



Kapadokya Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü

Odyoloji Anabilim Dalı

**COVID-19 TANISI ALMIŞ, İLAÇ TEDAVİSİ GÖREN ve İLAÇ  
TEDAVİSİ GÖRMEYEN KİŞİLERİN ODYOMETRİ,  
İMMİTANSMETRİ, OTOAKUSTİK EMİSYON SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Fahriye KALEM KESER

Yüksek Lisans Tezi

Nevşehir, 2023



COVID-19 TANISI ALMIŞ, İLAÇ TEDAVİSİ GÖREN ve İLAÇ TEDAVİSİ  
GÖRMEYEN KİŞİLERİN ODYOMETRİ, İMMİTANSMETRİ, OTOAKUSTİK  
EMİSYON TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Fahriye KALEM KESER

Kapadokya Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü

Odyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Nevşehir, 2023

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Eğitiminde uzaktan da olsa değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaştığı için danışmanım sayın Prof. Dr. Fuat Yöndemli' ye,

Kapadokya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Araştırma Enstitüsü / Odyoloji Anabilim Dalı kıymetli Hocalarıma ve değerli çalışanlarına,

Öğrenciliğim ilk yılından itibaren yetişmeme katkısı olan ve birlikte uzun yıllar çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Memduha Taş'a,

Yüksek Lisans eğitimime başlamamda ve eğitimim sürecinde bana destek olan değerli arkadaşım Doç. Dr. Erdoğan Bulut'a, teknik destekleri için Doç Dr. Selçuk Korkmaz'a, İlke Kurt'a, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz ekibine ve Odyoloji Bölümü çalışma arkadaşlarıma,

Bu tezimi hazırlayabilmek için bilime verdikleri desteklerinden dolayı gönüllü katılımcılara,

İhtiyaç duyduğum her an her türlü desteği veren, ilk eğitimimi aldığım canım aileme,

Yüksek Lisans Eğitimim boyunca benim ile her türlü zorluk ve güzelliği paylaşan sevgili eşim İbrahim Halil Keser'e, kıymetli çocuklarım Rahime Beyza ve Ahmet Yusuf'a,

Minnet ve Şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

KALEM KESER, Fahriye. *COVID-19 Tanısı Almış, İlaç Tedavisi Gören ve İlaç Tedavisi Görmeyen Kişilerin Odyometri, İmmitansmetri, Oto-Akustik Emisyon Testlerinin Karşılaştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir, 2023.

COVID 19 geçirmiş ve işitmesi normal olan kişilerde, tedavisi için verilen antiviral ajan olan, Favipiravir ototoksik etkisinin Odyometri, İmmitansmetri, Oto-Akustik Emisyon Test yöntemleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran hastalar arasından COVID 19 tanısı almış, 33 kişi antiviral ilaç kullanan ve 34 ilaç kullanmayan toplam 67 katılımcı seçildi. Bu katılımcılardan çalışmayı anlatan bilgilendirici onam formunu onaylamaları istendi. Gönüllü katılımcıların ilk olarak otoskopik muayeneleri yapıldı. Daha sonra testlerini çalışmak için Odyoloji laboratuvarına yönlendirildi. Testlerden pure tone odyo ile 250-8000Hz hava yolu ve 500-4000 Hz kemik yolu işitme eşikleri, yüksek frekans odyo ile 9000-20000 Hz işitme eşikleri, timpanogram ve akustik refleks eşikleri, Geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) testi ile 1000-4000 Hz, Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testi ile de 500-10000 Hz aralığındaki ölçümleri yapıldı.

Çalışmada, antiviral ilaç olan Favipiraviri kullanan ve kullanmayan katılımcılar arasındaki, bilateral pure tone odyo ekstra yüksek frekans işitme eşikleri (14-16-18 kHz) ile konuşmayı alma eşiği (SRT) değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testinde sol kulak 500 Hz istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Çalışılan diğer testler ile incelenen parametreler normal değerler arasındadır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Favipiravir Ototoksisite, Odyometri, İmmitansmetri, Otoakustik Emisyon.

## ABSTRACT

KALEM KESER, Fahriye. *Comparison of Audiometry, Immitansmetry, Auto-Acoustic Emission Tests of People Diagnosed with COVID-19, Taking Medication and Not Taking Medication*, Masters's Thesis, Nevşehir, 2023.

It is aimed to compare the ototoxic effect of Favipiravir, an antiviral agent given for its treatment, with Audiometry, Immitansmetry, and Oto-Acoustic Emission Test methods in people who have had COVID 19 and have normal hearing.

A total of 67 participants, 33 of whom were using antiviral drugs and 34 of whom were not using drugs, were selected among the patients who applied to the Otorhinolaryngology outpatient clinic of Trakya University Faculty of Medicine.. These participants were asked to approve the informative consent form describing the study. Initially, otoscopic examinations of the volunteer participants were performed. He was then directed to the Audiology laboratory to study his tests. From the tests, 250-8000 Hz airway and 500-4000 Hz bone conduction hearing thresholds with pure tone audio, 9000-20000 Hz hearing thresholds, tympanogram and acoustic reflex thresholds with high frequency audio, Measurements were made in the range of 1000-4000 Hz with the transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) test and in the range of 500-10000 Hz with the distortion product otoacoustic emission (DPOAE) test.

In the study, bilateral pure tone audio extra-high frequency hearing thresholds (14-16-18 kHz) and speech reception threshold (SRT) values were found statistically significant between the participants using and not using the antiviral drug Favipiravir. In the distortion product otoacoustic emission (DPOAE) test, the left ear was found to be statistically different at 500 Hz. Parameters examined with other tests studied are within normal values.

**Keywords:** COVID-19, Favipiravir, Ototoxicity, Audiometry, Immitansmetry, Otoacoustic Emission

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI .....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vi
KISALTMALAR .....	ix
TABLOLAR DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
GİRİŞ .....	1
1.BÖLÜM: GENEL BİLGİLER .....	3
1.1. COVID 19 (SARS-CoV-2) HASTALIĞI.....	3
1.2. ETİYOLOJİSİ .....	3
1.3. GENOMİK ÖZELLİĞİ.....	4
1.4. EPİDEMİYOLOJİSİ .....	5
1.5. TEDAVİSİ.....	5
1.6. FAVİPİRAVİR .....	6
1.7. OTOTOKSİSİTE .....	7
1.8. İŞİTME SİSTEMİ .....	9
1.8.1. Periferik İşitme Sistemi.....	9
1.8.1.1. Dış Kulak .....	9
1.8.1.2. Orta Kulak.....	10
1.8.1.3. İç Kulak.....	11
1.8.2.Santral İşitme sistemi .....	13
1.9. İŞİTME KAYIPLARI.....	14
1.9.1. İletim Tipi İşitme Kaybı.....	14
1.9.2. Sensörinöral Tip İşitme Kaybı .....	15
1.9.3. Mikst ( Karışık) Tip İşitme Kaybı.....	15
1.9.4. Santral ( Merkezi) Tip İşitme Kaybı.....	15
1.9.5. Fonksiyonel İşitme Kaybı.....	16
1.10. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER .....	16
1.10.1. Saf Ses ( Pure Tone) Odyometri .....	16

1.10.2. Akustik İmmitansmetri.....	18
1.10.3. Otoakustik Emisyonlar .....	19
1.11. ANTİVİRAL İLAÇLAR VE İŞİTME SİSTEMİ.....	21
2. BÖLÜM: MATERYAL VE MEDOT .....	22
2.1. KATILIMCILAR.....	22
2.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri (1. Grup).....	22
2.1.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri (2. Grup).....	23
2.2. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
2.3. İSTATİKSEL ANALİZ .....	25
3. BÖLÜM: BULGULAR.....	26
3.1. DEMOGRAFİK BİLGİ DEĞERLENDİRMELERİ.....	26
3.2. ODYOMETRİK ÖLÇÜM DEĞERLENDİRMELERİ.....	29
3.3. İMMİTANSMETRİK DEĞERLENDİRMELER.....	32
3.4. OTOAKUSTİK EMİSYON DEĞERLENDİRMELERİ.....	33
TARTIŞMA .....	35
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKÇA .....	44
EK 1. ORJİNALLİK RAPORU .....	52
EK 2. ETİK KURUL İZİN FORMU.....	53

**KISALTMALAR**

**T.C.** Türkiye Cumhuriyeti

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**dB:** Desibel

**HL:** İşitme Seviyesi

**Hz:** Hertz

**SPL:** Ses Basınç Seviyesi

**daPa:** Daka Pascal

**SSO:** Saf Ses Ortalaması

**SDS:** Konuşmayı Ayırt Etme Skoru

**SRT:** Konuşmayı Alma Eşiği

**MCL:** En Rahat Dinleme Eşiği

**UCL:** Tedirgin Edici Ses Yüksekliği

**OAE:** Otoakustik Emisyon

**SFOAE:** Stimulus (uyaran) Frekansı Otoakustik Emisyon

**TEOAE:** Transient Evoked Otoakustik Emisyon

**DPOAE:** Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

**MERS:** Ortadoğu Solunum Sendromu

**SARS:** Şiddetli Akut Solunum Sendromu

**H1N1:** İnfluenza A (Domuz Gribi)

**RNA:** Ribonükleik Asit

**COVID 19:** Koronavirüs Hastalığı 2019

**KBB:** Kulak Burun Boğaz

**RdRp:** Ribonükleik Asit Polimeraz

**SARS-CoV-2:** Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2

**ABR:** İşitsel Beyin Sapı Cevapları

**Vb:** Ve Benzeri

**TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1. İşitme kayıplarının dereceleri.	14
Tablo 2. Favipiravir ve cinsiyet dağılımının tüm katılımcılara göre değerlendirilmesi.	26
Tablo 3. Favipiravir kullanan ve kullanmayan katılımcıların yaş dağılımı.	27
Tablo 4. Favipiravir ile demografik bilgilerin toplam katılımcıya göre değerlendirildiği sonuçlar.	27
Tablo 5. Favipiravir ve devam eden şikayetlerin toplam katılımcıya göre değerlendirildiği sonuçlar.	28
Tablo 6. Favipiravir ve ek ilaç kullanımının tüm katılımcılara göre değerlendirilmesi.	29
Tablo 7. Favipiravir kullanımına göre saf ses hava yolu ve kemik yolu eşikleri.	30
Tablo 8. Favipiravir kullanımına göre konuşma eşikleri.	31
Tablo 9. Favipiravir kullanımına göre akustik refleks eşik sonuçları.	32
Tablo 10. Favipiravir kullanan ve kullanmayan grupların TEOAE sonuçları.	33
Tablo 11. Favipiravir kullanan ve kullanmayan grupların DPOAE sonuçları.	34

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kronovirüsün şekilsel organizasyonu	4
Şekil 2. Favipiravir ve ilgili bileşiklerinin kimyasal yapıları.	7
Şekil 3. Kemik zincir anatomik yapısı	10
Şekil 4. Östaki tüpü	11
Şekil 5. Koklea fizyolojisi	12
Şekil 6. Santral işitme sistemi	13
Şekil 7. Timpanogram tipleri	19
Şekil 8. Favipiravir kullanan ve kullanmayan katılımcıların timpanogram grafiği.	32

## GİRİŞ

2019'un sonlarında ortaya çıkan SARS-CoV-2 virüsü ırk ayrımı, din ayrımı, dil ve cinsiyet ayrımı yapmadan tüm dünyaya yayılmış ve küresel bir sorun haline gelmiştir. Yayılma hızı tüm yaş gruplarında eşit olurken, ölüm oranı 65 yaş üstü kronik hastalığı olan kişilerde daha etkili olmuştur (Karaca 2020).

