



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

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİNİN İŞİTMEYE OLAN ETKİSİNİN İLERİ
ODYOLOJİK TEST BATARYALARI İLE İNCELENMESİ**

Nur YÜCEL EKİCİ

Yüksek Lisans Tezi

Nevşehir, 2021

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİNİN İŞİTMEYE OLAN ETKİSİNİN İLERİ
ODYOLOJİK TEST BATARYALARI İLE İNCELENMESİ**

Nur YÜCEL EKİCİ

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

Yüksek Lisans Tezi

Nevşehir, 2021

KABUL VE ONAY

Nur YÜCEL EKİCİ tarafından hazırlanan “Konjenital Hipotiroidinin İşitmeye Olan Etkisinin İleri Odyolojik Test Bataryaları ile İncelenmesi” başlıklı bu çalışma 30.06.2021 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mahmut ÖZKIRIŞ (Başkan)

Doç. Dr. Murat DOĞAN (Danışman)

Doç.Dr. Talih Özdaş (Üye)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Dr. Öğr. Üyesi Sinan AKILLI
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

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

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

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / Kapadokya Üniversitesi tarafından açık erişime açılır.

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

10/06/2021

Nur YÜCEL EKİCİ

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, **Doç. Dr. Murat DOĞAN** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Kapadokya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim, ğretim ve Araştırma Enstitüsü Tez ve Dönem Projesi Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Nur YÜCEL EKİCİ

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecinde kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Murat Doğan'a,

Tez çalışmamın yürütülmesi ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Odyoloji Kliniği çalışanlarına ve Klinik Şefi sayın Prof. Dr. Orhan Görgülü'ye sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca manevi destek ve yardımlarını esirgemeyen sevgili ailem, oğlum Onurhan Ekici ve eşim Orhan Ekici'ye sonsuz teşekkür ederim.

Nur YÜCEL EKİCİ

ÖZET

YÜCEL EKİCİ Nur. *Konjenital Hipotiroidinin İşitmeye Olan Etkisinin İleri Odyolojik Test Bataryaları ile İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir, 2021.

Amaç: Konjenital hipotiroidi (KH) doğuştan bir işitme kaybı nedeni olabilese de yenidoğan işitme kaybı risk faktörleri arasında bulunmamaktadır. Bu çalışmada, KH'si olan yenidoğanların işitsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve sağlam yenidoğanlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışma 31 KH'li yenidoğan (çalışma gurubu) ve hastalığı olmayan 20 yenidoğandan (kontrol gurubu) oluşmaktadır. Tüm katılımcıların yenidoğan işitme kaybı için ek bir risk faktörü yoktu. Geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE), distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ve işitsel beyin sapı cevabı (ABR) ölçümleri L-Tiroksin tedavisi başlanmadan hemen önce çalışma gurubunda ve kontrol gurubunda kaydedildi.

Bulgular: ABR ölçümleri ile çalışma gurubundaki 31 yenidoğan bebekten 3'ünde (%9,68) orta-ileri derecede unilateral sensörinöral işitme kaybı saptandı. 40 dB HL şiddette I, III ve V. dalga pik latansları (PL) ve I-III, III-V, I-V interpik latansları (IPL) ve 20 dB HL şiddette V. dalga PL karşılaştırıldığında guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0.05$). Değişik frekanslarda DPOAE ve TEOAE Sinyal -Gürültü Oranı (SNR) ölçümlerinde sadece TEOAE'da 3 kHz'de anlamlı fark saptandı ($P = 0.001$). Pearson test ile DPOAE SNR ile sT4 arasında 988 Hz'de ve 5714 Hz'de orta derecede doğrusal ilişki saptandı ($P < 0.05$, $r = 0,411$ and $P < 0.05$, $r = 0,415$, sırasıyla). DPOAE SNR ile TSH arasında 5714 Hz'de orta derecede doğrusal ilişki saptandı ($P < 0.01$, $r = -0,534$). ABR ile TSH arasında anlamlı bir korelasyon yok iken, 40 dB HL ses şiddetinde I. ve III. dalga PL ve ile III-V IPL arasında orta derecede korelasyon mevcuttu ($P < 0.05$, $r = 0,438$; $P < 0.01$, $r = 0,500$; $P < 0.01$, $r = 0,500$, sırasıyla).

Sonuç: KH, doğuştan işitme kaybı için potansiyel bir risk faktörüdür. Bu hastalarda işitme kaybının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi klinik izlemin rutin bir parçası olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İşitme kaybı, konjenital hipotiroidi, otoakustik emisyon, işitsel beyin sapı cevabı

ABSTRACT

YÜCEL EKİCİ Nur. *Investigation the Effect of Congenital Hypothyroidism on Hearing with Advanced Audiological Test Batteries*, Master's Thesis, Nevşehir, 2021.

Objective: Although congenital hypothyroidism (CH) may be a cause of congenital hearing loss, it is not among the risk factors of neonatal hearing loss (HL). In this study, we aimed to evaluate the auditory functions of neonates with CH and compare them with healthy neonates.

Materials and Methods: This cross-sectional study consisted of 31 neonates with CH (study group) and 20 neonates without the disease (control group). All participants had no risk factor for neonatal HL. TEOAE, DPOAE and ABR were recorded in study group before beginning L-thyroxine treatment and also control group.

Results: Moderate to severe unilateral sensorineural HL was detected in 3 of 31 neonates (9.68%) in the study group with ABR. There was no statistically significant difference between the groups when compared the I, III and V. peak latency (PL) and I-III, III-V, I-V interpeak latencies (IPL) at 40 dB HL and V. PL at 20 dB ($P > 0.05$). Signal-to-Noise Ratio (SNR) of TEOAE and DPOAE at different frequencies showed a significant difference only in TEOAE at 3kHz ($P = 0.001$). The Pearson test showed a moderate correlation between the SNR of DPOAE of 988 and 5714 Hz and fT4 ($P < 0.05$, $r = 0,411$ and $P < 0.05$, $r = 0,415$, respectively). There was a moderate correlation between the SNR of DPOAE of 5714 Hz and TSH ($P < 0.01$, $r = -0,534$). While there was no correlation between the ABR and TSH, there was a correlation between fT4 and I. PL, III. PL and III-V IPL at 40 dB HL ($P < 0.05$, $r = 0,438$; $P < 0.01$, $r = 0,500$; $P < 0.01$, $r = 0,500$, respectively).

Conclusions: CH is a potential risk factor for congenital HL. Regular evaluation of hearing function should be a routine part of clinical follow-up in these patients.

Key Words: Hearing loss, congenital hypothyroidism, otoacoustic emissions, auditory brainstem response.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR SAYFASI	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
GİRİŞ	1
1. BÖLÜM: GENEL BİLGİLER	3
1.1. İŞİTME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	3
1.1.1. Dış Kulak	4
1.1.2. Orta Kulak	5
1.1.3. İç Kulak	7
1.2. İŞİTME KAYIPLARI	11
1.2.1. Konjenital İşitme Kayıpları	12
1.3. İŞİTME TESTLERİ	16
1.3.1. Otoakustik Emisyonlar.....	17
1.3.1.1. Otoakustik Emisyonların Tarihçesi.....	18
1.3.1.2. Otoakustik Emisyonların Çeşitleri	19
1.3.2. İşitsel Beyinsapı Cevapları.....	21
1.4. KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM	24
1.4.1. Epidemiyoloji	24
1.4.2. Etyoloji	25
1.4.3. Semptom ve Bulgular	27
1.4.4. Tanı ve Tedavi.....	28
1.5. TÜRKİYE’DE NEONATAL TARAMA PROGRAMLARI	30
1.5.1. Yenidoğan İşitme Tarama Programı (YİTP).....	31
1.5.1.1. Türkiye’de YİTP Tarihçesi ve Uygulaması.....	32

1.5.1.2. YİTP Kapsamında Kullanılan Testler	35
1.5.2. Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı.....	38
2. BÖLÜM: GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
2.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE YÖNTEMLERİ.....	41
2.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
3. BÖLÜM: BULGULAR.....	44
4. BÖLÜM: TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	54
KAYNAKÇA.....	55
EK 1. ORJİNALLİK RAPORU	65
EK 2. ETİK KURUL İZİNİ	66

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Hz	: Hertz
kHz	: Kilohertz
dB	: Desibel
dB SPL	: Desibel sound pressure level
dB HL	: Desibel hearing level
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DKY	: Dış kulak yolu
İTH	: İç tüylü hücre
DTH	: Dış tüylü hücre
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
Cx26	: Konneksin 26
DFNA	: Otozomal dominant işitme kaybı lokusu
DFNB	: Otozomal resesif işitme kaybı lokusu
ELISA	: Enzym-linked immuno sorbent assay
CMV	: Sitomegalovirüs
TORCH	: Toksoplazma, rubella, CMV, sifiliz, sitomagalovirüs, herpes simpleks
OAE	: Otoakustik Emisyon
TEOAE	: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon (Transient evoked otoakustik emisyon)
SOAE	: Spontan otoakustik emisyon
EOAE	: Uyarılmış otoakustik emisyon (Evoked Otoakustik Emisyon)
SFOAE	: Stimulus frekans otoakustik emisyon
DPOAE	: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (Distortion Product Otoakustik Emisyon)
ASSR	: Auditory steady state response
EcocG	: Elektro Kokleografi
İUP	: İşitsel uyarılmış potansiyeller
ABR	: İşitsel beyin sapı cevabı (Auditory Brainstem Response)
TABR	: Tarama ABR
İUP	: İşitsel uyarılmış potansiyeller

SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
KH	: Konjenital hipotiroidi
TH	: Tiroid hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon (Tirotropin Relasing Hormon)
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
TG	: Tiroglobulin
L-T4	: L-tiroksin
USG	: Ultrasonografi
NPT	: Neonatal Endokrin ve Metabolik Tarama Programı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EYİT	: Evrensel Yenidoğan İşitme Tarama
UYİTP	: Ulusal Yenidoğan İşitme Tarama Programı
YİTP	: Yenidoğan işitme tarama programı
JCIH	: Joint Committe on Infant Hearing
ÖZİDA	: Özürlüler İdaresi Başkanlığı
THSK	: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Na ⁺	: Sodyum iyonu
K ⁺	: Potasyum iyonu
mEq/l	: miliekivalen/litre
mU/L	: miliünite/litre
µU/ml	: mikroünite/mililitre
ng/dl	: nanogram/desilitre
ms	: milisaniye
mg	: miligram
mm ²	: milimetrekare
W/ m ²	: Watt/metrekare

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Genetik Sendromik İşitme Kayıpları Etyolojisi	13
Tablo 2: Genetik Non-Sendromik İşitme Kayıpları Etyolojisi.....	14
Tablo 3: Genetik Olmayan İşitme Kayıpları Etyolojisi	16
Talo 4: Konjenital Hipotiroidi Etyolojisi	26
Tablo 5: İşitme Kaybı İçin Yüksek Riskli Bebek Kriterleri	33
Tablo 6: Kontrol ve Çalışma Guruplarına Ait Demografik Veriler.....	44
Tablo 7: TEOAE ve DPOAE SNR Değerlerinin Çalışma ve Kontrol Gurupları Arasında Karşılaştırılması	45
Tablo 8: ABR Ölçümlerinin Çalışma ve Kontrol Gurupları Arasında Karşılaştırılması	46
Tablo 9: Çalışma Gurubunda, TEOAE ve DPOAE SNR Değerleri ile sT4 ve TSH Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	47
Tablo 10: Çalışma Gurubunda, ABR Değişkenleri ile ile sT4 ve TSH Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kulak Anatomisi.....	4
Şekil 2: Kokleanın Kesiti ve Korti Organı.....	8
Şekil 3: Ses Dalgalarının İç Kulağa İletimi.....	10
Şekil 4: Santral İşitme Yolları.....	11
Şekil 5: ABR Dalgaları ve Köken Aldığı İşitsel Bölgeler.....	23
Şekil 6: Ülkemizde Uygulanan YİTP Protokolü.....	35
Şekil 7: Konjenital Hipotiroidi Tarama Protokolü Akış Şeması.....	40

GİRİŞ

Primer konjenital hipotiroidi (KH), tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları veya tiroid hormon (TH) biyosentezindeki doğuştan gelen bozukluklardan kaynaklı, TH yokluğu veya yetersizliği ile karakterli klinik bir durumdur. Bilindiği üzere tiroid fonksiyonları nörolojik gelişim, metabolik olaylar, hemostaz ve büyüme için önemlidir. Erken tedavi başlanmayan olgularda, özellikle nörogelişimsel bozukluklar ve somatik büyümede gecikme kaçınılmazdır.

KH'nin işitsel sistem üzerinde oluşturduğu morfolojik ve fonksiyonel etkilerin patofizyolojik mekanizmaları ve sonuçları konusu birçok deneysel ve klinik araştırmalarda incelenmiştir. Eksik ya da yetersiz TH seviyeleri; KCNQ4 (K⁺kanalları aracılı endolenfatik potansiyel oluşumunu kodlayan gen) ve SLC26A4 (koklear amplifikasyon olayını ve tüylü hücre motor aktivitesini düzenleyen prestin proteinini kodlayan gen) gibi genlerin ekspresyonunda azalma (Zheng, 2000; Weber, 2002; Winter 2006), koklea üzerinde α (THR-A) ve β (THR-B) izoform reseptörlerin bozulmuş ekspresyonu (Ng, 2013), β -tectorin protein seviyelerinde kalıcı azalma (O'Malley, 1995) gibi etkilerle koklear fonksiyon ve tüylü hücre sensitivitesini olumsuz yönde etkilerler. Ayrıca yapılan çalışmalar santral işitsel yolların gelişiminde de tiroid fonksiyonunun etkili olduğunu göstermiştir. Örneğin bir çalışmada hipofonksiyonel tiroid bezi olan olgularda medial olivokoklear yol inervasyonunun lateral olivokoklear yol inervasyonuna göre olgunlaşmamış şekilde kaldığı gösterilmiştir (Cantos, 2003). İnsanlarda işitme fonksiyonunun gelişimi için kritik zaman yaklaşık olarak embriyonik dönem ile postnatal ilk 1 yıl olarak bildirilmektedir (Andrade, 2017). Bu nedenle doğumda eksik ya da yetersiz TH seviyeleri ile karakterli olan KH endokoklear, retrokoklear ve/veya işitsel merkezi sistemde kalıcı hasarlara neden olabilir.

KH'si olan olgularda işitme kaybı insidansı günümüzde hala net olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar KH olgularının yaklaşık %20'sinde işitme kaybı olabileceğini bildirmektedir. Ayrıca çalışmalar KH'si olanlarda işitme kaybı oranının ötiroid popülasyona göre yaklaşık 100 kat daha fazla olduğunu ve yaklaşık 0,1% oranında görüldüğünü rapor etmektedirler (Andrade, 2017; Debruyne, 1983). Ancak, neonatal KH tarama programlarının yaygınlaşması sonucunda erken tanı ve tedavinin hız

kazanması nedeniyle bu oranın daha az olabileceği düşünülebilir. Çünkü, anneden transplasental yolla geçen TH'larının tedavi başlanana kadarki süreçte yenidoğanı nörogelişimsel hasardan koruduğu düşünülmektedir (Wassner, 2018). Sonrasında da dışardan verilen takviye L-Tiroksin (LT4) tedavisi ile yerine konulan TH'ları sayesinde nörolojik gelişimin devamlılığı sağlanmaya çalışılmaktadır. KH'nin yenidoğan işitme kaybı risk faktörleri arasında yer almaması da bu nedenle olabilir.

Mevcut çalışmada, herhangi bir işitme kaybı risk faktörü olmayan ancak KH'si olan yenidoğanlar ile yine işitme kaybı risk faktörü olmayan sağlam yenidoğanların işitme kaybı oranları ile odyolojik ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. İŞİTME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

İşitme olayının meydana gelebilmesi için bir ses kaynağı, ses dalgalarının yayılabilmesi için maddesel bir ortam ve tüm bunları algılayan bir reseptör organ (korti organı) gerekmektedir. Ses bir çeşit enerjidir ve kaynaktan aldığı enerji ile titreşir. Ses kaynağından çıkan ses maddenin moleküllerini titreştirerek (sıkışma ve genleşme şeklinde) dalgalar halinde yayılır. Diğer bir deyişle, ses bir basınç dalgasıdır. Sesin oluşturduğu dalgalar mekanik dalgalar olduğundan dolayı yayılabilmesi için gaz, sıvı ya da katı bir ortama ihtiyacı vardır, boşlukta yayılamaz. Ses dalgalarının yayılım hızı katı ortamda 5000 m/s, sıvıda 1453 m/s iken gaz ortamda 340 m/s'dir.

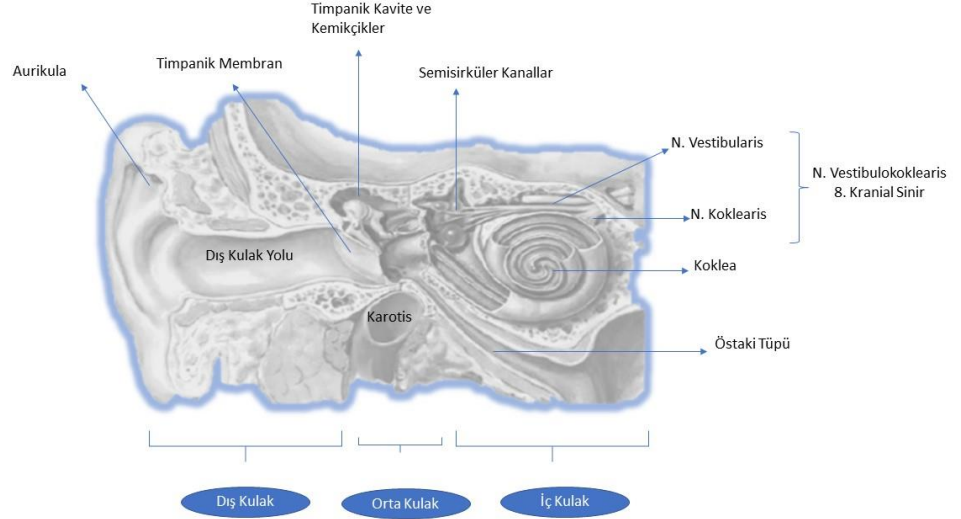
Sesin frekansı bir saniyede oluşan titreşim sayısı yani moleküllerin sıkışma ve gevşemesiyle oluşan tam bir siklus sayısıdır ve birimi Hertz (Hz) ile ifade edilir. Normal bir insan kulağı 20-20.000 Hz arası sesleri işitebilmektedir. Günlük ortamda kullandığımız konuşma sesleri 500-2000 Hz arasındadır. Yüksek frekanslı sesler tiz, düşük frekanslı sesler ise pes (bas) olarak algılanır.

Sesi şiddeti (gürlük) ise ses enerjisinin sayısal ifadesidir yani ses dalgalarının mevcut enerjilerinin birim alana uyguladıkları kuvvettir. Ses kaynağına olan uzaklığı karesi ile ters orantılıdır. İnsan kulağının şiddet algı aralığı çok geniş olduğundan dolayı şiddet ölçümü için 'desibel ölçeği' kullanılır ve logaritmik olarak düzenlenmiştir. Sıfır desibel (dB) tam sessizlik değil, işitilemeyecek kadar düşük ses şiddetini gösterir ve ortalama 1,10-12 W/m²'ye eşittir. Yaklaşık olarak fısıltı sesi 30 dB iken konuşma ses 40-60 dB arasındadır. Normal bir insan kulağı 0-120 dB arası ses şiddetini duyabilir.

Sesin genliği yani amplitüdü ses dalgalarının dikey büyüklüğünü ifade eder. Ses dalgalarının taşıdığı enerji ne kadar büyükse genlik de o kadar büyük olur, dolayısıyla sesin şiddeti de o oranda büyük olacaktır.

Kulak anatomisi genel olarak; aurikula ve dış kulak yolunu içeren dış kulak, timpanik membran, timpanik kavite ve kemikçikleri içeren orta kulak ve koklear ve vestibüler organları içeren iç kulak olmak üzere 3 kısımda incelenir (Şekil 1). İşitme

yolları ise periferik ve santral işitme yolları olmak üzere 2 kısma ayrılır. Periferik işitme yolları aurikuladan koklear sinire kadar uzanan, akustik enerjinin elektrokimyasal enerjiye dönüştürülmesi ve koklear sinir ile koklear nukleuslara ulaştırılmasına kadar olan süreci içerirken, ponsta serebellopontin köşede koklear nukleuslardan işitme korteksine kadar olan bölüm santral işitme yollarını oluşturur.



Şekil 1: Kulak Anatomisi

1.1.1. Dış Kulak

Dış kulak aurikula ve dış kulak yolu (DKY) olmak üzere 2 kısımdan oluşmuştur. Aurikula kendine özgü şekli sayesinde ses dalgalarını toplayan ve sesin lokalizasyonunu sağlayan elastik kıkırdaktan yapılmış organdır. DKY 1/3 laterali kemik ve 2/3 mediali kemikten oluşan, sesin timpanik membrana iletiminde rol oynayan 'S' şeklinde bir kanaldır.

Aurikula başın yönüne göre ortalama 135 derecelik bir alandaki tüm sesleri toplar. Konka bir megafon görevi görerek bu seslerin dış kulak yolunda yoğunlaşmasını sağlayarak ses dalgalarının şiddetini 6 dB kadar artırır (Akyıldız, 1998). DKY usu kapalı silindir şeklindedir ve bu nedenle fiziki olarak rezonatör olarak adlandırılabilir. Özellikle 3000-4000 Hz frekansındaki seslerin orta kulağa şiddeti artırılarak geçişini sağlar. 3000 Hz'de yaklaşık 15-20 amplifikasyon sağlar (Akyıldız, 1998; Koç, 2004). DKY çapı ve şekli kişiden kişiye değişim gösterdiğinden bu değer sabit değildir. Ayrıca ses dalgalarının geliş açısı da önemlidir.

