hastanın %42,5'inde sağ kulak, %57,5'inde ise sol kulakta işitme kaybı vardı. (Tablo 4)

**Tablo 4.** USNİK olan hastaların kulak yönünün dağılımı

Kulak Yönü	USNİK olan hasta grubu (n=40)
	n (%)
Sağ Kulak	17 (42,5)
Sol Kulak	23 (57,5)

Sağ ve sol kulakta tüm frekanslar ve ortalamalar açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı (p<0,001) ;(Tablo 5)

**Tablo 5.** Grupların odyometri ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>USNİK olan hasta grubu<sup>1</sup>(n=40)</b>	<b>BSNİK olan hasta grubu<sup>2</sup>(n=40)</b>	<b>Sağlıklı kontrol grubu<sup>3</sup>(n=40)</b>	<b>p*</b>	<b>post-hoc**</b>	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>			
<b>Sağ kulak</b>	500 HZ	15,0 (10,0-65,0)	40,0 (30,0-58,7)	10,0 (5,0-10,0)	<0,001	1,2>3 2>1
	1000 HZ	15,0 (10,0-85,0)	55,0 (42,2-80,0)	5,0 (5,0-10,0)	<0,001	1,2>3 2>1
	2000 HZ	15,0 (10,0-80,0)	58,5 (47,5-73,7)	5,0 (5,0-8,0)	<0,001	1,2>3 2>1
	4000 HZ	35,0 (10,0-70,0)	70,0 (60,0-80,0)	8,0 (5,0-10,0)	<0,001	1,2>3 2>1
	Ortalama	20,0 (8,7-75,3)	54,3 (43,9-78,4)	6,3 (5,0-9,5)	<0,001	1,2>3
<b>Sol kulak</b>	500 HZ	22,0 (10,0-60,0)	40,0 (25,0-60,0)	10,0 (5,0-10,0)	<0,001	1,2>3
	1000 HZ	30,0 (15,0-75,0)	45,0 (35,0-68,7)	5,0 (5,0-10,0)	<0,001	1,2>3
	2000 HZ	35,0 (10,0-77,0)	55,0 (41,2-70,0)	5,0 (5,0-8,0)	<0,001	1,2>3
	4000 HZ	50,0 (10,0-88,0)	65,0 (56,2-79,5)	5,0 (5,0-10,0)	<0,001	1,2>3
	Ortalama	40,6 (12,8-78,3)	50,0 (41,0-65,0)	6,2 (5,0-9,0)	<0,001	1,2>3

\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK Grup 2: BSNİK Grup 3: Sağlıklı kontrol

TEOAE testinde sağ kulakta 1,0; 1,5; 2,0; 3,0 ve 4,0 kHz; sol kulakta ise 1,0; 1,5; 2,0; 3,0 ve 4,0 kHz frekanslarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Her iki kulakta da kontrol grubunun TEOAE amplitüdüleri, USNİK ve BSNİK hastalarına göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Ayrıca sağ kulak 1,5; 3,0 kHz ve sol kulak 3,0; 4,0 kHz frekanslarında USNİK grubunun amplitüdüleri, BSNİK grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Kontrol grubunun sağ kulak TEOE amplitüdüleri 1,0; 1,5; 2,0; 4,0 kHz frekanslarında sol kulağa göre yüksektir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Tablo 6)

**Tablo 6.** Grupların TEOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	USNİK olan hasta grubu <sup>1</sup> (n=40)	BSNİK olan hasta grubu <sup>2</sup> (n=40)	Sağlıklı kontrol grubu <sup>3</sup> (n=40)	p*	post-hoc**	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)			
Sağ kulak	1,0 KHZ	-1,8 (-9,1...3,4)	-7,4 (-11,5...-2,2)	<b>3,2</b> (-2,3...7,5)	<0,001	3>1,2
	1,5 KHZ	4,2 (-4,3...8,2)	-5,1 (-7,8...1,2)	<b>7,6</b> (3,9...10,3)	<0,001	3>1,2 1>2
	2,0 KHZ	1,6 (-7,4...10,8)	-5,4 (-8,0...-1,3)	<b>8,1</b> (2,9...11,0)	<0,001	1,3>2
	3,0 KHZ	2,5 (-5,8...6,7)	-4,9 (-9,1...-1,7)	6,6 (4,0...10,7)	<0,001	3>1,2 1>2
	4,0 KHZ	-2,0 (-6,8...4,3)	-5,7 (-7,5...-2,9)	<b>5,7</b> (0,6...9,7)	<0,001	3>1,2
Sol kulak	1,0 KHZ	-4,9 (-10,8... -1,1)	-5,8 (-10,7...-2,0)	1,8 (-3,4...6,1)	<0,001	3>1,2
	1,5 KHZ	-3,7 (-7,4...2,9)	-6,2 (-10,7...1,3)	5,8 (3,2...9,4)	<0,001	3>1,2
	2,0 KHZ	-2,6 (-5,2...4,9)	-3,9 (-6,4...-0,6)	7,4 (3,5...12,1)	<0,001	3>1,2
	3,0 KHZ	-2,1 (-6,3...3,4)	-6,0 (-9,3...-2,5)	7,2 (3,3...10,4)	<0,001	3>1 1>2
	4,0 KHZ	-1,8 (-4,4...2,2)	-5,2 (-8,1...-1,9)	3,3 (0,6...8,9)	<0,001	3>1 1>2

\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK Grup 2: BSNİK Grup 3: Sağlıklı kontrol

DPOAE testinde sağ kulakta 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0 kHz; sol kulakta ise 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0 kHz frekanslarında gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001). Bu farklar, kontrol grubunun DPOAE amplitüdlerinin USNİK ve BSNİK gruplarına göre daha yüksek olmasından kaynaklandı. Ayrıca sağ kulak 3,0 kHz ve sol kulak 4,0 kHz frekanslarında USNİK grubunda, BSNİK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değerler saptandı. Kontrol grubunun sağ kulak DPOAE amplitüdüleri 1.0 ;1,5;2,0;3,0;6 Hz frekanslarında sol kulağa göre yüksektir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

(Tablo 7)

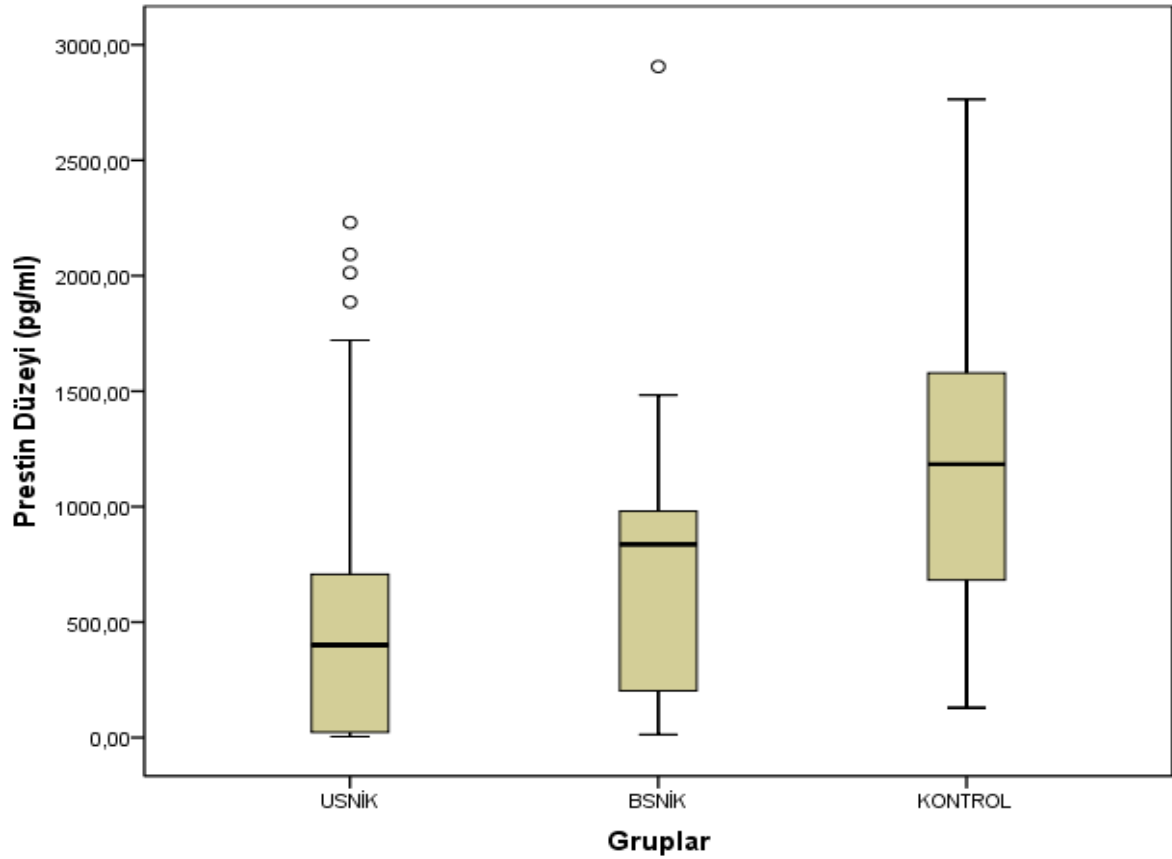
**Tablo 7.** Grupların DPOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

		<b>USNİK olan hasta grubu<sup>1</sup>(n=40)</b>	<b>BSNİK olan hasta grubu<sup>2</sup>(n=40)</b>	<b>Sağlıklı kontrol grubu<sup>3</sup>(n=40)</b>	<b>p*</b>	<b>post-hoc**</b>
		<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>		
<b>Sağ kulak</b>	1,0 KHZ	-5,7 (-30,0...0,2)	-10,6 (-30,0...-1,9)	<b>-1,6</b> (-8,5...7,2)	<0,001	3>1,2
	1,5 KHZ	-5,9 (-30,0...6,5)	-6,3 (-30,0...-2,0)	<b>7,3</b> (0,7...14,1)	<0,001	3>1,2
	2,0 KHZ	0,4 (-17,0...5,2)	-8,5 (-23,6...-2,2)	<b>10,8</b> (5,3...15,8)	<0,001	3>1,2
	3,0 KHZ	-3,7 (-10,1...7,4)	-8,0 (-13,3...-4,5)	<b>11,8</b> (5,6...15,1)	<0,001	3>1,2 1>2
	4,0 KHZ	-4,0 (-16,0...12,3)	-8,8 (-13,8...-4,6)	15,3 (8,1...20,1)	<0,001	3>1,2
	6,0 KHZ	-6,5 (-16,6...1,4)	-7,3 (-12,5...-2,8)	7,2 (-0,02...18,0)	<0,001	3>1,2
	8,0 KHZ	-6,3 (-12,2...-4,3)	-8,0 (-10,9...-3,2)	<b>6,9</b> (-2,8...13,6)	<0,001	3>1,2
	<b>Sol kulak</b>	1,0 KHZ	-10,0 (-14,1... -2,8)	-19,3 (-30,0...-6,1)	-2,4 (-10,0...5,0)	<0,001
1,5 KHZ		-4,9 (-16,2... 4,2)	-10,3 (-30,0...-4,5)	5,2 (-9,0...9,5)	<0,001	3>1,2
2,0 KHZ		-3,8 (-14,2...2,1)	-7,0 (-30,0...-3,3)	7,0 (3,3...13,0)	<0,001	3>1,2
3,0 KHZ		-7,2 (-12,5...-1,6)	-8,5 (-28,2...3,8)	9,1 (4,4...15,0)	<0,001	3>1,2
4,0 KHZ		-3,8 (-9,1...4,0)	-8,1 (-13,2... -4,3)	16,1 (10,4...19,0)	<0,001	3>1,2 1>2
6,0 KHZ		-5,9 (-13,0...-2,4)	-7,5 (-14,0... -3,3)	11,0 (0,67...16,7)	<0,001	3>1,2
8,0 KHZ		-7,7 (-11,4...-3,3)	-6,4 (-10,1...4,2)	6,2 (-1,7...15,3)	<0,001	3>1,2

\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK Grup 2: BSNİK Grup 3: Sağlıklı kontrol

USNİK grubundaki hastaların prestin düzeyi ortancası 400,47; BSNİK grubundaki hastaların ise 836,99 olarak belirlendi. (Şekil 9) Sağlıklı kontrol grubunda ise prestin düzeyi ortancası 1184,23 idi. Gruplar arasında prestin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptandı. Bu fark, sağlıklı bireylerin prestin düzeylerinin hem USNİK hem de BSNİK hasta gruplarına kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. USNİK ve BSNİK hastalarının prestin düzeyi karşılaştırıldığında BSNİK hastalarının prestin düzeyinin USNİK hastalarından anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (p=0,012). (Tablo 8)



Şekil 9. Grupların prestin düzeyi

Tablo 8. Grupların prestin düzeyinin karşılaştırılması

Gruplar	Prestin düzeyi (pg/ml)	
	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
USNİK olan hasta grubu <sup>1</sup> (n=40)	555,76±665,04	400,47 (22,87-791,71)
BSNİK olan hasta grubu <sup>2</sup> (n=40)	728,66±553,99	836,99 (175,85-982,23)
Sağlıklı kontrol grubu <sup>3</sup> (n=40)	1220,98±716,06	1184,23 (626,67-1587,25)
<b>p<sup>1</sup></b>		<b>&lt;0,001</b>
<b>p<sup>2</sup></b>		<b>0,012</b>

**p<sup>1</sup>**: Üç grubun karşılaştırılması; Kruskal-Wallis H testi

**p<sup>2</sup>**: USNİK-BSNİK grubun karşılaştırılması; Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK Grup 2: BSNİK Grup 3: Sağlıklı kontrol

USNİK olan hastalarda sağ kulak 500 Hz ve 1000 Hz frekanslardaki işitme eşik değeri ile prestin düzeyi arasında negatif yönlü ilişki vardı (sırasıyla p=0,016; p=0,009). USNİK olan hastaların sol kulak 2000 Hz frekanstaki ölçüm değeri ile prestin arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki vardı (p=0,045).

(Tablo 9)

**Tablo 9.** Grupların odyometri ölçüm sonuçları ile prestin düzeyinin ilişkisi

		Prestin Düzeyi (pg/ml)					
		USNİK olan hasta grubu (n=40)		BSNİK olan hasta grubu (n=40)		Sağlıklı kontrol grubu (n=40)	
		r	p	r	p	r	p
Sağ kulak	500 HZ	-0,384	<b>0,016</b>	0,006	0,972	-0,010	0,953
	1000 HZ	-0,410	<b>0,009</b>	-0,184	0,256	0,208	0,198
	2000 HZ	-0,297	0,066	-0,105	0,519	0,003	0,984
	4000 HZ	-0,268	0,098	0,122	0,453	0,042	0,796
	Ortalama	-0,295	0,065	-0,066	0,685	0,061	0,706
Sol kulak	500 HZ	0,213	0,193	0,006	0,971	0,135	0,407
	1000 HZ	0,250	0,125	-0,102	0,532	0,201	0,213
	2000 HZ	0,322	<b>0,045</b>	0,032	0,846	-0,082	0,613
	4000 HZ	0,206	0,207	0,274	0,087	0,150	0,357
	Ortalama	0,207	0,201	0,039	0,813	0,138	0,397

r:Spearman korelasyon katsayısı

Grupların TEOAE ölçüm sonucunda USNİK olan hastalarda sağ kulak 1,0 kHz'de ve 1,5 KHZ'de geçen hastaların prestin düzeyi ortancası kalanlardan anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,004$ ;  $p=0,004$ ). USNİK olan hastaların sağ kulak TEOAE test sonucuna göre geçen hastaların prestin düzeyi ortancası 461,6, kalan hastaların prestin düzeyi ortancası 41,6 olarak belirlendi. Sağ kulak TEOAE test sonucunda geçen hastaların prestin düzeyi ortancası kalan hastalardan anlamlı yüksekti ( $p=0,034$ ). BSNİK olan hastalarda ve kontrol grubunda hem sağ hem sol kulaktaki her bir frekanstan geçen ve kalan hastaların prestin düzeyleri benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Grupların TEOAE ölçüm sonuçları ile prestin düzeyinin karşılaştırılması