Birçok ülkede ivedilikle önlemler alınmaya başlanmıştır. Her ülke kendi karantina protokollerini oluşturmuş ve hemen uygulamaya geçilmiştir. Ülkemizde Cumhurbaşkanlığı ile Sağlık Bakanlığı işbirliğinde çalışmalar hızlandırılmıştır. İlk vaka açıklanmadan iki ay önce Ocak 2020' de pandemi ile ilgili Bilim Kurulu kurulmuş ve çalışmalarına başlamıştır (Barış ve Taylan 2020). Hastalıkla birlikte alınan karantina önlemleri eğitim, sağlık, siyaset ve özellikle de ekonomide olmak üzere her alanda etkisini göstermeye başlamıştır (Küçüköner, Küçüköner ve Mehel 2022), (Alanagreh, Alzoughool ve Atoum 2020).

Dünyamızı tehdit eden COVID 19 hastalığı 2021 yılının ikinci yarısında hızını azaltsa da mutasyonlara uğrayarak çeşitli varyantlara dönüşmüştür. Delta Varyantı Hindistan'da, Alfa Varyantı İngiltere'de, Beta Varyantı Güney Afrika'da, Gama Varyantı Brezilya'da, Omicron Varyantı Amerika Birleşik Devletleri'nde açıklanmıştır (Aydoğan vd. 2022). 23 Haziran 2021 de Sağlık Bakanı Fahrettin Koca tarafından Türkiye'de 36 ilde Delta varyantı görüldüğü açıklaması yapılmıştır (Demir, 2022). COVID-19 pandemisi dünyaya yayılmaya devam ederken, tedavisi için çalışmalar da hızlandırılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilim Kurulu Çalışması, 2020).

Akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açan Coronavirüs (SARS-CoV-2) diğer adıyla COVID- 19'a karşı kesin bir tedavi şekli henüz bulunamamıştır (İlhan ve Fincan 2020). Hastalığın tedavisinde kullanılan antiviral ajanların, klinik yararlarının yanında vücudun değişik sistemlerinde ciddi yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir (Yeşil, Cengiz ve Acar, 2021). Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kimyasallar insan işitme ve denge sistemlerinde ototoksik etkilere neden olabilmektedir (Koçyiğit 2017). Amerikan Konuşma-Dil-İşitme Derneği ve Amerikan Odyoloji Akademisi (Pınar ve

İclal 2021). İlaç ototoksisitesine karşı temel odyolojik değerlendirmenin 250 Hz ile 8.000 Hz arasında saf ton odyometrisi ve 9.000 Hz ile 20.000 Hz arasında yüksek frekanslı odyometri gibi subjektif testler ile distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ve timpanometri gibi objektif işitme testleri ile olabileceğini bildirmiştir. İşitme sistemi bütünlüğünün bozulmaması için odyolojik monitörizasyon önemlidir. Yapılan odyolojik değerlendirmeler ile erken anlaşılan bozulmalara karşı önlemler alınabilir (Konrad-Martin vd. 2018).

## 1.BÖLÜM GENEL BİLGİLER

### 1.1. COVID 19 (SARS-CoV-2) HASTALIĞI

Çin'in Wuhan şehrinde (Hubei eyaleti) 2019 yılının son aylarında ortaya çıktığı düşünülen ve klinik semptomları pnömoniye benzeyen, vakalar görülmeye başlamıştır (Aydoğan vd. 2022). Genomik dizilimi 2002 yılında ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ve 2012 yılında ortaya çıkan Ortadoğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) corona virüsleri ile benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (Lu vd. 2020). Wuhan şehir pazarında satılan hayvan ürünleri kaynaklı olduğu düşünülen bu virüs Ocak 2020 de 2019- nCoV olarak tanımlanarak, ismi Corona virus Disease, COVID 19 şeklinde belirlenmiştir (Öztaş ve İşsever 2020). COVID 19 virüsü önce yakın şehirlere, ülkelere daha sonra da tüm dünyaya hızla yayılmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) bu virüsü SARS-CoV-2 olarak isimlendirmiş ve bu hastalığı küresel sağlık tehdidi olduğunu görerek, 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir (Çobanoğlu 2020).

Bu hastalıktaki belirtiler hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu olarak başlayıp şiddetli pnömoniye kadar ilerleyerek ölüm ile sonuçlanabilir. En yaygın klinik belirtiler arasında ateş, boğaz ağrısı öksürük, kas ağrısı, halsizlik, gösterilebilir. Karşılaşılan şikayetlerden biri olan tat ve koku kaybı ise geç düzelen semptomlar arasındadır (Sağlam ve Gümüş 2021).

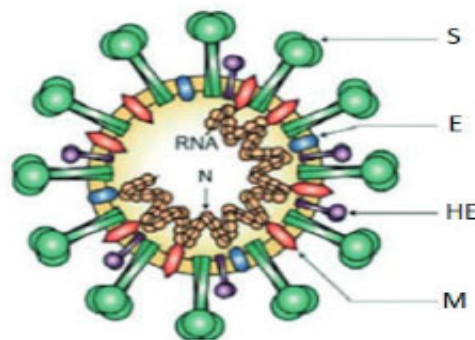
### 1.2. ETİYOLOJİSİ

Koronavirüsler, Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses) ne göre Coronaviridae ailesinden Nidovirales takımına ait Coronavirinae alt ailesinin bir üyesidirler (Tokgün, Dedeoğlu, ve Tomatır, 2022). Genetik ve protein dizilimlerine bakarsak Coronavirinae ailesinden Alpha Coronaviruses, Beta Coronaviruses, Gamma Coronaviruses, Delta Coronaviruses

şeklinde 4 bölümde incelenebilirler (Alanagreh, Alzoughool ve Atoum 2020). Koronavirüsler insanlara hayvan ara konakçı vasıtasıyla bulaşır (Demir2022). Alfa koronavirus ile Beta koronaviruslar İnsanlar da solunum sistemini etkileyen hastalıklara sebep olurken, hayvanlarda sindirim sistemini etkilemektedir. Gama koronavirus ve Delta koronavirusların insan sağlığını etkilediği bildirilmemiştir (Fırat, Yücesan ve Özkan 2021). Daha önceki yıllarda tespit edilen koronavirusların insanları etkileyen çeşitleri 6 tanedir. Çinde ortaya çıkan bu virüs ise 7'nci yeni tip koronavirus türüdür (Ertürk, Ertürk ve Ertürk 2021).

### 1.3. GENOMİK ÖZELLİĞİ

SARS-CoV-2 virüsü, 60 ila 160 nm (nanometre, bir metrenin milyarda biridir 0.000 000 001 metre) çapında yuvarlak ya da oval şeklinde pozitif anlamda tek zincirli 27 - 32 kilobaz boyutunda zarflı RNA genomu içermektedir (Özcan ve İşsever 2020). Bu Genomun beş uç kısmında poliproteinleri kodlayan genler bulunmaktadır. Üzerinde çubuk şeklinde çıkıntıları vardır. Bu çıkıntılara Latince'de "corona" denir. Corona kelimesi "taç" anlamına gelmektedir (Şekil 1). Coronavirus (taçlı virüs) ismi ile bilinmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilim Kurulu Çalışması, 2020).



**Şekil 1.** Kronovirüsün şekilsel organizasyonu (Özcan ve İşsever 2020).

## 1.4. EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) pandemi olarak 11 Mart'ta açıkladığı SARS-CoV-2 Virüsü, bulaş hızının yüksek olması ve insanların birbirleri ile aktif iletişimi sonucunda küresel anlamda hızla yayılmaya başlamıştır. 10 Nisan 2020 itibariyle 210'dan fazla ülkede 1.727.602 vaka doğrulanmıştır ve 105.728 ölüm gerçekleşmiştir. Türkiye'de ise ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de açıklanmıştır (Tokgün, Dedeoğlu, ve Tomatır 2022).

Türkiye, Haziran 2021 itibariyle kontrollü hayat sürecine girmiştir. Kısıtlamaların kaldırılması ile COVID vakaları yükselişe geçse de hayati tehlike boyutunda değildir. Etkin aşılama ve alınan tedbirler ile hastalığın hastanelerdeki yükü azaltılmıştır. Türkiye Ekim 2022 tarihinden itibaren Covid-19 verilerini iki haftalık raporlar olarak vermektedir. Son güncel tablo ise, 17.042.722 toplam vaka, 101.492 ölüm ve 152.620.965 üç doz aşılama olarak bildirilmiştir (T.C Sağlık Bakanlığı COVID 19 Bilgilendirme Platformu, 2023-b).

Küresel olarak 6 Ocak 2023 itibariyle, Dünya Sağlık Örgütüne bildirilen 6.681.433 ölüm gerçekleşmiştir. COVID-19 tanısı almış 657.977.736 vaka ve toplam 13.073.712.554 doz aşı uygulanmıştır. COVID 19 pandemisinin küresel etkisi aşılama ve toplumsal bağışıklama ile beraber azalmıştır fakat bitmemiştir. Yeni mutasyonlarla beraber gelişen varyantlar halen bildirilmektedir (Seyahat Sağlığı - Dünyadaki Salgın Hastalıklarda Son Durum, 2023).

## 1.5. TEDAVİSİ

Yaklaşık olarak iki yıldır süren COVID 19 hastalığında halen yeni vaka ve ölüm verileri gelmektedir. Bu durum bize, SARS-CoV-2 virüsünün kaynağını ve organizmada meydana getirdiği değişimlerin açıklanamadığını düşündürmektedir (Yeşil, Cengiz, ve Acar 2021).