Seslerin her iki kulağa farklı şiddette ve farklı zaman dilimlerinde ulaşması sesin lokalizasyonun sağlanmasında etkilidir. Ses, ses kaynağına uzak olan kulağa 0,6 ms'lik bir zaman farkı ile ulaşır (Akyıldız, 1998).

1.1.2. Orta Kulak

Timpanik membran ile kemik labirent arasında bulunan küp şeklinde bir boşluktur. Tamamen kapalı bir boşluk olmayıp, östaki borusu aracılığıyla atmosfer basıncı, aditus ad antrum aracılığıyla mastoid hücrelerle bağlantılıdır. Orta kulak boşluğu lateral duvarını timpanik membran ve skuamoz kemiğin bir parçası olan sukutum (attik lateral duvar) ve medial duvarını promontorium (kemik labirent) sınırlar. Süperior duvarını tegmen timpani (orta kafa çukuru ile komşu) ve inferior duvarını juguler bulbus ince bir kemik lamina ile sınırlar. Posterior duvarında aditus ad antrum ve mastoid hücreler ile sınırlanmıştır. Posterior duvarda stapes başı ile aynı hizada bulunan piramidal eminesten stapes kas tendonu çıkar ve stapes başına tutunur. Ön duvarda östaki tüpü açılma deliği, internal karotid arter, tensör timpani kasının orta kulağa girdiği semikanalis muskuli tensör timpani bulunur. Promontorium arka üstte oval pencere (fenestra vestibüli), arka altta yuvarlak pencere (fenestra koklealea) yerleşir. Oval pencereye stapes tabanı oturur ve etrafında annular ligament ile desteklenir. Yuvarlak pencere is membrana sekondaria ile örülüdür. Oval pencere nişinden posterioa doğru uzanan kemik çıkıntı pontikulus, yuvarlak pencere nişinden posterioa doğru uzanan kemik çıkıntı ise subikulum adını alır.

Orta kulakta iki adet kas bulunur. Bunlar tensör timpani ve stapes kasıdır. Tensör timpani kası ön duvarda semicanalis tensör timpaniden başlar ve posterioa doğru uzanıp manibrium malleiye yapışır. Stapes kası ise arka duvarda piramidal emineste başlar ve tendonu stapes başına tutunur. Yüksek şiddette ses maruz kaldığında (≥ 90 dB) her iki kas yanı anda bilateral olarak kasılır, tensör timpani kemikçik zinciri stabilize ederek, stapes kası stapes tabanını oval penceren uzaklaştırarak (akustik refleks) iç kulağı yüksek seslerden koruma görevi üstlenmişlerdir. Ancak akustik refleks yüksek frekanslarda yeterince etki gösteremez ve akustik refleksin 35-150 ms gibi uzun bir latansa sahip olması bu etkinin gücünü azaltır. Akustik refleks düşük frekanslarda ses şiddetinde yaklaşık 10 dB kadar bir azalmaya neden olur.

Orta kulakta ses iletiminde en önemli yapı kemikçik zincirdir. En lateralde malleus ve en medialde stapes yerleşmiştir. Malleus 25 mg, incus 30 mg ve stapes 4 mg ağırlıktadır. Caput mallei ile corpus inkudis arasında inkudomalleolar eklem, incusun prosesus lentikularisi ile stapes başı arasında inkudostapedial eklem bulunur.

Orta kulağın bir diğer önemli görevi empedans denkleştirme görevidir. Perilenfin yoğunluğu yani akustik empedansı hava ortamından daha fazladır. Ses dalgaları yoğunluğu az olan hava ortamından yoğunluğu fazla olan sıvı ortamına (perilenf) geçerken ses enerjisinin çoğu yansıtılır. Hava ortamından sıvı ortamına geçişte ses dalgalarının uğradığı şiddet kaybı yaklaşık 30 dB'dir ki bu kayıp orta kulak tarafından yeniden kazandırılır. Orta kulak, dalgaların yansımaları azaltma yani empedans denkleştirme görevini 3 prensip üzerinde kurmuştur (Akyıldız, 1998).

- 1- Timpanik membran ve stapes footplate yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (Hidrolik lever): Oval pencere yüzey alanı timpanik membran yüzey alanından küçüktür. Bu durumda ses dalgası basıncı daha küçük bir alanda yoğunlaşır ve oval pencerede ses dalgalarının basıncını artırır. Basınç bu iki alanın oranı ile orantılı olarak artar. Dış ve orta kulak arasında doğrudan bağlantı oluşturan timpanik membran alanı (etkili alan) yaklaşık 55 mm² iken footplate etkili alanı 3,2 mm²'dir. P (Basınç)= F (Kuvvet)/ A (Alan) formülüne göre, uygulanan kuvvet hem timpanik membran hem de footplate için aynıdır. Footplate basıncı $F/3.2$ iken timpanik membran basıncı $F/55$ 'tir. Bu durumda oval penceredeki basınç yaklaşık 17 kat artar ve ses yansımaları büyük ölçüde azalır. Bu enerji artışı yaklaşık 26 dB'e denk gelir.
- 2- Kemikçikler sisteminin yükseltici etkisi (Ossiküler lever): İncus kısa kolunun manibrium malleiden daha kısa olmasından kaynaklanan kemikçiklerin kaldıraç hareketi, stapes tabanına gelen ses dalgalarının gücünü artırırken, hızını azaltır. Bu kaldıraçın destek noktası malleus başıdır. Kaldıraç kollarının uzunluğu, dönme ekseninden stapes başına olan mesafelerdir. Umbo ile inkus kısa kol arasındaki doğru ile inkusun uzun koluna oranından dolayı kemikçik sisteminin yükseltici etkisi 1,3/1 olarak hesaplanır yani ses enerjisinin yaklaşık 2,5 dB artmasını sağlamaktadır. Ayrıca, gelen ses dalgalarının yoğunluğu ve frekansı değiştiğinde kemikçiklerin dönme eksenini de değiştirir.

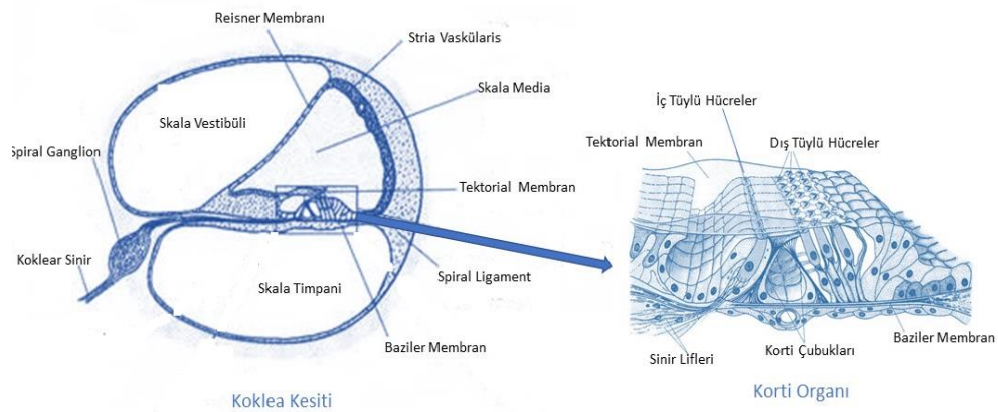
- 3- Kulak zarının tahtaravalli yükseltici etkisi (Katenary lever): Timpanik membran koni şeklidir ve her bölgesi aynı derecede titreşmez. Titreşim annulus ve manibrium malleinin olduğu bölgede en azdır (curved membrane effect). Kulak zarına gelen ses, liflerin dizilim şekli ve hafif eğriliği nedeniyle artar, çünkü radyal liflerde kuvvet daha az olmasına rağmen amplitüdü merkezden yüksektir. Umboda ise amplitüd düşük iken kuvvet yüksektir. Böylece umbo ve dolayısıyla kemikçiklere ulaşan ses dalgası timpanik membrana gelen ses dalgalarından daha güçlü fakat daha küçük amplitüdde geçer. Bu da iç kulağa geçen ses enerjisini yaklaşık 2 katına çıkarır (Akyıldız, 1998).

Orta kulağın esas görevi, akustik enerjiyi iç kulağa iletmektir. Timpanik membran titreştiğinde ses titreşimleri kemikçikler yoluyla oval pencereye ve orta kulaktaki havanın titreşimiyle de (hava yolu ile) yuvarlak pencereye ulaşır. Havadaki titreşim yuvarlak pencerenin, kemikçikler yolu ile titreşim de oval pencerenin titreşimine neden olur. Orta kulak empedans denkleştirme prensibinden dolayı kemikçik ile iletimdeki ses enerjisi hava yolundan çok daha fazladır. Bu iki şekilde iletim sırasında iletim hızının farklı olmasından dolayı faz farkı oluşur. Oluşan bu faz farkına dezafaj denir. Ses dalgalarının farklı fazlarda iletilmesi, koklear potansiyellerin optimum seviyede olmasını sağlar (Zheng, 2000; Weber, 2002).

1.1.3. İç Kulak

İç kulak petröz kemiğin derinlerinde yerleşir ve işitme ve denge organlarını içerir. Pencere yolu ile orta kulak ile ilişkili iken koklear ve vestibuler akuaduktuslar aracılığıyla da kafa içi ile bağlantıdadırlar. İç kulak kemik labirent ve içinde kemik labirenti aynen taklit eden zar labirent kısımlarından oluşur. Zar labirent kemik labirentin ancak 1/3'lük kısmını doldurur. Kemik ve zar labirentler arasında sodyumdan (Na^+) zengin olan perilenf sıvısı, zar labirent içinde ise potasyum (K^+) iyonlarından zengin endolenf sıvısı bulunur. Kemik ve zar labirent semsirküler kanallar ve içinde duktus semisirkularisler, vestibulum ve içinde utrikul ve sakkul, koklea ve içinde korti organı ile duktus koklearis (skala media), akuaduktus vestibüli içinde duktud endolenfaticus ve akuaduktus koklea içinde duktus perilenfatikustan oluşur.

Koklea modiulus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea olmak üzere 3 parçadan oluşur. Koklea, modiulus (kokleanın eksenini) etrafında arkadan öne ve iç yandan dış yana doğru 2,5 defa dolanan bir kanaldır ve içinde korti organını (ganglion spirale koklea) barındırır. Kanalis spiralis koklea da (25-30 mm) modiulus içinde 2,5 defa dolanır ve kapalı bir uç ile sonlanır. Lamina spiralis ossea ise kanalis spiralis koklea içinde dolanıp onu ikiye ayırır. Üstte kalan kısım skala vestibüli, altta kalan kısım skala timpani olarak adlandırılır. Skala vestibüli ve skala timpani koklea tepesinde helikotrema denen bölgede birleşir. Skala vestibüli oval pencere aracılığıyla, skala timpani yuvarlak pencere aracılığıyla orta kulağa komşudur. Lamina spiralis ossea, kanalis spiralis kokleanın iç yan duvarına tutunur ancak dış yan duvarına kadar ulaşmaz, serbest olarak sonlanır. Serbest kenar sulkus spiralis denen oluk ile üstte vestibüler dudak altta timpanik dudaka ayrılır. Lamina spiralis osseanın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvar arasında timpanik dudak boyunca uzanan membran baziler membran adını alır ve üzerinde korti organı yerleşir. Timpanik dudak boyunca yerleşen kanallar modiulusa kadar uzanır ve bu deliklerden korti ganglionundaki nöronların dendritleri modiulus içindeki korti organına (duyu hücrelerine), aksonları ise beyin sapındaki koklear çekirdeklere ulaşır. Vestibüler dudak boyunca da Reisner membranı oluşur. Reisner membranı ile baziler membran arasındaki boşluk ise skala media (duktus koklearis) olarak adlandırılır (Şekil 2).



Şekil 2: Kokleanın Kesiti ve Korti Organı

Duktus koklearis koklear resesten başlar ve koklea apeksinde cecum kupula adı verilen kör bir noktada sonlanır. Duktus koklearis ile sakkül arasındaki bağlantıya duktus renuens denir. Kanalis spiralis kokleanın dış duvarı ligamentum spirale adı verilen bir bağ

doku tarafından oluşturulur. Ligamentum spiralenin damardan zengin olan tabakasına stria vaskularis adı verilir ve endolenfle komşu hücrelerdir.

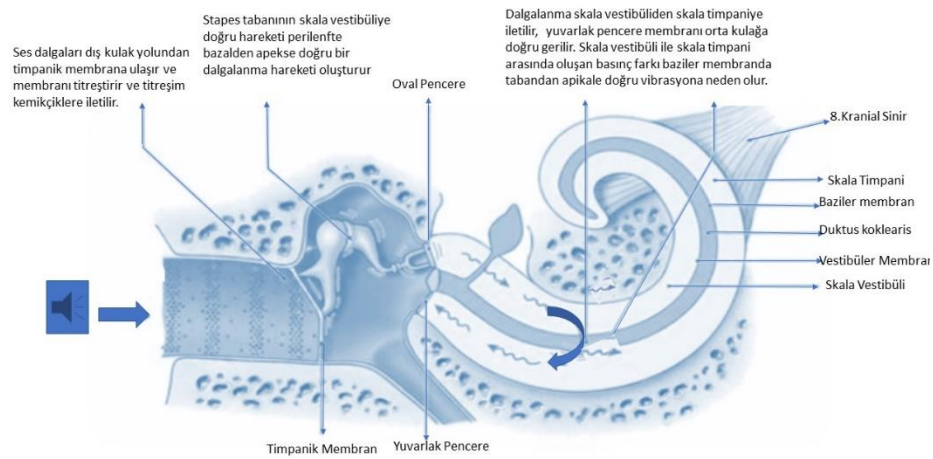
Korti organı baziler membran üst yüzeyinde yerleşir ve kokleanın tabanından cecum kupulaya kadar uzanır. Perilenfin mekanik titreşimleri ile oluşan baziler membranın mekanik vibrasyonunu nöral impuls haline getirir. Baziler membranın en dış tarafında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur ve hemen arkasından korti organı başlar. Retiküler lamina denilen sert tabaka korti organı destek hücrelerinin apikal uzantıları ve duyu hücreleri tarafından oluşturulur. Korti organı dıştan içe doğru Hensen hücreleri, dış korti tüneli, 3-4 sıra halinde dış tüylü hücre (DTH) dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, pillar hücreler, iç tüylü hücreler (İTH), iç parmaksı hücreler ve iç sınır hücrelerinden oluşur. En medialde yerleşen iç sınır hücreleri membrana tectoria hücreleri ile devamlılık gösterir. Membrana tectoria lamina spiralis osseanın vestibüler dudağına tutunarak başlar ve dış yana doğru uzanarak korti organını örter. Baziler membran hareketi ile tectorial membran da hareket eder ve bu hareket özellikle DTH'ler olmak üzere temas ettiği sterosilyaları hareketlendirir. Ayrıca tectorial membran hareketi ile endolenf de hareket ederek sterosilyaları uyarır.

DTH'ler retiküler lamina içinde içten dışa doğru 3-5 sıra halinde dizilirler. 'W' şeklindeki sterosilyaları bazalden apekse, medialden laterale gittikçe artar. İTH'ler ise destek hücreleri ile çevrili halde tek sıra halinde bulunurlar. DTH'ler ve İTH'lerin sensitivitelelerinin farklı (DTH'ler sese 30dB daha duyarlı.) olmasının nedeni, DTH'ler daha sıklıkla tectorial membran hareketi ile, İTH'lerin ise endolenf hareketi ile uyarılmalarıdır. Bu sebeptendir ki DTH'ler akustik travmadan daha çokça etkilenirler.

Perilenf beyin omurilik sıvısından (BOS) duktus perilenfatikus aracılığıyla gelirken endolenf stria vaskularite yapılıdır. Perilenf içeriği kimyasal olarak yüksek Na^+ (140 mEq/l), düşük K^+ (5,5-6 mEq/l) içerir ve BOS'a benzer. Ancak perilenfin protein içeriği BOS'tan yüksektir. Endolenf içeriği kimyasal olarak düşük Na^+ (140 mEq/l), yüksek K^+ (5,5-6 mEq/l) içerir. Kortilenf kimyasal olarak perilenfe benzer ve korti tüneli ve Nuel boşluklarını doldurur ve BOS'dan koklear sinir liflerini izleyerek gelir.

Ses enerjisi ile stapes tabanının skala vestibüliye doğru hareketi ile perilenfte bazalden apekse doğru bir dalgalanma hareketi oluşturur. Bu dalgalanma hareketi skala vestibüliden skala timpaniye iletilir ve yuvarlak pencere membranı orta kulağa doğru

gerilir. Ancak orta kulak hava yolu ile direkt yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisi bu bombeleşmeye engel olur. Böylece skala vestibüli ile skala timpani arasında oluşan basınç farkı baziler membranda tabandan apikale doğru vibrasyona neden olur (Şekil 3). Ses dalgalarının korti organına kadar iletim süreci mekanik bir olaydır. Korti organına ulaşan akustik enerji duyu hücrelerinde kimyasal veya elektrik potansiyellerine dönüştürülür ve işitme sinirine iletilir (Koç, 2004).

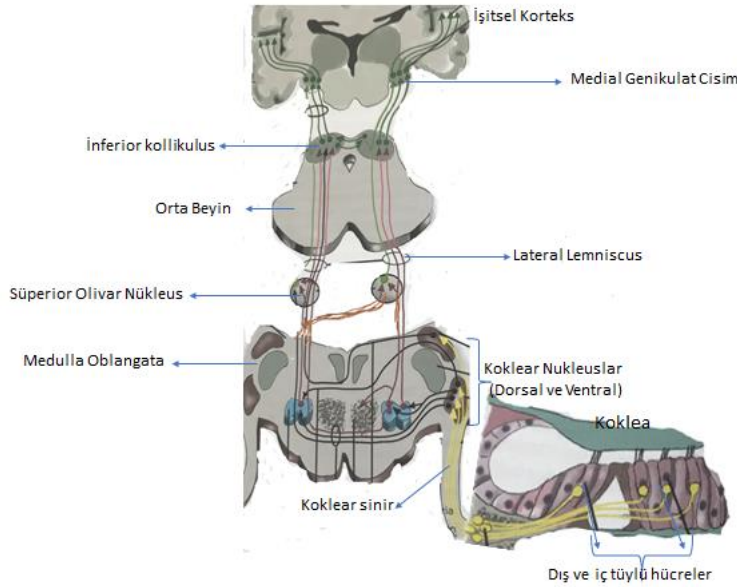


Şekil 3: Ses Dalgalarının İç Kulağa İletimi

Baziler membran titreşimi bazal turdan başlayarak apikal tura doğru yayılır. Yayılım sırasında amplitüd basiler membran boyunca giderek artar ve en sonunda söner. Baziler membran bazal turda daha dar ve gergindir, apikal tura doğru gittikçe genişler ve gerginliği azalır. Baziler membran hareketlerinin amplitüdü sesin frekansına göre değişir yani frekans spesifikidir. Yüksek frekanslı seslerde titreşim yani amplitüd en fazla bazal turda iken, düşük frekanslı seslerde titreşim en fazla apikal turda oluşur. Bu olaya ilerleyen dalga teorisi denilmektedir (Akyıldız, 1998).

Koklear sinir tarafından alınan elektriksel aktivite beyin sapında koklear çekirdeklere ulaşır. Koklear çekirdekler ventral ve dorsal nukleuslardır, ventral çekirdekler de anteroventral ve posteroventral çekirdekler olarak ikiye ayrılırlar. Düşük frekanslı sesler ile oluşan uyarı ventral çekirdeklerde, yüksek frekanslı sesler ile oluşan uyarı dorsal çekirdeklerde sonlanırlar. Bir başka deyişle, koklea bazalinden gelen uyarılar dorsal çekirdeklerde, apikalden gelen uyarılar ventral çekirdeklerde son bulur. Dorsal çekirdeklerden gelen liflerin çoğu ve ventral çekirdeklerden gelen lifler Corpus

Trapezoideum'da çapraz yaparlar ve sonrasında lateral lemniscusu oluştururlar. Dorsal çekirdek liflerinin bir kısmı ipsilateral lateral lemniscus oluşumuna katılırlar. Lifler buradan süperior oliver kompleks ve inferior kollikulusa giderler. İnférieur kollikulustan çıkan lifler medial genikulat cisim aracılığıyla temporal lobdaki primer işitme merkezi olan Heschel gyrusunda (Gyri Temporales Transversi, Broadman41-42) sonlanırlar (Şekil 4).



Şekil 4: Santral İşitme Yolları

İşitme merkezinde de yüksek ve alçak frekansların sonlandığı bölgeler farklıdır, yani yine tonotropik bir organizasyon vardır. Yüksek frekanslar işitme merkezinin daha derinliklerinde sonlanır. Süperior oliver kompleksin 5, 6 ve 7. kranial sinirlerin çekirdekleri ve medial longitudinal fasikül ile bağlantıları işitsel uyarıların refleks cevaplarının fizyolojisini açıklar.

1.2. İŞİTME KAYIPLARI

İşitme kayıplarının sınıflandırılması işitme kaybının başlama zamanına göre (konjenital ve akkiz), işitme kaybının tipine göre (sensörinöral, iletim ve mikst tip), şiddetine göre [çok hafif derecede (16-25 dB HL), hafif derecede (26-40dB HL), orta derecede (41-55 dB HL), orta ileri derecede (56-70 dB HL), ileri derecede (71-90 dB HL) ve çok ileri derecede (≥ 91 dB HL)], ortaya çıkış zamanına göre (prenatal, perinatal ve postnatal), konuşma gelişimi ilişkisine göre (prelingual, perilingual ve postlingual) ve

patolojinin yerleştiği bölgeye göre (dış ve orta kulak kaynaklı, koklear, retrokoklear, santral ve fonksiyonel) sınıflandırılabilir.