		Prestin Düzeyi (pg/ml)								
		USNİK olan hasta grubu (n=40)			BSNİK olan hasta grubu (n=40)			Sağlıklı kontrol grubu (n=40)		
		Geçti	Kaldı	p*	Geçti	Kaldı	p*	Geçti	Kaldı	p*
		Ortnca (1-3. Çeyrek lik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Sağ kulak	1,0 KHZ	989,2 (175,7- 1793,7)	219,5 (12,9- 443,8)	<b>0,004</b>	475,6 (116,2)	838,8 (228,7- 987,3)	0,467	1222,4 (850,3- 1562,0)	1076,5 (567,4- 1636,0)	0,758
	1,5 KHZ	425,9 (125,5- 1228,8)	21,2 (7,9- 400,4)	<b>0,004</b>	752,2 (27,4- 1319,3)	837,5 (350,7- 973,9)	0,889	1222,4 (626,6- 1644,6)	999,4 (480,7- 1450,2)	0,528
	2,0 KHZ	497,3 (25,2- 1207,8)	139,8 (19,1- 456,5)	0,100	793,6 (363,8- 1061,2)	838,8 (138,8- 987,3)	0,999	1184,2 (737,5- 1570,0)	1274,0 (383,5- 1792,7)	0,939
	3,0 KHZ	461,6 (175,1- 911,5)	41,6 (12,6- 627,3)	0,106	752,2	937,5 (149,4- 984,1)	0,850	1184,2 (814,0- 1586,3)	963,1 (343,7- 1650,3)	0,592
	4,0 KHZ	225,8 (22,8- 1186,7)	400,4 (23,2- 681,4)	0,956	520,2	837,5 (149,4- 984,1)	0,650	1165,7 (521,8- 1571,0)	1455,0 (774,8- 1650,3)	0,266
	Sonuç	<b>461,6</b> (25,2- 1207,8)	<b>41,6</b> (10,8- 456,5)	<b>0,034</b>	434,2 (116,2)	838,8 (228,7- 987,3)	0,400	1184,2 (7,7,5- 1570,0)	1090,5 (367,3)	0,974
Sol kulak	1,0 KHZ	53,8 (20,6- 485,8)	418,3 (22,8- 795,5)	0,449	922,9 (296,6- 1241,5)	835,6 (175,8- 975,2)	0,445	1176,5 (836,3- 1660,8)	1419,9 (480,1- 1578,6)	0,936
	1,5 KHZ	386,4 (12,1- 1031,3)	400,4 (22,8- 622,2)	0,679	698,6 (93,4- 1102,3)	836,9 (228,7- 978,4)	0,999	1254,3 (696,1- 1723,2)	1176,5 (506,2- 1393,2)	0,293
	2,0 KHZ	220,1 (16,1- 456,5)	413,2 (22,8- 893,3)	0,209	896,2 (520,2- 1027,4)	835,0 (111,1- 973,9)	0,192	1222,4 (737,5- 1570,0)	1034,4 (471,5- 1861,2)	0,839
	3,0 KHZ	418,3 (11,7- 1270,8)	386,4 (22,8- 706,9)	0,765	1083,5 (520,2)	836,3 (132,8- 973,9)	0,251	1303,1 (824,8- 1587,2)	699,3 (201,0- 1604,4)	0,134
	4,0 KHZ	418,3 (118,7- 727,9)	305,5 (21,6- 752,2)	0,584	1319,3	836,3 (149,4- 976,5)	0,200	1303,1 (879,9- 1570,0)	763,0 (343,7- 1792,7)	0,163
	Sonuç	402,3 (16,1- 746,1)	392,8 (22,8- 792,6)	0,548	1008,3 (520,2- 1008,3)	836,3 (132,8- 973,9)	0,296	1222,4 (824,8- 1587,2)	436,7- (188,6- 1486,8)	0,148

\*Mann-Whitney U testi

DPOAE testinde USNİK olan hastaların sağ kulak 1,0 kHz, 2,0 kHz ve 8,0 kHz frekansta geçen hastaların ortanca prestin değeri kalan hastalardan anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,003$ ;  $p=0,034$ ;  $p=0,049$ ). BSNİK hastaların sağ kulak 8,0 kHz frekansta prestin düzeyi kalan hastalarda geçen hastalardan anlamlı yüksekti ( $p=0,048$ ). Kontrol grubunda ise sol kulak 4,0 kHz de geçen hastaların prestin düzeyi kalan hastalardan anlamlı yüksekti ( $p=0,041$ )

(Tablo 11).

**Tablo 11.** Grupların DPOAE ölçüm sonuçları ile prestin düzeyinin karşılaştırılması

		Prestin Düzeyi (pg/ml)								
		USNİK olan hasta grubu (n=40)			BSNİK olan hasta grubu (n=40)			Sağlıklı kontrol grubu (n=40)		
		Geçti	Kaldı	p*	Geçti	Kaldı	p*	Geçti	Kaldı	p*
		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Sağ kulak	1,0 KHZ	1866,6 (896,8- 2072,8)	305,5 (21,6- 526,9)	<b>0,003</b>	717,7 (116,2)	836,9 (228,7- 978,4)	0,785	1406,3 (867,5- 1945,6)	1065,7 (551,1- 1484,6)	0,220
	1,5 KHZ	497,2 (24,6- 1455,0)	385,8 (12,6- 453,6)	0,062	446,3 (69,4- 1351,8)	837,5 (255,1- 976,5)	0,905	1177,86 (792,9- 1660,8)	1190,6 (538,7- 1568,4)	0,820
	2,0 KHZ	497,3 (225,8- 1088,0)	41,6 (12,9- 533,0)	<b>0,034</b>	882,8 (446,3)	836,9 (141,1- 978,4)	0,656	1190,6 (792,9- 1595,8)	976,5 (378,1- 1677,4)	0,721
	3,0 KHZ	536,8 (22,8- 1276,6)	225,8 (12,9- 497,3)	0,120	446,3	837,5 (149,4- 984,1)	0,600	1184,2 (814,0- 1612,1)	914,0 (308,3- 1609,2)	0,517
	4,0 KHZ	425,9 (22,8- 1366,4)	385,1 (12,9- 534,2)	0,125	446,3	837,5 (149,4- 984,1)	0,600	1184,2 (626,6- 1587,2)	1258,7 (519,6- 1745,6)	0,879
	6,0 KHZ	279,8 (22,8- 1180,4)	393,4 (22,2- 736,5)	0,855	236,9 (27,4- 675,7)	848,4 (321,4- 993,7)	0,060	1352,0 (892,3- 1595,8)	821,0 (378,1- 1687,6)	0,168
	8,0 KHZ	994,3 (407,6- 1793,7)	305,5 (22,4- 515,8)	<b>0,049</b>	27,4 (27,4)	840,1 (387,7- 990,5)	<b>0,048</b>	1352,0 (864,3- 1551,2)	842,6 (389,0- 1813,7)	0,406
	Sonuç	425,9 (22,8- 1131,07)	385,8 (12,9- 515,8)	0,312	882,8 (446,3)	836,9 (141,1- 978,4)	0,656	1177,8 (682,1- 1578,6)	1541,0 (367,3)	0,734
	Sol kulak	1,0 KHZ	37,5 (21,2)	409,3 (22,8- 792,6)	0,369	717,7 (116,7)	836,9 (228,7- 978,4)	0,785	1303,1 (963,4- 2202,4)	1065,7 (567,4- 1522,2)
1,5 KHZ		386,4 (20,6- 681,4)	400,4 (22,8- 795,5)	0,690	717,7 (116,2)	836,9 (228,7- 978,4)	0,785	1254,3 (821,0- 1813,7)	1154,9 (538,7- 1457,5)	0,265
2,0 KHZ		53,8 (12,1- 921,0)	418,3 (22,8- 791,7)	0,406	856,7	836,3 (149,4- 984,1)	0,850	1177,2 (626,6- 1738,2)	1406,6 (484,5- 1518,1)	0,855
3,0 KHZ		402,3 (59,5- 533,0)	392,8 (22,8- 794,5)	0,678	-	836,9 (175,8- 982,2)	-	1177,2 (569,9- 1546,1)	1616,8 (761,1- 2193,8)	0,240
4,0 KHZ		418,3 (21,2- 1720,7)	225,8 (22,8- 579,5)	0,437	-	836,9 (175,8- 982,2)	-	1222,4 (814,0- 1612,1)	275,5 (183,8)	<b>0,041</b>
6,0 KHZ		418,3 (16,4- 1152,3)	386,4 (22,8- 791,7)	0,812	106,0	837,5 (255,1- 984,1)	0,400	1222,4 (803,8- 1522,2)	934,4 (296,6- 2209,4)	0,760
8,0 KHZ		1270,8 (11,7)	386,4 (22,8- 596,7)	0,492	-	836,9 (175,8- 982,2)	-	1372,6 (1004,8- 1587,2)	831,8 (372,7- 1715,3)	0,101
Sonuç		418,3 (21,2- 1270,8)	385,1 (22,8- 706,9)	0,858	-	836,9 (175,8- 982,2)	-	1184,2 (737,5- 1612,1)	893,6 (367,3)	0,577

\*Mann-Whitney U testi

Yaş'a göre ayrılan hasta gruplarının cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,106$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Yaş'a göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetinin karşılaştırılması

Özellikler	USNİK olan hasta grubu (n=40)		BSNİK olan hasta grubu (n=40)		Sağlıklı kontrol grubu (n=40)		p*
	<50 yaş (grup1)	≥50 yaş (grup2)	<50 yaş (grup3)	≥50 yaş (grup4)	<50 yaş (grup5)	≥50 yaş (grup6)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın	5 (25,0)	12 (60,0)	6 (30,0)	8 (40,0)	10 (50,0)	12 (60,0)	0,106
Erkek	15 (75,0)	8 (40,0)	14 (70,0)	12 (60,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	

\*Ki-kare testi

Grup 1: USNİK<50 yaş Grup 2: USNİK≥50 yaş Grup 3: BSNİK<50 yaş Grup 4: BSNİK≥50 yaş

Grup 5: Sağlıklı kontrol<50 yaş Grup 6: Sağlıklı kontrol≥50 yaş

Yaş'a göre ayrılan gruplarda hem sağ hem sol kulakta tüm frekanslar ve ortalama işitme eşikleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Tüm frekanslarda <50 ve ≥50 yaş kontrol gruplarının eşik değerleri, USNİK ve BSNİK gruplarına göre anlamlı düzeyde düşüktü. Ayrıca BSNİK grubu, USNİK grubuna göre daha yüksek (daha kötü) işitme eşikleri gösterdi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 13)

**Tablo 13.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının odyometri ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	USNİK olan hasta grubu <sup>1</sup> (n=40)		BSNİK olan hasta grubu <sup>2</sup> (n=40)		Sağlıklı kontrol grubu <sup>3</sup> (n=40)		p*	post-hoc**	
	<50 yaş <sup>1</sup>	≥50 yaş <sup>2</sup>	<50 yaş <sup>3</sup>	≥50 yaş <sup>4</sup>	<50 yaş <sup>5</sup>	≥50 yaş <sup>6</sup>			
Sağ kulak	500 HZ	15,0 (10,0-75,0)	15,0 (11,2-57,5)	57,5 (25,0-98,7)	35,0 (30,0-45,0)	10,0 (5,0-10,0)	10,0 (8,5-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4 2<3
	1000 HZ	15,0 (10,0-85,0)	15,0 (15,083,7)	80,0 (55,0-108,7)	45,0 (40,0-50,0)	5,0 (5,0-8,0)	9,0 (5,0-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4 4<3 1,2<3
	2000 HZ	45,0 (5,0-80,0)	15,0 (10,0-73,7)	72,5 (55,5-115,0)	55,0 (45,0-60,0)	5,0 (5,0-5,0)	8,0 (5,0-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4 1,2<3 2<3,4
	4000 HZ	65,0 (10,0-85,0)	32,5 (11,2-70,0)	80,0 (56,2-120,0)	65,0 (60,0-70,0)	5,0 (5,0-9,5)	10,0 (5,0-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4 1,2<3 2<3,4
	Ortalama	27,5 (7,5-76,2)	20,0 (12,6-75,3)	76,8 (45,7-110,0)	50,0 (43,9-56,2)	6,2 (5,0-8,6)	9,2 (5,8-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4
	Sol kulak	500 HZ	15,0 (10,0-85,0)	25,0 (11,2-45,0)	60,0 (30,0-85,0)	30,0 (25,0-40,0)	10,0 (5,0-10,0)	10,0 (5,7-10,0)	<0,001
1000 HZ		20,0 (10,0-95,0)	32,5 (20,0-70,0)	67,5 (40,0-92,5)	40,0 (31,2-45,0)	5,0 (5,0-7,2)	8,0 (5,0-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4 4<3
2000 HZ		35,0 (6,0-100,0)	37,5 (25,0-68,7)	70,0 (40,0-105,0)	52,5 (45,0-60,0)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4 1,2<3
4000 HZ		25,0 (10,0-100,0)	50,0 (10,0-87,0)	65,0 (52,5-120,0)	60,0 (56,2-70,0)	5,0 (5,0-8,0)	8,0 (5,0-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4 1<3
Ortalama		30,0 (8,7-99,0)	42,5 (16,2-75,0)	64,3 (38,2-97,5)	46,2 (42,5-51,1)	6,2 (5,0-7,3)	7,5 (5,3-10,0)	<0,001	5,6<1,2,3,4

\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK<50 yaş Grup 2: USNİK≥50yaş Grup 3: BSNİK<50 yaş Grup 4: BSNİK≥50yaş  
Grup 5: Sağlıklı kontrol<50 yaş Grup 6: Sağlıklı kontrol≥50yaş

TEOAE testinde hem sağ hem sol kulakta tüm frekanslarda anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Kontrol gruplarının tüm frekanslardaki TEOAE yanıtları, USNİK ve BSNİK gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Özellikle 1,5–4,0 kHz aralığında BSNİK grubu en düşük yanıtları verdi. Ancak USNİK le kıyaslayınca bu düşük yanıt bazı frekanslarda anlamlı bazı frekanslarda anlamlı değildi. Sağlıklı genç grubun her iki kulakta 2,0;3,0;4,0 Hz frekanslarında TEOAE amplitüdüleri sağlıklı yaşlılara göre daha yüksek tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 14).

**Tablo 14.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının TEOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	USNİK olan hasta grubu <sup>1</sup> (n=40)		BSNİK olan hasta grubu <sup>2</sup> (n=40)		Sağlıklı kontrol grubu <sup>3</sup> (n=40)		p*	post-hoc**	
	<50 yaş <sup>1</sup>	≥50 yaş <sup>2</sup>	<50 yaş <sup>3</sup>	≥50 yaş <sup>4</sup>	<50 yaş <sup>5</sup>	≥50 yaş <sup>6</sup>			
Sağ kulak	1,0 KHZ	-0,5 (-4,4...4,6)	-7,4 (-32,2...2,2)	-6,8 (-10,0...-4,0)	-8,6 (-11,9...-1,3)	3,2 (-1,1...7,5)	3,0 (-2,7...7,7)	<0,001	2<1,5,6
	1,5 KHZ	4,7 (-4,8...8,6)	4,2 (-4,2...5,6)	-6,0 (-10,0...0,5)	-0,4 (-5,6...1,4)	7,4 (4,2...11,5)	8,3 (3,9...10,3)	<0,001	3,4<2,5,6
	2,0 KHZ	-1,0 (-8,0...9,3)	4,7 (4,5...49,0)	-6,7 (-7,6...-2,6)	-3,4 (-9,0...-0,4)	<u>9,8</u> (5,1...11,5)	<u>5,9</u> (2,3...10,1)	<0,001	1<2 3,4<2,5,6
	3,0 KHZ	0,8 (-6,0...10,8)	2,9 (-4,7...6,2)	-5,2 (-9,4...-1,7)	-4,1 (-8,3...-2,0)	<u>8,7</u> (5,0...11,4)	<u>4,7</u> (2,6...8,6)	<0,001	3,4<2,5,6
	4,0 KHZ	-2,0 (-9,0...6,9)	-2,5 (-6,0...4,0)	-4,7 (-6,6...-1,7)	-6,3 (-8,0...-3,7)	<u>8,2</u> (0,6...11,3)	<u>3,3</u> (0,6...7,3)	<0,001	1,2<5 3,4<5,6
Sol kulak	1,0 KHZ	-4,0 (-15,0...0,4)	-4,9 (-9,8...-1,1)	-7,7 (-12,4...-3,8)	-4,1 (-7,8...-1,4)	2,9 (2,5...6,0)	1,1 (-6,5...7,4)	<0,001	3<5,6
	1,5 KHZ	-3,4 (-7,9...5,8)	-3,6 (-5,6...2,8)	-7,3 (-13,1...-1,6)	-5,3 (-8,5...-2,5)	5,1 (1,6...8,4)	6,4 (4,2...10,8)	<0,001	1,2,3,4<5,6
	2,0 KHZ	-0,7 (-5,5...4,9)	-2,7 (-3,6...10,4)	-3,8 (-6,1...-1,3)	-4,0 (-7,9...3,4)	<u>10,9</u> (3,9...14,0)	<u>6,3</u> (3,3...10,4)	<0,001	1,2,3,4<5,6
	3,0 KHZ	0,7 (-3,1...5,4)	-4,0 (-6,8...2,7)	-5,1 (-8,9...-0,3)	-6,0 (-9,9...-3,1)	<u>8,7</u> (5,6...12,7)	<u>4,5</u> (0,8...7,8)	<0,001	2,3,4<5,6
	4,0 KHZ	-2,9 (-7,6...2,2)	-1,5 (-3,8...1,8)	-5,5 (-8,0...-1,9)	-5,2 (-9,5...-2,4)	<u>8,6</u> (2,3...12,2)	<u>2,2</u> (-0,7...3,3)	<0,001	1,2<5 3,4<5,6

\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK<50 yaş Grup 2: USNİK≥50yaş Grup 3: BSNİK<50 yaş Grup 4: BSNİK≥50yaş  
Grup 5: Sağlıklı kontrol<50 yaş Grup 6: Sağlıklı kontrol≥50yaş

DPOAE testinde tüm frekanslarda gruplar arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Kontrol gruplarının (hem <50 yaş hem ≥50 yaş) DPOAE amplitüdüleri, tüm hasta gruplarına göre

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Özellikle 2,0–8,0 kHz aralığında hem sağ hem sol kulakta USNİK ve BSNİK grupları kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak düşük DPOAE yanıtları gösterdi. Sağlıklı genç grubun her iki kulakta 3,0;4,0;6,0;8,0 Hz frekanslarında DPOAE amplitüdüleri sağlıklı yaşlılara göre daha yüksek tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 15).