Hastalığın tedavisinde 2009 H1N1 (influenza A), 2003 SARS ( Şiddetli Akut Solunum Sendromu) ve 2012 MERS (Ortadoğu Solunum Sendromu) salgınlarında kullanılan tedaviler referans olarak alınmıştır. Antiviral ilaç kullanımının hem influenzada, hem de SARS'ta hastalığın erken döneminde başlatıldığında büyük yarar sağladığı bildirilmiştir (Jafari, Kolb, ve Mohajerani 2022). Türkiye'de COVID-19 enfeksiyonunun tedavi protokolleri, hastalığı teşhis ve tedavi eden merkezlerden elde edilen yeni verilere göre güncellenmektedir. Antiviral ilaç olarak, Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Oseltamivir verilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilim Kurulu Çalışması, 2020). Hastalığın tedavisinde kullanılan, antibiyotik antiviral, antimalaryal, immünomodülatör ve antikoagülan ilaçlar, diğer tedavi protokollerini oluşturmaktadır (Yeşil, Cengiz ve Acar 2021). Tedavide kullanılan ilaçlara ek olarak aşı ve immün plazma tedavisi de eklenmiştir. COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılan bu antiviral ilaçların etkili ve güvenli olduğuna dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (Sriwijitalai ve Wiwanitkit 2020) (Atalay ve Ersan 2020).

## 1.6. FAVİPİRAVİR

Avigan veya favilavir olarak da bilinen Favipiravir, Japonya menşeli şirket Toyama Chemical tarafından RNA virüslerine karşı geliştirilmiş bir antiviral ilaçtır.

Favipiravirin bileşeni, 6-floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid şeklindedir. T-705 favipiravirin kod numarasıdır. Ribonükleik asit (RNA) virüslerinin ribonükleik asit polimerazını (RdRp) etkili bir şekilde aktive eden bir antiviral ajandır (Shiraki ve Daikoku 2020). Favipiravir geçmiş yıllarda Ebola ile influenza virüslerinde etkili olsa da 2003 yılında ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve 2012 yılında başlayan Ortadoğu solunum sendromu (MERS) tedavilerinde de kullanılmıştır (Kılıç, Aydın ve Kılıç 2021). Güvenirliliği tartışma konusu olsa da advers reaksiyonu daha az olması ve hızlı etki göstermesi avantaj gösterilerek ülkemizde de Sağlık Bakanlığının izni ile COVID 19 enfeksiyonu tedavisinde Favipiravir kullanılmaktadır (Sürmelioglu ve Demirkan 2020),(Ciorba vd. 2020).



**Şekil 2.** Favipiravir ve ilgili bileşiklerinin kimyasal yapıları (Shiraki ve Daikoku 2020).

## 1.7. OTOTOKSİSİTE

Ototoksisite, hastalıkların tedavilerinde kullanılan kimyasal ilaç ve terapötik ajanların işitme ve denge sistemimize olan olumsuz etkileridir (Koçyiğit M, 2017). Kullanılan bazı ilaçların dozu ve süresi bu etkiyi daha da arttırmaktadır. Ototoksik etki kulaktaki serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki uyumsuzluk olarak açıklanabilir (Kızmazoğlu, Olgun, ve İnce 2018)

Ototoksik ilaçların bir kısmı sadece işitme sistemini etkileyerek geçici ya da kalıcı işitme sorunu oluşturabilir. İşitsel fonksiyonun bozulması, hastalarda iletişim problemi ortaya çıkıncaya kadar fark edilemeyebilir. Sesi duyuyorum ama ne söylendiğini ayırt edemiyorum gibi yakınmalar başladığında ototoksik etki başlamış diye düşünülmelidir.. Bu etki, işitme sistemini oluşturan iç kulak yapılardan kokleanın bazal kısmında bulunan hücrelerden başlayarak, dış ve iç tüylü hücrelere kadar ilerlemektedir. Bazal kısımların tutulmasıyla başlayan bozulma ilk olarak yüksek frekanslarda düşüş ile başlamaktadır. Daha sonra apikal kısımda oluşan harabiyet ile pes frekanslarda etkilenmektedir. (Güven ve Binay 2022) Ototoksisite süresi uzarsa, sekizinci sinir harabiyetine kadar gidebilmektedir (Prayuenyong, Kasbekar ve Baguley 2020).

Hastalarda ototoksik etkilerin belirtileri, en sık olarak 4000-6000 Hz gibi yüksek perdeli frekanslarda oluşan tinnitus (çınlama) gösterilmektedir. Tinnitus aslında gelişebilecek diğer toksik etkiler hakkında da bilgi verebilecek önemli bir semptomdur. Tinnitusun tamamen iyileştiği söylenmese de, tinnitusun oluşumunu sağlayan nöral elemanların dejenerasyonu ile azaldığı bilinmektedir (Eggermont 2003). Diğer belirtiler

ise, İlerleyen seviyeye göre fark edilme değişkenlik gösterse de işitme kaybı, vestibülotoksik etki olursa baş dönmesi, dengesizlik şikayetleridir. Bunlardan herhangi biri ile karşılaşıldığında hemen odyolojik tetkikler yapılmalı, belirli periyotlar ile test tekrarları gerçekleştirilmelidir (Yağız vd. 2006).

Ototoksik işitme kaybı sensörinöral (SNİK) tiptedir. Bu kayıp genellikle simetriktir. Tek taraflı olan işitme kayıplarında ise ototoksik etki yoktur denmemelidir (Park 2015). Ototoksik etkisi olduğu bilinen ilaçlar antibiyotikler, antienflamatuarlar, antimalaryaller, diüretikler, kemoterapötik ajanlar sayılmaktadırlar. Tedavilerde kullanılan bu ilaçların ototoksisite dışında nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi başka sistemler için de olumsuz etkileri bilinmektedir (Eren, Alper ve Arıcan 2012). Yapılan bir çalışmada Ototoksisiteye neden olma potansiyeline sahip 600'den fazla ilaç bildirilmiştir (Nalbandian vd. 2021).

Ototoksisite ilk kez Khan ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmış olsa da WHO, Brock, Amerikan konuşma-dil ve İşitme Birliği (AKDİB) tarafından da birbirlerine benzer sınıflandırmalar yapılmıştır (Association 2011).

Siegel kriterlerine göre ani sensorinöral işitme kaybı (ASNİK) yani 72 saat içinde, 3 frekansta 30 dB ve üzeri eşik değişikliği ototoksisite olarak tarif edilmektedir. Odyolojik test tekrar edilerek bu tanının onaylanması gerekmektedir (Cheng vd. 2018).

Hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçların ototoksik etkilerini ölçmek için odyolojik monitörizasyon önemlidir. Böylece, hastada başlayan olumsuz etki erken fark edilip önlem alınabilir. Gerekirse ilaç dozunda ayarlama, muadili ile devam etme ya da ilacı bıraktırma yöntemlerine başvurulabilir (Taş ve Yağız 2005).

Ototoksistenin işitme kaybı ve tinnitusa ek olarak vestibülokoklear sistemi de tetiklediği bilinmektedir. Buna bağlı olarak bireylerde baş dönmesi, bulantı, kusma gibi derin duyu problemleri ile stres, kaygı bozukluğu gibi nöropsikiyatrik sorunların da ortaya çıktığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Shulman 1999).

Çocuklarda ototoksisite takibinde yetişkinlere göre daha hassas ve dikkatli olunmalıdır. Hastalık tanısı almış ve ototoksik etkisi olduğu bilinen ilaçları kullanmış çocuklarda, muhtemel oluşabilecek işitme kaybı konuşma ve dil becerilerini etkileyebilmektedir. Buna bağlı olarak öğrenme ile başlayan okul performansını, duygusal ve psikososyal yönden hayat kalitesini de düşürebilmektedir (Kızmazoğlu, Olgun ve İnce 2019).

Ototoksik etkiyi tetikleyici faktörler arasında; ileri yaş ( 60 ve üstü), cinsiyet, eskiye ait işitme kaybı hikayesi, ek hastalıklar ( böbrek yetmezliği, tansiyon, şeker v.b.) ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ile kombine kullanım, kişisel hassasiyet, genetik faktörler sayılmaktadır (Kızmazoğlu, Olgun ve İnce 2019).

## **1.8. İŞİTME SİSTEMİ**

Dış dünya ile iletişim kurabilmemiz için duymak esastır. Kulağımız tarafından atmosferdeki sesler toplanıp akustik enerji şeklinde orta kulağa iletilmektedir. Burada mekanik enerjiye dönüştürülmektedir. Oluşan mekanik enerji iç kulağa iletilir ve iç kulak tarafından elektrokimyasal enerjiye çevrilerek beyin sapı ve beyin tarafından işlenip anlamlı hale gelmesine işitme denir. İşitme sistemi Periferik ve Santral olarak iki kısımdan oluşmaktadır.

### **1.8.1. Periferik İşitme Sistemi**

Periferik işitme işitme sistemi dış kulak kepçesi ile başlayıp, işitme siniri sonuna kadar olan kısımdır ve üç bölümden oluşmaktadır.

- 1- Dış Kulak
- 2- Orta Kulak
- 3- İç Kulak

#### **1.8.1.1. Dış Kulak**

Dış kulak, Aurikula yani kulak kepçesi ve dış kulak yolundan oluşmaktadır.

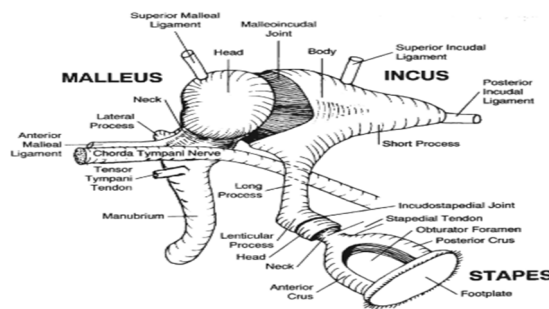
Kulak Kepçesi (Aurikula, Pinna); fibröz bağ dokulardan oluşan kulak kepçesi, kıkırdak ve elastik yapıdadır. 15 ila 30 derece açı ile konum olarak temporal kemik ile bağlantılıdır. Dış ortamdan topladığı sesleri dış kulak yoluna iletmektedir (Erdem vd. 2022).