Çocuklarda ve erişkinlerde oluşan işitme kayıplarının etyolojileri farklıdır. Çocuklarda erken başlangıçlı işitme kaybının negatif etkileri konuşma, dil, eğitim, sosyal işlevsellik, bilişsel yetenekler ve yaşam kalitesi alanlarında görülmektedir.

1.2.1. Konjenital İşitme Kayıpları

Konjenital işitme kaybı, doğumdan itibaren var olan çeşitli derece ve tiplerdeki işitme kayıplarıdır. Konjenital işitme kayıplarının prevalansı yaklaşık 1000 canlı doğumda 1'dir. Bu olguların yaklaşık yarısında genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Genetik bozuklukların yaklaşık 30%'u sendromik işitme kayıpları iken kalan 70%'i sendromik olmayan işitme kayıplarıdır ve bu vakaların birçoğundan konnexin genindeki bir mutasyon sorumludur (Wroblewska-Seniuk, 2017).

Genetik faktörlere bağlı olan konjenital işitme kayıpları geç dönemde de çıkabilirken, genellikle otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR) özellik gösterirler. Daha nadir olarak X'e bağlı resesif geçiş gösteren ve mitokondriyal bağlı işitme kayıpları da mevcuttur. Ayrıca, orta ve dış kulaktaki sendromik gelişimsel anormallikler iletim tipi işitme kaybına yol açarak sendromik işitme kaybı prevalansını da arttırmaktadır. Genetik olmayan konjenital işitme kayıpları ise prenatal, perinatal ve postnatal oluşan patolojilere sekonder ortaya çıkar.

Doğuştan ve yaşamın erken döneminde var olan işitme kayıpları yaklaşık olarak %33 (%20-40) oranında genetik nedenlerle, %33 (%30-40) oranında sonradan edinilen faktörler ve %33 (%20-40) oranında ise idiyopatiktir (Kırman & Yıldırım 2011).

Sendromik işitme kayıpları, işitme kaybına eşlik eden konjenital anomaliler ve sistemik patolojilerin de yer aldığı durumlardır. Genetik sendromik işitme kayıpları tablo 1'de özetlenmiştir. Nörofibromatozis tip 2, Alport sendromu, Usher sendromu, Pendred sendromu, CHARGE sendromu ve Jervel and Lange-Nielsen Sendromu en iyi bilinenleridir.

GENETİK SENDROMİK İŞİTME KAYIPLARI (%30)	
1- SNİK	2- İTİK
✓ Brankiootorenal Sendrom, OD	✓ Treacher Collins Sendromu, OD/OR
✓ Waardenburg Sendromu, OD	✓ Multipl Sinostozis, OD
✓ Usher Sendromu, OR	✓ Goldenhar Sendromu (OkuloAurikulo-vertebral), multifaktoriyel
✓ CHARGE Sendromu, OD	✓ Nager Akrofasiyal Disgenezis, OD/OR
✓ Pendred Sendromu, OR	
✓ Jervel and Lange-Nielsen Sendromu, OR	
✓ Stickler Sendromu, OD/OR	
✓ Nörofibromatozis tip 2, OD	
✓ Alport Sendromu, OD/OR/X'e bağlı	
✓ Norrie Sendromu, X'e bağlı	
✓ MELAS Sendromu, mitokondriyal	
✓ Kearns-Sayre Sendromu, mitokondriyal	

Tablo 1: Genetik Sendromik İşitme Kayıpları Etiyolojisi

Genetik non-sendromik işitme kayıplarında tek bulgu işitme kaybıdır (Tablo 2). Yaklaşık olarak %80'i OR, %18'i OD ve sadece %2'si X'e bağlı ve mitokondriyaldir. OD geçişli olanlar genellikle postlingual dönemde, tüm frekanslarda orta derecede, progresif ve alçak frekanslarda normal ancak yüksek frekanslara doğru artan bir odyogram eğrisi ile karakterlidir. Bugüne kadar 47 adet otozomal dominant işitme kaybına neden olan gen lokusu (DFNA) tanımlanmıştır. OR geçişli olanlar genellikle prelingual dönemde, ileri ve çok ileri derecede ve tüm frekansları tutan karakterde işitme kaybına neden olurlar. Akraba evliliğinin yaygın olduğu bölgelerde daha sıktır. Bugüne kadar 53 adet otozomal resesif işitme kaybına neden olan gen lokusu (DFNB) tanımlanmıştır. Bunların %50'sinden sorumlu olan gen DFNB1 lokusunda yerleşmiş olan GJB2 8Gap (Junction beta 2) genidir. 90'dan fazla mutasyona ev sahipliği yapan konneksin 26 (Cx26) proteinini kodlayan gen olduğundan Cx26 geni olarak da adlandırılmaktadır (Arıcı, 2010). Türkiye'de Cx 26 genindeki 35 delG mutasyonu görülme sıklığı %20,4, taşıyıcılık sıklığı ise %1,8 olarak bildirilmiştir (Tekin & Cin, 2002). X'e bağlı geçiş gösteren sendromik olmayan işitme kayıpları daha nadir olarak

görülür ve 5 adet gen lokusu (DFN) bildirilmiştir. En sık görüleni DFN3 POU3F419 gen mutasyonudur. İşitme kaybı genellikle tüm frekanslarda, hafiften ileri dereceye kadar değişebilen mikst tiptedir. Mitokondriyal sendromik olmayan işitme kayıpları orta veya yüksek frekanslarda ilerleyici işitme kaybına neden olur ve en çok bilineni 1555 A-G mtDNA gen mutasyonudur (Arıcı, 2010).

GENETİK NON-SENDROMİK İŞİTME KAYIPLARI (%70)		
İÇ KULAK GELİŞİM ANOMALİLERİ	1- Kemik labirent anomalileri a- Koklear anomaliler -Micheal Aplazisi, OD -Ortak kavite deformasyonu. -Koklear hipoplazi -İnkomplet partisyon tip 1 (Mondini Aplazisi, OD) -İnkomplet partisyon tip 2 -İnkomplet partisyon tip 3 b- Vestibüler anomaliler c- Yarım Daire Kanalları anomalileri (Aplazi, hipoplazi ve genişlemesi) d- İnternal akustik kanal anomalileri e- Vestibüler ve koklear aquaduct anomalileri	2- Zar Labirent Anomalileri -Komplet labirintin displazi -Kokleosakkuler displazi (Scheibe Aplazisi), OR -Koklear bazal turn displazisi (Alexander Aplazisi)
GEN MUTASYONLARI	1- Otozomal Dominant Geçişli Gen Mutasyonları : DFNA1 DIAPH1, DFNA2A KCNQ4, DFNA5 DFNA5 vb gen mutasyonları 2- Otozomal Resesif Geçişli Gen Mutasyonları : DFNB1A GJB2, DFNB1B GJB6, DFNB8/ 10 TMPRSS3 vb gen mutasyonları 3- X'e Bağlı Geçişli Gen Mutasyonları : DFNX1 (DFN2) PRPS1, DFNX2 (DFN3) POU3F419 vb gen mutasyonları 4- Mitokondriyal Geçişli Gen Mutasyonları : MTDNA 1555 A-G, MTRNR1 1555A->G vb gen mutasyonları	

Tablo 2: Genetik Non-Sendromik İşitme Kayıpları Etiyolojisi

İşitme kaybının perinatal risk faktörleri arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı (<1500 gram), hipoksi, asfiksi, hiperbilirubinemi ve doğum travması sayılabilir. Normal koklear fonksiyon için oksijenizasyon ve perfüzyon önemlidir. Şiddetli hipoksinin DTH'lerde stria vasküleriste geri dönüşümsüz hücresel hasara neden olabileceği bilinmekle birlikte buna neden olan hipoksi eşik seviyesi net olarak bilinmemektedir. Ayrıca düşük apgar skorları (doğumdan 1 dakika sonra 0-4 veya doğumdan 5 dakika sonra 0-6) doğum asfiksisinin bir göstergesidir ve SNİK ile ilişkilidir (Wroblewska-Seniuk, 2017). Hiperbilirubinemi beyin sapında koklear nukleuslarda seçici hasara neden olur. Koklea sağlam iken işitme sınırı ve ganglion hücrelerine zarar verir. Bilirubin toksisitesinden kaynaklanan bu işitsel nöral hasar işitsel nöropati spektrum bozukluğu olarak tanımlanır.

Postnatal nedenler; çocuğun geçirdiği enfeksiyöz hastalıklar, menenjit, kulak enfeksiyonları, metabolik hastalık, konvulziyon, ototoksik ilaç kullanımı, kafa travması, yüksek şiddette gürültüye maruz kalması ve idiyopatik olarak sıralanabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ilk seçenek antibiyotik tedavisi genellikle beta laktamlar ve aminoglikozidlerdir. Aminoglikozidler içinde gentamisin ve tobramisin daha çok vestibülotoksik iken, neomisin, kanamisin ve amikasinin kokleaya olan toksik etkileri daha belirgindir. Aminglikozidlere bağlı işitme kayıpları tüylü hücrelerde hasara neden olur ve oluşan işitme kaybı geri dönüşümsüzdür. İşitme kaybı başlangıçta yüksek frekanslı iken zamanla tüm frekanslara yayılır. Aminoglikozidlerin ototoksitesisi tedavi süresi, ilaç konsantrasyonu ve dozu, diğer ilaçları eş zamanlı uygulanması gibi etkenlere bağlıdır. Loop diüretikleri tek başına kokleada stria vasküleriste iyon transportunu engelleyerek reversibl işitme kaybına neden olurken, aminoglikozidlerle birlikte kullanımında kan-labirent bariyerini bozarak aminoglikozidlerin daha fazla endolenfatik sıvıya geçişine neden olur. Böylece aminoglikozidlerin ototoksisite oranı ve şiddetini arttırmırlar.

Çevresel faktörler de yenidoğanlarda işitme kaybına neden olabilir. Örneğin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sürekli arka plan gürültüsüne maruz kalmak DTH hasarına neden olabilir. Ya da taşıma sırasında ambulans veya helikopter kullanılıyorsa ki gürültü seviyesi 90-110 dB'e ulaşabilir, yenidoğanlar için tehlikeli olabilir. Yenidoğanlar için sesleri 5-18 dB azaltan inkubatorlar bu amaçla kullanılmaktadır (Wroblewska-Seniuk, 2017).

<i>GENETİK OLMAYAN KONJENİTAL İŞİTME KAYIPLARI</i>		
<i>PRENATAL</i>	<i>PERİNATAL</i>	<i>POSTNATAL</i>
Gebelik döneminde geçirilen enfeksiyon ve hastalıklar	Doğum anında oluşan komplikasyonlar (hipoksi, asfiksi vb)	Çocukta enfeksiyöz hastalıklar, menenjit, kulak enfeksiyonları
Gebelikte X-Ray ışınlarına maruz kalınması	Prematüre doğum	Konvulziyon
Gebelikte ototoksik ilaç kullanımı	Doğum kilosunun düşük olması (<1500 gram)	Ototoksik ilaç kullanımı
Kan uyuşmazlığı	Hiperbilirubinemi	Metabolik hastalık
Kalıtım, genetik yatkınlık	Doğum travması	Kafa travmaları
Akraba evliliği		Gürültüye maruz kalmak
		İdiyopatik işitme kayıpları

Tablo 3: Genetik Olmayan Konjenital İşitme Kayıpları Etyolojisi

1.3. İŞİTME TESTLERİ

Bireyin işitme kaybı olup olmadığını, eğer mevcut ise işitme kaybının derecesini ve tipini belirlemek için odyoloji kliniklerinde çeşitli test bataryaları kullanılmaktadır. Çocukların kooperasyon kurmaları zor olduğundan dolayı kullanılan testler de buna göre değişmektedir. Öykü alma ve fizik muayene sonrasında yapılacak testler, birlikte ve birbirini doğrulayacak şekilde yani çapraz kontrol testler ilkesi doğrultusunda yapılmalıdır. Her ne kadar elektrofizyolojik testler objektif veri sağlıyor olsa da davranım testlerinin rolü de bir o kadar önemlidir.

Davranışsal işitme testleri çocuğun yaşına göre değişmektedir. İşitsel uyarana karşı bebeğin verdiği tepkiler (göz kırpma refleksi, emme refleksi, kıpırdanması ve sıçrama gibi) değerlendirilerek 0-6 aylık bebeklerde işitme durumları hakkında bilgi sahibi olunur. Buna davranım gözlem odyometrisi adı verilir. Görsel pekiçtiren odyometrisi ise 6-36 aylık çocuklarda, çocuğun işitsel uyarana karşı yanıt olarak oluşturduğu istemli motor hareketler temeline dayanır. Bu yöntemle neredeyse eşik seviyeye kadar tüm frekanslarda cevap elde etmek mümkündür. Oyun odyometrisi ise 2,5-3 yaş üstü çocuklarda güvenle kullanılabilir bir davranışsal işitme testidir. Geleneksel odyometri yöntemi olan saf ses odyometrisi ise 6 yaş ve üstü çocuklarda rahatlıkla kullanılabilir.

Bebek ve küçük çocuklarda en sık kullanılan objektif test bataryaları elektroakustik impedansmetri, otoakustik emisyon (OAE), işitsel beyin sapı cevapları ve auditory steady state response (ASSR)'dur. Yenidoğanlarda işitme taramasında kullandığımız testler daha çok geçici uyarılmış OAE (TEOAE) ve tarama işitsel beyin sapı cevabı (Auditory Brainstem Response, ABR) testleridir. Bebeğin bu testlerden kalması durumunda yapılması gereken testlerin başında tone burst ve/veya klik ABR gelmektedir.

1.3.1. Otoakustik Emisyonlar

Ototakustik emisyon (OAE), kokleada bulunan DTH silyalarının ekspansiyonu ve kontraksiyonu ile ilişkili, düşük şiddetli akustik sinyallerdir. Bu akustik sinyaller iç kulak kanalından orta kulağa geçip kemikçik zincir yoluyla dış kulak kanalına doğru yayılır. Koklea kaynaklı olan bu nonlineer akustik sinyaller DKY'na yerleştirilen bir prob, uyarı sunan bir hoparlör ve yanıtları kaydeden duyarlı bir mikrofon aracılığıyla alınır, sinyal ortalama yöntemi ile işlenip dijitalize edilir. Prenöral olan bu akustik sinyallerin dışardan alınabilmesi için sağlam bir DKY, orta kulak ve işlev gören DTH'lerin olması gerekir.

Ses uyarısı ile korti organının titreşimi, dış ve iç tüylü hücreler içinde bir potansiyel ve reseptör akımına neden olur (mekano-elektriksel transdüksiyon). İTH'lerde oluşan reseptör potansiyeli işitme sinirine nörotransmitter salınımını kontrol ederken, DTH'ler reseptör akımı ile senkron olarak hareket ederler. Ürettikleri titreşim ile korti organının vibrasyonunu artırır ve koklear amplifikasyona neden olur. Bu da elektromanyetik transdüksiyon veya kokleaya özel aktif süreç olarak adlandırılır. DTH'lerin ve korti organının vibrasyonunu içeren sistem motor sistem olarak adlandırılırken, İTH'ler ve koklear sinir nöronlarını içeren sistem duyu sistem olarak adlandırılır. OAE'lar kokleanın sadece motor fonksiyonunu yansıtır (Brownell, 1990).

OAE'lar koklear orjinlidir. İlerleyen dalga teorisi ile uyumlu olarak, OAE'un yüksek frekans bileşenleri stimulan hemen sonra çok kısa bir sürede oluşurken, düşük frekans bileşenleri daha geç sürede oluşur. Uyarı şiddetine paralel olarak, bazal membran titreşimleri nonlineer özellik gösterir. Orta veya yüksek şiddetteki uyarılar emisyon amplitüdlerinde çok az miktarda artışa neden olurlar. Uyarı amplitüdü arttıkça OAE oluşumu da nonlineer hale gelir (Güzelsoy, 2014).

OAE'ler, periferik işitme sistemi yani DTH aktivitesi hakkında objektif veriler sağlar. Güvenilirliği yüksektir ve test süresi çok kısadır. Noninvaziv bir yöntem olması ve ucuz olması diğer önemli avantajlarıdır. Kooperasyon güçlüğü olan kişilerde (bebek, simülasyon, mental retarde, otistik hastalar) kolaylıkla uygulanabilir. Orta ve ileri derecede işitme kayıplarının belirlenmesinde etkili bir yöntem olmasına karşın hafif işitme kayıpları ve retrokoklear işitme kayıplarının tanısında yararı kısıtlıdır (Güzelsoy, 2014). Klinikte gürültüye bağlı işitme kaybı erken tanısında, ototoksisite monitorizasyonunda, işitsel nöropati tanısında, koklear-retrokoklear işitme kaybı ayırıcı tanısında ve yenidoğan bebeklerde işitme kaybı taramalarında kullanılmaktadır (Richardson, 1995). Ayrıca, diğer odyolojik testlerin sağlamlasının yapılmasında da kullanılabilir bir testtir.

1.3.1.1. Otoakustik Emisyonların Tarihçesi

1948 yılında, kokleanın düşük şiddetli sinyal üretebileceğini ve bu sinyalin dış kulak yoluna yayılabileceği fikrini ilk ortaya atan ilk bilim adamı İngiliz fizikçi Thomas Gold'dur (Gökmen & Alıcıoğlu 2021). Ancak teknik yetersizlik nedeniyle bu sinyalleri dış kulak yolundan kayıt etmeyi başaramamıştır. 1978 yılında David Kemp OAE sinyallerini kaydetmeyi başarmış ve böylece kokleanın sadece sesleri alan bir organ olmadığını, kendi kendine ses üretebilen bir organ olduğunu kanıtlamıştır (Gökmen & Alıcıoğlu 2021; Kemp, 1978; Kemp, 1986). 1980 yılında Brownell DTH'lerin dışardan uyarımı ile şekil ve boyut değiştirebildiklerini kanıtlamış ve böylece klinik OAE çalışmaları başlamıştır. 1983'te Ake Flock DTH'lerde kasılabilme yeteneğine sahip olan aktin ve myozinin varlığını ortaya koymuştur (Flock, 1980). 1993 yılında Mammo ve Ashmore DTH'lerini elektriksel uyarımı ile baziller membranının hareketlendiğini invitro olarak göstermiştir. Nihayet 1995 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı ile OAE cihazlarının kullanımı onay almıştır (Gökmen & Alıcıoğlu 2021; Kemp, 1978; Kemp, 1986; Brownell, 1984).

1.3.1.2. Otoakustik Emisyon Çeşitleri

OAE'lar temel olarak dışardan akustik bir uyarı olmaksızın elde edilen spontan otoakustik emisyonlar ve klik ya da saf ses sinyal ile sesli uyaran verilerek elde edilen uyarılmış otoakustik emisyonlar olarak iki sınıfta incelenir.

Spontan Otoakustik Emisyon: Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE) adından da anlaşılacağı gibi herhangi bir uyaran olmaksızın DKY'dan elde edilen tonal, dar bantlı, düşük yoğunluktaki akustik sinyallerdir. DTH'lerin spontan aktivitesi sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Amplitüdü genellikle -10 ile +20 dB SPL (Sound Pressure Level) arasındadır. Orta kulak ters iletim fonksiyonu en etkili olarak 1-2 kHz arasında olmasından dolayı en fazla bu frekanslarda elde edilir, ancak diğer OAE'lar daha yüksek frekanslarda da saptanabilmektedir (Wassner, 2018; Leal, 2016; Brownell, 1990).

SOAE'ların varlığı, emisyonun alındığı frekans bölgesinde DTH'lerin ve işitmenin sağlam olduğu yönünde önemli ipuçları verse de alınamaması bir patoloji olduğunu göstermez. Dış, orta ve iç kulak fonksiyonları normal olan kişilerin sadece %40-60'ında SOAE elde edilebilir. Kadınlarda ve özellikle sağ kulakta daha fazla elde edildiği bildirilmiştir. SOAE'lar diüurnal ritm gösterir. Bunun nedeni vücut ısısının sabahdan akşama kadar ki sürede 1C artması vücuttaki hormonal değişikliklere bağlı olabilir ve ortalama 3 Hz frekans azalması gözlenir (Brownell, 1990). Ayrıca kadınlarda ovulasyon sırasında ve sonrasında en fazla iken, menstruasyondan hemen önce en azdır. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı ve amplitüdüleri azalır (Güzelsoy, 2014; Şerbetçioğlu & Dizdar, 2015; Özturan, 1994). 30 dB üzerinde işitme kayıplarında elde edilemez. Ototoksik ilaçlar ve gürültüden etkilenir. Kişiden kişiye belirgin farklılıklar gösterdiğinden dolayı klinik kullanımı sınırlıdır.

Uyarılmış Otoakustik Emisyon: Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (Evoked Otoakustik Emisyonlar, EOAE), akustik bir uyaran sonrası elde edilen yanıtlardır. Yanıtı oluşturmak için kullanılan uyaran tipine göre; tek bir ses uyarını sonrası elde edilen emisyonlar stimulus frekans OAE (SFOAE), kısa süreli akustik uyarılardan sonra elde edilen emisyonlar geçici olarak uyarılan OAE (transient evoked OAE, TEOAE) ve genellikle iki saf ses uyarını ile elde edilen emisyonlar distorsiyon ürünü OAE (distortion product OAE, DPOAE) olarak adlandırılırlar. Klinikte en sık kullanılan TEOAE ve DPOAE'dir. TEOAE, koklea monitorizasyonunda ve tarama testlerinde DPOAE'den

daha sık olarak kullanılmaktadır. Ancak DPOAE'nin 8000 Hz'e kadar uzanan frekans genişliği son zamanlarda daha popüler olmasına neden olmuştur.

Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon (SFOAE): Stimulus Frekans OAE kaydı sırasında, uyarıcı olarak kesintisiz tek bir tonda saf sesler kullanılır. Bu emisyonlar frekansa spesifiktir. Pür ton uyarıcılar verilerek koklea uyarılır, cevaplar uyarıcının sürekli verildiği anda alınır. Emisyonlar koklea içinde prob tonu dediğimiz uyarıcı tonal stimulus ile aynı frekansta ortaya çıkar, bu nedenle emisyonun uyarıcıdan ayrılması çok zordur (Richardson, 1995; Özturan, 1994; Neely, 2005). Bu nedenle alınan emisyon cevabını uyarıcıdan ayırmak için özel düzenekler gerektirir. Örneğin, kulak kanalından ölçülen SFOAE'lerin genliği spektral teknikler kullanılarak modüle edilirse, SFOAE yanıtları probdan ayrılabilir (Neely, 2005). Bu gibi teknik zorluklar nedeniyle klinik uygulamada kullanımı kısıtlıdır.

Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (Transient Evoked Otoakustik Emisyon, TEOAE): Bu emisyonlar Kemp'in tanımladığı asıl emisyonlardır ve 'Kemp Echoes' olarak da bilinir. Tüm kokleayı uyarıcı ve geniş band sinyal olan klik uyarıcıya cevap olarak elde edildiği için, DPOAE gibi frekans spesifik bilgiler vermez. Kısa süreli akustik uyarıcıları (80 dB SPL şiddetinde ve 260 adet uyarıcı) takiben 4-20msn içinde kaydedilirler çünkü oluşan cevaplar uyarıcılara göre gecikerek ortaya çıkar. Zayıf olması ve uyarıcı şiddetindeki artışla birlikte nonlineer geliştiğinden, sinyallerin incelenmesinde nonlineer yazılımlar kullanılır (Özturan, 1994).

Koklear fonksiyonu normal olan hemen her kulakta elde edilebilir ancak amplitüd ve frekans farklılıkları bireysel olarak değişebilir. En sık elde edildiği frekans aralığı 700-4000 Hz aralığıdır. 3500 Hz'den sonra emisyonun elde edilmesi zordur (Hotz, 1994). Sensörinöral işitme kayıplarından etkilenir, işitme kaybı 25-30 dB üzerinde ise elde edilemez. Negatif orta kulak basınç varlığında (≤ -100 daPa) amplitüdüde azalma gözlemlenebilir (Güzelsoy, 2014). Objektif ve kolay uygulanabilir olduğundan koklear fonksiyonların genel monitorizasyonu ve tarama amacıyla kullanımı uygundur.

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (Distortion Product Otoakustik Emisyon, DPOAE): DPOAE'de aralarında belli bir oranda frekans farkı bulunan f_1 ve f_2 frekanslarında, L_1 ve L_2 şiddetinde iki pür ton uyarıcı kokleaya eş zamanlı verilerek elde edilen emisyonlardır. İşitmesi normal olan kişilerin %90'dan fazlasında mevcuttur.

TEOAE'dan farklı olarak 40dB üzeri işitme kaybı olan kişilerde de saptanabilir. Ototoksik ilaçlar ve akustik travma gibi kokleayı etkileyen durumlarda diğer OAE'lere göre daha geç ve zor etkilenirler (Hotz, 1994; Brown, 1989).

DPOAE, iki ton uyarının kokleada iki farklı ilerleyen dalga oluşturmasına ve bunların üst üste geldiği koklear bölgelerinde emisyonların oluşmasına bağlıdır. Bu özellik sayesinde frekansa spesifik bilgi verir. İşitme kaybının derecesi ve pür ton odyogram konfigürasyonu ile koreledir. 4kHz üzeri ölçümlerde TEOAE'den daha kullanışlıdır. Yenidoğan bebeklerdeki DPOAE amplitüdüleri erişkinden daha yüksektir ve frekansa bağlı olarak 3-10 dB SPL arasında değişiklik gösterebilmektedir (Özturan O, 1994).

DPOAE ölçümleri presinaptik işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv, hızlı ve maliyeti az olan bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada DPOAE ölçümlerini değişkenliğinin 6-9 dB arasında olduğu gözlemlenmiştir (Franklin, 1992). DPOAE ölçümlerinde kullanılan prob TEOAE ölçümlerinde kullanılanlardan farklıdır. İki ufak höparlör ve bir mikrofon içerir. Şiddeti 60dB'in üzerinde iki uyarın gönderir. DPOAE ölçümleri farklı frekans bölgelerinde kayıt edilir. Oluşan emisyonların amplitüdü kullanılan uyarıların ton ve şiddeti ile ilişkilidir. Koklear monitorizasyonda, 2f1-f2 frekansının daha duyarlı olduğu ve daha kuvvetli cevaplar elde edildiği gözlemlenmiştir. Birçok klinik uygulamada frekans oranı (f2/f1) yaklaşık 1.22 olarak sabitlenmiştir. En güvenilir frekans aralığı 500-8000 Hz arasındadır ve frekans spesifik cevaplar sağlar (en iyi 4000 Hz) (Özturan O, 1994; Franklin, 1992; Schmiedt, 1981).

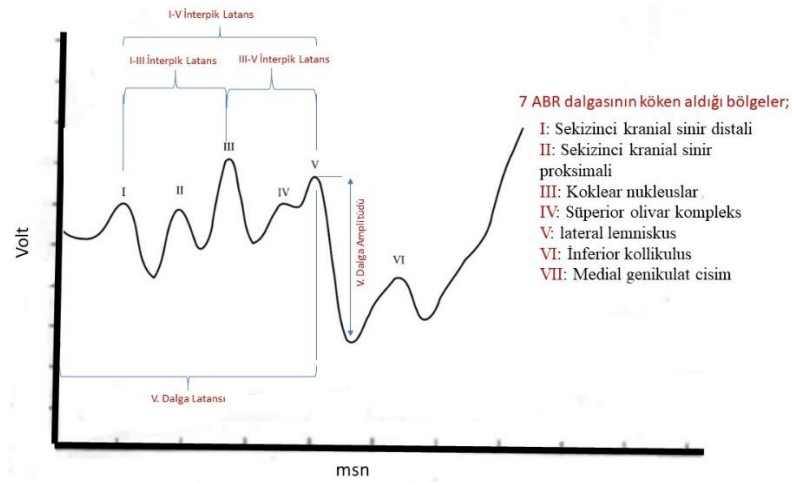
1.3.2. İşitsel Beyin Sapı Cevapları

İşitsel uyarılmış potansiyeller (İUP), işitsel bir uyarın aracılığı ile elde edilen ve işitme siniri, beyin sapı ya da kortikal düzeydeki nöral aktivitelerden yani periferik ve/veya santral işitme yollarından kaynaklanan elektrofizyolojik cevapların kafatasının çeşitli bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kayıt edilmesi esasına dayanır. Kayıt esnasında dijital sinyal işleme teknolojisi ile sinyal averajlama tekniği, filtreleme ve amplifikasyon gibi teknik parametrelerin kullanımı söz konusudur. DKY'na verilen akustik uyarının, kokleada elektriksel stimulusa dönüştürülüp temporal lobda bulunan işitsel kortekse ulaşması yaklaşık olarak saniyenin üçte kadar zamanda gerçekleşir. Her ne kadar İUP'ler farklı şekillerde sınıflandırılabilirlerse de, en sık latansa göre yapılan

sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamada; uyarın gönderimini takiben ilk 15 msn'de kayıt edilen latanslar erken latanslar (ilk 2 msn'lik sürede Elektro Kokleografi (EcocG), ilk 10-12 msn'lik sürede işitsel beyin sapı cevapları (Auditory Brainstem Response, ABR)), 15-80 msn aralığı orta latanslar ve 80 msn'den daha uzun süren kayıtlar ise geç latanslar olarak sınıflandırılır (Erdem, 2002).

ABR, dışardan verilen akustik uyarana karşı, uyarın gönderiminin ardından ilk 15 msn'lik zaman diliminde kayıt edilen, beyin sapı düzeyinde oluşan senkronize ateşlenen nöral aksiyon potansiyelleridir. İnsanlarda ABR dalga formu 7 pozitif tepeden oluşur ve roma rakamları ile I-VII arasında işaretlenmektedir. İşitmesi normal olan bireylerde en büyük pozitif tepe V. dalgadır ve 70 dB nHL'de uyarım ile latansı yaklaşık olarak 5.6 msn'dir. Hemen arkasından 8 büyük amplitüdü düşüş gösterir ki bu da V. dalganın tipik formu olarak gözlemlenir. ABR'de 7 dalganın köken aldıkları bölgeler sırasıyla; sekizinci kranial sinir distali, sekizinci kranial sinir proksimali, koklear nukleuslar, süperior olivari kompleks, lateral lemniscus, inferior kollikulus ve medial genikulat cisim bölgeleridir (Yücel, 2021). En belirgin olarak tanınan dalgalar I-III ve V. dalgalardır (Şekil 5).

ABR, tek başına işitme testi değildir, işitme eşiğini değerlendirme ve tayininde yardımcıdır. V. dalganın elde edildiği en düşük uyarın seviyesi (desibel normalized hearing level, dB nHL) işitme eşiğini ifade eder. Davranışsal odyometrik testler (davranışsal saf ton eşikler) ile korele edilerek işitme eşikleri hakkında daha duyarlı bilgiler elde edilebilir. Kooperasyon güçlüğü nedeniyle tonal odyogramın yapılamadığı bireyler ve simülasyon yapan kişilerde eşik tayini için kullanılabilir. Yenidoğan işitme taramasında da efektif olarak yerini almıştır. Akustik sinirin fonksiyonel bozukluğu olan işitsel nöropatide tipik bulgu AOE cevapları alınırken ABR'de dalgaların elde edilememesidir. Bu durumda koklear mikrofonikler normal oduğundan dalgalar sarmal şeklinde elde edilir. Multiple skleroz gibi demyelinizan hastalıklar, serebellopontin köşe tümörleri tanısında da değerli bir testtir. Çocuk hastalarda işitme cihaz seçiminde ve koklear implantasyon öncesi uygun hasta seçiminde kullanımı uygundur. Intraoperatif monitorizasyon için de önemli bir seçenektir.



Şekil 5: ABR Dalgaları ve Köken Aldığı İşitsel Bölgeler

ABR testi ile elde edilen kayıtlar değerlendirilirken latans (dalga oluşumu için geçen süre), amplitüd ve dalga morfolojisi önem arz etmektedir. Dalga formunun morfoloji ve tutarlılığının değerlendirilmesinde en az 2 dalga kaydının alınması ve yaş ve cinsiyete uygun normal latans ve amplitüd değerleri referans alınması gerekir. Yenidoğanlarda maturasyon ile birlikte özellikle I ve V. dalgalarda olmak üzere latanslarında uzama görülürken yaşlı bireylerde nörodejenarasyona bağlı uzamalar gözlenir. Kadınlarda koklear cevaplar erkeklere göre daha kısadır ve bu nedenle latanslar daha kısa amplitüdü daha yüksektir. Bu nedenlerden dolayıdır ki ABR objektif bir test olmasına rağmen, okunması ve değerlendirilmesi deneyim istediğinden dolayı subjektiftir. ABR, erken latans cevaplar olduğundan uyku ve sedasyondan etkilenmez.

ABR testi, frekans yapıları farklı olan klik, tone burst ve chirp uyarılar kullanılarak yapılabilir. Klik uyarı geniş bantlı bir uyarıdır ve koklea bazal kırımlarını uyarır. Bu nedenle 2000-4000 Hz frekansları ölçer, daha yüksek ve düşük frekanslar hakkında bilgi vermediğinden sadece alçak veya yüksek frekans kaybı olan bireylerde tanı gözden kaçabilir. Tone burst uyarı frekans spesifiktir ancak nöral senkronizasyonu değerlendirmede klik uyarıdan daha iyi değerlendirme sağlamaz. Genellikle infant ve çocukların işitme eşiği tayininde kullanılır. Chirp uyarı ABR'de nadiren kullanılır, klik uyarıdan farklı olarak ABR'de daha yüksek amplitüdü dalgalar elde edilir çünkü ilerleyen dalga gecikmesini kompanse ederek nöral senkronizasyonu

sağlamaktadır (Yücel, 2021). Ayrıca aural atrezi gibi iletim tipi işitme kaybı olan bireylerde kemik yolu ABR ile eşik tayini yapılabilir.

1.4. KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrin bozukluktur. Tiroid hormon (TH) sentezindeki bozukluklar veya tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarından (disgenezi veya agenezi) kaynaklanan, tiroid hormon yetersizliği ile karakterli bir hastalıktır. Nadiren hipofizer veya hipotalamik aks bozukluğundan kaynaklanabilir (santral veya sekonder hipotiroidi).

KH kalıcı mental retardasyonun önlenilebilen en sık nedenidir. İlk olarak 1527 yılında Paracelsus tarafından tiroid bezi dokusunun olmaması ile birlikte mental retardasyon varlığı olarak tanımlanmıştır (Ataş, 2007).

Tiroid hormonlarının nörogelişim ve büyüme-gelişmedeki kritik rolü dışında birçok organ sistemi üzerinde de önemli etkileri vardır. Kardiyovasküler sisteme olan etkileri; sistemik vasküler direnci azaltması ve kalp atım hızı ve kardiyak kontraktiletiyi arttırmasıdır. Ayrıca böbreklerden tuz ve su atılımını arttırır, gastrointestinal motiliteyi uyarır, bazal metabolizma hızını ve vücut ısısını arttırır. Kemik gelişimi ile santral sinir sisteminin gelişimi üzerine etkili önemli bir hormondur. Nörogenezis, gliogenezis, nöral hücre migrasyonu, beyin kortikal tabakasının oluşumu, myelinizasyon, sinaptogenezis ve aksonal büyümede kritik role sahiptirler. TH'lerin beyin gelişimindeki bu kritik rolü nedeniyle, TH eksikliğine bağlı olarak irreversible motor ve kognitif bozukluklar kaçınılmazdır (Ataş, 2007; Korkmaz, 2018).

1.4.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde sıklığı 3500-4000 canlı doğumda birdir. Prevelansı ırk, etnik köken ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişim gösterir. İspanyollar ve Asyalı popülasyonda, beyaz ırk Afrika kökenli Amerikalılardan daha yüksek sıklıkta gözlenmektedir. Ayrıca gebelik (çoğul gebelik, ileri anne yaşı) ve doğum özelliklerine (<37 veya >40 haftalık doğum, <2000g veya >4500 g doğum) göre de hastalık riskinde artış gözlenmektedir (Ataş,2007; MacGillivray, 2004). Kız çocuklarda 2 kat fazla görülmeyle birlikte Down sendromu olan çocuklarda görülme insidansı daha yüksektir. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık gözlenmektedir (Ataş,2007; Günbey, 2013).

Tiroid hormon eksikliğinde nörogelişimsel açıdan gerilik oluşacağından doğumdan sonraki ilk birkaç haftada tanınıp tedavisinin başlanması kritiktir. Erken tanı ve tedavisi yapılmayan olgular kalıcı mental gerilikle sonuçlanabilmektedir. Ülkemizde yenidoğan KH tarama programı 2006'dan beri başarı ile sürdürülmektedir. Hacettepe Üniversitesinde yapılan tarama programı pilot çalışmasında, 1991-1992 yılları arasında 30097 kan örneğinde KH insidansı çalışılmış ve 1/2736 olarak bildirilmiştir. Bu vakalara geçici hipotiroidiler de dahil edilmiştir (Yordam, 1995). Yenidoğan tarama programlarında KH saptanan infantların %5-10'unda geçici KH görülmektedir (Korkmaz, 2018).

1.4.2. Etiyoloji

KH etyolojisi incelenirken primer nedenler ve santral (sekonder) nedenler olarak ikiye ayırabiliriz. Tablo 3'de KH etyolojisi özetlenmiştir.

Santral konjenital hipotiroidizm çok nadirdir ve sıklığı yaklaşık olarak 1/50000 ile 1/100000 arasında bildirilmiştir (Abduljabbar, 2012). Hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksının genellikle yapısal ve gelişimsel anormalliklerinden kaynaklanır. Tiroid stimulan hormon (TSH) eksikliği izole olabileceği gibi büyüme hormonu, prolaktin, adrenokortikotropin ve gonodotropinler gibi ek hormon eksiklikleri ile birlikte de olabilir. Bu hastaların bir kısmında neden hipotalamus veya hipofiz gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörlerindeki genetik mutasyonlardır. Ayrıca Tirotropin salgılatıcı hormon (Tirotropin relasing hormon, TRH) veya TSH sinyallesindeki spesifik genetik kusurlardan kaynaklanabilir. Annenin gebelikte hipertiroidisinin olması nedeniyle yenidoğanda geçici olarak hipotalamohipofizer aks baskılanarak yenidoğanda geçici santral hipotiroidi olabilir. Ayrıca, 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin (prematürite) %50'sinde normal TSH varlığında hipotiroidi görülebilir. Bu bebeklerde henüz hipotalamus hipofiz tiroid aksı tam olgunlaşmamıştır. Ayrıca yetersiz karaciğer fonksiyonları ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak tiroglobulin sentezi de bu bebeklerde azalmış olarak gözlenir (Abduljabbar, 2012).

Primer KH ise normal tiroid gelişim bozukluğu (tiroid disgenezisi) veya anatomik olarak anormal yerleşimli (ektopik) tiroid bezinin yeterli TH üretememesinden kaynaklanabilir. Yaklaşık %85'i tiroid disgenezisinden kaynaklanmaktadır (atrezi %30, ektopi %60 ve hipoplazi %10). Dishormonogenezis vakaların %10-15'inden sorumludur

ve tiroid hormon sentez basamaklarıdaki eksikliklerden nedenlerdir. Bu grupta iyot transport defektleri, tiroid peroksidaz defekti, deiyodinasyon defekti ve tiroglobulin sentez defektleri yer almaktadır (Anık, 2020). Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Pendred Sendromu guatr ve beraberinde konjenital SNIK ile karakterlidir. Tiroid bezinde iyotun organifikasyonunda enzimatik bir bozukluktan kaynaklanmaktadır.

<i>Primer Konjenital Hipotiroidi</i>	
<i>Primer Kalıcı Konjenital Hipotiroidi</i>	<i>Primer Geçici Konjenital Hipotiroidi</i>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tiroid disgenezisi Agenezi Hemiagenezi Hiploplazi Ektopi ✓ Tiroid dishormonogenezi İyot transport defekti Tiroid peroksidaz defekti Tiroglobulin sentez defekti Deiyodinasyon defekti 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ İyot Eksikliği ✓ Anneden geçen TSH reseptör blokan antikorlar ✓ Annede antitiroid ilaç kullanımı ✓ Anne veya bebeğin iyot maruziyeti
<i>Sekonder (Santral) Konjenital Hipotiroidi</i>	
<i>Santral Kalıcı Konjenital Hipotiroidi</i>	<i>Santral Geçici Konjenital Hipotiroidi</i>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Hipotalamus</i> Hipotalamik displazi İzole TRH eksikliği ✓ <i>Hipofiz</i> Hipofizer aplazi veya hioplazi İzole TSH eksikliği Biyolojik inaktif immünreaktif TSH ✓ <i>Hipotalamus-Hipofiz</i> TSH'nın noktural salınımında yetersizlik 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Annede Hipertiroidi ✓ Prematürite ✓ İlaçlar

Tablo 4: Konjenital Hipotiroidi Etyolojisi

Geçici primer KH etyolojisi multifaktoriyeldir ve doğumda varolan TH eksikliği yaşamın ilk birkaç ayında ya da yılında normale döner. Yenidoğan tarama programında saptanan KH'lerin %5-10'u geçici primer KH'dir ve endemik iyot eksikliği olan bölgelerde daha sıklıkla karşılaşılr. Yenidoğan döneminde TH gereksinimi artmış olmasına rağmen iyot eksikliği söz konusudur. Anneden geçen TSH reseptör blokan antikörlara bağı olan geçici hipotiroidizm %1-2 oranında gözlenir. Annenin gebelikte iyot ve antitiroid ilaç alım öyküsü de önemli bir nedendir (Korkmaz, 2018). Yenidoğanda guatr mevcudiyeti guatrojenler ve ilaçların indüklediği geçici hiptiroidizmin destekleyici bulguları olsa da genellikle bu hastalarda da tedavinin 3 yaşına kadar devam ettirilmesi ve 3 yaşında yeniden değerlendirilme yapılması önerilmektedir.

Ülkemizde geçici hipotiroidi sıklığı yüksek olup (1/752), en önemli nedeni iyot eksikliğidir. Geçici hipotiroidi olgularında T4 normal iken TSH oldukça yüksektir. Ülkemizde 2012'den sonra KH sıklığının yüksek olmasının en önemli nedeni bu olguların da KH gibi tedavi ediliyor olmasıdır (Korkmaz, 2018).