**Tablo 15.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının DPOAE ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	USNİK olan hasta grubu <sup>1</sup> (n=40)		BSNİK olan hasta grubu <sup>2</sup> (n=40)		Sağlıklı kontrol grubu <sup>3</sup> (n=40)		p*	post-hoc**	
	<50 yaş <sup>1</sup>	≥50 yaş <sup>2</sup>	<50 yaş <sup>3</sup>	≥50 yaş <sup>4</sup>	<50 yaş <sup>5</sup>	≥50 yaş <sup>6</sup>			
Sağ kulak	1,0 KHZ	-3,8 (-11,6...-0,7)	-6,8 (-30,0...0,2)	-8,7 (-26,2...-0,6)	-11,6 (-30,0...-3,4)	0,2 (-8,4...6,1)	-1,8 (-8,9...8,2)	0,002	4<5,6
	1,5 KHZ	-4,3 (-12,5...8,5)	-7,8 (-30,0...6,3)	-5,4 (-16,7...-0,9)	-7,7 (-30,0...-3,2)	6,7 (1,0...14,5)	7,8 (1,0...13,9)	<0,001	2,3,4<5,6
	2,0 KHZ	0,4 (-11,4...12,6)	-3,0 (-30,0...5,2)	-13,1 (-23,5...-2,8)	-5,3 (-26,6...-1,5)	10,8 (5,8...21,6)	10,6 (4,1...14,0)	<0,001	1,2,3,4<5,6
	3,0 KHZ	-3,0 (-7,8...14,1)	-4,5 (-12,8...2,9)	-8,4 (-15,8...-4,1)	-7,6 (-11,0...-5,2)	<u>14,3</u> (8,5...18,5)	<u>9,3</u> (5,6...13,5)	<0,001	1<5 2,3,4<5,6
	4,0 KHZ	-4,0 (-7,2...12,9)	-5,6 (-18,9...9,1)	-9,4 (-12,5...-6,3)	-8,5 (-15,2...-3,7)	<u>17,5</u> (11,7...24,2)	<u>14,1</u> (5,3...17,0)	<0,001	1<5 2,3,4<5,6
	6,0 KHZ	-2,9 (-10,2...10,6)	-14,4 (-17,0...-4,1)	-8,6 (-13,1...-3,9)	-6,1 (-10,4...-2,5)	<u>14,2</u> (5,7...19,6)	<u>2,1</u> (-4,0...15,0)	<0,001	1<5 2,3,4<5,6
	8,0 KHZ	-6,6 (-15,8...7,1)	-6,1 (-11,4...-4,4)	-6,5 (-10,9...-1,0)	-8,5 (-12,3...-3,8)	<u>10,7</u> (5,8...16,7)	<u>-1,2</u> (-5,9...8,9)	<0,001	1<5 2,3,4<5,6
	Sol kulak	1,0 KHZ	-10,0 (-13,9...-5,9)	-9,1 (-26,0...-2,0)	-23,5 (-30,0...-5,4)	-17,9 (-30,0...-7,1)	-0,05 (-10,0...6,2)	-6,5 (-12,6...3,1)	<0,001
1,5 KHZ		-0,1 (-9,9...7,4)	-10,9 (-21,2...2,5)	-11,3 (-30,0...-4,4)	-9,8 (-16,3...-4,6)	6,2 (10,0...12,9)	4,4 (1,4...7,8)	<0,001	3<1 2,3,4<5,6
2,0 KHZ		-2,4 (-16,1...4,6)	-6,1 (-9,1...-0,8)	-13,3 (-30,0...-5,6)	-4,0 (-9,2...-1,8)	6,4 (0,5...13,6)	7,0 (4,2...11,8)	<0,001	1,2,3,4<5,6 3<1,2
3,0 KHZ		-6,4 (-15,5...0,8)	-7,2 (-12,5...-2,7)	-9,7 (-30,0...-4,9)	-8,4 (-13,5...-2,7)	<u>9,4</u> (5,0...16,6)	<u>8,6</u> (3,4...14,1)	<0,001	1,2,3,4<5,6
4,0 KHZ		-5,0 (-10,2...4,0)	-3,8 (-6,2...3,2)	-7,0 (-17,3...-2,0)	-8,6 (-13,5...-6,4)	<u>18,0</u> (11,0...22,2)	<u>15,8</u> (7,6...17,8)	<0,001	1,2,3,4<5,6
6,0 KHZ		-9,0 (-13,0...-2,4)	-4,1 (-16,3...-1,9)	-5,5 (-12,4...-2,8)	-8,6 (-18,2...-4,9)	<u>13,1</u> (0,4...17,3)	<u>6,2</u> (0,6...16,3)	<0,001	1,2,3,4<5,6
8,0 KHZ		-8,7 (-11,4...-2,3)	-7,4 (-12,5...-4,2)	-7,6 (-13,9...-3,5)	-6,3 (-9,5...-4,5)	<u>9,4</u> (0,4...17,7)	<u>1,1</u> (-5,9...11,4)	<0,001	1,2,3,4<5,6

\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK<50 yaş Grup 2: USNİK≥50yaş Grup 3: BSNİK<50 yaş Grup 4: BSNİK≥50yaş  
Grup 5: Sağlıklı kontrol<50 yaş Grup 6: Sağlıklı kontrol≥50yaş

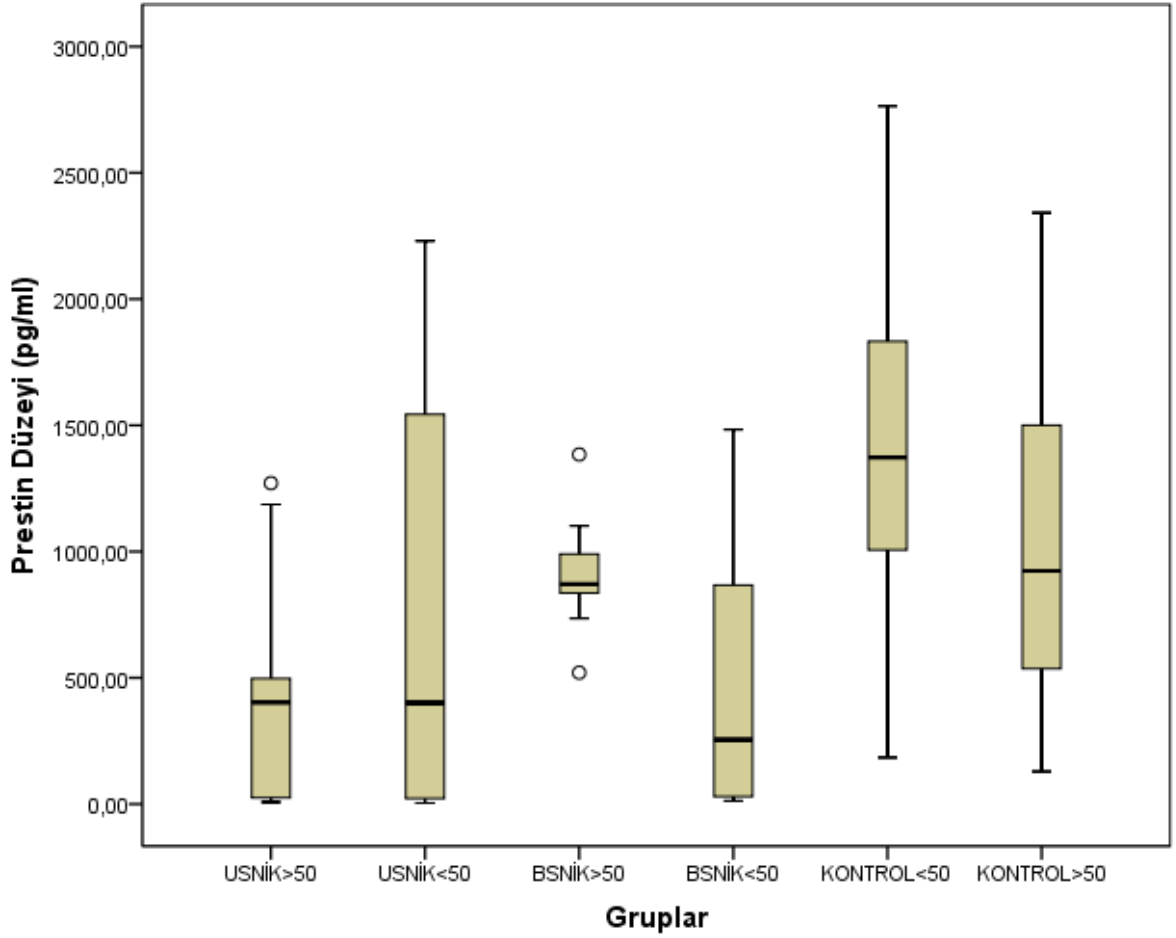
Prestin düzeylerinin karşılaştırıldığı analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post-hoc analizine göre, USNİK grubundaki <50 yaş bireyler ile BSNİK grubundaki <50 yaş bireylerin prestin düzeyleri, <50 yaş kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu, USNİK grubundaki  $\geq 50$  yaş bireylerin prestin düzeyleri, hem <50 yaş kontrol grubu hem de  $\geq 50$  yaş kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca  $\geq 50$  yaş BSNİK grubundaki hastalarda prestin düzeyleri, <50 yaş BSNİK hastalarına göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 16) (Şekil 10)

**Tablo 16.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının prestin düzeyinin karşılaştırılması

Gruplar	Prestin düzeyi (pg/ml)		
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
USNİK	<50 yaş <sup>1</sup>	729,21 $\pm$ 855,16	400,0 (21,2-1720,7)
	$\geq 50$ yaş <sup>2</sup>	390,97 $\pm$ 364,79	402,3 (25,2-497,3)
BSNİK	<50 yaş <sup>3</sup>	590,54 $\pm$ 722,25	350,7 (28,6-891,4)
	$\geq 50$ yaş <sup>4</sup>	866,79 $\pm$ 261,04	863,7 (825,4-993,7)
Kontrol	<50 yaş <sup>5</sup>	1432,90 $\pm$ 760,38	1372,6 (921,3-1917,9)
	$\geq 50$ yaş <sup>6</sup>	1009,06 $\pm$ 616,22	923,6 (521,2-1520,9)
<b>p*</b>		<b>&lt;0,001</b>	
		1,3<5	
<b>post-hoc**</b>		2<5,6	

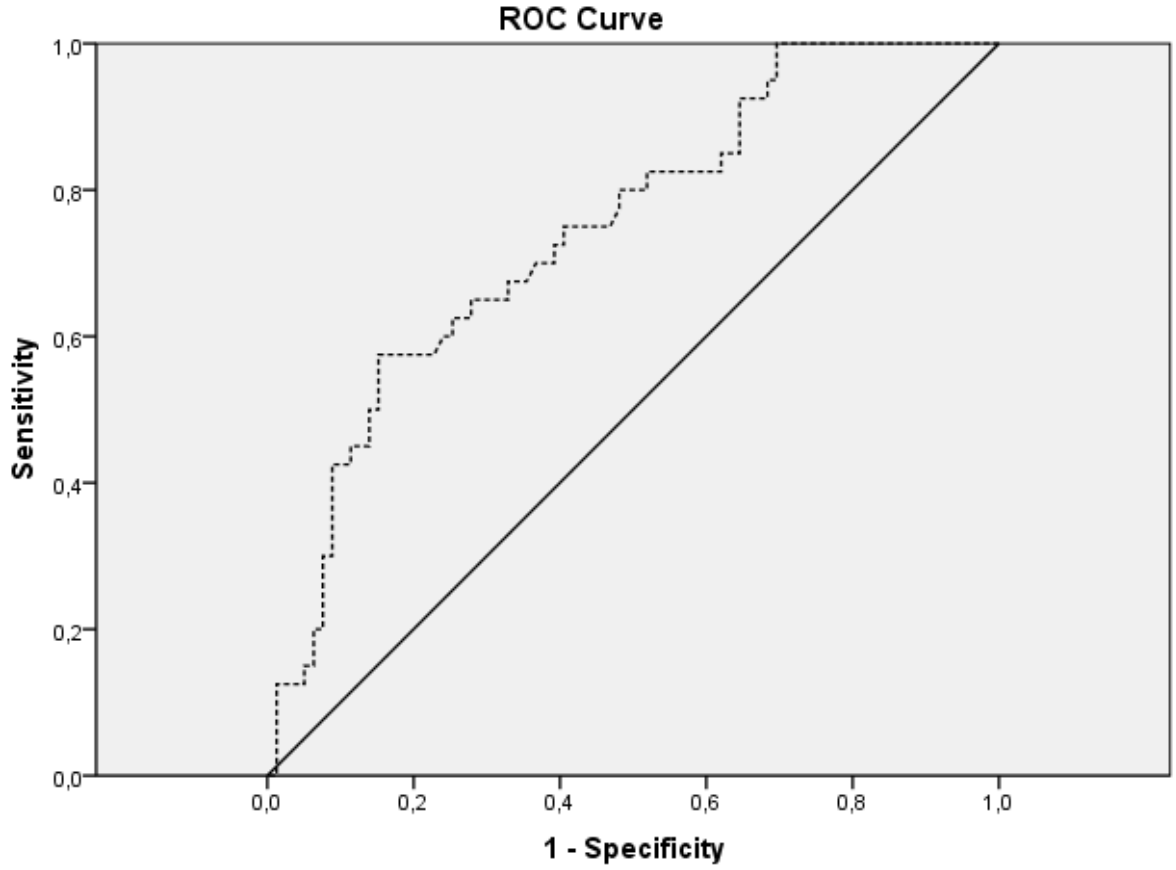
\*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Grup 1: USNİK<50 yaş Grup 2: USNİK $\geq 50$ yaş Grup 3: BSNİK<50 yaş Grup 4: BSNİK $\geq 50$ yaş  
Grup 5: Sağlıklı kontrol<50 yaş Grup 6: Sağlıklı kontrol $\geq 50$ yaş



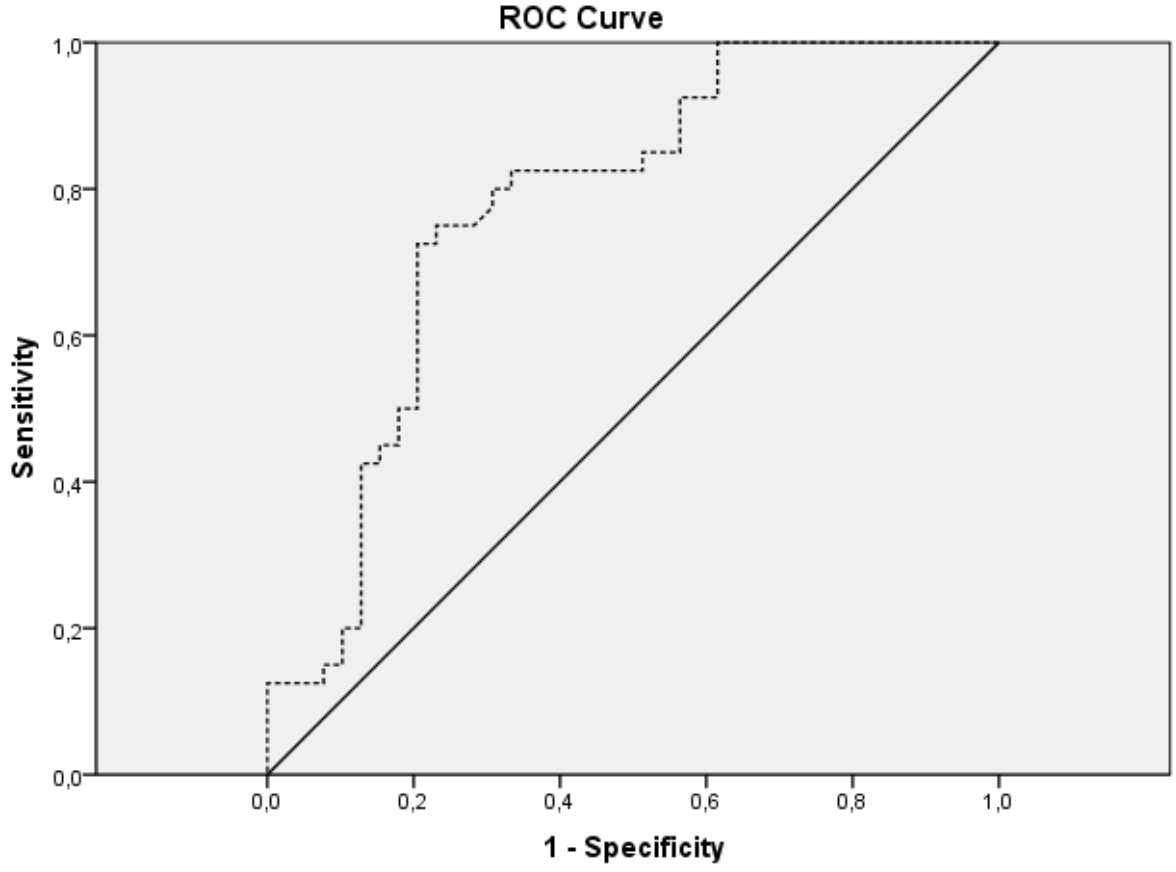
**Şekil 10.** Yaşa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının prestin düzeyi

Prestin düzeyi için yapılan ROC analizine göre, tüm hasta grubunda AUC değeri %95 güven aralığında 0,745 (0,654–0,837) olarak bulundu ve p değeri <0,001'dir (Şekil 11). Bu grup için belirlenen cut-off değeri 1128,155'tir. Bu eşik değerine göre sensitivite %57,5, spesifite %84,8, pozitif prediktif değer (PPV) %65,7 ve negatif prediktif değer (NPV) %79,8 olarak hesaplandı. USNİK grubunda AUC değeri %95 güven aralığında 0,775 (0,669–0,881) olup p değeri <0,001'dir (Şekil 12). Cut-off değeri 792,35 olarak belirlendi; bu değere göre sensitivite %75,0, spesifite %76,9, PPV %76,9 ve NPV %75,0 olarak bulundu. BSNİK grubunda ise AUC değeri %95 güven aralığında 0,716 (0,602–0,830) olarak saptandı ve p değeri 0,001'dir (Şekil 13). Cut-off değeri yine 1128,155 olarak belirlendi; bu değere göre sensitivite %57,5, spesifite %90,0, PPV %85,2 ve NPV %67,9'dur (Tablo 17).