Dış Kulak Yolu ( External Auditory Meatus); yetişkinlerde 25 mm uzunluğunda kıkırdak ve kemik yapıdan oluşan timpanik zara kadar olan bölümdür.  $\frac{1}{3}$  kısmı kıkırdak,  $\frac{2}{3}$  kısmı kemik yapıdadır. Çocuklarda gelişim tamamlanmadığı için kıkırdak yapı daha uzundur. Dış kulak yolu kulak zarı ile birleşerek, aurikuladan toplanan sesleri orta kulağa iletmektedir (Alvord ve Farmer 1997).

### 1.8.1.2. Orta Kulak

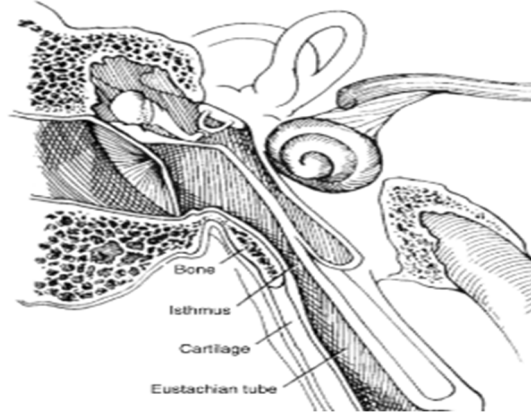
Orta kulak, zar ile başlayan ve iç kulak arasındaki bölümdür. Hava ile dolu olan bu bölümde sırası ile çekiç (malleus), örs (inkus), üzengi (stapes) kemikçikleri ve geniz boşluğu ile bağlantı sağlayan östaki tüpü bulunmaktadır (Ayerbe vd. 1999). Vücudumuzda bulunan en küçük kemikler de diyebileceğimiz bu yapılar kemikçik zincirini oluşturmaktadır. Bu kemikçikler ile kulak zarı (timpanik membran) oval pencereye bağlanmaktadır. Kemikçik zincir, fibröz bağ dokular ve orta kulak kasları olan musculus tensör timpani, musculus stapedius ile şekil 3'te görüldüğü gibi bağlantılıdır (Luers ve Hüttenbrink 2016), (Şekil 3).

Orta kulak diğer organlarda olduğu gibi salgı bezleri ve damarsal yapılardan oluşur. Kulak zarından süzülerek alınan sesler, kemikçiklerde titreştirilerek yükseltilir ve iç kulağa aktarılmaktadır (Marchioni, Rubini, ve Soloperto 2021).



Şekil 3. Kemik zincir anatomik yapısı (Moller 2000).

*Östaki Tüpü (Eustachi):* Östaki tüpü, orta kulak ile burnun arka tarafında geniz boşluğuna bağlanan kısımdır. Atmosferdeki basınç ile orta kulaktaki basıncı eşitleme görevi vardır. Normal konumu içinden hava ve sıvı geçmeyecek şekilde kapalı durur. Ancak ağız hareketleri ile yutkunma sırasında açılır ve orta kulak ile geniz arasında hava geçişine izin verir. Bu hava akışı orta kulağı oluşabilecek enfeksiyonlardan korur. Östaki tüpü açılıp kapanma işlevini gerçekleştirmezse orta kulak için risk oluşur ve hastalıklara açık hale gelebilir. Yaklaşık olarak uzunluğu üç buçuk santimetre civarında olan östaki tüpünün orta kulak yönündeki üçte birlik bölümü kemik, geniz boşluğu yönünde kalan üçte ikilik bölüm ise kıkırdak yapıdan oluşur (Yüksel 2021), (Şekil 4).



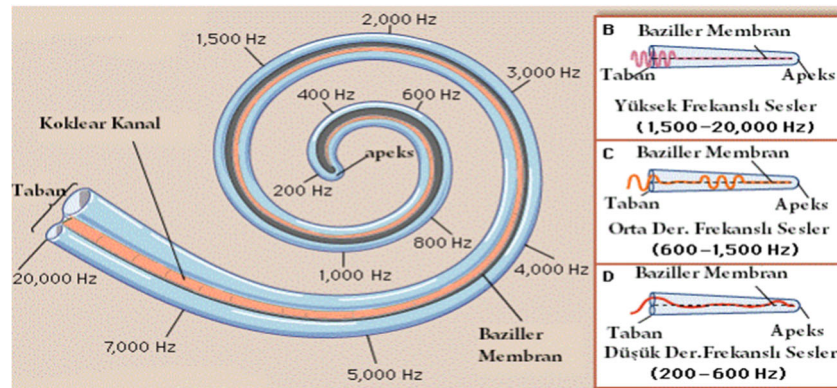
**Şekil 4.** Östaki tüpü (Moller 2000).

### 1.8.1.3. İç Kulak

*İç kulak*, tüm kulakta en kompleks alandır. İşitmeyi kontrol eden koklear sistem, dengeyi kontrol eden vestibüler sistem olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Bu iki sistem içi sıvı dolu yapılardan meydana gelmektedir. İç kulak, yuvarlak ve oval pencere vasıtasıyla orta kulağa, koklear ve vestibüler duktuslar vasıtasıyla kafa içine bağlanmaktadır. Kemik ve zar labirentten oluşmaktadır. Zar (membranöz) yapı kemik yapı içine yerleşmiştir. İçi sıvı dolu kanal ve boşluklardan meydana gelmiştir. En öndeki kısım işitme organı yani koklea ( duktus koklearis) dir. Denge organı (vestibül) ise semisirküler kanallar, utrikul ve sakkül den oluşur (G vd. 2014).

*Koklea (duktus koklearis)*; İç kulağın ön tarafında yer alır ve şekli salyangozu andırır. Ortasında modiolus adı verilen kemik yapı bulunur. Koklea bu yapının çevresinde iki tam ve bir  $\frac{3}{4}$  tur sarılı, yaklaşık 30 mm uzunluğundadır. Kokleanın içerisinde perilenf, endolenf sıvıları vardır. Endolenf sıvısı potasyum iyonu açısından zengin sodyum iyonundan fakirdir. Perilenf ise sodyum iyonundan zengin potasyum iyonundan fakirdir. Bu iki sıvı arasında iyon akış transferi mevcuttur ve kokleanın metabolizması için önemlidir (Meenderink vd. 2022).

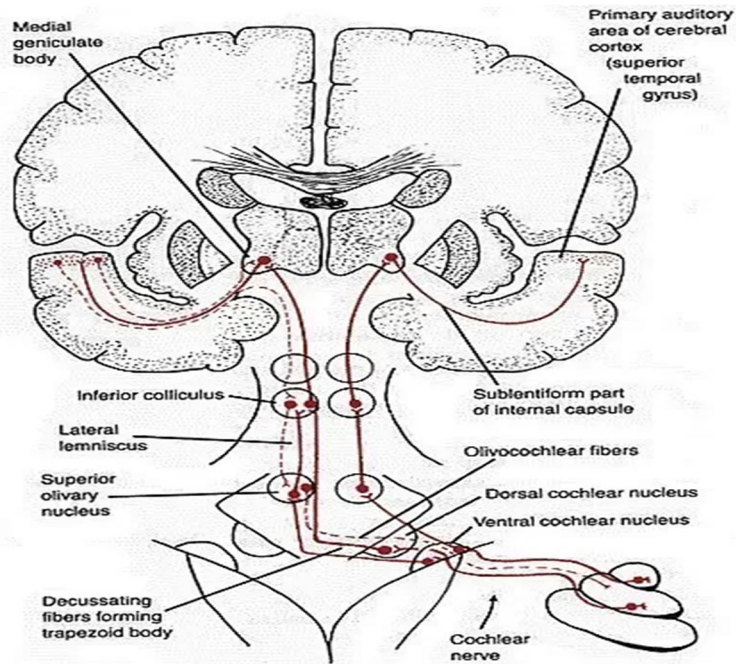
Kokleada basiller membran üzerinde 20.000 dış saçlı hücre ve 3.500 iç saçlı hücre olmak üzere iki çeşit sensörinöral hücre dizilimi vardır. Bu hücrelerin alt yüzlerinden sinir fibrilleri çıkmaktadır. Orta kulak kemikçiklerinden titreşerek alınan ses dalgaları basiller membran üzerindeki tüylü hücreleri hareketlendirir. Bu hareket tabandan apeks yönüne doğrudur. İlerleyen hareket geçtiği bölgede etkilediği frekansta en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Basiller membranın alt kısmına gidildikçe yüksek frekanslar, üst kısmına gidildikçe de alçak frekanslar uyarılmaktadır ( Şekil 5). Bu hareket sırasında mekanik enerji elektrokimyasal enerjiye dönüşür ve sekizinci sinir liflerini aktive ederek ses dalgası merkeze iletilmektedir (Pickles 2015),(Bulut vd. 2017).



**Şekil 5.** Koklea fizyolojisi (Kısaca İşitme Fizyolojisi | MEtokondri, 2019).

### 1.8.2.Santral İşitme sistemi

Kokleadan alınan elektrokimyasal enerji afferent lifler ile beyine taşınırken, işlenen bilgi efferent lifler ile geri dönmektedir. Sekizinci kranial sinir ile başlayan döngü, kökleri spiral ganglionda bulunan %95 miyelinli lifler ile iç tüylü hücrelerden alınırken, %5i miyelinsiz lifler ile de dış tüylü hücrelerden alınmaktadır. Toplanan enerji beyin sapından girerek koklear nükleuslara ulaşırlar. Koklear nükleusların dorsal kısmı alçak frekansları toplarken, ventral kısmı yüksek frekansları toplamaktadır. Buradan çıkan lifler superior olivary komplekse ulaşırlar. Superior olivary kompleks iki kulaktan da bilgi almaktadır. Alınan bu bilgilerin lokalizasyonunu yaparak lateral leminiskusa oradan da inferior kollikusa aktarmaktadır. Burada seslerin frekansları ve lokalizasyonu tamamlanır. İşlenen bilgiler talamustaki medial genikulat cisme daha sonra da primer işitme korteksinde sonlanır ve şekil 6'da belirtildiği üzere döngü tamamlanmış olmaktadır (Ni vd. 2014).



Şekil 6. Santral işitme sistemi (Kısaca İşitme Fiziyojisi | METokondrnonim 2019).

## 1.9. İŞİTME KAYIPLARI

Bireyin işitme sistemi doğumdan itibaren sesleri aramaya, tanımaya ve yorumlaya yatkın olarak yaratılmıştır. İşitme de bu yaşam döngüsü içinde değişerek gelişmektedir. Bu gelişim sırasında meydana gelen olumsuzluklar ile işitme sekteye uğrar ya da kaybedilmektedir. Var olan bu sistemin bütünlüğünün bozulmasında ortaya işitme kayıpları çıkmaktadır. İşitme kayıpları doğumsal ve sonradan kazanılmış olsa da patolojinin lokalizasyonuna göre de sınıflandırılmaktadır. Birçok işitme kaybı derecelendirmeleri mevcuttur. Aşağıda bu işitme kayıpları hakkında kısaca bilgi verilmiştir (Jafari, Kolb ve Mohajerani 2022).