1.4.3. Semptom ve Bulgular

Gebelik sırasında fetüse tiroid hormon desteğı 20. gebelik haftasına kadar devam eder. Bu dönem sonrasında fetüste tiroid hormon sentezi artarak devam eder. 34. Gebelik haftasında fetal hipotalamustan TRH sentezi başlar. Fetüste hormon sentezinde bir bozukluk varsa (dishormonogenezis veya agenezi) anneden tiroid hormon desteğı doğuma kadar devam eder. Doğum olayı ile birlikte anne desteğı ortadan kalkar ve 30 dakika içinde TRH ve TSH salınımı başlar. TSH düzeyi matür bebeklerde 70-90 mU/L, prematürlerde ise 30-40 mU/L'dir. Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4) düzeyleri yükselerek postnatal 3-4. günde metabolik adaptasyona katkıda bulunan fizyolojik hipertiroksinemi oluşur (Korkmaz, 2018). Prenatal dönemde anneden plasenta yoluyla geçen hormonlar ve rezidüel tiroid fonksiyonları nedeniyle yenidoğan döneminde klinik bulgular ile tanı koymak zordur. Yapılan çalışmalarda KH'sı olan yenidoğanlarda kord kanı TH düzeyinin normal çocukların 1/3-1/2'si oranında olduğunu göstermiştir (Ataş,2007). Ayrıca KH'si olan bebeklerde intraserebral T4'ten T3'e dönüşümün atmış olduğu da gösterilmiştir (Ruiz de Ona, 1988). Tarama programları öncesinde yenidoğan döneminde KH tanısı ancak %10 hastada tespit edilebiliyordu (Günbey, 2013). Çünkü bu

dönemde genel olarak hastalığa bağlı spesifik bulguların olmaması tanı koymayı zorlaştırıyordu.

KH'de erken dönemde görülen semptom ve bulgular; nörolojik semptomlar (hipotoni, letarji, beslenme güçlüğü), havayolu miksödeme bağlı solunum problemleri (respiratuar distres, kaba ve güçsüz ağlama, peroral siyanoz), uzamış sarılık, hipotermi, geniş fontanel, periorbital ödem ve kabızlıktır. Geç dönemde yani doğumdan sonraki 6. haftadan sonra görülen semptom ve bulgular; tipik yüz görünümü (dar alın, basık burun kökü, göz kapaklarında şişlik, büyük dil, geniş ve açık fontanel), umbilikal herni, distandü karın, hiporefleksi, hipotoni, hipotansiyon, anemi ve guatrdir. Bu semptom ve bulgular her ne kadar TH etkilerinin yokluğunu yansıtırsa da KH'e spesifik değildir, birçok hastalıkta gözlenebilir. Yenidoğan döneminde çok şiddetli hipotiroidi olsa bile klinik belirtiler aşikar değildir. Özellikle guatr varlığı, uzamış indirekt bilirubin artışı, gecikmiş büyüme hızı ve anterior/posterior fontanelin genişlemiş olması (> 0,5 cm) klinik şüphe uyandırması gereken bulgulardır.

KH olan bebeklerin yaklaşık %10 kadarında konjenital kardiyak anomaliler eşlik eder. Ayrıca, kokleanın gelişimde önemli rol oynadığından, erken erişkinlik döneminde yaklaşık %10 oranında değişen şiddette işitme kayıplarına neden olduğu bildirilmiştir (Lichtenberger-Geslin, 2013).

1.4.4. Tanı ve Tedavi

Etkilenen bebeklerin çoğu tipik semptom ve bulgular göstermediğinden yenidoğan tarama programları tanıda büyük önem taşımaktadır. Yenidoğan tarama programı olmayan yerlerde KH tanısı gecikebilir ve ileri yaşlarda semptomatik hale geldiğinde ve ne yazık ki komplikasyonlar geliştikten sonra tanı alırlar.

Tanıda serum T3 ve serbest T3 (sT3) seviyeleri kullanılmamaktadır. Yenidoğan tarama testinde anormallik saptanan olgulardan tekrar serum T4 ve TSH testleri istenmelidir. Ülkemizde uygulanan yenidoğan tarama testlerinde sadece TSH düzeyi bakılmaktadır. Yenidoğanda ilk 2-5 günde alınan topuk kanında TSH değeri 5,5-20 mIU/L arasında ise yeniden TSH örneği alınmakta, tekrar örneğinde TSH değeri \geq 5,5 mIU/L ise referans merkeze ve bir çocuk endokrin uzmanına refere edilmektedir. Eğer ilk kan örneğinde serum TSH değeri 20 mIU/L üzerinde ise direkt olarak referans merkeze yönlendirilmektedir. Ülkemizde uygulanan programda sadece TSH seviyesi

bakıldığından santral KH tanısı koymak zorlaşmaktadır. Öncelikle KH tanısı konulup tedavisi başlanmakta, etyolojiye yönelik araştırmalar daha sonrasında yapılmaktadır.

Serum T4 ve sT4 seviyeleri düşük iken, artmış TSH düzeyi ile konjenital hipotiroidizm tanısı konulmaktadır. Bebek 2-6 haftalık iken serum T4 seviyesi 10 μ U/ml ise konjenital hipotiroidi düşünülmelidir. Olguların %90'ında serum TSH seviyesi 50 μ U/ml üzerinde, serum T4 seviyesi ise 6,5 μ gr/dl ve sT4 seviyesi 0,8 ng/dl altında saptanmıştır (Korkmaz, 2018).

Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu, TSH yüksekliği olan yenidoğanlarda tiroid sintigrafi ve ultrasonografisini (USG) birlikte değerlendirmeyi önermiştir (Leger, 2014). Laboratuvar ve klinik olarak hipotiroidi saptanan olgularda iyot-123 veya sodyum perteknetat 99m (Tc99m) tiroid sintigrafisi istenmektedir. Amacımız tiroid bezine yönelik ektopi veya agenezi tanısını koymaktır. Ancak ülkemizde geçici hipotiroidi sıklığının yüksek olması nedeniyle ve sintigrafinin gerek tiroid glanda ve vücuda yüksek doz radyoaktivite etkisi gerekse maliyeti nedeniyle öncelikle tiroid USG tercih edilmektedir (Özon, 2018). Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu önerisi TSH seviyesi 20 mIU/L üzerinde olan olgularda T4 seviyesi normal (geçici hipotiroidi) olsa bile tedavi başlanmasını önermektedir.

Tiroid sintigrafide agenezi saptanan olgularda TSH reseptör mutasyonları, TSH beta gen mutasyonları iyot uptake defektleri, maternal blokan antikor düzeyleri araştırılmalıdır. Tiroid sintigrafide tiroid bezinde artmış iyot tutulumu ve tiroid boyut artışı dishormonogenezise bağlı olabilir.

Serumda tiroglobulin (TG) düzeylerinin yükselmesi genellikle TSH yüksekliğine bağlı olarak artmış tiroid aktivitesini gösterir. TG'nin düşük olması tek başına tiroid hipoplazi veya aplazisini göstermez ancak USG ile korelasyon göstermesi anlamlıdır. Yaşamın ilk haftalarından sonra bakılması önerilir. Yüksek TG düzeyi TSH reseptörünü inaktive eden bir mutasyon veya maternal tiroglobulin antikor varlığına bağlı olabilir.

Kemik yaşı ölçümü intrauterin hipotiroidi şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir ancak çoğu merkezde rutinde kullanılmamaktadır.

KH tedavisinde sadece L-tiroksin (L-T4) kullanılmakta olup, tanı konur konmaz gecikmeden başlanması önerilmektedir (özellikle yaşamın ilk 2 haftasında). Başlangıç dozu yaklaşık 10-15 mcg/kg/gün olup sT4 seviyesine göre; hafif hastalıkta 5-8

mcg/kg/gün, orta derecede 8-10 mcg/kg/gün, ağır hastalıkta ise 10-15 mcg/kg/gün kullanılmaktadır. Ağır hastalığı olanlarda bir hafta sonra sT4 bakılarak doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (Korkmaz, 2018). Normal izlem süreleri ilk dozdan 1-2 hafta sonra ve TSH seviyesi normal düzeye gelene kadar 2 haftada bir, ilk bir yılda 1-3 ayda bir ve sonraki 3 yaşına kadar olan dönemde ortalama 3 ayda bir takip önerilmektedir. Doz ayarlaması yapılırken TSH seviyesinin normal yaş limitleri içinde, sT4 seviyesinin ise normal yaş limitlerinin üst yarısı seviyelerinde tutulması önerilmektedir. Genellikle tedaviye 3 yaşına kadar devam edilmekte ve 3 yaştan sonra tekrar değerlendirme yapılmaktadır. Bu dönemde L-T4 tedavisi 4-6 hafta süreyle kesilerek ya da ilaç dozu 2-3 hafta süreyle %30 azaltılarak kalıcı-geçici değerlendirmesi yapılarak etyolojik araştırma da tamamlanmış olur. Ülkemizde L-T4 sıvı formu bulunmamakta, tablet formu kullanılmaktadır. Aslında kullanımı önerilen farmasötik form da tablet formudur (Korkmaz, 2018).

1.5. TÜRKİYE'DE NEONATAL TARAMA PROGRAMLARI

Tarama programları, hastalıkları erken dönemde teşhis etmek ve sorasında uygun tedavi ve rehabilitasyonu uygulayarak mortalite ve morbiditeyi önlemek amacı ile yürütülen toplum sağlığı hizmetleridir. Bu programlarda toplumda nisbeten sık görülen hastalıklara ucuz ve kolay uygulanabilir, uygun duyarlılık ve özgülüğe sahip yöntemler uygulanmaktadır. Taramalarda kullanılan testler genellikle tanısal olmayıp, yenidoğan bebeğin daha ileri testlerle incelenmesi gerekliliği konusunda uyarıcı bilgiler verir.

Ülkemizde yeni doğan tüm bebeklerden topuk kanı alınarak ‘Yenidoğan Endokrin ve Metabolik Tarama Programı (NPT)’ kapsamında fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biyotinidaz eksikliği, kistik fibrozis ve konjenital adrenal hiperplazi gibi hastalıkların taraması ücretsiz olarak yapılmaktadır. Türkiye’de metabolik ve endokrin hastalıklar için yenidoğan tarama oranı 2012 yılı için %98.5, 2013 yılı için %98.6 olarak yayınlanmıştır (Özden, 2014). Ülkemizde yenidoğan işitme taraması programı, gelişimsel kalça displazisi tarama programı ve kırmızı refle ile yenidoğan görme taraması da başarılı olarak sürdürülen tarama programlarıdır. Kritik konjenital kalp hastalığı için nabız oksimetre taraması da yaygınlaşmaya devam etmektedir (Erçin & Ovalı 2019).

1.5.1. Yenidoğan İşitme Tarama Programı (YİTP)

Konjenital işitme kaybı sıklığı 1-3/1000 arasında görülür (Finitzo, 1998; Gökçay, 2014). Konjenital işitme kaybı olan çocuklarda, işitsel uyaranlardan yoksun kalacağından dolayı, konuşma ve dil gelişiminin etkilenmesi kaçınılmazdır. Bunun yanında çocuğun duygusal, sosyal ve bilişsel gelişimini de önemli derecede etkilemektedir. İşitme kaybının şiddeti arttıkça çocukta meydana getirdiği olumsuz etkiler de aynı oranda artmaktadır. Yaşamın ilk aylarında uygun destek ve rehabilitasyondan mahrum kalan çocuklarda bu olumsuz etkiler kalıcı olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarama kriterlerine göre, işitme kaybının erken tanı alabilmesi için yenidoğan döneminde taranması gereken bir durumdur (Hall, 2020; Connor, 2006). Evrensel Yenidoğan İşitme Tarama (EYİT) uygulaması dünyada ilk kez 1993 yılında Amerika’da başlatılmıştır (Gökçay, 2014). İngiltere’de ise ilk kez 1997 yılında hayata geçirilmiş ancak tam olarak uygulanması yaklaşık 9 yıl sürmüştür (Leigh, 2010). Avrupa’da uygulanması 1998’de ‘European Consensus Statement on Neonatal Hearing Screening’ raporunun yayınlanmasından sonradır (Grandori, 1998). EYİT uygulamasının temel esası tüm yenidoğanların emisyonla taranıp testten kalması halinde işitsel beyin sapı cihazları ile taranmasıdır.

1995’te ‘Joint Committe on Infant Hearing (JCIH)’ risk faktörü taşıyıp taşıyamamasına bakılmaksızın tüm yenidoğanların işitme taramasından geçirilmesi gerektiğine çünkü işitme kaybı olan yenidoğanların sadece %50’sinin risk faktörü taşıdığına dikkat çekmiştir. Ayrıca ilk 3 ayda taranarak ilk 6 ay içinde destek tedavi almalarının önemine vurgu yapmıştır (JCIH, 1995). 1999’da Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanan ‘Yenidoğan ve Bebek İşitme Kaybının Tanı ve Tedavisi’ makalesinde de yine aynı şekilde ilk 3 ayda tanı ve ilk 6 ayda tedavi planlaması önerisinde bulunmuştur (Erenberg, 1999). Günümüzde ülkemiz de dahil birçok ülkede yenidoğan işitme tarama programları (YİTP) uygulanmaktadır. Ülkelere göre uygulama farklılıkları olsa da, ilk 3 ay içinde tamamlanıp ilk 6 ayda rehabilitasyon uygulamalarına başlanması konusunda ortak görüşte birleşmişlerdir. Genel olarak, işitme tarama programı uygulamalarında karşılaşılan zorluklar arasında; tarama cihazlarının 30-40 dB altındaki işitme kayıplarını saptayamaması, geç başlangıçlı veya ilerleyici işitme

kayıplarının saptanamaması ve alt yapı eksikliği ve/veya insan kaynaklarındaki eksiklikler nedeniyle uygun ileri taramaların uygulanmasındaki aksaklıklar sayılabilir.

1.5.1.1. Türkiye’de YİTP Tarihçesi ve Uygulaması

Yenidoğan işitme taramaları ülkemizde ilk olarak Marmara Üniversitesi Odyoloji Ana bilim dalı tarafından 1996 yılında yüksek lisans tezi olarak başlatılmış, 1998 yılında Hacettepe Üniversitesi programa katılmıştır (Genç,2005; Bolat & Genç 2012). Başbakanlık Özürlüler İdaresi Başkanlığı (ÖZİDA), Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Odyoloji Ana bilim dalı tarafından 29.09.2000 tarihinde Ankara Zübeyde Hanım Doğum Hastanesinde pilot program olarak başlatılmıştır ve 2003 yılında programa Sağlık Bakanlığı Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğumevi de dahil edilerek toplam 12.665 yenidoğana işitme taraması yapılmıştır. 2004 yılında Başbakanlık ÖZİDA, Dokuz Eylül, Gazi, Hacettepe ve Marmara Üniversitelerinin Odyoloji Kliniklerinin ileri tanı merkezi oldukları bir yenidoğan işitme tarama kampanyası başlatmıştır. Bu kampanya kapsamında 15 ilde Sağlık Bakanlığına bağlı yüksek doğum sayısına sahip hastanelerde adı geçen üniversiteler tarafından yenidoğan işitme tarama biriminde görev alacak personele hizmet içi eğitim verilmiş ve ‘Yenidoğan İşitme Taraması Eğitim El Kitabı’ basılarak internet ortamında ulaşılabilir hale getirilmiştir (Bolat & Genç 2012). 2005’te yenidoğan işitme taraması Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü’ne devredildikten sonra Bakanlığın rutin programına Ulusal Yenidoğan İşitme Tarama Programı (UYİTP) olarak alınmıştır. ‘T.C. Sağlık Bakanlığı Yenidoğan İşitme Taraması Ünitelerinin Kurulması ve faaliyetleri Hakkında Yönerge’, 31.01.2007 tarih ve 2007/5 sayılı genelge ile tüm resmi kurumlara bildirilmiştir (https://hsgm.saglik.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/G_2014/27). Daha sonrasında UYİTP, 2012 yılında Sağlık Bakanlığının yeniden teşkilatlanması ile kurulan Türkiye Halk sağlığı Kurumu (THSK) Çocuk ve Ergen Dairesi Başkanlığı’na bağlanmış; web sayfası 2014 yılında ‘T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Ulusal İşitme Tarama Programı’ (YİTP) adını almıştır. 2014 yılında genelge ve programa nasıl giriş yapılacağını içeren kılavuz yayınlanmıştır.

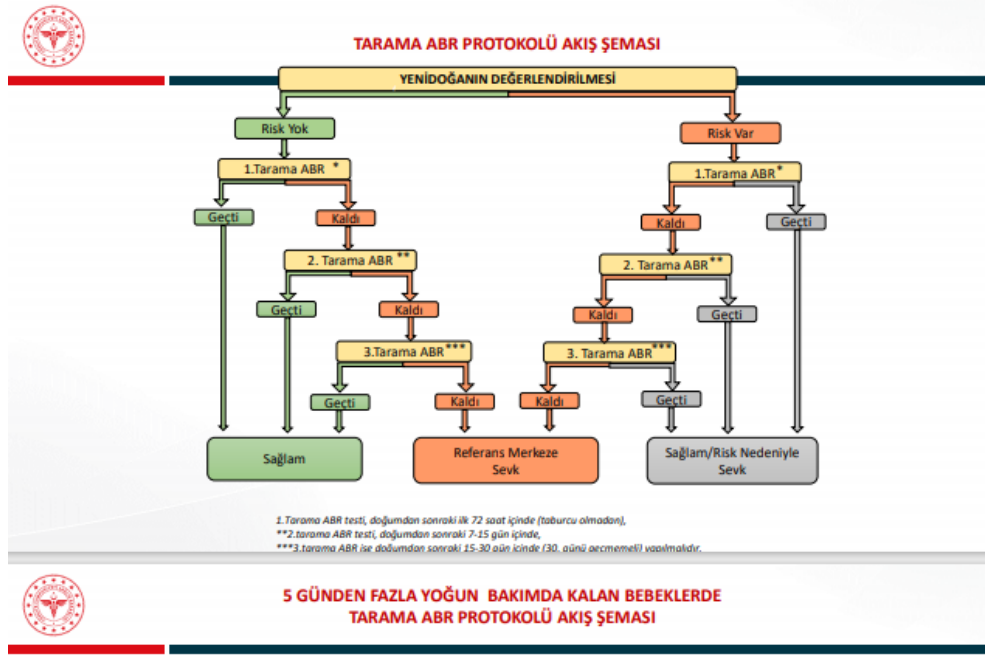
Bebek ve Çocukta Olan Sendromlar/Hastalıklar	Ailede, Çocukluk çağında Kalıcı İşitme Kaybı Öyküsü	Bebek/Çocukta Kraniofasiyal Anomaliler
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sendromik/Nonsendromik Hastalıklar(Down, Turner's, Waardenburg, Usher, Alport Sendromu, DFNA 1 geni vb.) ✓ Nörodejeneratif Hastalıklar(NF-Nörofibromatozis, beyaz ve gri cevher hastalıkları) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Yok ✓ Var 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kulak Kepçesi Anomalileri ✓ Ear Pit (Kulak Kepçesi Önünde Delik) ✓ Kulak Kanalı Anomalileri ✓ Temporal Kemik Anomalileri ✓ Ear Tag (Kulakta Et Beni) ✓ Yarık Damak/Dudak Anomalileri
Bebek/Çocukta Olan Durumlar		Annede Gebelik Sırasında Olan Durumlar
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Düşük Doğum Ağırlığı (<1500 gr) ✓ 5 Günden Fazla Yoğun Bakımda Kalma Durumu ✓ 5 Gün ve Üzeri Mekanik Ventilasyon Tedavisi ✓ Ototoksik İlaç Kullanımı(Aminoglikozidler, Loop Diüretikleri) ✓ Vankomisin gibi) ✓ Kan Değişimi Gerektiren Hiperbilirubinemi (Sarılık) ✓ Bakteriel Fungal Sepsis, Menenjit ✓ ECMO (Extracorporeal Membran Oxygenation) ile Tedavi (Bir Makine Yardımıyla Kanın Vücut Dışında Oksijenlendirilmesi) ✓ Asfiksi, Zor Doğum (Örn: 5. Dakikada APGAR Skorunun ≤ 6 Olması) veya Terapötik Hipotermi Olan Bebekler ✓ Serebral Komplikasyonlar (Serebral Hemoraji, Serebeller Hipoplazi, Stroke (İnme), Hidrosefali, Serebral Hematom) ✓ Mikrotia veya Dış Kulak Atrezisi ✓ Kafa Travması 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Toksoplazma ✓ Cytomegalovirüs (CMV) ✓ Herpes ✓ Sifilis ✓ Kabakulak ✓ Kızamık ✓ Kızamıkçık ✓ Suçiçeği ✓ Diğer Ateşli Hastalık ✓ Maternal Hastalıklar (Hipotiroidizm, Hipertansiyon, Gestasyonel Diyabet gibi) ✓ Antibiyotik Kullanımı (Aminoglikozidler, İzotretinoin vb.)

Tablo 5: İşitme Kaybı İçin Yüksek Riskli Bebek Kriterleri (Sağlık Bakanlığı 2014/27 no'lu Genelge)

Sağlık Bakanlığı'nın yeniden düzenlemesi ile 01.01.2020 tarihinden itibaren, TEOAE testi tarama programından tamamen kaldırılarak tüm yenidoğanlar için, tüm aşamalarda tarama ABR yapılması zorunlu kılınmıştır (https://hsgm.saglik.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/G_2014/27). Bu programa göre işitme kaybı riski taşıyan veya taşımayan tüm yenidoğanlara, referans merkeze sevk edilmeden önceki tüm aşamalarda, tarama ABR uygulamasına geçilmiştir. İşitme kaybı için yüksek riskli bebek kriterleri de mevzuatta açıkça tanımlanmıştır (Tablo 5).

En son genelgede ülkemizde uygulanan programa göre YİTP akış şeması şekil 6'de gösterilmiştir. Bu programa göre; doğum yapılan tüm hastaneler birinci basamak merkezlerdir. Bu merkezlerde taramadan sorumlu ekip testlerin uygulanması ve tarama programının işleyişi konusunda eğitim almış bir hekim ve bir odyometrist veya bir hemşireden oluşmaktadır. Referans merkezleri ise KBB uzmanı, odyolog, özel eğitimci ve psikolog kadroları bulunan; testten kalan bebeklerin kesin tanısının konulduğu ve gerektiğinde cihaz uygulanan, tedavi ve rehabilitasyon ile birlikte eğitim verilebilen odyoloji üniteleri bulunan merkezlerdir. YİTP'da çalışan görevliler Halk Sağlığı Biriminden gerekli başvuruları yaparak temin ettikleri giriş şifreleri ile internet ağı üzerinden <http://sbu.saglik.gov.tr/isismetaramasi/> adresi ile tarama kayıtlanması işlemlerini eksiksiz olarak yürütmek ile sorumlulardır (Gökçay, 2014; https://hsgm.saglik.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/G_2014/27).