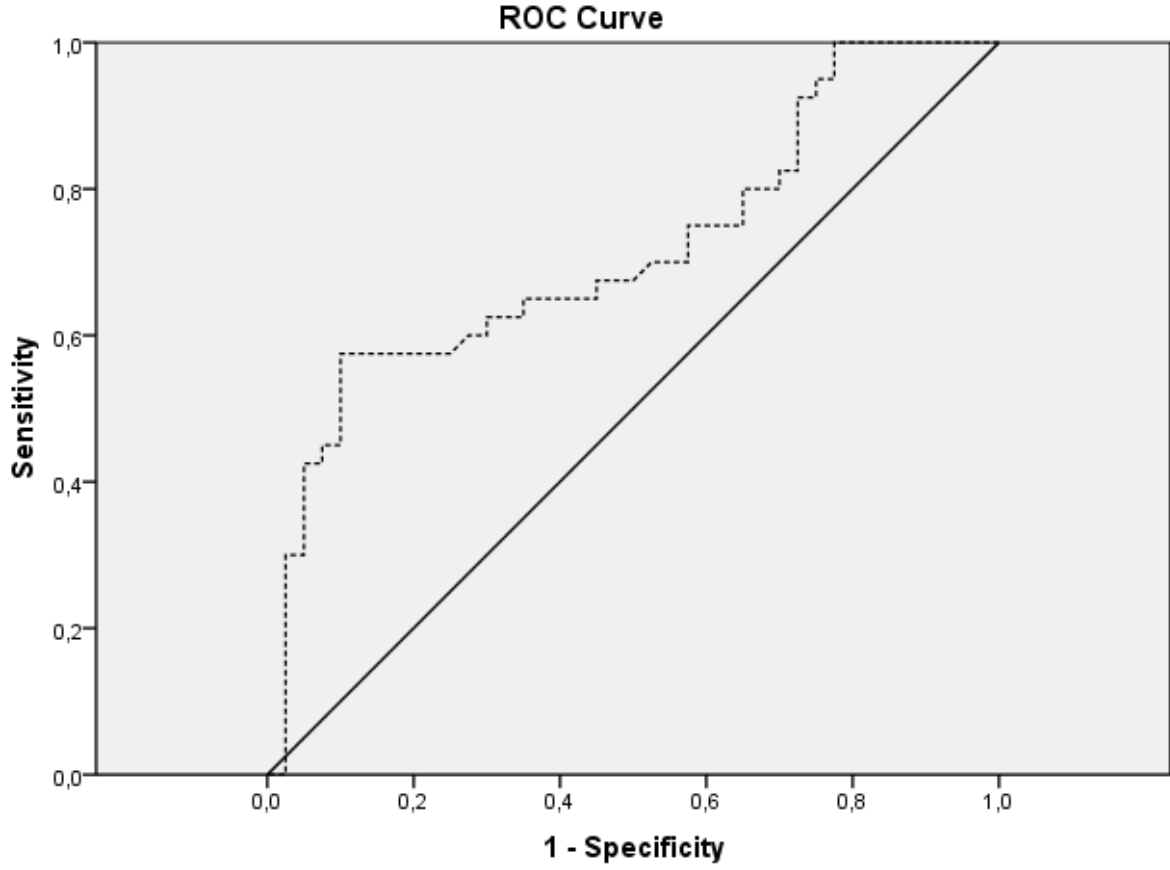
Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 11.** Tüm hasta grubu için Prestin düzeyinin ROC eğrisi (Azalan değerler hasta grubu için tanısal)



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 12.** USNİK grubu için Prestin düzeyinin ROC eğrisi (Azalan değerler USNİK grubu için tanısal)



**Şekil 13.** BSNİK grubu için Prestin düzeyinin ROC eğrisi (Azalan değerler BSNİK grubu için tanısal)

**Tablo 17.** Prestin düzeyi için ROC analiz sonuçları

Parametreler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Tüm Hasta Grubu	0,745 (0,654-0,837)	<0,001	1128,155	57,5	84,8	65,7	79,8
USNİK	0,775 (0,669-0,881)	<0,001	792,35	75,0	76,9	76,9	75,0
BSNİK	0,716 (0,602-0,830)	0,001	1128,155	57,5	90,0	85,2	67,9

AUC: Area under the curve; PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer

## 5.TARTIŞMA

Prestin, koklear dış tüylü hücrelerin (DTH) elektromotilitesinden sorumlu kritik bir membran motor proteindir ve yalnızca DTH'lerde eksprese edilir. Hücreler hasar gördüğünde prestin plazmaya salınır; bu nedenle serum prestin düzeyi, DTH bütünlüğünün dolaylı bir biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (2). Son 10 yılda yapılan çalışmalar, prestin düzeylerindeki değişimlerin sensörinöral işitme kaybını (SNİK) yansıtabileceğini göstermektedir. Parham ve arkadaşlarının 2015 yılında ortaya attığı hipoteze göre, iç kulağa özgü bu proteinlerin kan düzeylerinin izlenmesiyle, DTH hasarı henüz odyometrik olarak saptanabilir düzeye ulaşmadan önce tespit edilebilir.(4) Bu bağlamda prestin, edinilmiş SNİK'nin erken tespitinde biyokimyasal bir belirteç olabileceği düşüncesiyle araştırılmaya başlanmıştır

Prestin düzeylerinin SNİK hastalarında normal bireylere göre farklılık gösterip göstermediği, özellikle son yıllarda çeşitli hasta gruplarında incelenmiştir. **Ani sensörinöral işitme kaybında** DTH hasarının ani gelişmesiyle birlikte prestin düzeylerinde akut bir değişim meydana geldiği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde iç kulak travması sonrası kanda prestin seviyesinin önce yükselip sonra azaldığı saptanmıştır. Örneğin sisplatin verilen kobay ve fare çalışmalarında serum prestininin 3-7. günlerde pik yaptığı, 14. günde ise düşüşe geçtiği rapor edilmiştir.(93) Benzer şekilde, yüksek gürültüye maruz bırakılan sıçanlarda 1. günde prestin seviyeleri kontrol düzeylerine göre artmış, ancak 14 gün sonrasında anlamlı şekilde azalmış olarak ölçülmüştür .(94) Bu bulgular, DTH hasarını takiben prestinin kanda geçici olarak yükseldiğini, ancak hasarın kalıcı hale gelmesiyle (hücrelerin ölümüyle) seviyelerin düştüğünü göstermektedir.

İnsanlarda yapılan çalışmalar da bu dinamik değişimi desteklemektedir. Sun ve arkadaşları idiopatik ani SNİK (çoğunlukla tek taraflı) geçiren 14 hastayı 24 sağlıklı kontrolle karşılaştırdıkları öncü çalışmalarında idiopatik ani işitme kayıplı hastalarda tedavi öncesi serum prestin düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (ortalama ~1956 pg/mL'ye karşı ~840 pg/mL). Bu çalışmada hastaların tedavi başlanmadan önceki ortalama prestin düzeyi ~1956 pg/mL iken, 7 günlük tedavi (kortikosteroid) sonrasında ~1653 pg/mL'ye düştüğü saptanmıştır.(95) Benzer şekilde, Saadat ve arkadaşları ani SNİK'li 25 hastayı 25 sağlıklı bireyle karşılaştırmış; başlangıçta (tanı anında) hasta grubunun geometrik ortalama serum prestin düzeyi 227.7 pg/mL iken kontrol grubunda 130.5 pg/mL bulunmuştur.

Bu çalışmada aynı hastaların 14. günde ve 30. günde prestin düzeylerinde giderek düşüş izlendiği belirtilmektedir (T0: 227.7 pg/mL; T1: 214.0 pg/mL; T2: 180.1 pg/mL; p <0.001). Hastaların yaklaşık üçte ikisinde prestin seviyeleri başlangıçta yüksek olup zamanla azalırken, özellikle başlangıç prestini çok yüksek olan olguların yarıya yakınında işitmede iyi yönde toparlanma olduğu not edilmiştir(96) Bu bulgular, **ani işitme kaybının akut fazında** DTH hasarına bağlı olarak prestinin kana salındığını ve düzeylerin zamanla azaldığını düşündürmektedir.

**Kronik SNİK**'de de serum prestininin artabileceği yönünde kanıtlar vardır. Yakın tarihli geniş bir vaka-kontrol çalışmasında, farklı yaş gruplarından toplam 176 birey değerlendirilmiştir. 20–50 yaş ve  $\geq 50$  yaş olarak ayrılan gruplarda SNİK hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, SNİK'li grupların prestin düzeyleri kontrol gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (ortalama  $\sim 182.3$ 'e karşı  $\sim 122.5$  pg/mL; p <0.001). Prestin seviyesinin işitme kaybı derecesiyle ilişkisine bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmıştır (derece arttıkça prestin yükseliyor, p <0.001).(1) Bu sonuçlar, prestinin SNİK için değerli bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Samarrai ve arkadaşlarının 2024 tarihli çalışması da benzer biçimde, kronik SNİK'li hastalarda prestin düzeylerinin işitmesi sağlıklı bireylere göre yaklaşık %28 oranında daha yüksek olduğunu raporlamıştır. Bu çalışmada hafif-orta dereceli SNİK (40–60 dB aralığı) ve daha ileri dereceli SNİK grupları incelenmiş; her iki hasta grubunun da prestin ortalamaları kontrollerden belirgin yüksek bulunurken, ilginç olarak orta SNİK ile ileri SNİK grupları arasında prestin açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. **Araştırmacılar, DTH'lerin koklear hassasiyete katkısının yaklaşık 40–60 dB olduğunu** (prestini geninin silindiği farelerde benzer düzeyde işitme eşiği kayması görülmüştür (97)) **hatırlatarak, prestin düzeylerindeki artışın da bu aralıkla sınırlı kaldığını öne sürmüşlerdir** . Başka bir deyişle, işitme kaybı 60 dB'yi aştığında, kaybın daha çok iç tüy hücresi (İHC) veya nöral mekanizmalarla ilişkili olabileceği, bu nedenle prestin artışının plato yaptığı belirtilmiştir.(98)

Öte yandan, literatürde bazı çalışmalar prestin düzeylerinde azalma bildirmektedir. Emre ve arkadaşları hem yaşlı hem genç erişkinlerden oluşan bir hasta-kontrol çalışmasında, SNİK'li bireylerde serum prestin değerlerinin beklenmedik şekilde kontrol grubuna kıyasla düşük olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada 20–55 yaş arası SNİK'li grup ( $\sim 123.6$  pg/mL) ile presbiakuzi (yaşlılık işitme kaybı) grubunun ( $\sim 79.5$  pg/mL) prestin ortalamaları, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarından (genç kontrollerde  $\sim 452.8$  pg/mL, yaşlı kontrol

~445.3 pg/mL) belirgin derecede düşüktü ( $p < 0.001$ ). Genç SNİK grubu ile presbiakuzi grubu arasında prestin açısından anlamlı fark saptanmamış olması (her ikisi de düşük) dikkat çekicidir. (92) Bu sonuç, ileri evre veya uzun süreli koklear hasar durumlarında serum prestin düzeyinin normalin altına inecek kadar azalabileceğini düşündürmektedir. DTH sayısının ve bütünlüğünün ciddi ölçüde azaldığı kronik/permanent işitme kayıplarında, artık kana salınacak veya kompanse edilebilir olarak üretilecek prestin kalmaması bu durumu açıklayabilir. Nitekim gürültüye bağlı kronik işitme kaybı üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun süre yüksek gürültü maruziyeti olan normal odyogramlı genç yetişkinlerde bazal prestin seviyelerinin daha düşük olduğu, günlük ortalama gürültü düzeyi ile prestin arasında negatif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir ( $r = -0.455$ ). Bu bulgu, yüksek rutin gürültüye maruz kalan bireylerde subklinik DTH hasarı birikimi sonucu kanda prestinin düşebileceği hipoteziyle uyumludur. (99) Özetle, akut dönemde DTH yıkımı ile prestin kanda yükselirken, uzun vadede DTH kaybının kalıcı hale gelmesiyle prestin düzeyleri normalin altına gerileyebilmektedir; bu nedenle elde edilecek prestin değerinin, işitme kaybının evresi ve süresiyle birlikte yorumlanmasının gerektiği düşünülmektedir.

Prestinin **işitme kaybı şiddetiyle korelasyonu** da literatürde tartışılmaktadır. Yukarıda değinilen Asli ve ark. çalışmasında prestin seviyesi ile odyometrik kayıp derecesi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Lineer bir ilişki rapor etmişlerdir. Çok daha geniş bir örnekleme işitme kaybı her 1 dB arttığında prestinin ~4.3 pg/ml arttığı hesaplanmıştır. Ancak en yüksek kayıp grubunda örnek sayısının az olduğuna ve bulguların temkinle yorumlanması gerektiğine dikkat çekmişlerdir. Samarrai ve ark. ileri kayıp grubunda bu korelasyonun kaybolduğunu bildirmiştir. Samarrai'nin verilerine göre, hafif-orta dereceli SNİK grubunda saf ses eşiği ortalamaları (Pure Tone Average, PTA) ile prestin arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ( $r \approx 0.37$ ,  $p < 0.05$ ), ancak ileri dereceli grupta korelasyon görülmemiştir. Bu da yine prestin artışının belli bir eşiğe kadar anlamlı olduğunu, daha şiddetli kayıplarda prestin değerinin artık kaybın büyüklüğünü yansıtmadığını ima eder. Literatürdeki bu farklı sonuçlar, çalışmalar arasındaki yöntem ve zamanlama farklılıklarına bağlanabilir. **Akut aşamada prestin artışı**, hasarın büyüklüğüyle orantılı olabilir; nitekim bir çalışmada başlangıç prestini yüksek olan ani SNİK hastalarının işitme kaybının daha derin olduğu bildirilmiştir. (100) Ancak **kronik dönemde** DTH kaybının tamlığı, geriye kalan hücrelerin adaptif yanıtları ve bireysel değişkenlikler korelasyonun zayıflamasına yol açabilir. Örneğin, bazı araştırmacılar kronik SNİK'de gözlenen prestin artışının, hasardan arta kalan DTH'lerin **kompanse edilebilir bir up-regülasyonu** olabileceğini ileri sürmüştür. Gürültü travması modellerinde hayatta kalan

DTH'lerin prestin gen ekspresyonunun arttığı, benzer şekilde ototoksiste (aspirin, radyasyon gibi) modellerinde prestin ifadelerinin artabildiği rapor edilmiştir. Bu da kronik SNİK'de kanda ölçülen prestinin, doğrudan ölen hücrelerden salınım yerine, strese adaptasyon gösteren DTH'lerin yükseltilmiş prestin sentezini yansıtabileceğini akla getirmektedir(98). Sonuç olarak, serum prestin ölçümü SNİK tanısında gelecek vadeden bir araç olarak öne çıkmaktadır. Ancak değerlerin yorumlanmasında işitme kaybının şiddeti ve süresinin dikkate alınmasında fayda vardır.

Otoakustik emisyon (OAE) testleri, kokleadaki dış tüy hücrelerinin aktif mekanik işlevini yansıtan, iç kulaktan yayılan seslerin dış kulak yolundan ölçülmesine dayalı objektif testlerdir. Transient uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE) ve distorsiyon ürünlü otoakustik emisyonlar (DPOAE) klinikte en sık kullanılan iki OAE türüdür. Bu testler, klasik odyometriye ek olarak iç kulağın durumunu değerlendirmede önemli bir pencere sunar. Özellikle sensörinöral işitme kaybının koklear (sensoryel) komponentini ortaya koymada OAE'ler çok değerlidir. Normal orta kulak fonksiyonu varlığında, ölçülen OAE amplitüdünün azalması veya emisyonların kaybolması, kokleada bir hasar (dış tüy hücre düzeyinde) olduğuna işaret eder.(101) Literatürde, yüksek gürültü, ototoksik ilaç maruziyeti veya Meniere atakları gibi durumlarda OAE değişikliklerinin odyometrik değişikliklerden önce ortaya çıkabildiği gösterilmiştir.(102) OAE'nin varlığı, genel olarak koklear amplifikatörün sağlamlığını ve DTH'lerin sağlıklı olduğunu düşündürürken; OAE yokluğu ise işitme kaybının muhtemelen kokleadaki DTH hasarına bağlı olabileceğini gösterir.(103)

TEOAE ve DPOAE, uyarın biçimi ve frekans kapsamı bakımından farklılık gösterir ve bu nedenle tanısallıkta birbirlerini tamamlarlar. TEOAE testinde kısa süreli "klik" veya geniş bant uyarınlar verilir ve geniş bir frekans spektrumuna yanıt alınır. TEOAE'ler özellikle 1–4 kHz aralığında hassastır ve işitme eşikleri ~30 dB HL üzerinde ise genellikle kaybolurlar. Bu nedenle TEOAE, yenidoğan işitme taramalarında veya normal işitme ile hafif kayıpları ayırt etmede çok kullanışlıdır; 30 dB'den fazla koklear kayıp varsa çoğunlukla TEOAE saptanamaz. (102) DPOAE testinde ise kokleaya aynı anda iki saf ton ( $f_1$  ve  $f_2$ , genelde oranları 1.22) gönderilir ve kokleada oluşan distorsiyon ürünü ( $2f_1-f_2$ ) ölçülür. DPOAE'ler, test edilen spesifik frekanslarda DTH fonksiyonunu yansıtır ve özellikle 4 kHz ve üzeri yüksek frekanslarda da ölçüm yapmaya imkân tanır. Bu özelliklerinden ötürü DPOAE, gürültüye bağlı yüksek frekanslı kayıpların erken tespitinde TEOAE'ye kıyasla daha duyarlı olabilir. Nitekim bir klinik derlemede, TEOAE'nin 1000–2000 Hz'de hafif kayıpları yakalamada daha

iyi, DPOAE'nin ise 4000 Hz'de kayıpları saptamada daha doğru olabildiği belirtilmiştir.(104) Bu nedenle her iki test birlikte yapıldığında, geniş bir frekans spektrumunda koklear fonksiyon hakkında bilgi edinilebilir. Örneğin, düşük ve orta frekanslarda ( $\leq 2$  kHz) TEOAE, yüksek frekanslarda (4–8 kHz) DPOAE sonuçları bir arada değerlendirilerek, işitme kaybının frekansa göre profili hakkında bilgi alınabilir.