**Tablo 1.** İşitme kayıplarının dereceleri.

<b>İşitme Kaybının Derecesi</b>	<b>Goodman, 1965</b>	<b>Jerger ve Jerger, 1980</b>	<b>Northern and Downs, 2002</b>
<b>Normal işitme</b>	<26	<21	<16
<b>Çok hafif</b>	-	-	16-25
<b>Hafif</b>	26-40	21-40	26-30
<b>Orta</b>	41-55	41-60	31-50
<b>Orta-ileri</b>	56-70	-	-
<b>İleri</b>	71-90	61-80	51-70
<b>Çok ileri</b>	>90	>80	>70

İşitme kayıpları sınıflandırmasında en çok kullanılan yöntemler yetişkinler için Goodman, çocuklar için ise Northern and Downs sınıflandırılmasıdır (Association 2011).

### 1.9.1. İletim Tipi İşitme Kaybı

Dış ortamdaki sesler kulak kepçesi ile toplanıp, dış kulak yolu, kulak zarı ile orta kulağa aktarılması sırasında, orta kulağa gelen akustik enerji mekanik enerjiye çevrilmektedir. İletim tipi işitme kaybı, bu zincir de oluşan patolojiler ile mekanik enerjinin iç kulağa iletilmesindeki sınırlılık olarak açıklanmaktadır. İletim tipi kayıplarda etken olarak, konjenital malformasyonlar, otitis eksterna, buşon, yabancı cisim, tuba disfonksiyonu, otitler, kolesteatom, travmalar, tümörler vb. gösterilmektedir.

Bu tür kayıplarda medikal, cerrahi ve kemik iletimi sağlayan implantlar ile tedavi uygulanmaktadır (Sezgin ve Külekçi 2016).

### **1.9.2. Sensörinöral Tip İşitme Kaybı**

Sensörinöral kayıplarda patoloji iç kulak ve beyin sapına kadar olan kısımdadır. Böyle bir patoloji varlığında orta kulaktan aktarılan mekanik enerjinin, iç kulakta elektrokimyasal enerjiye dönüştürülmesinde ve işitme yolları ile beyin sapına aktarılmasında sorun yaşanmaktadır. Sensörinöral tip kayıplara neden olarak, konjenital malformasyonlar, bazı sendromik rahatsızlıklar enfeksiyonlar, travmalar, ototoksisite, çocukluk çağında ya da erişkin dönemdeki hastalıklar, tümörler vb. sayılmaktadır. Bu tür kayıplarda işitme cihazı ve ya koklear implant önerilmektedir (Hopkins 2015),(Erdoğan 2016).

### **1.9.3. Mikst ( Karışık) Tip İşitme Kaybı**

Mikst tip kayıplar, hem iletim hem de sensörinöral kayıplara neden olan patolojilerin birlikte görüldüğü kayıplardır. Bu tür kayıplar çoğunlukla orta kulakta gelişen hastalıklar olsa da; dış kulak, orta kulak ve iç kulağı kapsayan patolojiler ile komplike şekilde de görülmektedir. Mikst tip kayıp nedenleri arasında enfeksiyonlar, yüksek ses maruziyeti, meniere hastalığı, tümörler, genetik yatkınlık vb. sayılabilmektedir. Tedavi şekli medikal, cerrahi ya da işitmeyi destekleyici cihazlar ile sağlanmaktadır (Fieux, Podeur, ve Tringali 2021).

### **1.9.4. Santral ( Merkezi) Tip İşitme Kaybı**

Dış ve orta kulakta sesin iletimi ile ilgili herhangi bir sorun gerçekleşmemektedir. İç kulak tarafından alınan sesler işitme siniri ile beyin sapına kadar iletilmektedir. Beyin sapından sonra santral işitsel yollardaki lezyonlar, beyinin işitme merkezinde olan patolojiler, toplanan bilgileri çözümlemesini yapamamaktadır. Sesin algılanmasında ve ayırt edilmesinde problem vardır. Bu tür işitme kayıplarının medikal ya da cerrahi tedavileri mümkün olmasa da rehabilitatif çalışmalar

uygulanmaktadır. Çevresel düzenlemeler, işitsel ve dil becerilerine odaklanan eğitimler, bireyin günlük yaşam kalitesini yükselten aktiviteler bu tür çalışmalara örnek gösterilmektedir (Hoistad ve Hain 2003).

### **1.9.5. Fonksiyonel İşitme Kaybı**

Bireyde hiçbir organik neden olmamasına rağmen aniden ortaya çıkan işitme kaybı türüdür. Altta yatan önemli sebeplerden biri çocuklar için psikolojik rahatsızlıklardır. Diğer önemli sebep ise yetişkinlerde gerçekleşmesi beklenen menfaat üzerine olduğu vurgulanmaktadır. Kadınlarda görülme oranı erkeklerden daha fazladır. Klinisyenin böyle bir hastayı çok iyi gözlemlemesi gerekmektedir. İyi alınmış bir anamnez ile fonksiyonel kayıp hakkında ön fikir elde edilmektedir. Odyolojik değerlendirmelerde subjektif yöntemlerden biri olan konuşma testleri ile problemin varlığı tespit edilerek objektif testler ile de onaylanmalıdır (Weisleder ve Weisleder 2022).

## **1.10. ODYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER**

Çalışmamızda uyguladığımız odyolojik test yöntemleri Odyometri, immitansmetri ve ototakustik emisyonlar olarak üç bölümde incelenmiştir. Aşağıda uygulanan bu testler hakkında kısaca bilgi verilmiştir.

### **1.10.1. Saf Ses ( Pure Tone) Odyometri**

İnsan kulağı 20 ile 20 bin hertz arası sesleri duymak özelliği ile yaratılmıştır. Geniş bir hertz aralığına sahip olunan bu sesleri ölçmek için geliştirilmiş test yöntemleri mevcuttur. Saf ses odyometri de bireyin farklı frekanslarda duyabildiği en küçük ses şiddetini ölçmek için yapılan subjektif bir test yöntemidir. Kapsamlı test prosedürü ile birlikte dört aşamada yapılmaktadır.

Bunlar; havayolu işitme düzeyi, kemik yolu işitme düzeyi, yüksek frekans işitme düzeyi ve konuşma testleridir (Huizing 1951).

*Hava yolu işitme düzeyi;* ANSI 1996 dünya standartlarına uygun ses izolasyonu olan kabinlerde, özel tasarlanmış rutin kalibrasyonları yapılan, odyometre cihaz ve ekipmanları ile yapılmaktadır. Test frekansları 250-8000 Hz aralığındadır. Hastaya supra aural kulaklıklar takılarak frekansa özgü saf ses gönderilmektedir. Tespit edilen minimum düzeyi odyogram üzerinde işaretleyerek grafik elde edilmektedir. Hava yolu işitme düzeyi, dış kulaktan başlayarak temporal loba kadar olan kısım hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır (Kemaloğlu vd. 2005).

*Kemik yolu işitme düzeyi;* havayolu düzeyini ölçmek için kullanılan kabinlerde, hastanın kulak arkasındaki mastoid kemiğe yerleştirilen vibratör ile 500-4000 Hz aralığında yapılmaktadır. İşaretleme aynı odyogram üzerinde yapılmaktadır. Kemik yolundan gönderilen uyarı kafatası kemiklerinde oluşan vibrasyon ile kokleaya ulaşmaktadır. Kokleaya gelen titreşim hareketi burada bulunan sıvıyı harekete geçirerek nöral uyarım ile beyine aktarılmaktadır. Oluşan mekanik titreşim beyinde işlemlenerek kemik yolu işitme gerçekleşmiş olmaktadır. Hava yolu ölçüm ile işitme düzeyinin derecesi belirlenirken, kemik yolu ölçüm ile işitme düzeyinin tipi belirlenmektedir (Huizing 1951).

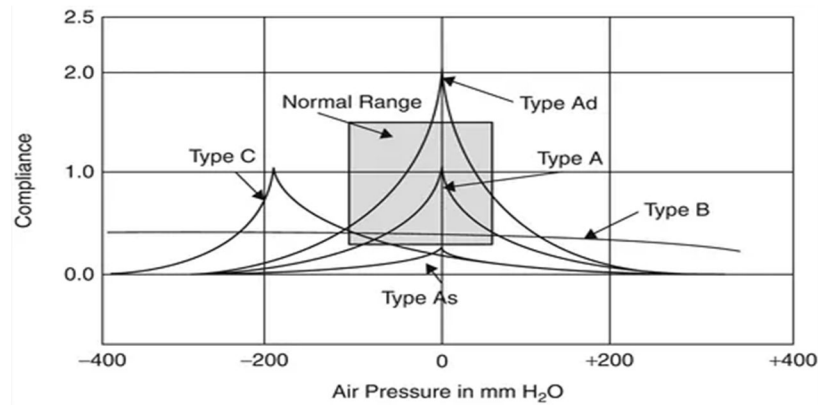
*Yüksek frekans odyometri;* 1960'larda keşfedilerek uygulamaya girmiştir. Konvansiyonel odyometri de ölçülen frekansların dışında kalan, 9000-20000 Hz aralığındaki kokleanın bazal cevapları ölçülmektedir. Konvansiyonel kulaklıklar 8000 Hz'e kadar olan kısmı ölçmek için tasarlanmışlardır. Yüksek frekansları ölçmek için ise daha özellikli kulaklıklar kullanılmaktadır. Kokleanın bazal kısmındaki sinir lifleri daha yüzeysel ve sayı olarak apikaldeki liflerden daha azdır. Bu nedenle ototoksisite gürültü gibi olumsuzluklarda çabuk dejenere

olmaktadırlar. Yüksek frekans ölçümleri odyolojide erken tanıya yardımcı kabul edilmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır (Shera ve Guinan 1999).

*Konuşma odyometrisi*; odyolojide işitme testleri ile birlikte ayırıcı tanı özelliğine sahip, insan sesi ile yapılan tamamlayıcı testlerdir. Saf ses ortalaması üzerine 15 dB eklenerek, iki ya da üç heceli özel tasarlanmış kelime listeleri okunması ile tespit edilen düzey konuşmayı alma eşiği (Speech Reception Threshold, SRT) olarak belirlenir. Bu eşik üstüne 25-40 dB eklenerek ve 25 tane tek heceli özel hazırlanmış kelime listesi okunarak konuşmayı ayırt etme skoru (Speech Discrimination Score, SDS ) belirlenmektedir. Ayrıca en rahat ses dinleme seviyesi (Most Comfortable Loudness, MCL) ile tedirgin edici ses yükseklik seviyeleri (Uncomfortable Loudness Level, UCL) de bu konuşma testleri ile tespit edilmektedir (Boron, Skladzien, ve Wiatr 2020).