Şu an yürürlükte olan YİTP akış şemasına göre (Şekil 6): Risk faktörüne sahip olan ya da olmayan yenidoğanlara ilk 72 saat içinde (taburcu olmadan önce ilk TABR testi yapılır. Bu testten kalan bebeklere doğumdan sonraki 7-15 gün içinde tekrar TABR testi yapılır. Bebeğin yine testten kalması durumunda doğumdan sonraki 30 günü geçmemesi şartı ile 3. TABR kontrolü için randevu verilir. Üçüncü defa tarama ABR'den kalan bebekler ileri tetkik ve tanı amaçlı olarak referans merkeze sevk edilir. Herhangibir nedenle 5 günden fazla yoğun bakımda takip edilen bebekler için ayrı bir akış diagramı kullanılmaktadır. Diagramda da görüldüğü gibi bu bebekler tarama ABR testinden geçmiş olsa bile 'sağlam/risk nedeniyle referans merkeze sevk' denilerek tanısız ABR testi için sevk edilmektedir.



Şekil 6: Ülkemizde Uygulanan YİTP Protokolü

(Sağlık Bakanlığı 2014/17 no'lu Genelge, YİTP Akış Şeması)

1.5.1.2. YİTP Kapsamında Kullanılan Testler

Yenidoğan işitme taramasında kullanılan objektif testler uyarılmış OAE testler TEOAE ve tarama ABR (TABR) olarak adlandırdığımız otomatik ABR'dir. Her iki test de ucuz olması, kolay uygulanabilir ve non-invaziv olması, ayrıca kooperasyona çok gereksinim duyulmaması gibi özellikleri nedeniyle tarama programında kullanıma elverişlidir. Bu testlerin uygulanması sırasında uzmana ihtiyaç duyulmaz. Yanıtlar 'geçti-pass' veya 'şüpheli-refer' şeklinde alınır. Ancak bu testler bir tanı aracı değildir. İşitme

kaybı şüphesi olan bebeklerin sevk mekanizmasına yönlendirilmesini sağlayarak daha az bebeğin ileri merkeze sevk ve ayrıntılı değerlendirmesine olanak sağlar. İleri merkezde, daha uzun süren ve uzman gerektiren konvansiyonel ABR cihazı ve diğer odyolojik değerlendirmeler sonucunda bebeğin işitme kaybı olup olmadığı, var ise derecesi ve tipi hakkında değerlendirme yapılır. Gerekli görülürse bebek işitme takip programına alınır. Sadece şüpheli bebeklerin ileri merkeze sevk edilmesi hem maliyet ve iş yükünü azaltacak hem de ailelerin bu süreçte gereksiz yoğun stres altına girmesini de engellenmiş olur. Ancak bu testlerde yalancı pozitiflik ve negatiflik oranının olabildiğince elimine edilmesi önemlidir.

OAE kaydı yaklaşık 1 dakika kadar sürer. Testin çalışma prensibi, dış kulak yoluna yerleştirilen bir prob vasıtasıyla kokleaya gönderilen ses uyarısına dış tüylü hücrelerin aktif bir tepki vermesi ve bu titreşimin orta kulak yoluyla gersin geriye dış kulağa iletilmesidir. Dış kulak kanalındaki mikrofon sayesinde de bu sinyaller kayıt edilir. Sonuç ekranda 'pass' ya da 'refer' olarak görüntülenir. Şu anda yenidoğan işitme taramasında kullanılan OAE'lar TEOAE ve DPOAE'dir. TEOAE, koklea boyunca tüm dış tüylü hücrelerin yanıtlarını temsil ederken, DPOAE doğrudan dış tüylü hücre amplifikatörlerinin frekans seçici sıkıştırıcı ve non-lineer özelliğinden ortaya çıkar. TEOAE, koklear işlevi daha kalitatif olarak değerlendirir ve topolojik teşhis için daha uygundur. DPOAE ise işitme kaybı hakkında nicel bilgi sağlar. Her ikisi de işitme kaybı hakkında frekansa özgü bilgilerin elde edilmesini sağlar. OAE 5000-6000 Hz frekans aralığında koklear işlevi değerlendirmede kullanılabilir (Wroblewska-Seniuk, 2017).

OAE ile işitme taraması duyarlılığı 85-100% arasında iken, spesifikliğı 91-95% arasındadır (Wroblewska-Seniuk, 2017). Eiseman ve ark'nın yayınladığı çalışmada, 0-3 yaş arası 4519 çocuğun çok aşamalı tarama protokolü ile analizinde, OAE'nin pozitif prediktif değerini 67,3%, negatif prediktif değerini 98,9% olarak bildirmiştir (Eiseman, 2008). Ancak bu durum, ileri merkeze sevk oranını arttırmaktadır. Halbuki JCIH yönergelerine göre iyi bir YİTP'da sevk oranı %4'ün üzerinde olmamalıdır. İşitme kaybı prevalansı 1000 canlı doğumda yaklaşık 1-3 olduğu düşünüldüğünde, 4% sevk oranı 10 yenidoğanın sevk edildiği anlamına gelir (Wroblewska-Seniuk, 2017; JCIH, 2007). Birçok çalışmaya göre, OAE testi yanlış pozitif sonuçların ana nedeni DKY kollapsı ve debrisler ile orta kulaktaki amniyotik sıvı ve mukustan kaynaklanmaktadır. Ayrıca ortamdaki gürültü seviyesi de bir diğer önemli nedendir. Bu sorunlar genellikle gün

geçtikçe azaldığından ve tarama protokolü birden fazla aşama içerdiğinden daha fazla yenidoğan testten geçer ve sevk oranı düşer. Yüksek sevk oranının bir diğer nedeni ise bazı OAE testlerinde düşük frekansların kullanılmasıdır (1-4 kHz). Yenidoğan döneminde orta kulakta amniotik sıvı ve mezenşimin varlığı nedeniyle orta kulak boşluğu hava hacmi azalır, sertliği artar. Bu durumda düşük frekanslı seslerin iletimi etkilenir. Daha yüksek frekansların (2-4 veya 2-5 kHz) kullanımı ile bu engel aşılabılır. Aslında taramada OAE kullanımını kısıtlayan en önemli neden OAE'lerin koklea kaynaklı olması ve ototoksisite veya hiperbilürubinemi gibi nedenlere bağlı olabilecek nöral işitme kayıplarını (8. Sinir ve işitsel beyin sapı yolunu) değerlendirememesidir. Akustik nöromalı hastalarda da OAE alınamaz. Neyse ki yenidoğan döneminde bu sorunlarla çok fazla karşılaşmamamız nedeniyle yanlış negatiflik oranı daha düşüktür. 30 dB'den fazla işitme kaybı olan bireylerde emisyon oluşmaz, yani bebeğin 30 dB altında bir işitme kaybını belirleyemez. Bu tür patolojileri ayırt etmek için ABR yanıtları kullanılır (Wroblewska-Seniuk, 2017; Eiseman, 2008).

İşitsel beyin sapı yanıtları, koklea, işitme siniri ve işitsel beyin sapı yolundan kaynaklanan işitsel uyarılmış bir potansiyeldir. TABR ölçümleri bebeğin alınına tek kullanımlık yüzeyel elektrot yerleştirilerek ses yanıt olarak oluşan beyin dalgası aktivitesi kaydedilerek elde edilir. Bebeğin dalga formu, standart bebek veri şablonu ile karşılaştırılarak 'pass' veya 'refer' sonucu belirlenir. Patolojik tespit için oldukça faydalıdır. TABR'de DKY'den verilen 30-40 dB click uyarana cevap olup olmadığı kontrol edilir. Cevabın var olması yenidoğanın 1000-4000 Hz'de normal ya da normale yakın bir işitme düzeyine sahip olduğunu gösterir. Eğer cevap alınamamışsa, daha ileri testler olan click ve tone burst ABR ve ASSR testleri ile eşik tayini için ileri merkeze sevk edilir. TABR'de debris, amniotik sıvı gibi yanlış pozitifliğe neden olacak durumlar yoktur. Uyarın aynı şekilde DKY'dan verildiğinden, DKY veya orta kulakta bir problem varsa I. dalganın latansının gecikmesi nedeniyle yine test etkilenecektir. Bu nedenlerle YİTP'da TABR daha çok önerilmektedir. Tarama ABR'de sonucun negatif olmasının 2 önemli nedeni vardır. Bunlar nöromaturasyonun henüz tamamlanmamış olması ya da çocuklarda sıkça karşılaşılan orta kulak hastalığı nedeniyle oluşan iletim tipi işitme kaybıdır. Nöromaturasyon için 3-6 ay sonra testin tekrarlanması, iletim tipi işitme kaybı için ise tedavi sonrası testin tekrarlanması uygun olacaktır (Başpınar, 2020).

OAE varlığı ile birlikte majör TABR anormallikleri işitsel nöropatiyi gösterir. Aksine OAE'nin olmaması ve normal TABR sonuçları, genellikle orta kulak problemlerini işaret eder. Artık günümüzde 5 günden fazla yatırılarak tedavi edilmesi gereken bebeklerin ve yüksek risk gurubu bebeklerin taranmasında, nöral işitme kaybının atlanmaması için tarama programına TABR'nin dahil edilmesi önerilmektedir (JCIH, 2007; Başpınar 2020). Test seçimine göre dünyada uygulanan tarama protokolleri 4 grupta incelenebilir (Wroblewska-Seniuk, 2017). Bunlar;

- 1- Yalnızca ABR: Hem nöral hem de koklear işitme kayıpları aynı anda saptanabilir.
- 2- Yalnızca OAE: Nöral işitme kayıplarını tanımlayamaz ve yüksek sevk oranlarına sahiptir.
- 3- OAE'den geçilemediğinde OAE'yi takiben ABR
- 4- Hem ABR hem de OAE: Aynı bebekte hem OAE hem de uygulanır. En hassas ama aynı zamanda en pahalı protokoldür ve sevk oranı daha düşüktür.

Benito-Orejas ve ark'nın TEOAE ve TABR sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmasında, 2454 bebek 2 aşamalı TEOAE ile ve 3117 bebek 2 aşamalı TABR protokolü ile taranmış ve karşılaştırma sonucunda ilk tarama adımında TEOAE'da başarısızlık oranı 10,2% iken TABR'de 2,6% bulunmuştur. İkinci adımda ise TEOAE'da sevk oranı 2% iken TABR'de 0.32% bulunmuş. TABR'nin daha fazla zaman ve maliyete neden olmasına rağmen, daha az yanlış pozitif ve düşük sevk oranı ile yenidoğan işitme taramasında daha efektif olduğunu bildirmiştir (Benito-Orejas, 2008). Ülkemizde daha önceleri OAE ile uygulanan YİTP, sonrasında önce OAE geçemediğinde TABR ve riskli bebeklerde TABR iken, halihazırda kullanılan işitme tarama protokolü her aşamada TABR üzerine kurulmuştur.

1.5.2. Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı

Toplumda sıkça görülen genetik, endokrin ve metabolik hastalıkların, yenidoğan döneminde tanınip tedavisinin başlanması ve böylelikle bu hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditesinin önlenmesi amacıyla ülkemizde ulusal neonatal tarama programı başarı ile uygulanmaktadır.

Türkiye'de ilk olarak 1986 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından bazı pilot illerde fenilketonüri tarama programı başlatılmış, 1994 yılında tüm ülkeyi kapsamış ve

‘Ulusal Feniketonüri Tarama Programı’ adı altında yürütülmüştür. 25 Aralık 2006 tarihinde konjenital hipotiroidinin de tarama programına eklenmesi ile programın adı ‘Ulusal Yenidoğan Tarama Programı’ olarak değiştirilmiştir. Ekim 2008 tarihinde biyotinidaz eksikliği, Ocak 2015’te kistik fibrozis hastalığı tarama programları eklenerek Ulusal Yenidoğan Tarama Programı kapsamı genişletilmiştir (Tezel, 2014; İçke, 2017)

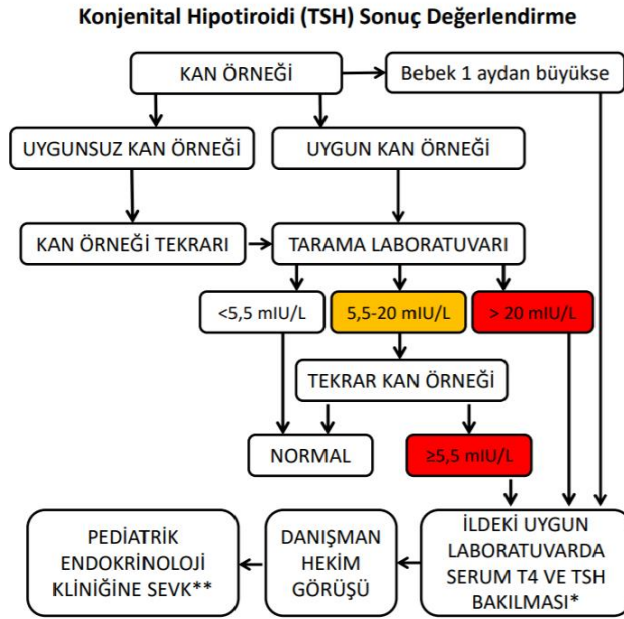
Konjenital Hipotiroidi, doğumda tiroid hormon eksikliği olarak tanımlanır ve 3000-4000 canlı doğumda bir görülür. Yenidoğan döneminde klinik bulgu göstermemesi, ancak geç tanınmasına bağlı yüksek morbiditeye neden olması nedeniyle konjenital hipotiroidi taramasının tüm yenidoğanlara yapılması önemlidir. Tiroid hormonu, normal büyüme ve nörolojik gelişim için çok gerekli bir hormon olup, tiroid hormon eksikliği erken tanınıp tedavi edilmezse ciddi derecede nörolojik bozukluk, gelişme geriliği ve kalıcı zihinsel geriliğe neden olabilmektedir (İçke, 2017).

Tüm yenidoğanlardan, filtre kağıdına alınan topuk kanı örneği İl Sağlık Müdürlüğünde toplanıp, bu örneklerden ELISA yöntemi ile TSH ölçümü esasına dayanmaktadır. Negatif olması durumunda hasta yakınlarına bildirimde bulunulmazken, pozitif olması durumunda bebekler yeniden çağırılarak test tekrarlanır, gerekirse ileri tetkikler yapılır. 2-4. günde örnek alımı en ideal zaman olarak belirlenmiştir, preterm bebeklerde 7. gün uygundur. Topuk akanı sonrası bebeği test tekrarı için çağırma oranı %0.05’tir (Erçin & Ovalı, 2019)

Ülkemizde uygulanan KH akış şeması Şekil 7’de gösterilmiştir. Topuktan alınan kan örneğinde TSH ölçüm sonucu 5,5-20 mIU/L arasında ise ikinci defa topuktan kan örneği alınır. İkinci topuk kan örneğinde TSH ölçüm sonucu 5,5 mIU/L üstünde ise veya ilk topuk kanı örneğinde TSH ölçüm sonucu 20 mIU/L üzerinde (kuvvetli hipotiroidi şüphesi) ise bebek bir üst merkeze sevk edilerek serum T4 ve TSH ölçümü yapılır. Sonrasında Pediatrik Nöroloji Kliniği’ne sevk edilir. Serumda T4 düzeyinin düşük, TSH düzeyinin yüksek olması hipotiroidi tanısını doğrular (Şekil 7).

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan bebeğe, tedavi hemen başlanmalıdır. İlk olarak 10-15 mcg/kg/gün L-tiroksin ile replasman tedavisi verilir. Ülkemizde L-tiroksin sıvı formu bulunmamaktadır, tablet formu anne sütü ya da mamaya karıştırılarak küçük kaşık ile bebeğe verilmektedir. Tedavide hedefler; TSH’nin 5 mIU/L’nin altına düşürmek, serbest T4 seviyesini normalin üst yarısında tutmak ve yaşamın ilk yarısında

serum T4 seviyesini 10-16 mcg/dL ve serbest T4 seviyesini 1,4-2,3 ng/dL aralığında tutmaktır. Klinik değerlendirme ilk 3 yaşta birkaç ayda bir yapılırken, laboratuvar değerlendirmesi tedavi başlangıcından 2-4 hafta sonra, ilk yılda 1-2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 2-3 ayda bir yapılması uygundur. Dozda bir değişiklik yapılması gerektiğinde 2 hafta sonrasında kan örneği ile kontrol edilmelidir. 3 yaştan sonra çocuk tekrar değerlendirilir (Korkmaz 2018; İçke, 2017).



Şekil 7: Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı Akış Şeması
(<http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/daire-faaliyetleri/taramalar/758->)

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE YÖNTEMLERİ

Bu araştırma, Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2020.14). Araştırma protokole, güncel Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin ebeveynlerinden imzalı onam formu alınmıştır.

Bu çalışmaya Eylül 2020-Mart 2021 tarihleri arasında SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğine primer KH tanısı ile başvuran 31 yenidoğan (çalışma gurubu) dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara KH tanısı, neonatal KH tarama programı akış şeması uygulanıp hastanemize refere edilmiş hastaların serum serbest T4 (sT4) ve TSH değerleri değerlendirilerek konulmuştur. Çalışmaya primer KH'si olan ve henüz LT4 tedavisi başlanmamış, işitme kaybına neden olabilecek prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörü taşımayan yenidoğanlar dahil edilmiştir. Akraba evliliği, ailede işitme kaybı hikayesi, kan uyuşmazlığı, gebelikte ototoksik ilaç kullanımı, perinatal konjenital enfeksiyon (TORCH) hikayesi, prematürite, düşük doğum ağırlığı (<1500 gram), hipoksi ve asfiksi hikayesi (düşük apgar skorları olan bebekler; doğumdan 1 dakika sonra 0-4 veya doğumdan 5 dakika sonra 0-6), tedavi gerektirecek düzeyde hiperbilirübinemisi (fototerapi, Exchange tedavi) olan ve doğumdan sonra herhangi bir nedenle yoğun bakımda tedavi gören ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebekler çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca kraniofasiyal anomalisi olan veya sendromik görünüşü olan bebekler de çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol gurubu olarak ise yenidoğan işitme taramasından geçen, yukarıda belirtilen dışlanma kriterlerinden herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan 20 sağlıklı yenidoğan (kontrol gurubu) dahil edilmiştir.

Hastanemize KH tanısıyla refere edilen hastalara başvuru sırasında Elisa (Enzym-linked immunosorbent assay) yöntemi ile serum sT4 ve TSH düzeylerine bakıldı. Hastanemiz laboratuvar standartlarında TSH normal aralığı 0,34-5,6 mIU/L, sT4 normal

aralığı 0,61-1,38ng/dl'dir. T4 düzeyi <0,61 ng/dl ve TSH düzeyi >5,6 mIU/L olan bebekler primer KH olarak kabul edildi.

Kontrol gurubu olarak alınan sağlıklı yenidoğanlara ve çalışma gurubu olarak alınan KH'si olan yenidoğanlara (tedavi başlanmadan hemen önce) SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Odyoloji Kliniğinde işitmenin değerlendirilmesi amacıyla TEOAE, DPOAE ve ABR testleri yapıldı. Testler yapılmadan önce tüm katılımcılara otoskopik muayene yapıldı ve normal orta kulak fonksiyonu 1000 Hz prob tonunda timpanometrik ölçümler kullanılarak tespit edildi.

TEOAE ve DPOAE ölçümleri için Neurosoft Neuro-audio cihazı (OAE System Otodynamics, Version 2010) kullanıldı. Testler arka plan gürültüsü <30 dB olan bir akustik odada ve tercihen bebek uyurken ebeveyninin kucagında ya da düz zeminde yatarken yapıldı. Yenidoğan bebek DP gram ölçümü 500 – 8000 Hz arasında, ER-10D probu kullanılarak yapıldı. Uyarın yoğunlukları 500 Hz frekans (f1) için 65dB HL, 1000 Hz frekans (f2) için 55 dB HL ve f2/f1 oranı 1.22 olarak ayarlandı. Kayıtlar için 25 ms'lik bir kayıt penceresi kullanıldı. DPOAE Sinyal -Gürültü Oranı (SNR) değerleri 988 Hz, 1481 Hz, 2222 Hz, 2963 Hz, 5714 Hz ve 8000 Hz frekanslarında olmak üzere altı frekans noktasından kaydedildi. TEOAE ölçümleri ise yine ER-10D prob kullanılarak 1 kHz ile 5 kHz arasında yapıldı. 40 Hz frekansında 75 dB SPL'de bin tıklama taraması ile 25 ms'lik bir kayıt penceresi kullanılarak kayıtlar edildi. TEOAE'nin SNR değerleri 1 kHz, 2kHz, 3 kHz, 4 kHz ve 5 kHz frekanslarda olmak üzere toplam beş frekans noktasından kayıt yapıldı.