OAE testlerinin ayırıcı tanıdaki önemi de vurgulanmalıdır. SNİK'nin koklear mı yoksa retrokoklear mı olduğunun ayırımında OAE kritik rol oynar. Eğer bir hastada saf ses odyometrisi SNİK düşündürüyor ancak OAE'ler normal olarak kaydedilebiliyorsa, işitme kaybının sebebi büyük olasılıkla kokleanın ötesinde (örneğin işitsel sinir veya sinaps düzeyinde) aranmalıdır. Bu durum, işitsel nöropati spektrum bozukluğu (ANSD) veya vestibüler schwannoma (akustik nörinom) gibi patolojilerde görülür. (105) Örneğin, vestibüler schwannomalı hastalarda genellikle koklea etkilenmediği sürece OAE yanıtları korunabilir; buna karşın idiyomatik ani SNİK'de OAE'lerin baskılanması beklenir. OAE'lerin korunmuş olması ve prestin düzeyinin normal sınırlarda bulunması, işitme kaybının koklear olmadığını düşündürürken; OAE yokluğu ve/veya prestin yüksekliği, iç kulak yapılarında bir hasar lehine yorumlanabilir.(2,103)

Klasik bir farklı örnek olarak, bilateral Meniere hastalığı bulunan bir hastada odyometrik kayıp olmasına rağmen OAE yanıtlarının alınabildiği gösterilmiştir. Bu bulgu, ilgili vakada işitme kaybının DTH kaybindan ziyade iç tüy hücresi veya endolenfatik basınç değişimleri gibi mekanizmalardan kaynaklandığını düşündürmüş olup DTH'ler sağlam kaldığı için OAE'ler mevcuttur.(103) Genel olarak, OAE testleri 30 dB'den hafif kayıplarda bile bozulabildiği için çok hassastır ancak spesifik değildir: OAE'nin kaybolması her zaman geri dönüşümsüz hasar anlamına gelmez, orta kulak sorunları veya ölçüm ortamı gürültüsü gibi faktörler de etki edebilir. Bu nedenle OAE sonuçları, odyometrik bulgular ve klinik tabloyla birlikte değerlendirilmelidir. Yine de SNİK'nin objektif tanısında OAE'lerin yeri vazgeçilmezdir; işitme kaybının koklear düzeyde olduğunu doğrulamak, derecesini yaklaşık öngörmek ve gidişatı izlemek için değerli bilgiler sunar.

Bu çalışmada, unilateral sensörinöral işitme kaybı (USNİK) ve bilateral sensörinöral işitme kaybı (BSNİK) olan hastalarda serum prestin düzeyleri ve otoakustik emisyon (OAE) test sonuçları incelenmiş; bulgular, her iki grubun kendine özgü klinik özellikleri çerçevesinde tartışılmıştır.

## Serum Prestin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Farkları

Çalışmamızda serum prestin düzeyinin sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, bilateral sensörinöral işitme kayıplı (BSNİK) hastalarda orta düzeyde ve tek taraflı sensörinöral işitme kayıplı (USNİK) hastalarda ise en düşük olduğu saptandı. USNİK hastalarının medyan prestin seviyesi ~400 pg/ml iken BSNİK grubunda ~837 pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise ~1184 pg/ml olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ). USNİK grubumuzun tamamı, geçmişte ani idiyopatik sensörinöral işitme kaybı (ASNİK) tanısı alan ve uygulanan tedaviye rağmen kalıcı işitme kaybı ile seyreden olgulardan oluşmaktadır. Tedaviye yanıt alınamayan ani işitme kayıplarında kalıcı koklear hasar ihtimali yüksektir ve bu durum, USNİK grubunda saptanan düşük prestin düzeyleri ve bozulmuş OAE yanıtlarını açıklar niteliktedir.(106).Gerçekten de ASNİK olgularında erken dönemde prestin seviyeleri yüksek saptanabilse de hasar kalıcı hale geldikçe prestin düzeylerinin zamanla düştüğü bilinmektedir. Ani SNİK'nin akut fazında, hasarlanan DTH'lerden prestin kana bol miktarda salınır ve serum prestini yükselir; ancak sonraki haftalarda DTH kaybı kalıcılaştıkça prestin seviyesi normalin altına gerileyebilir (95). Bu nedenle USNİK grubunda, tek kulağı etkileyen ani başlangıçlı şiddetli DTH hasarı sonucunda başlangıçta yükselmiş olsa bile zamanla çok düşmüş prestin değerleri gözlemlendi.BSNİK grubundaki hastalarımız ise etiyoloji açısından heterojen bir yapıya sahiptir. Çalışmamızda gruplar, yaş değişkeninin prestin üzerine olan etkisini en aza indirmek amacıyla dengelendi.; her grupta olguların %50'si 50 yaş altı, %50'si 50 yaş ve üzeridir. Genel olarak 50 yaş üzeri BSNİK daha çok presbiakuzi gibi yavaş ilerleyici, kronik-dejeneratif işitme kaybı nedenlerine bağlıdır. Nitekim BSNİK grubumuzdaki  $\geq 50$  yaş alt grup, klasik olarak yüksek frekanslardan başlayan bilateral işitme kayıpları (presbiakuzi) içeren hastalardan seçildi. 50 yaş altı BSNİK hastaları ise belirgin bir etyoloji saptanmayan idiyopatik (muhtemelen uzun süreli gürültü maruziyeti, genetik yatkınlık vb.) koklear kayıplara sahiptir.

Özellikle USNİK grubundaki prestin düzeyleri, BSNİK grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ( $p:0,012$ ). Bu bulgu, tek taraflı ani işitme kaybının fizyopatolojik olarak kokleadaki dış tüylü hücre (DTH) populasyonunda daha yaygın ve akut bir hasara yol açabileceğini düşündürmektedir. Ani gelişen ağır işitme kaybında, etkilenen kulaktaki DTH'lerin büyük bir bölümü hızlı şekilde hasarlanabilir veya yıkıma uğrayabilir. Bu durumda, DTH'lerin lateral duvar proteinlerinden olan prestin kan dolaşımına başlangıçta yüksek miktarda geçse de kısa süre içinde bu protein kanda azalmaktadır.(100) (Yukarı

kısımlarda literatür bilgisine yer verildi.) Kısacası, ani işitme kaybında prestin salınımının **akut fazda** DTH hasarına bağlı olarak yükseldiği ancak **kronik fazda** DTH'lerin büyük oranda yitirilmesi nedeniyle prestin düzeylerinin “bazal” değerlerin de altına indiği görülmektedir. Dolayısıyla, çalışmamızda USNİK grubunda prestin seviyelerinin en düşük bulunması, bu hastalarda etkilenen kulaktaki DTH kaybının ileri derecede olduğunu ve ölçüm zamanında artık dolaşıma prestin salacak çok az sayıda DTH kaldığını düşündürmektedir.

BSNİK grubundaki hastaların prestin düzeyleri, USNİK grubuna göre yüksek olmakla birlikte sağlıklı kontrol grubundan düşüktür. BSNİK grubunun 50 yaş üstü alt grubunda presbiakuzi etyolojisi, 50 yaş altı alt grubunda ise nedeni bilinmeyen bilateral işitme kayıpları bulunmaktadır. Her iki alt grup da genel olarak kronik ve ilerleyici DTH dejenerasyonunu yansıtmaktadır. Presbiakuzide yaşlanma ile birlikte özellikle bazal kokleadaki dış tüylü hücrelerde kayıp meydana geldiği ve bunun yüksek frekanslardan başlayarak ilerleyen bilateral işitme kaybına yol açtığı bilinmektedir (107). Bu yavaş süreçte, DTH'ler kademeli olarak hasar görüp ölürken, kanda prestin düzeylerinde akut dalgalanmalar beklenmez; bunun yerine, **kronik** sensörinöral kayıplarda prestin düzeyinin zamanla normalden daha düşük bir seviyeye yerleşmesi olasıdır (100). Nitekim çalışmamızda BSNİK grubunun prestin ortanca değeri, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak BSNİK grubunda DTH kaybı iki kulakta birden olsa da ani kayıp kadar **dramatik** değildir; çoğu hastada işitme kaybı orta derecededir ve muhtemelen kısmi DTH fonksiyonu devam etmektedir... Bu kalan hücreler düşük düzeyde de olsa prestin ekspresyonunu sürdürerek serum prestin değerlerini belli bir orta seviyede tutmaktadır. Buna karşılık, USNİK grubunda işitme kaybının olduğu kulaktaki DTH'lerin büyük çoğunluğu hasar görmüş ya da tamamen yok olmuştur. Geriye kalan sağlam kulaktaki hücrelerin prestin üretimine katkısı ise, BSNİK grubundaki iki kulaktan geriye kalan hücrelerin katkısından bile daha sınırlı kalmaktadır. Bu durum, USNİK grubunda ölçülen prestin düzeyinin BSNİK'ye göre anlamlı derecede düşük olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızın kontrol grubunda ölçülen prestin düzeyleri her iki hasta grubundan da yüksek bulundu. İlk bakışta, işitme kaybı olmayan sağlıklı bireylerde dolaşımdaki prestin proteininin neden daha fazla olduğu şaşırtıcı görünebilir. Ancak prestin sadece DTH hasarıyla ortaya çıkan bir “yaralanma ürünü” değildir; normal işleyişte de düşük miktarda olsa dahi dolaşımda bulunabilir. Dış tüylü hücreler sürekli bir protein döngüsüne sahiptir ve yaşamsal faaliyetleri sırasında prestin moleküllerinin bir kısmı yıkılarak veya DTH membranından dışarı atılarak dolaşıma karışabilir. Sağlıklı bireylerde yaklaşık 12.000 adet DTH'ın tamamı yapı ve işlevini

koruduğundan, bu bazal prestin salınımı belirli bir düzeyde sürer. İşitme kaybı geliştiğinde ise DTH bütünlüğü bozulur: öncelikle hasar gören DTH'ler prestin salar, ancak sonrasında bu hücrelerin kaybıyla birlikte prestin kaynağı azalır. Bu nedenle, kalıcı DTH kaybı olan bireylerde uzun vadede serum prestin seviyeleri sağlıklı bireylere oranla daha düşük bir dengeye iner.(100) Nitekim Parker ve ark. (2022) tarafından yürütülen bir çalışmada, rutin yüksek gürültü maruziyeti olan genç erişkinlerin (işitme eşikleri normal olsa bile) serum prestin düzeylerinin, daha az gürültüye maruz kalanlara göre belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir Bu bulgu, kokleada oluşan **subklinik** hasarların bile prestin düzeylerini azaltabildiğini ve prestin ekspresyonunun yüksek gürültü gibi kronik strese karşı adaptif olarak **down regüle** olarak iç kulağı gürültüye karşı koruduğunu düşündürmektedir (99) .Bizim kontrol grubumuzdaki bireyler, herhangi bir işitme kaybı öyküsü olmayan ve DTH fonksiyonları sağlam kişilerden oluşmaktaydı. Bu bireylerde DTH kaynaklı prestin salınımı normal (bazal) düzeyde devam ettiği için, serum prestin ortanca değeri yüksek bulundu. Buna karşın, kronik veya akut DTH hasarı yaşamış gruplarda prestin salınım hücre kitlesi azaldığından, ölçülen değerler daha düşüktür. Bu durum, **prestinin koklear bütünlüğün bir göstergesi** olarak kullanılabilme potansiyelini desteklemektedir. Gerçekten de prestin, sadece kokleada (DTH'lerde) eksprese edilen bir protein olup başka organlarda üretilmez. Bu nedenle, kanda tespit edilmesi kokleadan kaynaklandığını gösterir. Dış tüylü hücre kaybının yaygın olduğu durumlarda (örneğin presbiakuzi veya ileri gürültü travması), dolaşımda prestin seviyelerinin düşmesi beklenir. Bu açıdan bakıldığında, prestin düzeylerinin işitme kayıplı hastalarda sağlıklılardan düşük olması, DTH hasarının bir **biyobelirteci** olarak prestinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

BSNİK grubumuzda (özellikle >50 yaş alt grubunda) bazı hastaların prestin düzeyleri kontrol değerlerine yakın veya bir miktar yüksek saptandı. (Olgu bazında incelendiğinde). Yukarılarda da bahsedildiği gibi bu durum, söz konusu hastalarda DTH'lerin tamamen ölmediğine, ancak fonksiyonlarının bozulduğuna işaret edebilir. Bozulmaya uğrayan bu hücreler içerdikleri prestini kısmen ekstrasellüler ortama sızdırarak serum seviyesini yükseltebilir. Ancak hasar ilerleyip hücre ölümü gerçekleştiğinde, prestin salınımı duracak ve dolaşımdaki düzey düşecektir. Dolayısıyla **prestini kinetiği zamana bağlıdır** yorumu yapılabilir: akut fazda (ilk günler/haftalarda) hasarlanan DTH'lerden dolayı yükselir; kronik fazda (aylar sonra) ise hücre kaybı nedeniyle düşer. Bu zaman penceresi, USNİK olgularında ölçümün ne zaman yapıldığına göre farklı sonuçlara yol açabilir. Saadat ve ark. ani İK hastalarını ilk 1 ay içinde takip ederek düşme eğrisini göstermişlerdir (96). Bizim çalışmamızda USNİK hastalarının prestin ölçümü, işitme kaybının kalıcı hale geldiği dönemde (tedavi sonrası

rezidüel dönemde) yapıldı. Dolayısıyla bu ölçümler akut fazı değil, kronik sonucu yansıtmaktadır. Beklendiği üzere, USNİK grubunun prestin ortanca değeri, artık bazal altı bir değere inmiştir. Özetle, USNİK grubunda prestinin BSNİK'ye göre düşük bulunması; ani işitme kaybının DTH'lerde yarattığı **akut katastrofik hasarın** kalıcı hücre kaybına yol açması ve ölçüm anında prestin salacak hücre kalmaması ile açıklanabilir. Kronik bilateral kayıplı BSNİK grubunda ise DTH kaybı daha kademeli olup bir kısım hücre halen yaşadığı için prestin düzeyi sağlıklılardan düşük fakat USNİK'den yüksek bulundu.

Tüm bu bulgular klinik açıdan değerlendirildiğinde, serum prestin seviyesinin koklear hasarın yaygınlığına dair ipuçları sağlayabileceği söylenebilir. USNİK grubundaki çok düşük prestin değerleri, ilgili kulakta geri dönüşsüz bir DTH kaybı olduğunun göstergesi olabilir. Nitekim çalışmamızda USNİK grubunda sağlam kulakta otoakustik emisyonu (OAE) geçen, ancak etkilenen kulakta OAE alınamayan olguların prestin düzeyleri oldukça düşüktü. Bu da işitme kaybı sonrası DTH yıkımının tamamlanmış olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan BSNİK grubunda prestin seviyelerinin orta düzeyde kalması, bu hastalarda kısmi DTH fonksiyonunun devam edebildiğine işaret eder. Klinik olarak bakıldığında, presbiakuzide işitme kaybı genellikle yavaş ilerler ve tam sağırılık nadiren görülür; hastalar odyometrik olarak orta dereceli kayıplarda uzun süre idare edebilirler. Bu durumda DTH'lerin bir kısmı hala aktiftir. Prestin düzeyinin orta seviyede çıkması, bu tabloyla uyumludur. Sonuçlarımız, literatürdeki verilerle birlikte değerlendirildiğinde serum prestin ölçümünün koklear hücre bütünlüğü hakkında nicel bir gösterge sunabildiği söylenebilir. **Bununla birlikte, prestin ölçümünün zamana duyarlı olması ve farklı seyirlerde farklı dinamikler sergileyebilmesi nedeniyle, tek başına tanısal kesinlik sunması beklenmez.** Yine de prestinin koklea dışı kaynaklı olmaması ve yaşa bağlı normal referans aralığının belirlenebilir oluşu, onu ileride klinikte kullanılacak bir biyobelirteç adayı haline getirebilmektedir. Nitekim yaptığımız ROC analizleri de prestin düzeylerinin sağlıklı ile hastaları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bir performansa sahip olduğunu ortaya koydu. (Aşağıda tartışılacaktır).