### **1.10.2. Akustik İmmitansmetri**

Dış kulak ile hava ortamından alınan seslerin, içi sıvı ile dolu orta kulak ortamına aktarılması esnasındaki basınç değişikliklerini gösteren test biçimidir. Kısmen orta kulak, kemikçik zinciri, östaki tüpü, kulak zarı ve dış kulak yolu hakkında bilgi veren objektif yöntemdir. Test Sırasında dış kulak kanalına yerleştirilen prob ile, +200'den -400'e kadar daPa basınç (daPa-dakapascal, 1 daPa = 1.02 mm H<sub>2</sub>O) verilerek, kulak kanalından başlayan ve orta kulaktaki yapılardan geri dönen basınç değişikliği kayıt edilmektedir. Klinikte en çok kullanılan 226 Hz prob tone olsada 678 Hz ile bebeklerde kullanılan 1000 Hz, 2000 Hz prob tonlar da mevcuttur. Kulak zarının dış kulak kanalı ile orta kulak basıncının eşitlendiği durumdaki geçirgenliğini gösteren grafiklere timpanogram denir. Timpanogram grafikleri amplitüd ve tepe noktasındaki basınç değere göre isimlendirilmektedir (Callaham vd. 2021)( Şekil 5).



**Şekil 7.** Timpanogram tipleri (Kısaca İşitme Fizyolojisi | MEtokondri, 2019).

Tip A- normal orta kulak

Tip As- orta kulaktaki zar yapılarında skarlaşma, kemikçik zincir fiksasyonu

Tip Ad- orta kulak sertliği, yırtık zar, kemikçik zincir kopukluğu

Tip C- orta kulakta negatif basınç

Tip B- zar arkasında sıvı birikmesi ve buna bağlı artan basınç

şeklinde yorum yapılmaktadır (Jerger 1970). İnsan kulağı 70 dB ve üzeri sesler ile uyarıldığında orta kulakta bulunan tensör timpani ve stapedius kasları kasılarak sesin iç kulağa geçmesini yavaşlatır. Bu kasların kasılma gevşeme hareketi sırasında akustik refleks elde edilir. Ortaya çıkan bu refleksler aynı kulaktan ölçülürse ipsilateral, karşı kulaktan ölçülürse kontralateral ismini alır. Akustik immitansmetri testi; orta kulak, koklea, 8. sinir ve beyin sapı işitme yolları hakkında bilgi veren, hasta kooperasyonu istemeyen objektif test yöntemidir (Lous vd. 2012). Testten elde edilen veriler hastaya uygulanacak tedavi protokolünde klinisyene önemli ölçüde kolaylık sağlamaktadır.

### 1.10.3. Otoakustik Emisyonlar

İlk kez Kemp tarafından odyolojiye kazandırılmıştır. 1978 yılında keşfedilen otoakustik emisyon kokleadaki dış tüylü hücrelerin ürettiği sesler olarak tanımlanır. Dış kulak kanalına yerleştirilen mikrofon sayesinde kokleadaki

ses dalgaları kayıt altına alınarak, periferik işitme sistemi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır (Kemp 1978). Otoakustik emisyonların işitme testi olmadığı unutulmamalıdır. Noninvaziv olarak gerçekleştirilen ölçüm, hızlı ve basit bir yöntemdir. Subjektif test yöntemleri ile işitmesi belirlenemeyen kişilerde, çocuklarda, ileri yaştaki hastalarda, ototoksisite tanısı için etkili olarak kullanılmaktadır. Dış tüylü hücre dejenerasyonu ve orta kulak patolojilerinde, kokleanın ürettiği sesler ölçülemez. Normal dış ve orta kulakta otoakustik emisyonun olması beklenmektedir (Pınar ve İclal 2021). Uyarın cinsine göre iki sınıfa ayrılır. Spontan ve uyarılmış (evoked) otoakustik emisyonlar.

Spontan Otoakustik Emisyonlar; dış kulak yolundan herhangi bir uyarı olmaksızın kokleanın ürettiği seslerdir. Normal bir toplumun %40'na yakınında elde edilebildiği için tam bir koklear fonksiyon denilmemektedir (Jedrzejczak vd. 2016).

Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar; dış ortamdan kokleaya uyarı gönderilerek elde edilen emisyonlardır. Üç bölümde incelenmektedir.

1- *Stimulus frekans otoakustik emisyonlar (SFOAE)*: Kokleaya frekansa özgü verilen uyarıların cevaplarıdır. Sürekli verilen uyarı esnasında kayıt alınmalıdır. Klinikte uygulanması karmaşık ve zahmetli olduğu için kullanılmamaktadır.(Katz vd. 2015).

2- *Transient evoked otoakustik emisyonlar (TEOAE)*: Kokleanın kısa süreli uyarın ile aktive edilmesi ve üretilen seslerin dış kulak kanalındaki mikrofona ile kayı alınması işlemidir. Tek ton klik ya da tone burst uyarı gönderilir. Klinikte, 0.5 ile 4 kHz'ler arasında, 80-85 dB SPL seviyesinde uyarı verilerek ölçülür. 35-40 dB ve üstü kayıplarda elde edilemezler (Shera ve Charaziak 2019).

3- *Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE)*: Klinik kullanımı en yaygın ikinci emisyon türüdür. Aynı anda iki  $f_1$  ve  $f_2$  diye tanımlanan farklı uyarının verildiği anda kokleadan gelen üçüncü uyarının  $2f_1-f_2$  ile formüle edilerek kayıt altına alındığı testtir. 55-60 dB ve üstü kayıplarda elde

edilmemektedir. 0,5-10 kHz'lere kadar yüksek frekanslarda ölçüm yapılmaktadır (Brumbach, Goodman, ve Baiduc 2019).

### **1.11. ANTİVİRAL İLAÇLAR VE İŞİTME SİSTEMİ**

Hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçların vücudumuzun birçok sisteminde olumsuz etkilere neden olabileceği biliniyor. Bu olumsuz etkilerden biri de ototoksisitedir (Çulhaoğlu vd. 2021). Ototoksisite kokleo toksik ve vestibülotoksik olarak sınıflandırılabilir. Kokleo Toksik etki genellikle kalıcı, vestibülotoksik etki ise geçici bir seyir izlemektedir (Cianfrone vd. 2011). COVID 19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlardan biri de Faivipiravirdir. Antiviral ilaçlardan en fazla kullanılan Favipiravir diğer bazı ilaçlar ile kombine olarak da kullanılmıştır. Ayrıca bu ilacın ototoksik etkisine dair çalışmalar olsa da yeterli düzeyde değildir (Demiray, Durgun, ve Mızrakçı 2021).

## 2. BÖLÜM

### MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Kapadokya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü Odyoloji Yüksek Lisans Programı kapsamında Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kulak Burun Boğaz Polikliniğinde E-79056779-600-217981 numaralı izin kararıyla yapılmıştır. Katılımcılar KBB Polikliniğine muayene için başvuran COVID 19 tanısı almış çalışma kriterlerini sağlayan bireyler arasından seçilmişlerdir. Çalışma Kapadokya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Etik Kurul tarafından 03.02.2022 tarihinde 22.03 karar numarasıyla onaylanmıştır. Ayrıca bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından incelenerek araştırmaya uygun bulunmuştur. Karar numarası 2022-01-11T09\_09\_16 numarası ile araştırmaya uygun bulunmuştur.

#### 2.1. KATILIMCILAR

Bu çalışma İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeler (Helsinki Bildirgesi) gereğince yapılmıştır. Çalışmaya Amerikan Konuşma-Dil-İşitme Derneği ve Amerikan Odyoloji Akademisi (American Speech-Language-Hearing Association, ASHA, 1994) sınıflandırmasına göre işitmesi normal değerler arasında olan, 18 ila 60 yaş arası eğitim ve sosyoekonomik fark olmaksızın kadın-erkek COVID 19 tanısı almış 33 antiviral ilaç kullanan ve 34 antiviral ilaç kullanmayan olmak üzere iki grupta toplam 67 kişi (134 kulak) ile başlanmıştır.

##### 2.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri (1. Grup)

- Katılımcının COVID-19 tanısı almış olması
- COVID 19 hastalığı tedavisi için antiviral ilaç kullanmış olması
- Çalışmaya gönüllü olması
- Dış ya da orta kulak operasyonu geçirmemiş olması
- Otoskopisinin doğal olması
- Timpanogram bulgularının normal olması

- 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz saf ses ortalamalarında (SSO) işitme normal sınırlarda olması

### **2.1.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri (2. Grup)**

- 1. Gruptaki katılımcılara ek olarak antiviral ilaç kullanmamış olması  
Çalışmaya dahil edilen koşulları sağlamayan katılımcılar çalışma dışında bırakılmıştır.

Katılımcılara çalışmanın amacını ve kapsamını bildiren açık rıza beyanı imzalatılmıştır. Katılımcıların ayrıntılı anamnezini içeren bir olgu formu doldurulmuştur. Katılımcılar önce otoskopik muayeneye alınmış dış kulak yolunda olabilecek sorunlar ve orta kulak ile ilgili problemler dışlanmıştır. Katılımcılara işitme sisteminin değerlendirilmesi için gereken testlerin yapıldığı odyoloji laboratuvarına geldikten sonra empedans ölçümü, pure tone odyo, konuşma testleri, yüksek frekans odyo ile otoakustik emisyon testleri uygulanmıştır.

## **2.2. GEREÇ VE YÖNTEM**

Uygulanan testlerden timpanometre ile yapılacak test esnasında, probe vasıtasıyla iletilen ses basıncı ile orta kulak basınç değerleri elde edilmiştir ve akustik refleks eşikleri ölçülmüştür. Odyometre ile yapılan testte, sessiz kabinde kulaklık ile 250-8.000 Hz aralığındaki işitme eşikleri, yüksek frekans kulaklıkları ile 9.000-20.000Hz aralığındaki hava yolu eşikleri, kemik yolu vibratörü ile 500-4000 Hz aralığında kemik yolu eşikleri ile ölçülerek odyogram grafiği elde edilmiştir. Otoakustik emisyon cihazı ile dış kulak kanalına yerleştirilen bir probe-mikrofon vasıtasıyla iç kulakta bulunan kokleadaki ses dalgaları kaydedilip veriler elde edilmiştir. Noninvaziv gerçekleştirilen ölçümler esnasında katılımcıya zarar verici bir durum olmamıştır.