ABR ölçümleri için Neurosoft Neuro-audio tek kanallı işitsel uyarılmış potansiyeller sistemi kullanıldı. Uygun cilt temizliği sonrası alnın üst kısmına (kayıt elektrodu), ipsilateral mastoid tepe üzerine (referans elektrodu), kontralateral mastoid tepe üzerine (toprak elektrodu) gümüş elektrotlar takıldı. Elektrot empedansı <5 dB olarak ayarlandı. İşitsel uyarın, elektrik korumalı TDH-39 akustik korumalı kulaklıklar aracılığıyla her bir kulağa sırasıyla 100 µs aralıklarla 11.1/s oranında iletildi. Kontralateral kulak 40 dB saf beyaz gürültü ile maskelendi. Çevredeki istenmeyen frekansları filtrelemek için 150-3000 Hz'lik bir bant geçişi kullanıldı. Dalgalar değerlendirilirken 2000 klik uyarın sunumuna alınan cevapların ortalaması alındı. 100 Hz-2500 Hz uyarın aralığında olmak üzere her bir kulakta sırayla 70 dB, 60 dB, 50 dB,

40 dB, 30 dB ve 20 dB HL'de dalga yanıtları kaydedildi. Her ses şiddetinde en az iki dalga formu ortalaması analiz için kullanıldı. 70 dB HL'de cevap alınamayan kulaklarda sırasıyla 90 ve 100 dB'de de V. dalga yanıtı arandı. Her bir kulak için I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, III-V ve I-V intermik latansları kayıt edildi. 20 dB HL ve 30 dB HL ses şiddetinde I ve III. dalgalar net olarak ayırt edilemediğinden dolayı, çalışmada 40 dB HL için I., III. ve V. dalga latansları ve I-III, III-V ve I-V intermik latansları ile işitmesi normal sınırlarda olan yenidoğanlarda 20 dB HL V. dalga latansları istatistiksel karşılaştırılmada kullanıldı.

2.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Verileri değerlendirme sırasında, her bir grupta analiz için genel ortalama (Grand mean; birden çok alt örnek kümesinin genel ortalaması) alındı. Yapılan istatistiksel analizlerde, sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiklerde ortalama \pm standart sapma (SD) kullanılırken, kategorik yapıdaki değişkenler için frekans ve yüzdeler ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk değerlendirmesinde kolmogorov smirnov ve shapiro wilk testleri kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerde iki grup arasındaki farkı tespit etmek için bağımsız iki grup t testi kullanılmıştır. Sürekli yapıdaki değişkenlerin doğrusal ilişkisini belirlemek için Pearson korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenlerin analizi Ki-kare testi ile yapılmıştır. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi (P değeri) 0.05 olarak belirlenmiştir. Analizler Statistica 13 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

3. BÖLÜM

BULGULAR

Çalışmaya 51 yenidoğan dahil edildi. Çalışma gurubunda 31 yenidoğan (18 kız ve 13 erkek) ve kontrol gurubunda ise 20 yenidoğan (11 kız ve 9 erkek) mevcuttu. Çalışma ve kontrol gurubuna ait demografik veriler tablo 6’de özetlenmiştir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, kilo ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$). Çalışma gurubunda $sT4$ değeri $0,67 \pm 0,29$ mUI/L (ortalama \pm SD) iken, TSH değeri $2966,45 \pm 11263,22$ (ortalama \pm SD) ng/dl idi.

	<i>Kontrol gurubu</i> (n: 20)	<i>Çalışma gurubu</i> (n: 31)	<i>P</i>
<i>Yaş (gün, ortalama \pm SD)</i>	27,30 \pm 5,02	26,74 \pm 3,15	0,627
<i>Cinsiyet (kız/erkek)</i>	11/9	18/13	0,829
<i>Kilo (g, ortalama \pm SD)</i>	4038,50 \pm 777,01	3962,58 \pm 768,80	0,733
<i>Boy (cm, ortalama \pm SD)</i>	53,38 \pm 2,62	53,25 \pm 2,30	0,860
<i>sT4 (mUI/L, ortalama \pm SD)</i>	-	0,67 \pm 0,29	-
<i>TSH (ng/dl, ortalama \pm SD)</i>	-	2966,45 \pm 11263,22	-

Tablo 6: Kontrol ve Çalışma Guruplarına Ait Demografik Veriler

DPOAE Sinyal -Gürültü Oranı (SNR) değerleri 988 Hz, 1481 Hz, 2222 Hz, 2963 Hz, 5714 Hz ve 8000 Hz frekanslarında; TEOAE’a ait SNR değerleri 1 kHz, 2kHz, 3 kHz, 4 kHz ve 5 kHz frekanslarda olmak üzere istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 7’de verilmiştir. DPOAE ölçümlerinde SNR değerlerinde iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0.05$). TEOAE ölçümlerinde SNR değerlerinden sadece 3kHz frekansta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($P = 0.001$).

	<i>Frekans</i>	<i>Kontrol gurubu (ortalama \pm SD)</i>	<i>Çalışma gurubu (ortalama \pm SD)</i>	<i>P</i>
<i>TEOAE SNR (dB)</i>	<i>1 kHz</i>	-5,07 \pm 2,73	-2,30 \pm 7,34	0,114
	<i>2 kHz</i>	-0,93 \pm 4,03	0,95 \pm 5,34	0,185
	<i>3 kHz</i>	-1,68 \pm 5,21	3,39 \pm 4,85	<i>0,001</i>
	<i>4 kHz</i>	3,24 \pm 4,25	3,81 \pm 3,68	0,612
	<i>5 kHz</i>	0,54 \pm 4,87	1,44 \pm 6,42	0,593
<i>DPOAE SNR (dB)</i>	<i>988 Hz</i>	-4,38 \pm 4,42	-3,41 \pm 5,13	0,489
	<i>1481 Hz</i>	-3,25 \pm 8,04	-2,67 \pm 4,50	0,743
	<i>2222 Hz</i>	4,21 \pm 4,76	1,98 \pm 6,53	0,194
	<i>2963 Hz</i>	0,85 \pm 5,42	-1,09 \pm 5,36	0,215
	<i>4444 Hz</i>	5,21 \pm 9,03	5,42 \pm 6,62	0,924
	<i>5714 Hz</i>	9,17 \pm 8,57	5,86 \pm 11,02	0,261
	<i>8000 Hz</i>	2,33 \pm 6,87	-0,65 \pm 5,29	0,088

Tablo 7: TEOAE ve DPOAE SNR Değerlerinin Çalışma ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Çalışma gurubunda 31 yenidoğandan 3'ünde (%9,68) unilateral sensörinöral işitme kaybı (SNİK) saptandı. Hastalardan birinde sağ kulakta 60 dB HL şiddette V. dalga saptanırken, diğer ikisinde sol kulakta 70 dB HL şiddette V. dalga saptandı. ABR'de 40 dB HL şiddette I, III ve V. dalgalara ait pik latansları ve I-III, III-V, I-V inter pik latansları

karşılaştırıldığında guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca 20 dB HL şiddette V. dalgalara ait pik latansları için de guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 8).

<i>Ses Şiddeti</i>	<i>ABR değişkenleri (ms)</i>	<i>Kontrol gurubu (Ortalama ± SD)</i>	<i>Çalışma gurubu (Ortalama ± SD)</i>	<i>P</i>
40 dB HL	I	3,37±0,78	3,21±0,72	0,480
	III	5,99±0,83	5,84±0,88	0,554
	V	8,04±0,76	8,21±0,97	0,529
	I-III	2,62±0,61	2,62±0,43	0,958
	III-V	2,30±1,14	2,35±0,57	0,836
	I-V	4,80±0,53	4,98±0,64	0,282
20 dB HL	V	9,26±0,68	9,32±1,10	0,828

Tablo 8: ABR Ölçümlerinin Çalışma ve Kontrol Gurupları Arasında Karşılaştırılması

Çalışma gurubundaki yenidoğan bebeklerin TEOAE ve DPOAE ile kayıt edilen her bir frekanstaki SNR değerleri ile sT4 ve TSH değerleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson korelasyon testi ile analiz yapılmıştır ve tablo 9’te korelasyon katsayıları ve bu katsayılar için *P* değerleri verilmiştir. TEOAE ile kayıt edilen SNR değerleri ile serum sT4 ve TSH değerleri arasında hiçbir frekansta korelasyon bulunamamıştır. DPOAE ile kayıt edilen SNR değerlerinden 988 Hz’de ve 5714 Hz’de serum sT4 ile pozitif yönde orta derecede doğrusal ilişki bulunurken ($P < 0.05$, $r = 0,411$ ve $P < 0.05$, $r = 0,415$, sırasıyla), DPOAE SNR değerlerinden 5714 Hz’de serum TSH

değerleri arasında negatif yönde orta derecede doğrusal ilişki bulunmuştur ($P < 0.01$, $r = -0,534$).

		<i>sT4 (mUI/L)</i>	<i>TSH (ng/dl)</i>
	<i>Frekans</i>	r	r
<i>TEOAE SNR (dB)</i>	<i>1 kHz</i>	0,038	-0,090
	<i>2 kHz</i>	0,152	-0,317
	<i>3 kHz</i>	0,133	-0,242
	<i>4 kHz</i>	0,070	-0,045
	<i>5 kHz</i>	0,299	0,027
<i>DPOAE SNR (dB)</i>	<i>988 Hz</i>	<i>0,411*</i>	-0,018
	<i>1481 Hz</i>	0,285	0,102
	<i>2222 Hz</i>	0,258	-0,192
	<i>2963 Hz</i>	0,306	0,148
	<i>4444 Hz</i>	0,294	-0,344
	<i>5714 Hz</i>	<i>0,415*</i>	<i>-0,534**</i>
	<i>8000 Hz</i>	0,073	0,209
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$			
r= Pearson korelasyon katsayısı (r<0.2 çok zayıf, 0.2-0.4 zayıf, 0.4-0.6 orta şiddette, 0.6-0.8 yüksek, 0.8> çok yüksek doğrusal ilişki)			

Tablo 9: Çalışma Gurubunda, TEOAE ve DPOAE SNR Değerleri ile sT4 ve TSH Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Çalışma gurubunda ABR I, III ve V. dalga pik latansları ve I-III, III-V ve I-V interpik latansları ile serum sT4 ve TSH değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için yine Pearson korelasyon testi ile analiz yapılmıştır. Sonuç olarak serum TSH değerleri ile ABR değişkenleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, serum sT4 seviyeleri ile 40 dB HL ses şiddetinde I. ve III. dalga pik latansı ($P < 0.05$, $r = 0,438$ ve $P < 0.01$, $r = 0,500$; sırasıyla) ile III-V interpik latansı ($P < 0.01$, $r = -0,491$) arasında korelasyon saptanmıştır (Tablo 10).

		<i>sT4 (mUI/L)</i>	<i>TSH (ng/dl)</i>
<i>Ses Şiddeti</i>	<i>ABR değişkenleri (ms)</i>	r	r
40 dB HL	I	0,438*	-0,123
	III	0,500**	-0,095
	V	0,170	0,023
	I-III	0,288	0,018
	III-V	-0,491**	0,187
	I-V	-0,254	0,175
20 dB HL	V	0,098	0,013
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$			
r= Pearson korelasyon katsayısı (r<0.2 çok zayıf, 0.2-0.4 zayıf, 0.4-0.6 orta şiddette, 0.6-0.8 yüksek, 0.8> çok yüksek doğrusal ilişki)			

Tablo 10: Çalışma Gurubunda ABR Değişkenleri ile Serum sT4 ve TSH Değerleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

Konjenital işitme kaybı doğumsal nörolojik problemler içinde en sık görülendir ve tüm sağlıklı yenidoğanlar arasında sıklığı 1-3/1000 olarak rapor edilmiştir. Bu oran herhangi bir risk faktörüne sahip olan yenidoğanlarda %1-6 oranında bildirilmektedir (JCIH, 2007). Connolly ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yenidoğanlarda SNİK prevelansı herhangi bir risk faktörüne sahip olanlarda 1/75 (1,33%) iken risk faktörüne sahip olmayanlarda 1/811 (0,12%) olarak bildirilmiştir (Connolly, 2005). Yine benzer şekilde bir başka çalışmada, SNİK prevelansı yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebeklerde 2-4% iken, sağlıklı bebeklerde 0,18-0,3% olarak bildirilmiştir (Finitzo, 1998). 2013 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise SNİK prevelansı yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebeklerde 4/136 (2,9%), sağlıklı bebeklerde 4/2079 (0,19%) olarak bildirilmiştir (Arslan, 2013). Bu nedenle, yenidoğan işitme taramasının sadece riskli olan yenidoğanlara değil tüm yenidoğanlara yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda yenidoğanda SNİK için herhangi bir risk faktörü olmayan, sadece primer KH'si olan 31 yenidoğandan sadece 3'ünde (%9,68) ABR ölçüm sonuçlarına göre ortaları derecede unilateral SNİK saptandı. Bu oran daha önceki çalışmalarla kıyaslandığında, literatürde 0,12-0,3% olan sağlıklı yenidoğanda SNİK oranından oldukça fazladır. Bu durum, KH'nin neonatal işitme kaybı risk faktörleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini ve bu hastaların klinik izlem protokollerine işitme fonksiyonu izleminin de eklenmesi düşüncesini desteklemektedir.

Fetüs ve yenidoğanda TH fizyolojisine bakacak olursak, ilk trimesterde yani fetal TH sentezi başlamadan önce embriyo plasentadan sınırlı miktarda geçen maternal T4'e bağımlıdır. Bu transplasental geçiş doğuma kadar devam eder ve fetal T4'ün önemli bir kısmını oluşturur ve ciddi hipotiroidizmi olan bebeklerde dahi beyni TH eksikliğinden korumaya hizmet eder (Wassner, 2018). Bu nedendir ki eş zamanlı olarak maternal ve fetal hipotiroidizmi olan fetüslerde oluşan nörogelişimsel hasar izole fetal hipotiroidizmden daha ciddi etkilere neden olur (Wassner, 2018; Brown, 2015). Vulsm ve ark.'nın tiroid agenezisi ve organifikasyon defekti olan yenidoğanlarda (vücutta T4

sentezi yapamayan yenidoğanlar) yaptığı bir çalışmada, kord kanı TH düzeyinin normal yenidoğanların 1/3-1/2'si oranında olduğunu bunun da muhtemelen özellikle geç gestasyonel dönemde transplasental olarak anneden geçen hormonlar olduğunu bildirmiştir (Vulsma, 1989). TH serum yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3,6 - 7 gün arasındadır. Yenidoğanda doğum sırasındaki TH düzeyi ve TH yarılanma ömrü düşünüldüğünde bu yenidoğanlarda, TH sentezi de olmadığından, serum TH konsantrasyonları ilk birkaç haftada en alt seviyeye düşecektir ve yenidoğan hipotiroidizme bağlı nörogelişimsel hasar riskine maruz kalacaktır (Vulsma, 1989; LaFranchi, 2011). Bu nedenle tüm yenidoğanlarda KH taraması yapıp tedaviye mümkün olan en erken zamanında başlanması önem arz etmektedir. Ancak göz ardı edilmemesi gereken bir diğer durum, işitsel sistemin gelişimi embriyonik hayatta başlar ve postnatal ilk 1 yıla kadar devam eder. Bu durumda, sadece doğumdan sonra değil embriyonik dönem süresince de fetüsün hipotiroidizm şiddeti işitsel gelişim durumunu etkileyecektir. Çalışmamızda, SNİK saptanan 3 olgunun KH etyolojisine yönelik araştırması kısıtlı olup, bu olguların sadece birinde tiroid USG sonucuna göre tiroid dokusunun olmadığı gözlenmiştir. KH etyolojisi ageneziden dishormonogeneze kadar birçok farklı spektrumu içermektedir. Tüm bu veriler ışığında, etyolojik nedene bağlı olarak, hiç TH üretimi olmayan yenidoğanlarda, KH'ye bağlı olarak çok erken dönemde işitme kaybı gelişebilir düşüncesindeyiz.

Bruno ve ark.'nın yaş ortalaması 15,4 olan KH olgularında saf ses odyogram kullanarak işitmelerinin değerlendirildiği çalışmada, KH'si olan kişilerde işitme kaybı riskinin normal kişilerden daha yüksek olduğuna ve işitme kaybı oranının hipotiroidinin şiddetine ve özellikle doğum öncesi hipotiroidi başlangıcı olanlarda daha önemli olduğuna vurgu yapmıştır. KH taraması ile tanı konulup erken ve yeterli replasman tedavisi alan çocukların %25'inde hafif ve subklinik düzeyde işitme kaybı olabileceğini göstermiştir. Hafif işitme kaybının yaşam boyu devam eden ve ileri yaşlarda şiddetlenebilen bir sorun olması nedeniyle, bu olgularda işitme fonksiyonunun izlenmesi gerektiğini, hasta ve aileye uyarılarda (gürültüden korunma, enfeksiyonların uygun tedavisi vb) bulunulması gerektiğini bildirmiştir (Bruno, 2015).

ABR, işitsel yolun nörofizyolojisini araştırmak için kullanılan güvenilir testlerdir ve V. dalganın varlığı baz alınarak işitme eşiği tahmini yapmak için de kullanılır. Yenidoğan döneminde elde edilen ABR dalga latansları ve interpik latansları erişkinlere

göre daha uzundur ve zamanla işitme yollarındaki maturasyon tamamlandıkça yaklaşık 2-3 yaşta erişkin seviyelerine gelirler. ABR latans değişiklikleri koklear sinir ve beyin sapı yollarındaki aksonal myelin yoğunluğundaki hızlı artış, beyinsapı ve özellikle sinaptik iletim senkronizasyonunda maturasyona bağlıdır (Sharma, 2016; Cebulla, 2014). Yenidoğanlarda ve infantlarda eksik myelinizasyon, azalmış akson çapı ve olgunlaşmamış sinaptik fonksiyonlar nedeniyle işitsel yolun iletim hızı erişkinden daha yavaş olduğundan dalga latansları daha uzundur ve aynı zamanda dalga tanımlanabilirliği de erişkinlerdeki kadar net değildir. ABR I. dalgası yenidoğanlardaki konumu yetişkinlerle hemen hemen aynı seviyeye karşılık gelirken, III. ve V. dalga latansı daha uzundur (Cebulla, 2014). Daha önce yapılan çalışmalarda erken dönemde tedavisi başlanan KH'li çocuklarda normal çocuklara göre ABR'de anormallikler olduğunu bildirmişlerdir. Bir çalışmada, erken dönemde tanısı konan ve tedavisi başlanan 38 KH'li çocukta (yaş ortalaması 12) odyolojik değerlendirme yapılmış ve sonuçta bu hastalarda orta derecede nörootolojik bozukluklar olduğu saptanmış. Ayrıca bu hastaların ABR sonuçlarında I. dalga pik latansında ve I-V interpik latansında anlamlı derecede uzama olduğu gösterilmiştir (Bellman, 1996). Bir başka çalışmada, erken tanı ile tedavi başlanan 5-12 yaş arası 34 çocukta yapılan ABR ile işitme değerlendirmesinde bu çocuklarda kontrol gurubuna göre I.dalga pik latasında uzama, I-V interpik latansta kısalma ve bu kısalmanın serum TH seviyesi ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, kesin verilerin daha küçük çocuklarda ve daha sistematik verilerle ortaya çıkacağı konusunda fikrini belirtmiştir ((Hebert, 1986). Parazzini ve ark'nın henüz tedavi başlanmamış KH'si olan bir aylık bebeklerde yaptığı çalışmada da kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında ABR dalgalarının latansları ve interpik latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır (Parazzini, 2002). Bizim çalışmamızda, KH tanısı henüz konmuş ve tedavisi başlanmamış yenidoğanlarda yapılan ABR sonuçları sağlam yenidoğanlarla karşılaştırılmış ve sonuç olarak 40 dB HL şiddette I, III ve V. dalgalara ait pik latansları ve I-III, III-V, I-V interpik latansları için çalışma ve kontrol gurubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca guruplar arasında 20 dB HL şiddette V. dalgalara ait V. dalga pik latansları arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İşitmenin değerlendirilmesinde kullanılan ve direkt olarak DTH aktivitesini ölçen bir diğer yol ise OAE'lerdir. OAE amplitüdlerinde düşüş muhtemel DTH hasarının habercisi olarak değerlendirilebilir. KH'de OAE'ların amplitüdünde azalmaya neden

olarak sunulan moleküler hipotezler; tüylü hücrelerin kontraktıl proteini olan prestinin tüylü hücre membranında azalmış olması ve K^+ kanallarının kodlanmasında etkili olan KCNQ4 gen ekspresyonunun azalmış olmasıdır (Weber, 2002; Winter, 2006). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda KH'nin TEOAE amplitüd değerlerini etkilemediği bildirilmiştir (Parazzini, 2002; Machado, 2019). Başka bir çalışmada, ortalama 8,4 yaş KH'li çocuklarda DPOAE sonuçları değerlendirilmiş ve KH'si olanlarda özellikle orta frekanslarda OAE amplitüdülerinde anlamlı derecede düşüş olduğu bildirilmiştir. Araştırmacı bu durumun özellikle serum hormon seviyeleri düzensiz seyreden kişilerde olası bir subklinik anormalliğin bulgusu olabileceği gibi metabolik presbiakuziye yatkınlık ile ilişkili de olabileceğini belirtmiştir (de Andrade, 2019). Biz çalışmamızda değerlendirme parametresi olarak OAE kayıtları içinden amplitüd yerine SNR yani kokleadan alınan sinyalin internal gürültüye oranını kullandık. Çünkü, farklı ortamlarda ve zamanlarda yapılan ölçümler sırasında emisyon amplitüdüleri ve gürültü eşiği değişebileceğinden (solunum sesleri, ortam gürültüsü vb) dolayı SNR parametresi arka plan gürültüsü üzerinde bir tepki belirleyebilir ve bu sayede amplitüdden daha güvenilir bilgiler elde edilebilir (Nassiri, 2016). Çalışmamızda TEOAE SNR ölçümlerinden sadece 3 kHz'de (orta frekans) guruplar arasında anlamlı fark saptanırken, DPOAE SNR ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hormonal değişimlerin OAE amplitüdüleri üzerine olan etkileri tartışma konusudur. Bir kısım araştırmacı işitme bozuklukları ile hormonların serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi sorumlu tutarken diğer bir kısım araştırmacı bu durumu kabul etmemektedir. Machado ve ark. KH'li infantlarda TEOAE ile 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz ve 4 kHz frekanslarda serum sT4 seviyesi ile pozitif yönde, TSH seviyesi ile negatif yönde orta derecede doğrusal korelasyon saptamıştır (Machado, 2019). Bunun aksine, başka bir çalışmada ise DPOAE amplitüdüleri ile serum TH seviyeleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Araştırmacı, TH'larının DPOAE amplitüdüleri üzerine olumsuz etkilerinin hastalık süresi ve düzensiz hormonal takip ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (de Andrade, 2019). Mevcut çalışmamızda serum sT4 ve TSH değerlerinin hiçbir frekansta TEOAE değerlerini etkilemediğini ancak DPOAE'de 988 ve 5714 Hz'de serum sT4 düzeyi ile orta derecede pozitif yönde doğrusal ilişki saptanırken, 5714 Hz'de TSH ile negatif yönde doğrusal ilişki saptanmıştır. Aslında, DPAAE'de SNR değişkenlerinde serum sT4 ile pozitif yönde, TSH ile negatif yöne doğrusal korelasyon olması kokleanın

hormon düzeylerinden etkilenebileceğini düşündürüyor. Çünkü KH hastalarında asıl sorun serum sT4 seviyelerinin düşük ve serum TSH değerlerinin yüksek olmasından kaynaklanıyor. Yani kokleaya asıl hasar verecek durum sT4'ün serumda yeterince olmamasıdır.