### **Prestin ile Otoakustik Emisyon ve İşitme Eşiği İlişkisi**

Dış tüylü hücreler, işitmenin koklear amplifikatör mekanizmasından sorumlu olup hem odyometrik eşikleri etkiler hem de otoakustik emisyon (OAE) oluşumunun temel kaynağını oluşturur (99). Bu nedenle, DTH fonksiyonunu yansıttığı düşünülen serum prestin düzeyleri ile odyometrik ölçümler ve OAE sonuçları arasında belirli ilişkiler olması beklenir. Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu beklentiye kısmen desteklemektedir. USNİK hastalarında prestin

düzeyleri ile odyometrik eşikler arasında bazı frekanslarda anlamlı korelasyonlar saptandı. Örneğin, USNİK grubunda etkilenen kulak olduğu düşünülen tarafta (sağ kulak için) 500 Hz ve 1000 Hz saf ses eşikleri yükseldikçe prestin düzeyinin azaldığı görüldü (negatif korelasyon). Bu frekanslarda işitme kaybı daha şiddetli olan (eşikleri yüksek dB düzeyinde) hastaların prestin değerleri genellikle çok düşüktür. Bu durum, ağır işitme kaybı yaşayan hastalarda DTH kaybının daha fazla olduğunu ve dolayısıyla prestinin de azaldığını göstermektedir. Nitekim en kötü işitme eşiklerine sahip USNİK hastaları, prestin düzeyi en düşük olanlardır. İlginç olarak, USNİK grubunda karşı kulakta (sol kulakta) 2000 Hz frekansındaki eşik ile prestin arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı. Bu pozitif korelasyon, ilk bakışta çelişkili görünse de aslında USNİK olgularının heterojen yapısından kaynaklanabilir. USNİK grubunun yaklaşık yarısında sol kulak etkilendi, diğer yarısında sağ kulak etkilendi.

Dolayısıyla “sol kulak eşiği” ile prestin ilişkisine baktığımızda, sol kulağı kötü olan hastalar (sol kulak USNİK vakaları) ile sol kulağı normal olan hastaları (sağ kulak USNİK vakaları) birlikte değerlendirmiş oluyoruz. Sol kulağı kötü olanlarda (yani sol taraflı ani İK vakalarında) prestin düşüktür; sol kulağı normal olanlarda (sağ taraflı ani İK vakalarında) ise prestin görece daha yüksektir. Bu iki alt grup birleşik analiz edildiğinde, sol kulak eşiği yükseldikçe (yani sol kulağı kötü olan grup) prestin değeri yüksek çıkacaktır. (Görece prestin yüksek sağ taraflı AİK vakalarının baskınlığından.) Nitekim bizim bulgumuz da sol kulak eşiği yüksek oldukça prestin yüksek bulunması şeklindeydi. Bu karışık durum, USNİK grubunu alt gruplara ayırarak incelersek daha net anlaşılabilir; fakat sayılar sınırlı olduğu için istatistiksel güç azalacağından tüm grup birlikte analiz edildi. USNİK grubunda da frekans bazında odyometri eşikleri ile prestin düzeyi arasında genellikle negatif korelasyon gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Otoakustik emisyon test sonuçları ile prestin ilişkisi incelendiğinde; dış tüylü hücre fonksiyonu iyi olan bir kulakta OAE yanıtları normal olarak elde edilirken, DTH hasarında emisyon amplitüdüleri düşer veya OAE hiç elde edilemez. Literatürde, saf ses eşiği 25–30 dB üzerinde olan hemen her vakada TEOAE’ların alınamadığı belirtilmektedir. Benzer şekilde DPOAE ölçümleri de işitme kaybı ~50 dB’i geçtiğinde tespit sınırının altına inmektedir (108). Bizim bulgularımız da bu eşik doğru niteliktedir. USNİK hastalarının etkilenen kulağında hem TEOAE hem DPOAE cevapları büyük oranda “kaldı” (fail) olarak kaydedildi. Daha önemlisi, USNİK grubunda OAE alınabilen ve alınamayan alt popülasyonlar arasında prestin düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. USNİK hastalarının sağ kulak TEOAE testinde “geçti”

yanıt verenlerin prestin medyanı 461,6 pg/ml iken, TEOAE alınamayanların medyanı sadece 41,6 pg/ml olarak bulundu. Benzer şekilde DPOAE testinde de USNİK hastalarının sağ kulak 1,0 kHz, 2,0 kHz ve 8,0 kHz frekanslarında OAE “geçti” yanıtı alınanların prestin düzeyleri, “kaldı” yanıtını alanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,003$ ;  $p=0,034$ ;  $p=0,049$ ). Bu veriler son derece tutarlıdır: bir kulakta DTH fonksiyonu ne kadar korunmuşsa (OAE alınabiliyorsa), kanda prestin düzeyinin o kadar yüksek kaldığı söylenebilir. Eğer bir kulakta DTH fonksiyonu tümüyle bozulmuşsa (OAE alınamıyorsa), prestin düzeyinin de çok düşük olduğu sonucuna varılabilir. OAE ve prestin arasındaki bu paralellik, prestinin gerçekten de DTH aktivitesinin bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir. Özellikle USNİK grubunda bu durum net olarak izlenmiştir. Ani işitme kaybı vakalarının bir kısmında, kokleadaki hasar DTH’lerin tamamını yok etmemiş olabilir; bu olgularda halen bir miktar OAE cevabı elde edilebilir ve bunların prestin düzeyleri sıfıra yakın değil, orta düzeydedir. Örneğin çalışmamızda ani İK sonrası kısmi işitme toparlanması gösteren ve yüksek frekanslarda zayıf da olsa DPOAE cevabı alınan birkaç hastada prestin değerleri 400–600 pg/ml aralığında bulundu. Buna karşın ani kayıp sonrası hiçbir frekansta OAE cevabı alınamayan ve işitmesi hiç düzelmeyen hastalarda prestin değeri  $<100$  pg/ml gibi çok düşük seviyelerde kaldı. Bu durum, prestin ölçümünün prognostik açıdan da değer taşıyabileceğini akla getirmektedir. Gerçekten de OAE varlığı korunan ani İK hastalarının prognozunun daha iyi olduğu, OAE alınamayanlarda ise kalıcı kayıp riskinin yüksek olduğu literatürde bildirilmiştir (109). Bizim bulgumuz, OAE ile paralel prestin değişimi olduğuna göre, prestinin de benzer şekilde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Sun ve ark. Ani İK’li hastalarda yüksek prestin başlangıç değerlerinin daha iyi işitme iyileşmesi ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir (95). Saadat ve ark.’nın çalışmasında da tedavi sonrasında prestin değerleri belirgin düşen olguların %45’inde işitmede anlamlı toparlanma görülmüştür (96). Bu veriler, başlangıçta DTH’leri tamamen ölmemiş ve saldıkları prestin zamanla sistemden atılan hastaların, DTH fonksiyonlarını kısmen geri kazanabildiğini düşündürmektedir. Bizim prestin-OAE bulgularımız da bu hipotezi destekler niteliktedir.

BSNİK grubunda OAE-prestin ilişkisi, USNİK’e kıyasla daha zayıftır. BSNİK hastalarının büyük çoğunluğunda bilateral DPOAE amplitüdüleri belirgin az veya emisyonlar hiç alınmadı. Bu beklenen bir durumdur, zira presbiakuzili bireylerde yüksek frekans DPOAE yanıtları genellikle çok zayıftır veya yoktur (107). Çalışmamızda BSNİK grubunda sadece 8 kHz’de birkaç yaşlı hastada zayıf DPOAE görüldü, diğerlerinde “kaldı” olarak kaydedildi. İstatistiksel analizde, BSNİK sağ kulakta 8 kHz frekansta DPOAE alınan hastalar ile alınamayanlar

arasında prestin düzeyleri açısından anlamlı fark bulundu ( $p=0,048$ ).İlginç olarak, bu fark prestin düzeyinin OAE alınamayanlarda daha yüksek olması şeklindedir.Bu sonucun olası nedeni, BSNİK grubunda 8 kHz'de OAE alınabilen vakaların çoğunun 50 yaş üstü grubunda olması ve bunların prestin düzeylerinin genç BSNİK lilere göre daha yüksek seyretmesidir.Ancak bu farklılık, grup içi dağılımlarla ilgili bir durumdur ve fazla yorumlanmamalıdır. Genel olarak BSNİK grubunun tamamına baktığımızda, OAE sonuçlarına göre prestin değişimi USNİK'teki kadar belirgin değildir. Bunun nedeninin, BSNİK'de DTH fonksiyon kaybının zaten tüm hastalarda ileri düzeyde olması ve prestin düzeylerinin daha dar bir aralıkta değişmesi olabilir. Kontrollere gelince, beklenebileceği gibi normal işitmeye sahip bireylerin çoğunda TEOAE ve DPOAE yanıtları tüm test frekanslarında mevcuttur. Kontrol grubunda sadece birkaç olguda yüksek frekanslarda DPOAE/TEOAE alınamamıştır ki bunlar muhtemelen 50 yaş üzeri bireylerdir. Nitekim kontrol grubunda sol kulak 4 kHz frekansta OAE alınamayan az sayıdaki kişinin prestin düzeyleri, OAE alınanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,041$ ). Bu bulgu, OAE ölçümlerinin hassasiyeti sayesinde kontrol grubundaki en ufak koklear fonksiyon farklılıklarının (**subklinik hasar**) bile prestin düzeyine yansıdığını göstermektedir. 4 kHz bölgesi, presbiakuzinin ve gürültü hasarının en sık başladığı frekans aralığıdır(107). Bu nedenle ileri yaş sağlıklı bireylerde dahi 4 kHz DPOAE kaybolabilir. Bizim verimize göre, 4 kHz OAE alınamayan bu sağlıklı kişilerde prestin düzeyi, OAE alınan akranlarına göre daha düşük çıktı. Bu durum, prestin ölçümünün yüksek frekanslı incelikleri yakalama konusunda OAE kadar duyarlı olmasa da benzer eğilimi izlediğini desteklemektedir.

Özetle, serum prestin düzeylerinin sensörinöral işitme kaybında azaldığı ve OAE varlığı ile doğru orantılı bir ilişki gösterdiği yorumu yapılabilir. İşitme kaybı şiddeti ile prestin düzeyi arasında frekans bazında yer yer anlamlı korelasyonlar gözlene de bu ilişkinin genellenebilirliğini destekleyen yeterli kanıt elde edilemedi. Tüm bulgular eşliğinde prestinin koklear hasarın objektif biyokimyasal bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, prestin ölçümünün odyolojik testlerin yerini alacak düzeyde bir tanı aracı olması beklenmemelidir. Ancak iletişimi kısıtlı bireylerde (örneğin bebekler veya kooperasyonu sınırlı hastalar) ya da subklinik koklear hasar riskinin taranmasında prestin düzeyi potansiyel bir yardımcı olabilir. Günümüzde OAE testleri benzer amaçlarla kullanılmakta ve saf ses odyometrisinden önce koklear disfonksiyonu işaret edebilmektedir.(110,111) Ancak orta kulak bütünlüğü ve test ortamı gibi bazı kısıtlılıklara tabidir. Buna karşılık, serum prestin ölçümü invaziv olmayan, zaman ve koşuldan bağımsız olarak uygulanabilir bir yöntemdir.

Çalışmamızın, bu açıdan prestinin tanısal değerini ortaya koyarak literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir.

### **Yaş, Cinsiyet, Kulak Lateralitesinin Etkileri**

Çalışmamızda tüm gruplar <50 ve ≥50 yaş olarak iki alt gruba ayrıldı. Bu sayede yaşın etkisini grup içi ve gruplar arası değerlendirme şansımız oldu. Yaşa göre gruplandırılan hasta ve kontrol bireylerinde prestin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ( $p < 0,001$ ). Post-hoc analiz sonuçları da bu bulguları desteklemektedir. Öncelikle, kontrol grubunda <50 yaş ve ≥50 yaş alt grupları arasında serum prestin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte <50 yaş grubunda medyan prestin değerlerinin ≥50 yaş grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. (Sırasıyla yaklaşık 1372 ve 923 pg/ml). Bu durum, prestin düzeylerinde yaşla birlikte azalma eğilimi olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bir insan çalışmasında, genç erişkinlerde dolaşımdaki prestin düzeylerinin ileri yaştaakilere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve yaş ile prestin arasında negatif korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir (6). Bu durum, yaşlanmayla birlikte DTH sayısının azalması ve fonksiyonlarının zayıflamasıyla tutarlıdır. Bilindiği üzere presbiakuzi sürecinde kokleada özellikle bazal kıvrımdaki DTH'ler dejenerasyona uğrar ve sayıca azalır. Histopatolojik çalışmalarda, yaşlı insan kokleasında apikal ve bazal uçlarda DTH kayıpları gözlenmiştir. Hayvan modelinde de yaşlı gerbillerde ve sıçanlarda DTH sayısının gençlere oranla belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (duyusal presbiakuzi). DTH kaybının yanı sıra stria vaskularis dejenerasyonu ve spiral ganglion nöron kayıpları da yaşa bağlı koklear değişiklikler arasındadır (107). Bunların tümü bir arada presbiakuzinin patogenezi oluşturur. Ancak bilateral SNİK'li ≥50 yaş hastalarda serum prestin düzeylerinin görece yüksek saptanması, yaş ile prestin düzeyi arasındaki doğrudan ilişkinin her durumda geçerli olmayabileceğini düşündürmektedir. BSNİK grubunda <50 ve ≥50 yaş alt grupları arasında serum prestin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, ≥50 yaş grubunda medyan prestin düzeyi (863 pg/ml), <50 yaş grubuna (350 pg/ml) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, prestin düzeylerini etkileyen diğer klinik ve işitsel değişkenlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir. Yaşlı BSNİK grubundaki bireylerin tamamında presbiakuzi tanısı bulunmakta olup, presbiakuzi tipik olarak yüksek frekansları etkileyen eğimli bir odyogram profili ile karakterizedir. Bu durumda bazal kokleadaki DTH'ler etkilenmiş olsa da apikal bölgelerdeki hücreler sıklıkla korunur; dolayısıyla bu sağlam hücrelerden kaynaklanan prestin salınımı devam edebilir.(92) Oysa genç BSNİK olgularında

sıklıkla pantonal, yani tüm frekans bantlarını etkileyen yaygın işitme kaybı görülebilmekte ve bu durumda DTH yıkımı daha geniş alanlara yayılmaktadır. Bu tür olgularda prestin düzeylerindeki düşüş daha belirgin olabilir. Ayrıca USNİK grubundaki  $\geq 50$  yaş hastaların prestin düzeyleri, aynı yaştaki kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede düşük saptandı ( $p < 0,01$ ) Yani ileri yaşta ani işitme kaybı yaşayan hastalarda prestin düşüklüğü daha da belirgindi. Bunun nedeni, yaşın getirdiği zaten düşük prestin seviyesine bir de ani kayıpla gelen DTH kaybının eklenmesi olabilir. USNİK genç ve yaşlı alt gruplarında ise ortanca prestin düzeyi benzer olup istatistiksel bir fark tespit edilmedi. (USNİK  $\geq 50$  yaş medyan 402 pg/ml, USNİK  $< 50$  yaş medyan 400 pg/ml)

Yaş faktörünün yalnızca prestin üzerinde değil, OAE bulguları üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, çalışmamızdaki  $< 50$  yaş kontrol bireylerinin çoğunda özellikle 8 kHz frekansında DPOAE gözlenirken  $\geq 50$  yaş kontrol alt grubunda 8 kHz'de emisyonların kaybolduğu saptandı (istatistiksel karşılaştırma yapılmısa da tablo verilerinde görülmektedir). Bu da literatürde bildirilen **yaş ilerledikçe OAE amplitüdlerinin azalması** bulgusuyla uyumludur. (112,113) Dış tüylü hücre fonksiyonlarındaki yaşa bağlı bozulma, otoakustik emisyon testlerinin sonuçlarına da yansımaktadır. Özellikle transient uyarılmış OAE (TEOAE) yanıtlarının yaşlılarda gençlere oranla belirgin ölçüde zayıfladığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. (114) Yaşlılarda yüksek frekans DPOAE ölçümlerinin çoğunlukla saptanamadığı, bunun saf ses eşikleri ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (113). Bizim bulgularımızda da yaşlı kontrol alt gruplarında 4–8 kHz bölgesinde DPOAE yok denecek kadar azdı. Bu nedenle, OAE değerlendirmesi yapılırken hastanın yaşının göz önüne alınmasında fayda vardır. Prestin ölçümü için de aynı durum geçerlidir. Yaşlı bir bireyin prestin seviyesinin genç birine kıyasla doğal olarak düşük çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda, örneğin  $\geq 50$  yaş kontrol grubunda prestin medyanı  $\sim 923$  pg/ml iken  $< 50$  yaş kontrolde  $\sim 1372$  pg/ml idi (Bulgular bölümünde belirtilen değerler). Bu fark istatistiksel anlam taşımayacak kadar az sayıda olgu ile ölçülse de bir trend olarak mevcuttur. Dolayısıyla ileride prestin için yaşa göre **persentil** değerleri belirlenmesi uygun olabilir.