İlk olarak, katılımcıların Kulak Burun Boğaz Polikliniğinde otoskopik muayeneleri yapıldı. Muayene de dış kulak yolundaki enfeksiyon, timpanik membran görüntüsü veya perforasyonu, orta kulaktaki aktif enfeksiyon varlığına dikkat edilmiştir.

Konvansiyonel ölçüm çift kanal özellikli klinik odyometre cihazı AC 40 (İnteracoustic A/S Middelfart, Danimarka) kullanılarak, (Grason-Stadler GSI 61, USD) IAC (Industrial Acoustics Company) standart şartlarına uygun olarak dizayn edilmiş sessiz kabinde yapılmıştır. Havayolu saf ses işitme eşikleri Telephonics TDH 39P kulaklık kullanılarak 250-8000 Hz aralığında; . Kemik yolu işitme eşikleri 500-1000-2000-4000 Hz aralığında, Radioear B 71 vibratör vasıtasıyla değerlendirmeye alınmıştır. İşitme seviyelerini değerlendirmek için Goodman'ın yetişkin işitme seviyesi yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde göre de 25 dB ye kadar olan saf ses ortalamaları (SSO) normal olarak alınmıştır (Association 2011). 25 dB ve üzeri veriler değerlendirmeye alınmamıştır.

Konuşma testleri değerlendirmeleri, klinik odyometre cihazı ile Telephonics TDH 39P kulaklık kullanılarak sessizlik özelliğine sahip kabinlerde canlı ses ile okunarak yapılmıştır. Uzmanlar tarafından hazırlanarak oluşturulmuş, fonetik dengesi olan, gruplandırılmış listelerden üç heceli seçilen kelimeler ile konuşmayı anlama eşiği (Speech recognition Threshold, SRT), yine fonetik dengesi korunan kelime listesinden seçilen tek heceli 25 tane kelime okunarak, doğru ifade edilen kelimelerin yanlış ifade edilen kelimelerden çıkarılıp, yüzdesi hesaplanarak konuşmayı ayırt etme skoru (Speech Discrimination Score, SDS) kaydedilmiştir.

Yüksek frekans odyometri test değerlendirmeleri için, konvansiyonel ölçümleri yapan aynı marka ve model cihaz ile aynı özelliklere sahip sessiz kabin kullanılmıştır. Bu cihaza ait Radioear DD 450 yüksek frekans kulaklık kullanılarak 9000-20000 Hz aralığında 14-16-18 kHz'lerde minimum işitme eşikleri değerlendirilmiştir

İmmitansmetrik değerlendirme yapılırken yüksek frekans timpanometre cihazı (Resonance r36m, İtalya) kullanılmıştır. Teste başlamadan önce günlük sterilizasyon işleminden geçirilen, farklı boyutlarda numaralandırılmış, her birey için ayrı ve kulak kanalına uygunluk gösteren prob seçilerek yapılmıştır. Ölçümlerde 226 Hz'lik prob tone kullanılmıştır. Çalışmaya alınan tüm gönüllülerin +200 ile -400 daPa arasında dış kulak yolu, kulak zarı ve orta kulaktaki esneklik basınç değer ölçümleri yapılmıştır. Akustik

refleks eşikleri tespit edilmiştir. Bu ölçümlerde sağ ve sol kulaklar ayrı değerlendirilmiştir.

Otoakustik emisyon testleri, sessiz odada ölçüm cihazı (Otometrics Madsen Capella 2, ABD) ile geçici uyarılmış otoakustik emisyon (Transient Evoked Otoakustik Emisyon, TEOAE) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (Distortion Product Otoacoustic Emission, DPOAE) testleri olarak iki şekilde yapılmıştır. TEOAE ölçümüne günlük sterilizasyon işlemleri yapılmış, her bireyde farklı olacak şekilde, dış kulak kanalı için uygun probalar kullanılarak başlanmıştır. Bu ölçümler için kayıt parametreleri 80 dB SPL de, 1000-4000 Hz aralığında ve Sinyal/Gürültü Oranı (SNR) olarak belirlenmiştir. Geçme kriteri Sinyal / Gürültü Oranı  $\geq 3$  dB olarak kaydedilmiştir. DPOAE ölçümü için TEOAE ölçüm başlangıç protokolü uygulanmıştır. DPOAE ölçümünün kayıt parametreleri olan, uyaran şiddeti  $f_1=65$  dB,  $f_2=55$  dB ve  $f_1/f_2$  ratio 1.22 olup, 500-1000-1500-2000-3000-4000-5000-6000-7000-8000-9000-10000 Hz frekanslarında ve geçme kriteri Sinyal / Gürültü Oranı  $\geq 6$  dB olarak kaydedilmiştir. Her test için kulaklar sağ ve sol olarak ayrı değerlendirilmiştir..

### **2.3. İSTATİKSEL ANALİZ**

Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. İki bağımsız grup karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. Değişkenler ortalama ve sapma ile özelleştirildi. Tüm istatistiksel analizlerde yanılma payı %95 güven aralığında anlamlı düzeyin 0,05 olarak belirlendi. Veri analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

### 3. BÖLÜM

#### BULGULAR

Çalışmamızda katılımcılar, COVID 19 tanısı almış ve antiviral ilaçlardan Favipiravir tablet kullanan 33 kişi ve kullanmayan 34 kişi iki grup olarak alınmıştır. Yürütülen tez çalışması kapsamında Bu iki grubun demografik, odyometri, immitansmetri ve otoakustik emisyon sonuçları değerlendirilmiş ve Favipiravir kullanımının gruplar arasında oluşturduğu farklılıklar karşılaştırılmıştır.

#### 3.1. DEMOGRAFİK BİLGİ DEĞERLENDİRMELERİ

Yaptığımız çalışmada demografik bilgiler beş ayrı kategoride incelenmiştir. Tablo 2’de çalışmaya katılan gönüllülerin ilaç kullanım durumlarına göre cinsiyet dağılımlarını göstermektedir. Buna göre, çalışmaya toplam 67 katılımcı alınmıştır. İlaç kullanan 33 katılımcıların 25’i kadın ve 8’i erkek, ilaç kullanmayan katılımcıların ise 29’u kadın ve 5’i erkek olduğu görülmektedir.

**Tablo 2.** Favipiravir ve cinsiyet dağılımının tüm katılımcılara göre değerlendirilmesi.

	Favipitavir		p-değeri
	Yok(%)	Var(%)	
Kadın	53.7% (n=29)	46.3% (n=25)	0.324
Erkek	38.5% (n=5)	61.5% (n=8)	

COVID 19 hastalığında kadın katılımcıların %46,3’ü (n=25) tedavi sürecinde Favipiravir kullandığı görülürken, bu oran erkek bireylerde % 61,5’i (n=8) olarak belirlenmiştir. Yaptığımız değerlendirmeler sonucunda Favipiravir kullanımının cinsiyet üzerinde anlamlı farkı bulunmamıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 3.** Favipiravir kullanan ve kullanmayan katılımcıların yaş dağılımı.

	Favipiravir Kullanan (n=33)	Favipiravir Kullanmayan (n=34)	P değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş	36,45 ± 11,28	30,26 ± 10,05	0,021

Tablo 3’de Favipiravir kullanımı ile tüm katılımcıların yaşlarının ortalama ve sd değerleri karşılaştırıldığında, Favipiravir kullanan grupta  $36,45 \pm 11,28$  birim, Favipiravir kullanmayan grupta ise  $30,26 \pm 10,05$  birim değerler aralığında olduğu görülmektedir. Fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p=0,021 < 0,05$ ).

Çalışmamıza katılan gönüllülerin demografik bilgilerinin incelendiği Tablo 4’de alkol ve sigara kullanımı, varsa ek hastalık ve bu ek hastalığa bağlı ilaç kullanımı, çalışma aralığımız olan süre içinde ikinci kez COVID 19 tanısı almış olmak ve ailede birinci derecede yakınlarının herhangi birinde ya da daha fazlasında işitme kaybı öyküsü olması parametreleri incelenmiştir.

**Tablo 4.** Favipiravir ile demografik bilgilerin toplam katılımcıya göre değerlendirildiği sonuçlar.

	Favipiravir		p-değeri
	Yok (%)	Var (%)	
<b>Alkol</b>	%14,7 (n=5)	%15,2 (n=5)	0.959
<b>Sigara</b>	%29,4 (n=10)	%36,4 (n=12)	0.545
<b>Ek Hastalık</b>	%46,2 (n=18)	%53,6 (n=15)	0.549
<b>Ek Hastalık -İlaç</b>	%46,2 (n=18)	%53,6 (n=15)	0.545
<b>2. Covid</b>	%2,9 (n=1)	%18,2 (n=6)	<b>0.041</b>
<b>Ailede İşitme Kaybı</b>	%11,8 (n=4)	%36,4 (n=12)	<b>0.018</b>

COVID 19 hastalığında Favipiravir kullanım durumunu toplam katılımcıya göre değerlendirilen Tablo 4’de, iki kez COVID 19 tanısı alan katılımcılar oranı antiviral alan grupta  $18,2\% (n=6)$  birinci tanıda Favipiravir kullanmayı tercih ederken, ikinci kez Favipiravir kullanmadıklarını bildirmişlerdir. ( $p < 0,05$ ).

Katılımcılarda, ailede işitme kaybı hikayesi olanların %11,8'i (n=4) Favipiravir kullanmazken, %36,4'ü (n=12) Favipiravir kullanmıştır. Elde edilen veriler bu tabloya ait p değerini istatistiksel olarak anlamlı hale getirmiştir (p < 0,05).

Diğer parametrelerde alkol için Favipiravir kullananlarda %15,2 (n=5), Favipiravir kullanmayanlarda %14,7(n=5), sigara için Favipiravir kullananlarda %36,4 (n=12), Favipiravir kullanmayanlarda %29,4 (n=10), ek hastalık ve ek hastalık-ilaç kullanımı için Favipiravir kullananlarda %53,6 (n=15), Favipiravir kullanmayanlarda %46,2 (n=18) değerleri elde edilmiştir. Bu parametrelere ait p değerleri normal olarak değerlendirilmiştir (p>0,05).