Literatürde, KH hastalarında serum TH ve TSH seviyeleri ile ABR dalga latansları ve intermik latansları ilişkisini değerlendiren çok fazla çalışma yoktur. Hebert ve ark. sT4 seviyeleri ile ABR I. dalga latansı ve I-V intermik latansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını yayınlamıştır (Hebert, 1986). Bu çalışmanın aksine, mevcut çalışmamızda serum sT4 seviyeleri ile 40 dB HL ses şiddetinde I. ve III. dalga pik latansında pozitif yönde orta derecede, III-V intermik latansı arasında negatif yönde orta derecede korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak, KH doğuştan işitme kaybı için potansiyel bir risk faktörü olduğunu ve işitme fonksiyonunun düzenli aralıklarla değerlendirilmesinin bu hastalarda klinik izlemin rutin bir parçası olması gerektiğini düşünmekteyiz. Daha kesin bilgiler için örneklem büyüklüğü daha fazla ve daha sistematik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

Çalışmamızda SNİK için herhangi bir neonatal risk faktörü olmayan, sadece primer KH'si olan 31 yenidoğandan 3'ünde (%9,68) ABR ölçüm sonuçlarına göre ortaları derecede unilateral SNİK saptandı. Bu oran daha önceki çalışmalarla kıyaslandığında, literatürde 0,12-0,3% olan sağlıklı yenidoğanda SNİK oranından oldukça fazladır. Bu durum, KH'nin neonatal işitme kaybı risk faktörleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini ve bu hastaların klinik izlem protokollerine işitme fonksiyonu izleminin de eklenmesi düşüncesini desteklemektedir.

Primer KH'nin işitsel sistem üzerinde oluşturduğu morfolojik ve fonksiyonel etkilerin patofizyolojik mekanizmaları ve sonuçları konusu birçok deneysel ve klinik araştırmalarda incelenmiş ve bireyde tiroid fonksiyonlarının olmaması ya da yetersiz olması durumunda işitsel hasara neden olabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Ancak, koklea ve işitsel yolların gelişiminin embriyonik hayatta başlayıp postnatal ilk 1 yıla kadar devam ettiğini düşünürsek, bu hastaların embriyonel hayatta ve postnatal tedavi başlanmadan önceki dönemde hangi hormon seviyelerinin hangi derecede işitsel hasara neden olabileceği konusunda bilgi sahibi değiliz. Çünkü, KH etyolojisi ageneziden dishormonogeneze, kalıcı formdan geçici forma kadar birçok farklı spektrumu içermektedir. Dolayısıyla bu etyolojilerin her birinde hastaların mevcut tiroid fonksiyonları da farklı düzeydedir. Bu nedenle bu konuda daha kesin bilgiler elde edebilmek için daha sistematik ve örneklem büyüklüğü daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

- Abduljabbar, M. A., & Afifi, A. M. (2012). Congenital hypothyroidism. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 25(1-2), 13–29. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.408>
- Akyıldız, N. (1998). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi (Vol. Cilt I). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing (2007). Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*, 120(4), 898–921. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2333>
- Andrade, C., Machado, G. C., Fernandes, L., Albuquerque, J. M., Casais-E-Silva, L. L., Ramos, H. E., & Alves, C. (2017). Mechanisms involved in hearing disorders of thyroid ontogeny: a literature review. *Archives of endocrinology and metabolism*, 61(5), 501–505. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000292>
- Anık, A., Berber, İ. B. B., Ünüvar, T., & Anık, A. (2020). Konjenital Hipotiroidi Olgularının Etiyolojik Değerlendirilmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*, 10(3), 239-44. <https://doi.org/10.5222/buchd.2020.38243>
- Arıcı, P. (2010). Konjenital İşitme Kayıplarında Genetik Tarama. (Yayımlanmış uzmanlık tezi). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.
- Arslan, S., Işık, A. U., Imamoğlu, M., Topbaş, M., Aslan, Y., & Ural, A. (2013). Universal newborn hearing screening; automated transient evoked otoacoustic emissions. *B-ENT*, 9(2), 122–131.
- Ataş, A., Çakmak, A., & Karazeybek, H. (2007). Konjenital Hipotiroidizm. *Güncel Pediatri*, 5 (2), 70-76.

- Başpınar, S. (2020). Yenidoğan işitme tarama programının gelişim alanlarına etkisinin incelenmesi. (Yayımlanmış yüksek lisans tezi). İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Gelişimi Anabilim Dalı, Malatya
- Bellman, S. C., Davies, A., Fuggle, P. W., Grant, D. B., & Smith, I. (1996). Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Archives of disease in childhood*, 74(3), 215–218. <https://doi.org/10.1136/adc.74.3.215>
- Benito-Orejas, J. I., Ramírez, B., Morais, D., Almaraz, A., & Fernández-Calvo, J. L. (2008). Comparison of two-step transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and automated auditory brainstem response (AABR) for universal newborn hearing screening programs. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 72(8), 1193–1201. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.04.011>
- Bolat, H., & Genç, G.A. (2012). Türkiye ulusal yenidoğan işitme taraması programı: tarihçesi ve prensipleri. *Türkiye Klinikleri Dergisi J E.N.T.-Special Topics*, 5 (2), 11-14.
- Brown, A. M., McDowell, B., & Forge, A. (1989). Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hearing research*, 42(2-3), 143–156. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(89\)90140-8](https://doi.org/10.1016/0378-5955(89)90140-8)
- Brown, R. S., Alter, C. A., & Sadeghi-Nejad, A. (2015). Severe unsuspected maternal hypothyroidism discovered after the diagnosis of thyrotropin receptor-blocking antibody-induced congenital hypothyroidism in the neonate: failure to recognize and implications to the fetus. *Hormone research in paediatrics*, 83(2), 132–135. <https://doi.org/10.1159/000368671>
- Brownell W. E. (1990). Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear and hearing*, 11(2), 82–92. <https://doi.org/10.1097/00003446-199004000-00003>
- Brownell W. E. (1984). Microscopic observation of cochlear hair cell motility. *Scanning electron microscopy*, (Pt 3), 1401–1406.
- Bruno, R., Aversa, T., Catena, M., Valenzise, M., Lombardo, F., De Luca, F., & Wasniewska, M. (2015). Even in the era of congenital hypothyroidism screening

- mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. *Hearing research*, 327, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.04.018>
- Cantos, R., López, D. E., Merchán, J. A., & Rueda, J. (2003). Olivocochlear efferent innervation of the organ of corti in hypothyroid rats. *The Journal of comparative neurology*, 459(4), 454–467. <https://doi.org/10.1002/cne.10620>
- Cebulla, M., Lurz, H., & Shehata-Dieler, W. (2014). Evaluation of waveform, latency and amplitude values of chirp ABR in newborns. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 78(4), 631–636. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.01.020>
- Connolly, J. L., Carron, J. D., & Roark, S. D. (2005). Universal newborn hearing screening: are we achieving the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) objectives?. *The Laryngoscope*, 115(2), 232–236. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000154724.00787.49>
- Connor, C. M., Craig, H. K., Raudenbush, S. W., Heavner, K., & Zwolan, T. A. (2006). The age at which young deaf children receive cochlear implants and their vocabulary and speech-production growth: is there an added value for early implantation?. *Ear and hearing*, 27(6), 628–644. <https://doi.org/10.1097/01.aud.0000240640.59205.42>
- de Andrade, C., Machado, G. C., Magalhães, L., Cerqueira, T., Fernandes, L., Ramos, H. E., & Alves, C. (2019). Cochlear dysfunction evidenced by reduction of amplitude of otoacoustic responses in patients with congenital hypothyroidism. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 122, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.03.025>
- Debruyne, F., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., & Bastijns, P. (1983). Hearing in congenital hypothyroidism. *Audiology : official organ of the International Society of Audiology*, 22(4), 404–409. <https://doi.org/10.3109/00206098309072800>
- Eiserman, W. D., Hartel, D. M., Shisler, L., Buhrmann, J., White, K. R., & Foust, T. (2008). Using otoacoustic emissions to screen for hearing loss in early childhood

- care settings. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 72(4), 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.12.006>
- Ercin, S., & Ovalı, F. (2019). Yenidoğan Taramaları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 11(4), 193-199.
- Erdem, N.M., Akan, Z., Anlar, Ö., Çankaya, H., & Tulgar, M. (2002). Beyin Sapı İşitsel Potansiyeli Kayıtlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Standardizasyonu. *Van Tıp Dergisi*, 9(1), 12-18
- Erenberg, A., Lemons, J., Sia, C., Trunkel, D., & Ziring, P. (1999). Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998- 1999. *Pediatrics*, 103(2), 527–530. <https://doi.org/10.1542/peds.103.2.527>
- Flock A. (1980). Contractile proteins in hair cells. *Hearing research*, 2(3-4), 411–412. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(80\)90076-3](https://doi.org/10.1016/0378-5955(80)90076-3)
- Finitzo, T., Albright, K., & O'Neal, J. (1998). The newborn with hearing loss: detection in the nursery. *Pediatrics*, 102(6), 1452–1460. <https://doi.org/10.1542/peds.102.6.1452>
- Franklin, D.J., McCoy, M.J., Martin, G.K., & Lonsbury-Martin, B.L. (1992). Test/retest reliability of distortion-product and transiently evoked otoacoustic emissions. *Ear and hearing*, 13(6), 417-429. <https://doi.org/10.1097/00003446-199212000-00008>
- Genç, G.A., Başar, F., Kayıkçı, M.E., Türkyılmaz, D., Fırat, Z., Duran, Ö., Ulusoy, Ö., Belgin, E., Budak, B., Tekinalp, G., Yurdakök, M., Yiğit, Ş., & Korkmaz, A. (2005). Hacettepe üniversitesi yenidoğan işitme taraması bulguları. *Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi*, 48 (2), 119-24.
- Gökçay, G., Boran, P., Çiprut, A., & Bağlam, T. (2014). Çocukluk dönemi işitme taramalarında ülkemizde ve dünyada güncel durum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 57 (4), 265-273.
- Gökmen, M.F., & Alıcıoğlu, S. (2021). Otoakustik Emisyonlar. In L. Topkan, M.A. Şafak, E. Karataş, A.İ. Tataroğası & H. Oğuz (Eds.), *Otoloji ve Foniatri Perspektifiyle Odyoloji* (1st ed., pp101-108). Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.

- Grandori F. (1998). European Consensus Statement on Neonatal Hearing Screening. *The Journal of laryngology and otology*, 112(12), 1219. <https://doi.org/10.1017/s002221510014294x>
- Günbey, C. (2013). Primer Konjenital Hipotiroidili Hastalarda, Na-L Tiroksin Tedavisinin Serum Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi. (Yayımlanmış uzmanlık tezi). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Güzelsoy, S.S., Özdemir, S., Sürmelioğlu, Ö., & Öztarakçı, H. (2014). The Importance of Otoacoustic Emissions in the Assessment of Hearing (İşitmenin Değerlendirilmesinde Otoakustik Emisyonların Önemi). *Archives Medical Review Journal (Arşiv Kaynak Tarama Dergisi)*, 23(4),764-772.
- Hall K. (2020). Max Wilson and the Principles and Practice of Screening for Disease. *International journal of neonatal screening*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.3390/ijns6010015>
- Hébert, R., Laureau, E., Vanasse, M., Richard, J. E., Morissette, J., Glorieux, J., Desjardins, M., Letarte, J., & Dussault, J. H. (1986). Auditory brainstem response audiometry in congenitally hypothyroid children under early replacement therapy. *Pediatric research*, 20(6), 570–573. <https://doi.org/10.1203/00006450-198606000-00020>
- Hotz, M. A., Harris, F. P., & Probst, R. (1994). Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *The Laryngoscope*, 104(9), 1130–1134. <https://doi.org/10.1288/00005537-199409000-00014>
- <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/daire-faaliyetleri/taramalar/758-yenido%C4%9Fan-tarama-program%C4%B1.html>, erişim:26.11.2015 Yenidoğan Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı
- https://hsgm.saglik.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/G_2014/27_1.pdf, erişim:05 Ağustos 2019. Yenidoğan İşitme Tarama Programı
- İçke, S., & Genç, E.R. (2017). Topuk Kanı Örneği ile Yapılan Ulusal Yenidoğan Tarama Testleri ve Önemi. *J Pediatr Res*, 4(4), 186-90. <https://doi.org/10.4274/jpr.22932>

- Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement. (1995). *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 32(3), 265–274. [https://doi.org/10.1016/0165-5876\(95\)90066-7](https://doi.org/10.1016/0165-5876(95)90066-7)
- Kemp D. T. (1978). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 64(5), 1386–1391. <https://doi.org/10.1121/1.382104>
- Kemp D. T. (1986). Otoacoustic emissions, travelling waves and cochlear mechanisms. *Hearing research*, 22, 95–104. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(86\)90087-0](https://doi.org/10.1016/0378-5955(86)90087-0)
- Kırman, A., & Yıldım, H.S. (2011). İşitme Engelli Çocuk ve Adölesanların Sağlık Durumları. *Güncel Pediatri*, 9 (3), 85-92.
- Koç, C. (2004). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Öncü Basımevi.
- Korkmaz, H.A. (2018). Konjenital Hipotiroidizme Yaklaşım. *Smyrna Tıp Dergisi*. 1, 61-68.
- LaFranchi S. H. (2011). Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(10), 2959–2967. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1175>
- Leal, M. C., Muniz, L. F., Ferreira, T. S., Santos, C. M., Almeida, L. C., Van Der Linden, V., Ramos, R. C., Rodrigues, L. C., & Neto, S. S. (2016). Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65(34), 917–919. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6534e3>
- Léger, J., Olivieri, A., Donaldson, M., Torresani, T., Krude, H., van Vliet, G., Polak, M., Butler, G., ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE, & Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group (2014). European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(2), 363–384. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891>

- Leigh, G., Schumulian-Taljaard, D., Poulakis, Z. (2010). Newborn screening systems the complete perspective. C.J. Driscoll, B. Mcpherson (Ed.), *Newborn Hearing Screening içinde* (95-115. ss). San Diago, Plural Publshing.
- Lichtenberger-Geslin, L., Dos Santos, S., Hassani, Y., Ecosse, E., Van Den Abbeele, T., & Léger, J. (2013). Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(9), 3644–3652. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1645>
- MacGillivray, M. (2004). Congenital Hypothyroidism. In O.E. Pescovitz (Ed), *Pediatric Endocrinology* (pp 409-507). Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins.
- Machado, G. C., Oliveira de Andrade, C. L., da Cruz Fernandes, L., Morais de Albuquerque, J., Franco Magalhães, L. P., & de Aragão Dantas Alves, C. (2019). Study of cochlear function in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 124, 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.026>
- Nassiri, P., Zare, S., Monazzam, M. R., Pourbakht, A., Azam, K., & Golmohammadi, T. (2016). Modeling signal-to-noise ratio of otoacoustic emissions in workers exposed to different industrial noise levels. *Noise & health*, 18(85), 391–398. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.195808>
- Neely, S. T., Johnson, T. A., Garner, C. A., & Gorga, M. P. (2005). Stimulus-frequency otoacoustic emissions measured with amplitude-modulated suppressor tones (L). *The Journal of the Acoustical Society of America*, 118(4), 2124–2127. <https://doi.org/10.1121/1.2031969>
- Ng, L., Kelley, M. W., & Forrest, D. (2013). Making sense with thyroid hormone--the role of T(3) in auditory development. *Nature reviews. Endocrinology*, 9(5), 296–307. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.58>
- O'Malley, B. W., Jr, Li, D., & Turner, D. S. (1995). Hearing loss and cochlear abnormalities in the congenital hypothyroid (hyt/hyt) mouse. *Hearing research*, 88(1-2), 181–189. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00111-g](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00111-g)

- Özden, D., Bozan, A., Özgür, M.K., Şahin, B., & Çalışkan, T. (2014). Edirne’de Yenidoğan Tarama Programının Değerlendirilmesi, 17. ulusal Halk Sağlığı Kongresi bidiri kitabı içinde (720-721. ss).
- Özon A., Tekin, N., Şıklar, Z., Gülcan, H., Kara, C., Taştekin, A., Demir, K., Koç, E., Evliyaoğlu, O., & Kurtoğlu, S. (2018). Gebelikte tiroid hastalıklarının neonatal etkileri ve TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşısı raporu. *Turk Pediatri Ars*, 53(Suppl 1), 209-223. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01819>
- Özturan, O., Lew, H., & Jerger, J. (1994). Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. *KBB İhtisas Dergisi*, 2(2), 194-205.
- Parazzini, M., Ravazzani, P., Medagliani, S., Weber, G., Fornara, C., Tognola, G., Vigone, M. C., Bianchi, C., Comi, G., Chiumello, G., & Grandori, F. (2002). Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. *Hearing research*, 166(1-2), 136–142. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(02\)00307-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(02)00307-6)
- Richardson M. (1995). Otoacoustic emissions. *Archives of disease in childhood*, 73(4), 284–286. <https://doi.org/10.1136/adc.73.4.284>
- Ruiz de Oña, C., Obregón, M. J., Escobar del Rey, F., & Morreale de Escobar, G. (1988). Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatric research*, 24(5), 588–594. <https://doi.org/10.1203/00006450-198811000-00010>
- Schmiedt, R. A., & Adams, J. C. (1981). Stimulated acoustic emissions in the ear canal of the gerbil. *Hearing research*, 5(2-3), 295–305. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(81\)90053-8](https://doi.org/10.1016/0378-5955(81)90053-8)
- Sharma, M., Bist, S. S., & Kumar, S. (2016). Age-Related Maturation of Wave V Latency of Auditory Brainstem Response in Children. *Journal of audiology & otology*, 20(2), 97–101. <https://doi.org/10.7874/jao.2016.20.2.97>
- Şerbetçioğlu, B., & Dizdar, H. (2015). Otoakustik emisyonlar. In E. Belgin (Ed). *Temel Odyoloji* (pp 113-122). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.

- Tekin M., & Cin, Ş. (2002). İşitme kaybının genetik özellikleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 55(3), 211-216.
- Tezel, B., Dilli, D., Bolat, H., Sahman, H., Ozbaş, S., Acıcan, D., Ertek, M., Köse, M. R., & Dilmen, U. (2014). The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *Journal of clinical laboratory analysis*, 28(1), 63–69. <https://doi.org/10.1002/jcla.21645>
- Vulsma, T., Gons, M. H., & de Vijlder, J. J. (1989). Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *The New England journal of medicine*, 321(1), 13–16.
- Yordam, N., Calikoğlu, A. S., Hatun, S., Kandemir, N., Oğuz, H., Teziç, T., & Ozalp, I. (1995). Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *European journal of pediatrics*, 154(8), 614–616. <https://doi.org/10.1007/BF02079061>
- Yücel, L. (2021). İşitsel Beyin Sapı Cevapları. In L. Topkan, M.A. Şafak, E. Karataş, A.İ. Tataroğası & H. Oğuz (Eds.), *Otoloji ve Foniatri Perspektifiyle Odyoloji* (1st ed., pp 90-100). Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Wassner A. J. (2018). Congenital Hypothyroidism. *Clinics in perinatology*, 45(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.004>
- Weber, T., Zimmermann, U., Winter, H., Mack, A., Köpschall, I., Rohbock, K., Zenner, H. P., & Knipper, M. (2002). Thyroid hormone is a critical determinant for the regulation of the cochlear motor protein prestin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(5), 2901–2906. <https://doi.org/10.1073/pnas.052609899>
- Winter, H., Braig, C., Zimmermann, U., Geisler, H. S., Fränzer, J. T., Weber, T., Ley, M., Engel, J., Knirsch, M., Bauer, K., Christ, S., Walsh, E. J., McGee, J., Köpschall, I., Rohbock, K., & Knipper, M. (2006). Thyroid hormone receptors TRalpha1 and TRbeta differentially regulate gene expression of Kcnq4 and prestin during final differentiation of outer hair cells. *Journal of cell science*, 119(Pt 14), 2975–2984. <https://doi.org/10.1242/jcs.03013>

- Wroblewska-Seniuk, K. E., Dabrowski, P., Szyfter, W., & Mazela, J. (2017). Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatric research*, *81*(3), 415–422. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.250>
- Zheng, J., Shen, W., He, D. Z., Long, K. B., Madison, L. D., & Dallos, P. (2000). Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*, *405*(6783), 149–155. <https://doi.org/10.1038/35012009>