Serum prestin düzeylerinin ve odyolojik parametrelerin yorumunda **cinsiyet** faktörüne bakacak olursak; çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet dağılımları benzerdi ( $p = 0,191$ ); dolayısıyla ana karşılaştırmamızda cinsiyet bias'ı yoktu. Bununla birlikte, literatürde kadınlar ile erkekler arasında işitme ve özellikle OAE yanıtları açısından bazı farklılıklar olduğu bilinmektedir. Kadınların koklear amplifikatör fonksiyonlarının ortalama olarak erkeklere kıyasla biraz daha

güçlü olduğu, bunun da belki hormonal faktörlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (115). Özellikle transient uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) amplitüdlerinin kadınlarda daha yüksek olduğu bir dizi çalışma ile gösterilmiştir (116). Benzer şekilde, distorsiyon ürün OAE(DPOAE) ölçümlerinde de kadınların daha yüksek amplitüd sergilediği bildirilmiştir (117). Bizim kontrol grubumuzda da kadın bireylerin sayısı erkeklerden biraz fazlaydı; belki bu nedenle kontrol grubundaki ortalama OAE sonuçları oldukça yüksekti. Ancak gruplar arası karşılaştırmalarda cinsiyet dengeli olduğu için genel sonuçlarımızı etkilemedi. Serum prestin açısından bakıldığında ise literatürde cinsiyetler arasında belirgin bir fark rapor edilmemiştir. Çalışmamızda da kadın ve erkeklerin prestin ortanca değerleri benzerdir (grup içi analizlerde  $p>0,05$ ). Prestin üretimi Y kromozomu ile ilişkili olmadığı ve her iki cinsiyette de DTH yapısı benzer olduğu için, böyle bir fark beklenmez. Yine de belki erkeklerin hayat boyu daha yüksek gürültüye maruz kalma olasılığı veya bazı hormonal etkiler dolaylı yoldan prestine tesir edebilir. Örneğin Parker ve ark.'nın çalışmasında incelenen normal genç popülasyonda cinsiyetler arası prestin farkı bildirilmemiş, ancak erkek katılımcıların maruziyet örüntülerine göre alt gruplara ayrıldığı ve prestin düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir (99). Bizim verilerimizde de cinsiyet, iç içe geçmiş diğer değişkenlerden bağımsız değerlendirildiğinde prestin ve OAE sonuçlarını anlamlı etkilememektedir

Kulak **lateralitesi** (sağ/sol) de hem işitme fizyolojisinde hem de patolojilerinde zaman zaman önem kazanır. Ani idiopatik SNİK olgularında bazı çalışmalar sol kulak tutulma oranının biraz daha yüksek olduğunu belirtmişse de genel kanı belirgin bir fark olmadığı yönündedir (118). Bizim serimizde sol kulak tutulumlu USNİK sayısı (%57,5) sağdan biraz fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lateralite prestin seviyesini doğrudan etkilemez; ancak sağlam kulak tarafı/etkilenen kulak tarafı olarak değerlendirdiğimizde prestin ile ilişkili ölçümleri etkileyebilir. (Yukarıda tartışıldığı gibi). Normal fizyolojide ise insanların sağ ve sol kulakları arasında çok hafif farklılıklar olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, sağ kulaktan kaydedilen OAE amplitüdlerinin sol kulağa oranla ortalama birkaç desibel daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (116). Bu durum, beynin işitsel efferent yollarının asimetrik modülasyonu veya orta kulak iletim farkları ile ilişkili olabileceği gibi ölçüm pozisyonundan da kaynaklanabilir. Bizim kontrol grubumuzda da sağ kulak TEOAE amplitüdüleri sol kulağa kıyasla bir miktar yüksekti (1;1.5;2;4 kHz bandında amplitüdüleri sağda daha yüksek). Bunun, özellikle müzik aleti çalan gençlerde (çalışmamızda olmasa da literatürde müzisyenlerde sağ-sol OAE farkı raporları vardır) belirginleşebildiği bilinmektedir (119). Çalışmamızın odyometrik sonuçlarına göre gruplar arasında belirgin kulak farkı yoktu; BSNİK presbiakuzi

olgularında her iki kulak benzer etkilendiği için, USNİK olgularında ise zaten bir kulak normal bir kulak kötü olduğu için grup olarak karşılaştırmaya uygun değildi (karşılaştırma yapmadık). Prestin ölçümünü ise bir bütün olarak yaptığımızdan, sağ/sol ayrımı söz konusu olmadı. Ancak USNİK grubunda ilginç bir şekilde sol kulak eşiği ile prestin arasında pozitif korelasyon, sağ kulak eşiği ile negatif korelasyon saptamış olmamız, lateralite etkisinin bir yansımasıdır (daha önce tartışıldı). Klinik açıdan, kulak tarafı özellikle ani işitme kaybı vakalarının yönetiminde çok belirleyici değildir; her iki tarafa da aynı yaklaşılr. Bununla birlikte, tek taraflı işitme kaybı kalan sağlam kulak için bir stres faktörü olabilir ve uzun dönemde sağlam kulakta da kullanım yükü artışı olabilir. Bizim USNİK hastalarının sağlam kulaklarında belirgin değişiklik saptanmadı ancak literatürde bazı vakaların sağlam kulağında ileriki yıllarda presbiakuzi gelişiminin hızlandığı ileri sürülmüştür (120). Prestin takibi uzun vadede bu sağlam kulakların durumunu da izlemeye yardımcı olabilir.

### **ROC Analizi ve Prestinin Tanısal Değeri**

Bu çalışmada, serum prestin düzeylerinin sensörinöral işitme kaybı (SNİK) varlığını ne ölçüde ayırt edebildiğini değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC), prestin düzeyinin genel tanısal doğruluğunu yansıtan bir ölçüttür. Elde ettiğimiz bulgulara göre, tüm hasta grubu (USNİK + BSNİK, n=80) ile sağlıklı kontrol grubu (n=40) arasında ayırt edicilik düzeyi açısından prestin düzeyine ait AUC değeri %95 güven aralığında 0,745 (0,654–0,837) olarak hesaplandı. Bu değer, prestinin **orta düzeyde** bir ayırt edici güce sahip olduğunu gösterir. Mükemmel bir testte AUC 1,0 olurken, rastgele bir testte 0,5 civarındadır. Bizim bulgumuz, prestinin bu iki uç arasında kaldığını, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ayırım sağladığını ortaya koymaktadır (p<0,001).

Youden indeksine göre belirlenen optimal kestirim eşiği 1128,2 pg/ml olarak saptandı. Bu eşikte duyarlılık %57,5; özgüllük ise %84,8 olarak bulundu. Bu bulgulara göre, prestin düzeyi <1128 pg/ml olduğunda test SNİK hastalarının yaklaşık %57,5'ini doğru şekilde saptayabilmekte, sağlam bireylerin ise %84,8'ini gerçekten sağlam olarak tanımlayabilmektedir. Aynı eşik değeri dikkate alındığında, pozitif prediktif değeri (PPV) %65,7, negatif prediktif değeri (NPV) ise %79,8 olarak hesaplanmıştır. Bu durum, prestin düzeyi düşük (test pozitif) olan bireylerin yaklaşık %66'sında işitme kaybı bulunduğunu, prestin düzeyi yüksek (test negatif) olan bireylerin ise yaklaşık %80'inin sağlam olduğunu göstermektedir. Ancak bu olasılıkların çalışmaya dahil edilen hasta/sağlam

oranlarına göre değiştiği ve klinik kullanımda hastalık prevalansına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**Prestin testinin özgüllüğünün yüksek olması, düşük prestin düzeyinin işitme kaybı açısından anlamlı olabileceğini; ancak duyarlılığın daha düşük bulunması ise bazı hastaların prestin düzeyinin normal sınırlarda kalabileceğini ve bu nedenle tanıdan kaçabileceğini düşündürmektedir.** Bu nedenle prestin, işitme kaybını saptamada tek başına yeterli değil; tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmelidir.

Özellikle özgüllüğün yüksek olması prestin ölçümünün **tarama testi** olarak kullanılmaya uygun olabileceğini düşündürür. Örneğin, gürültülü işte çalışan bir kişinin prestin seviyesinin yıllar içinde takip edilmesiyle, kokleasında henüz odyogramla tespit edilemeyen bir hasar oluşup oluşmadığı öngörülebilir. Parker ve ark.'nın belirttiği gibi, prestin düzeyinin düşük bulunması o kişinin “subklinik” de olsa bir dış tüylü hücre hasarı taşıdığını gösterebilir ve bu kişi korunması için uyarılabilir. Benzer şekilde, ototoksik ilaç alan hastaların prestin takibi yapılarak koklear hasarın başlangıcı erkenden yakalanabilir. Günümüzde bu amaçlar için OAE testleri kullanılmaktadır, ancak prestin gibi bir kan testinin de bu alanda geliştirilmesi mümkündür. Prestinin bu şekilde pratikte kullanılabilmesi için öncelikle geniş popülasyonlarda yaş gibi değişkenlere göre normal referans değerlerinin belirlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamız bu konuda temel bir veri sağlamakla birlikte, sayı kısıtlılığı nedeniyle referans aralığı tanımlama iddiasında değildir. Ancak literatürün de desteğiyle söyleyebiliriz ki, **genç sağlıklı erişkinlerde** prestin seviyeleri yaşlılara göre anlamlı derecede daha yüksektir (6). Dolayısıyla prestin için yaşa göre bir **normalizasyon** yapılmasında fayda vardır. Bunun yanı sıra, test-tekrar test güvenirliği ve laboratuvarlar arası standardizasyonun sağlanmasının da gerekli olduğu düşünülmektedir. Prestin ELISA testleri henüz ticari olarak yaygınlaşmadığı için, farklı araştırma laboratuvarlarında farklı antikör setleri ve protokoller kullanılmaktadır. Bu da eşik değerlerin laboratuvara özgü olmasına yol açabilir. Örneğin bir çalışmada normal bireylerde prestin ortalaması ~200 pg/ml bulunurken(96) bir diğerinde ~1200 pg/ml bulunabilmektedir (bizim çalışmamız) Bu büyük fark, kullanılan ölçüm kitlerinin farklı hassasiyet ve kalibrasyonlarından kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla gelecekte prestin testinin standart bir versiyonu geliştirilirse, her laboratuvarın referans aralığı yerine ortak aralıklar tanımlanabilecektir.

Alt grup analizlerine bakıldığında, USNİK grubunda yapılan ROC eğrisinde AUC değeri 0,775 olarak hesaplandı ve genel analizden daha yüksek bir ayırt edici güç gösterdi. Bu grup için

optimal eşik değeri 792,4 pg/ml olarak belirlendi, bu değerde duyarlılık %75, özgüllük ise %76,9 olarak saptandı. Bu veriler, özellikle ani başlangıçlı, tek taraflı işitme kaybı olan bireylerde serum prestin düzeylerinin tanısal katkısının daha yüksek olabileceğine işaret etmektedir.

Öte yandan, BSNİK grubunda yapılan ROC analizinde AUC değeri 0,716 olarak bulundu, optimal eşik değeri ise yine 1128 pg/ml olarak hesaplandı. Bu eşikte duyarlılık %57,5, özgüllük ise %90'dır. Bu sonuçlar, prestin düzeylerinin BSNİK grubunda tanı koydurmadaki hassasiyetinin sınırlı olduğunu; fakat düşük prestin düzeyinin saptanması halinde testin oldukça güvenilir bir pozitif öngörü gücüne sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak, bu bulgular prestin düzeyinin özellikle yaygın ve ileri düzeyde koklear hasarın söz konusu olduğu durumlarda daha anlamlı tanısal katkı sağladığını göstermektedir. USNİK grubunda hastalığın ani başlangıçlı ve ağır seyirli olması, prestin düzeyinin dramatik şekilde düşmesine neden olmakta ve testin tanısal doğruluğunu artırmaktadır. Buna karşılık, BSNİK grubundaki bireylerde işitme kaybının daha yavaş ilerlediği ve prestin düzeylerinin her zaman dramatik şekilde azalmadığı görülmekte, bu da ROC analizinde duyarlılığı azaltmaktadır.

Sonuç olarak, prestin düzeyi SNİK tanısında belirli bir eşik üzerinden orta düzeyde ayırt edici güce sahiptir. Ancak, testin duyarlılığının sınırlı olması nedeniyle, prestin düzeyi tek başına tanı koydurmak için yeterli değildir. Yine de yüksek özgüllüğü sayesinde özellikle düşük prestin düzeylerinin tanısal değer taşıyabileceği ve prestinin tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Farklı popülasyonlarda yapılacak daha geniş çaplı çalışmalar, prestin için güvenilir eşik değerlerinin belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

## 6.SONUÇ

Bu çalışma kapsamında, unilateral ve bilateral sensörinöral işitme kaybı (USNİK ve BSNİK) tanılı bireylerde serum prestin düzeyleri ile otoakustik emisyon (OAE) test sonuçları analiz edilerek, bu parametrelerin işitme kaybının tipi, şiddeti, süresi,seyri ve yaş gibi demografik değişkenlerle ilişkisi bütüncül biçimde değerlendirildi.. Elde edilen bulgular, serum prestin düzeylerinin koklear dış tüylü hücre (DTH) bütünlüğünü yansıtan, işitme kaybının evresi ve doğasına duyarlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda en düşük prestin düzeylerinin, tamamı tedaviye yanıtız ani idiopatik işitme kaybı öyküsüne sahip USNİK grubunda saptanmış olması, akut başlangıçlı unilateral koklear hasarın DTH'lerde yaygın ve kalıcı bir yıkıma neden olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, prestin kinetiğinin zamana duyarlı doğasını desteklemekte; akut fazda DTH yıkımına bağlı olarak yükselen serum prestin düzeylerinin, hücre kaybının tamamlandığı kronik fazda belirgin şekilde düştüğünü göstermektedir. Buna karşın, BSNİK grubunda saptanan orta düzeydeki prestin değerleri, bilateral DTH dejenerasyonunun daha yavaş seyirli ve kısmen kompensatuvar bir yanıtla sürdüğünü, bazı hücrel rezervlerin hâlen aktif olabildiğini düşündürmektedir.

Sağlıklı bireylerde elde edilen yüksek prestin düzeyleri, prestinin yalnızca patolojik süreçlerde değil, fizyolojik koşullarda da dolaşımda bazal düzeyde bulunabileceğini ortaya koymaktadır ve bu proteinin koklear hücre bütünlüğünün dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Yaşın ilerlemesine paralel olarak prestin düzeyinde gözlenen düşüşün ise, yaşa bağlı DTH dejenerasyonunun yansıması olabileceği ve prestin ölçümlerinin yaşa göre normatif aralıklarla yorumlanmasının gerektiği düşünülmektedir.

OAE test sonuçları ile prestin düzeyleri arasında bazı frekanslarda elde edilen istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar, prestinin DTH fonksiyonu ile biyolojik olarak ilişkili olduğunu desteklemektedir. OAE yanıtı alınabilen kulaklarda prestin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, OAE alınamayanlarda ise düşük saptanması, prestin düzeyinin objektif fizyolojik ölçümlerle paralellik gösterdiğini desteklemektedir.

Bu bağlamda, prestin düzeyinin tanısal açıdan değer taşıdığı, özellikle DTH rezervinin değerlendirildiği durumlarda tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. USNİK grubunda düşük prestin düzeylerinin, OAE kaybı ile birlikte izlenmesi; BSNİK grubunda ise orta düzey prestin ile kısmi OAE varlığının eşlik etmesi, prestin düzeyinin

DTH bütünlüğünün nicel bir göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, elde edilen ROC analiz bulgularına göre prestin düzeyleri, hasta ve sağlıklı birey ayırımında anlamlı ayırıcı güce sahiptir.

Sonuç olarak, serum prestin düzeyinin ölçümü, koklear işlevin değerlendirilmesinde non-invaziv, objektif ve kantitatif bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, prestin düzeyleri yorumlanırken yaş, işitme kaybının tipi, süresi ve seyri gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Asli RH, Akbarpour M, Lahiji MR, Leyli EK, Pastadast M, Ramezani H, et al. Evaluation of the relationship between prestin serum biomarker and sensorineural hearing loss: a case–control study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023 Mar 1;280(3):1147–53.
2. Parham K, Dyhrfeld-Johnsen J. Outer hair cell molecular protein, prestin, as a serum biomarker for hearing loss: Proof of concept. *Otology and Neurotology*. 2016;37(9):1217–22.
3. Campbell KCM, Meech RP, Klemens JJ, Gerberi MT, Dyrstad SSW, Larsen DL, et al. Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with d-methionine. *Hear Res*. 2007 Apr;226(1–2):92–103.
4. Parham K. Prestin as a biochemical marker for early detection of acquired sensorineural hearing loss. *Med Hypotheses*. 2015;85(2):130–3.
5. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. In: *British Medical Bulletin*. Oxford University Press; 2002. p. 223–41.
6. Parker A, Parham K, Skoe E. Age-related declines to serum prestin levels in humans. *Hear Res*. 2022 Dec 1;426.
7. Sadler TW. Langman’s Medical Embryology. In: Başaklar AC, editor. *Güneş Kitabevi*; 2005. p. 235–64.
8. Som PM, Curtin HD, Liu K, Mafee MF. Current embryology of the temporal bone, part I: the inner ear. *Neurographics*. 2016;6(4):250–65.
9. Chang W, Brigande JV, Fekete DM, Wu DK. The development of semicircular canals in the inner ear: role of FGFs in sensory cristae. 2004;
10. Christophorou NA, Mende M, Lleras-Forero L, Grocott T, Streit A. Pax2 coordinates epithelial morphogenesis and cell fate in the inner ear. *Dev Biol*. 2010;345(2):180–90.
11. Wu DK, Kelley MW. Molecular mechanisms of inner ear development. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(8):a008409.
12. Colin C, Helbich TH, Forrai G, Sardanelli F, Bick U, Fallenberg E. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. *Türk Radyoloji Semin*. 2002;3(3).
13. Sadler TW. Langman’s Medikal Embriyolojisi. 7th ed. Başaklar AC and SK, editor. İstanbul: Palme Yayıncılık; 2007. 1–20 p.
14. Anthwal N, Thompson H. The development of the mammalian outer and middle ear. *J Anat*. 2016;228(2):217–32.
15. Standring S. *Gray’s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. London: Elsevier; 2021. 502–505 p.
16. Fuchs JC, Tucker AS. Development and Integration of the Ear. *Curr Top Dev Biol*. 2015;115:213–32.
17. Sandler T.W. Langman’s Medikal Embriyoloji. Başaklar A.C, editor. İstanbul: Palme Yayıncılık; 2017. 20–40 p.
18. Gulya AJ. Development of anatomy of the temporal bone and skull base. In: Shambaugh GE Jr GMI, editor. *Surgery of the ear*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2010. p. 3–35.
19. Mescher AL. *Junqueira’s Basic Histology: Text and Atlas*. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2018. 509–522 p.
20. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 928–945 p.
21. Bateman L, Borsetto D, Boscolo-Rizzo P, Mochloulis G, Vijendren A. A narrative review of the management of pars flaccida tympanic membrane retractions without

- cholesteatoma. Vol. 48, Clinical Otolaryngology. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 799–808.
22. Gacek RR, Gacek MR. Anatomy of the Auditory and Vestibular Systems. In: Snow JB Jr, & BJJ, editor. Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 16th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc.; 2014. p. 1–24.
  23. Bonfils P, Avan P. Distortion product otoacoustic emission values for clinical use. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;118:1069–76.
  24. Friedrich Paulsen, Thomas M. Böckers, Jürgen Waschke. Sobotta Anatomy Textbook: English Edition with Latin Nomenclature. 1st ed. Friedrich Paulsen and Thomas M. Böckers and Jürgen Waschke, editor. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2018. 477–491 p.
  25. Rao D, Murray J V., Agarwal AK, Sandhu SJ, Rhyner PA. Comprehensive Review of External and Middle Ear Anatomy on Photon Counting CT. American Journal of Neuroradiology. 2024 Dec 28;ajnr.A8359.
  26. Drake RL, Vogl AW, Tibbitts R, Richardson P. GRAY'S ANATOMY FOR STUDENTS Fourth Edition Photographs by Ansell Horn. Gray's Anatomy for Students.
  27. E. Lawrence. Snell's Clinical Anatomy by Regions. 10th ed. Atlanta, Georgia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. 1698–1716 p.
  28. Can KOÇ. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ; 2013.
  29. Takezawa K, Townsend G, Ghabriel M. The facial nerve: anatomy and associated disorders for oral health professionals. Vol. 106, Odontology. Springer Tokyo; 2018. p. 103–16.
  30. Medical gallery of Blausen Medical 2014. WikiJournal of Medicine. 2014;1(2).
  31. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002.
  32. Belgin E. İşitme fizyolojisi. In: Koç C, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2.baskı. ankar: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. p. 65–72.
  33. Brenda L., Martin G., Luebke A. E. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi. In: Ballenger J. J. and Sno J. B., editor. Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi. 15th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 87–929.
  34. Belgin E, Çalışkan M. Çalışma Yaşamında Gürültü ve İşitmenin Korunması. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2004.
  35. John E. Hall. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12th ed. Berrak Çağlayan Yeğen and İnci Alican and Zeynep Solakoğlu, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
  36. Dallas P. The Active Cochlea. Vol. 2, The Journal of Neuroscience. 1992.
  37. Wangemann P. K<sup>+</sup> cycling and the endocochlear potential [Internet]. Available from: [www.elsevier.com/locate/heares](http://www.elsevier.com/locate/heares)
  38. Doç. Dr. Özgür YİĞİT, Dr. Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN. İşitme Kayıpları. Klinik Gelişim. 2012;25:66–72.
  39. Mehmet Ali Şehitoğlu. İşitme Kayıpları. Klinik Gelişim. 2005;18(1):31–7.
  40. Vartiainen E, Karjalainen S. Prevalence and etiology of unilateral sensorineural hearing impairment in a Finnish childhood population. Vol. 43, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 1998.
  41. Subaşıoğlu A, Duman D, Sırmacı A, Bademci G, Carkıt F, Somdaş MA, et al. Research of genetic bases of hereditary non-syndromic hearing loss. Vol. 52, Turk Pediatri Arsivi. Galenos; 2017. p. 122–32.

42. Aydoğdu Z, Yıldırım G, Kumral TL, Saltürk Z, Uyar Y. Treatment Procedures in Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital*. 2017;
43. Fethullah KENAR, Abdullah AYÇİÇEK. Endüstriyel Odyoloji ve Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları. *Türkiye Klinikleri J ENT-Special Topics*. 2015;8(2).
44. Clark W. Hearing: The effects of noise. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 1992;106(6):669–76.
45. Fetoni AR, De Bartolo P, Eramo SLM, Rolesi R, Paciello F, Bergamini C, et al. Noise-induced hearing loss (NIHL) as a target of oxidative stress-mediated damage: Cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense. *Journal of Neuroscience*. 2013 Feb 27;33(9):4011–23.
46. Namık Delibaş, Orhan Gedikli, Harun Doğru, Veysel Tahan. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Serum Lipid Düzeyleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995;2(4).
47. Cheslock M, De Jesus O. Presbycusis. *Europe PMC*. 2020;
48. Özel TOBB ETU Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Bölümü GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ. 2013.
49. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92:311–24.
50. Ghorbani M, Maarefvand M. Behavioural and electrophysiological assessment of temporal resolution in normally-hearing listeners with tinnitus. *Int J Audiol*. 2025;
51. Belgin E, Şahlı AS. Temel Odyoloji. Ankara: Güneş Kitapevleri; 2015. 27–110 p.
52. Stach BA, Jerger JF. Immitance Measures in Auditory Disorders. In: Jacobson JT and NJL, editor. *Diagnostic Audiology*. Texas: Pro-ed; 1991. p. 133–9.
53. Hall III JW, Chandler D. Tympanometry in Clinical Audiology. In: Katz J, editor. *Handbook of Clinical Audiology*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 283–99.
54. Jerger J, Jerger S, Mauldin L. Studies in Impedance Audiometry. I. Normal and Sensorineural Ears. *Arch Otolaryngol*. 1972;96(6):513–23.
55. Bennett C, Yoon P, Lee MY, Wolfe M, Anne S, Carvalho DS. Newborn hearing screening methodology impacts the timing of diagnosis for auditory neuropathy spectrum disorder. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2023 Jul 1;44(4).
56. Demir K. 0-6 yaş arası normal işiten çocuklarda ABR (Auditory Brainstem Response) testinin normalizasyonu [Master's Thesis]. [SAMSUN]; 2018.
57. Hall JW. *Handbook of Auditory Evoked Responses*. Allyn and Bacon; 1992.
58. Özdamar Ö, Muş N. İşitsel Beyinsapı Cevapları: İşitsel Beyinsapı Cevaplarının Normal Değişimleri. Ankara; 1996.
59. Hall JH. Clinical Applications of OAEs in Children. In: *Handbook of Otoacoustic Emissions*. Singular Publishing Group; 2000. p. 389–480.
60. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1978 Nov;64(5):1386–91.
61. White KR, Vohr BR, Behrens TR. Universal Newborn Hearing Screening Using Transient Evoked Otoacoustic Emissions: Results of the Rhode Island Hearing Assessment Project. *Semin Hear*. 1993;14:18–29.
62. Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear*. 1990 Apr;11(2):82–92.
63. Kemp DT, Bray P, Alexander L, Brown AM. Acoustic emission cochleography: practical aspects. *Scandinavian Audiology Supplement*. 1986 Apr;25(2):71–95.

64. Abdala C, Visser-Dumont L. Distortion Product Otoacoustic Emissions: A Tool for Hearing Assessment and Scientific Study. *Volta Review*. 2001;103(4):281–302.
65. Schapira AH V. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Elsevier; 2007.
66. Yaman SG. Kobaylarda dehidratasyonun iç kulak üzerine etkisinin distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ölçüm yöntemiyle fonksiyonel olarak araştırılması [Uzmanlık Tezi]. [İstanbul]: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
67. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Distortion-product otoacoustic emissions in mammals: Their generation and utility in auditory sensitivity assessments. In: *Hearing Research*. Elsevier; 2007. p. 92–106.
68. Kemp DT, Ryan S, Bray P. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. In: *Ear and Hearing*. Lippincott Williams & Wilkins; 1986. p. 205–19.
69. Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, Folsom RC, Sininger Y, Cone-Wesson B, et al. Identification of neonatal hearing impairment: Transient evoked otoacoustic emissions during the perinatal period. In: *Ear and Hearing*. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 385–407.
70. Bess FH, Humes LE. *Audiology: The Fundamentals*. Vol. 4th. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2008. 144–154 p.
71. Katz J, Chasin M, English K, Hood LJ, Tillery KL. *Handbook of Clinical Audiology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015. 359–371 p.
72. Lonsbury-Martin BL, Balkany T, Telischi FF, Martin GK. Clinical Applications of Otoacoustic Emissions. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995;112(5):23.
73. Chertoff M, Lichtenhan J, Willis M. Click- and chirp-evoked human compound action potentials. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2010 May;127(5):2992–6.
74. Samelli A, Andrade C, Pereira M, Matas C. Hearing complaints and the audiological profile of the users of an academic health center in the western region of São Paulo. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Jan;17(2):125–30.
75. Keefe DH, Feeney MP, Hunter LL, Fitzpatrick DF. Comparisons of transient evoked otoacoustic emissions using chirp and click stimuli. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2016 Sep;140(3):1949–73.
76. Lonsbury-Martin BL, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical Testing of Distortion-Product Otoacoustic Emissions. In: *Ear and Hearing*. Lippincott Williams & Wilkins; 1993. p. 11–22.
77. Soh LJM, Chan YM. Revisiting Oto-Acoustic Emissions. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2015;24(2):86–93.
78. Kramer S, Brown DK. *Audiology: Science to Practice*. 3rd ed. San Diego, CA: Plural Publishing; 2019. 244–251 p.
79. Sağıroğlu Güzelsoy S. Orta kulak patolojilerinin ve bunlara bağlı işitme kayıplarının geçici uyarılmış ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon değerlerinin üzerine etkisi} [uzmanlık tezi]. 2004.
80. Sennaroğlu G, Yücel E, Türkyılmaz MD, Çınar BÇ, Batuk M. Odyoloji Klinik Uygulama Protokolleri. Batuk M, editor. Ankara: Hipokrat Kitapevi; 2018. 65–70 p.
81. Dikici T. İşitmesi normal olan tinnituslu hastalarda otoakustik emisyon sonuçlarının değerlendirilmesi [yüksek lisans tezi]. [Adana]; 2012.
82. Boynukalın KŞ. Presbiakuzide, saf ses ve konuşma odyometrisi, otoakustik emisyon, beyin sapı odyometrik incelemelerini kullanarak patolojinin lokalizasyonunun değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Ankara]; 2005.
83. Stach BA. *Clinical Audiology: An Introduction*. 2nd ed. Clifton Park, NY: Delmar Cengage Learning; 2010. 383–391 p.
84. Ge J, Elferich J, Dehghani-Ghahnaviyeh S, Zhao Z, others. Molecular mechanism of prestin electromotive signal amplification. *Cell*. 2021;184(20):5377–89.

85. Peter Dallos, Bernd Fakler. Prestin, a new type of motor protein. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:104–11.
86. Zheng J, Shen W, He DZZ, Long<sup>2</sup> KB, Madison<sup>2</sup> LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells [Internet]. Vol. 405, *NATURE*. 2000. Available from: [www.nature.com](http://www.nature.com)
87. Haon Futamata, Masahiro Fukuda, Rie Umeda, Keitaro Yamashita, Atsuhiko Tomita, Satoe Takahashi. Cryo-EM structures of thermostabilized prestin provide mechanistic insights underlying outer hair cell electromotility. *Nat Commun.* 2022;13(1).
88. Santos-Sacchi J, Navaratnam D, Raphael R, others. *Prestin: Molecular Mechanisms Underlying Outer Hair Cell Electromotility.* Springer; 2017.
89. Mio K, Kubo T, Ogura T, Yamamoto T, Kinoshita K, Kaneko T, et al. The motor protein prestin is a bullet-shaped molecule with inner cavities. *Journal of Biological Chemistry.* 2008;283(16):11350–7.
90. Li G, Wang J, Rossiter SJ, Jones G, Cotton JA. The hearing gene Prestin reunites echolocating bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008;105(37):13959–64.
91. Liberman MC, Gao J, He DZ, Wu X, Jia S, Zuo J. Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. *Nature.* 2002;419:300–4.
92. Emre S, Karlidag T, Aydın S, Kaygusuz I, Keles E, Akyigit A, et al. Can prestin level be a biomarker for determining sensorineural hearing loss? *Auris Nasus Larynx.* 2022 Jun 1;49(3):368–73.
93. Liba B, Naples J, Bezyk E, Campbell C, Mei M, Parham K. Changes in Serum Prestin Concentration After Exposure to Cisplatin. *Otology \& Neurotology.* 2017;38(10):e501–5.
94. Baskadem Yilmazer A, Tanrisever O, Alagoz MH, Yilmazer R, Goker AE, Tutar B, et al. Evaluation of inner ear damage by mastoid drilling with measurement of serum prestin (SLC26A5) levels. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2024 Mar 1;90(2).
95. Sun C, Xuan X, Zhou Z, Yuan Y, Xue F. A Preliminary Report on the Investigation of Prestin as a Biomarker for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ear Nose Throat J.* 2020 Sep 1;99(8):528–31.
96. F. Saadat, M. M. Jalali, M. Akbari. Assessment of prestin level changes as an inner-ear biomarker in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2021;136(11):1003–8.
97. Wu X, Gao J, Guo Y, Zuo J. Hearing threshold elevation precedes hair-cell loss in prestin knockout mice. *Molecular Brain Research.* 2004 Jul 5;126(1):30–7.
98. Al Samarrai ARH, Mahdi BM, Parham K. Relationship of Serum Prestin Levels to the Severity of Sensorineural Hearing Loss. *Cureus.* 2024 Feb 7;
99. Parker A, Parham K, Skoe E. Noise exposure levels predict blood levels of the inner ear protein prestin. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).
100. Iliadou E, Kikidis D, Pasiadis K, Plack CJ, Bibas A. Blood Prestin Levels in Normal Hearing and in Sensorineural Hearing Loss: A Scoping Review [Internet]. 2021. Available from: <http://links>.
101. Putterman DB, Keefe DH, Hunter LL, Garinis AC, Fitzpatrick DF, McMillan GP, et al. Assessing Sensorineural Hearing Loss Using Various Transient-Evoked Otoacoustic Emission Stimulus Conditions. *Ear Hear.* 2017;38(4):507–20.
102. Babich K, Dunckley KT. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Should otoacoustic emissions be added to the monitoring protocol? A systematic review. Vol. 10, *Applied Sciences (Switzerland).* MDPI AG; 2020.

103. Allen Young, Matthew Ng. Sound levels with aural suctioning: Effects of suction size, canal moisture, and distance from the eardrum. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2019;4(6):703–8.
104. Beth A. Prieve. Otoacoustic emissions in the diagnostic test battery for hearing loss. *ENT Audiol News.* 2018;27(2):48–50.
105. De Siati RD, Rosenzweig F, Gersdorff G, Gregoire A, Rombaux P, Deggouj N. Auditory neuropathy spectrum disorders: From diagnosis to treatment: Literature review and case reports. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine.* MDPI; 2020.
106. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update) Executive Summary. Vol. 161, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States).* SAGE Publications Inc.; 2019. p. 195–210.
107. ÖZDEMİR B. Presbiakuzi: Patofizyoloji, Değerlendirme ve Güncel Yaklaşımlar. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021 Dec 31;(15):657–68.
108. Oğuz H. drhaldunoguz.com. 2025. Otoakustik Emisyon - Çocuk KBB.
109. Fazıl Apaydın, Tamer Erdem, Yılmaz Ege, Nasır Ordubadı. Ani İşitme Kaybında Otoakustik Emisyonun Yeri. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi.* 1998;6(3):121–5.
110. Lavoie K. High Frequency Pure Tone Audiometry and High Frequency Distortion Product Otoacoustic Emissions: A Correlational Analysis [Internet]. Portland, OR; 2000 Jan. Available from: <http://archives.pdx.edu/ds/psu/11154>
111. Guida HL, Laís De Sousa A, Cláudia A, Cardoso V. Relationship between the findings of pure-tone audiometry and otoacoustic emission tests on military police personnel. *Relação entre os achados da avaliação audiométrica e das emissões otoacústicas em policiais militares.*
112. Fultz SE, Vaden KI, Rasetshwane DM, Kopun JG, Neely ST, Dubno JR. Age Effects on Cochlear Reflectance in Adults. *Ear Hear.* 2019;41(2):451–60.
113. Nutan Malviya, Palani Saravanan. Effect of Age on Distortion Product Otoacoustic Emissions at Extended High Frequencies. *Journal of International Advanced Otology.* 2024;20(5):450–7.
114. Hannah Keppler, Ingeborg Dhooge, Paul Corthals, Leen Maes, Wendy D’haenens, Annelies Bockstael, et al. The effects of aging on evoked otoacoustic emissions and efferent suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Clinical Neurophysiology.* 2010 Mar;121(3):359–65.
115. Mishra SK, Zambrano S, Rodrigo H. Sexual Dimorphism in the Functional Development of the Cochlear Amplifier in Humans. *Ear Hear.* 2021;42(4):860–9.
116. Mcfadden D, Pasanen EG. Comparison of the auditory systems of heterosexuals and homosexuals: Click-evoked otoacoustic emissions [Internet]. Vol. 95, *Psychology.* 1998. Available from: [www.pnas.org](http://www.pnas.org).
117. Dunckley KT, Dreisbach LE. Gender Effects on High Frequency Distortion Product Otoacoustic Emissions in Humans. *Ear Hear.* 2004;25(6):554–64.
118. Shahaf Shilo, Dor Gilboa, Yahav Oron, Ophir Handzel, Rani Abu Eta, Nidal Muhanna, et al. Vertebrobasilar System Laterality and Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Audiology and Neurotology.* 2023;29(2):114–23.
119. Pawlaczyk-Łuszczynska M, Zamojska-Daniszewska M, Dudarewicz A, Zaborowski K. Pure-tone hearing thresholds and otoacoustic emissions in students of music academies. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 1;18(3):1–27.
120. Early S, van der Valk JC, Frijns JHM, Stankovic KM. Accelerated Long-Term Hearing Loss Progression After Recovery From Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Front Neurol.* 2021 Dec 8;12.