**Tablo 5.** Favipiravir ve devam eden şikayetlerin toplam katılımcıya göre değerlendirildiği sonuçlar.

	Favipiravir		p-değeri
	Yok(%)	Var(%)	
<b>Kulak Ağrısı</b>	%20,6 (n=7)	%12,1 (n=7)	0.350
<b>Kulak Çınlaması</b>	%26,5 (n=9)	%18,6 (n=6)	0.416
<b>Kulakta Dolgunluk Hissi</b>	%41,2 (n=14)	%21,2 (n=7)	0.078
<b>İşitme Kaybı</b>	%20,6 (n=7)	%12,1 (n=4)	0.350
<b>Boğaz Ağrısı</b>	%73,5 (n=25)	%54,5 (n=18)	0.201
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	%54,7 (n=22)	%60,6 (n=20)	0.729
<b>Baş dönmesi Dengesizlik</b>	%29,4 (n=10)	%27,3 (n=9)	0.846

COVID 19 hastalığı tanısı aldığı süre boyunca Favipiravir kullanımını ve devam eden şikayetlerin toplam katılımcıya göre değerlendirildiği veriler Tablo 5'de gösterilmiştir. Devam eden şikayetlerden boğaz ağrısı %73,5 en yüksek oran ve 25 kişi ile Favipiravir kullananmayanlarda görülürken, burun tıkanıklığı %60.6 en yüksek oran ve 20 kişi ile Favipiravir kullanan katılımcılar arasında görülmüştür. Yine aynı tabloda kulak ağrısı ve işitme kaybı hissi %12,1 (n=7) ile Favipiravir kullanan katılımcılarda, Favipiravir kullanmayan katılımcılarda ise %20,6 (n=7) ile en düşük seviyede görülen şikayetlerdir. Devam eden şikayetlerin tamamını değerlendirdiğimizdeki p değeri istatistiksel bir anlam ifade etmemiştir (p>0,05).

**Tablo 6.** Favipiravir ve ek ilaç kullanımının tüm katılımcılara göre değerlendirilmesi.

	Favipiravir	
	Yok(%)	Var(%)
<b>Analjezik</b>	%38,2 (n=13)	%51,5(n=17)
<b>Antibiyotik</b>	%11,4 (n=8)	%0,0 (n=0)
<b>Antikoagölan</b>	%8,8 (n=3)	%15,2 (n=5)
<b>Antiviral</b>	%2,9 (n=1)	%0,0 (n=0)
<b>Vitaminler</b>	%2,9 (n=1)	%12,1 (n=4)

COVID 19 hastalığı tedavisine ek olarak alınan ilaçların, Favipiravir kullanan-kullanmayan katılımcıların yüzdelik ve kişi sayısı birlikte değerlendirildiği veriler Tablo 6'de gösterilmiştir. Favipiravir kullananların %51,5 oran ile 17 kişi, Favipiravir kullanmayanların ise %38,2 oran 13 kişi ile en fazla analjezik kullandıkları görülmektedir. Diğer parametrelerin kullanımındaki yüzdelik ve kişi sayıları; Favipiravir kullananlar %15,2 (n=5) antikoagölan, %12,1 (n=4) ile vitaminler, %0,0 (n=0) ile eşit oranda antibiyotik ve antiviral ilaçlardır. Favipiravir kullanmayanlarda %11,4 (n=8) ile antibiyotik, %8,8 (n=3) ile antikoagölan, %2,9 (n=1) ile eşit oranda antiviral ve vitaminler oluşturmaktadır.

### 3.2. ODYOMETRİK ÖLÇÜM DEĞERLENDİRMELERİ

Çalışmamızda Tablo 7 ile gösterilen saf ses hava yolu işitme eşikleri, alçak frekanslar (250-500-1000 Hz), yüksek frekanslar (2000-4000-8000 Hz) ve ekstra yüksek frekanslar (14-16-18 kHz) olarak üç bölümde incelenmiştir. Kemik yolu işitme eşikleri standart frekans (500-1000-2000-4000 Hz) aralığında test edilmiştir. Tablo 8 ile gösterilen konuşma testi ise, saf ses ortalaması (SSO), konuşmayı alma eşiği ( Speech reception Threshold, SRT), ve konuşmayı ayırt etme skoru (Speech Discrimination score, SDS) olarak üç bölümde değerlendirilmiştir.

**Tablo 7.** Favipiravir kullanımına göre saf ses hava yolu ve kemik yolu eşikleri.

	Favipiravir Kullanan (n=33)	Favipiravir Kullanmayan (n=34)	<b>P değeri</b>
	Ortalama ± SD (dB HL)	Ortalama ± SD (dB HL)	
<b>Alçak frekans işitme eşikleri (250-1000 Hz sağ kulak)</b>	30,00 ± 11,38	30,44 ± 20,16	0,913
<b>Alçak frekans işitme eşikleri (250-1000 Hz sol kulak)</b>	27,57 ± 12,56	27,94 ± 11,15	0,900
<b>Yüksek frekans işitme eşikleri (2000-8000 Hz sağ kulak)</b>	35,15 ± 21,48	32,20 ± 21,67	0,578
<b>Yüksek frekans işitme eşikleri (2000-8000 Hz sol kulak)</b>	40,15 ± 31,13	36,61 ± 24,67	0,608
<b>Ekstra yüksek frekans işitme eşikleri (14000-18000 Hz sağ kulak)</b>	104,39 ± 56,52	69,85 ± 48,23	<b>0,009</b>
<b>Ekstra yüksek frekans işitme eşikleri (14000-18000 Hz sol kulak)</b>	102,27 ± 60,20	66,02 ± 45,42	<b>0,007</b>
<b>Kemik Yolu İşitme Eşikleri (500-4000 Hz sağ kulak)</b>	20,84 ± 16,69	15,76 ± 13,46	0,174
<b>Kemik Yolu İşitme Eşikleri (500-4000 Hz sol kulak)</b>	21,00 ± 18,58	17,91 ± 12,34	0,427

COVID 19 hastalığı tedavisinde Favipiravir kullanımına göre, saf ses hava yolu ve kemik yolu işitme eşikleri karşılaştırmasına ait p değerleri incelendiğinde; pure tone odyo testinde alçak frekanslarda (250-500-1000 Hz) sağ kulak 0,093 sol kulak 0,900, yüksek frekanslarda (2000-4000-8000 Hz) sağ kulak 0,578 sol kulak 0,608 ve kemik yolu eşiklerinde (500-1000-2000-4000 Hz) sağ kulakta 0,174 sol kulakta 0,427 olarak elde edilmiştir. Bu değerler istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Ekstra yüksek frekans işitme eşikleri olan 14000-16000-18000 Hz’lerdeki p değeri, sağ kulak 0,009 sol kulak 0,007 olarak elde edilmiştir. Bu değerler istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur ( $p<0,005$ ).

**Tablo 8.** Favipiravir kullanımına göre konuşma eşikleri.

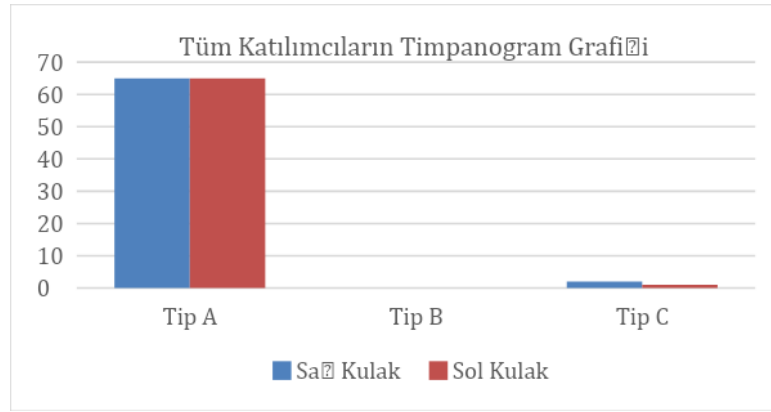
	Favipiravir Kullanan (n=33)	Favipiravir Kullanmayan (n=34)	P değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
<b>Konuşma Eşikleri (SSO dB sağ kulak)</b>	10,00 $\pm$ 4,39	9,55 $\pm$ 4,34	0,681
<b>Konuşma Eşikleri (SSO dB sol kulak)</b>	10,51 $\pm$ 5,48	9,70 $\pm$ 3,87	0,487
<b>Konuşma Eşikleri (SRT dB sağ kulak)</b>	10,90 $\pm$ 3,63	8,08 $\pm$ 5,50	<b>0,016</b>
<b>Konuşma Eşikleri (SRT dB sol kulak)</b>	11,06 $\pm$ 5,69	8,23 $\pm$ 3,86	<b>0,020</b>
<b>Konuşma Eşikleri (SDS % sağ kulak)</b>	9,90 $\pm$ 28,93	18,37 $\pm$ 38,35	0,313
<b>Konuşma Eşikleri (SDS % sol kulak)</b>	12,83 $\pm$ 32,87	9,63 $\pm$ 28,53	0,672

COVID 19 hastalığı tedavisinde kullanılan Favipiravir kullanımına göre konuşma eşikleri değerlendirme sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir. Değerlendirmeler sağ ve sol kulak ayrı olarak yapılmıştır. Saf ses ortalaması (SSO), konuşmayı ayırt etme skoru (SDS) normal aralıkta bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Konuşmayı alma eşiği (SRT) sağ kulakta  $10,90 \pm 3,63$  birim ile Favipiravir kullananlarda,  $8,08 \pm 5,50$  birim ile Favipiravir kullanmayanlarda ve p değeri 0,016 olarak bulunmuştur. Sol kulak için  $11,06 \pm 5,69$  birim Favipiravir kullananlarda,  $8,23 \pm 3,86$  birim Favipiravir kullanmayanlarda ve p değeri 0,020 olarak elde edilmiştir. Farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

### 3.3. İMMİTANSMETRİK DEĞERLENDİRMELER

Katılımcıların orta kulak basınç durumunun gösterildiği timpanogram grafiği Şekil 8 ile gösterilmiştir. Ölçümler sağ kulak sol kulak ayrı yapılmıştır. Favipiravir kullanımına göre akustik refleks eşikleri sağ kulak sol kulak değerlendirmeleri Tablo 9’da gösterildiği gibidir.



**Şekil 8.** Favipiravir kullanan ve kullanmayan katılımcıların timpanogram grafiği.

Şekil 8 ile gösterilen Favipiravir kullanan ve kullanmayan katılımcıların timpanogram değerlendirmesine, toplam 67 katılımcı (134 kulak) alınmıştır. Bu katılımcılardan 64 kişinin sağ ve sol kulağı Tip A, bir kişinin sol kulağı ve iki kişinin sağ kulağı Tip C, diğer kulak timpanogram ölçümleri Tip A olarak elde edilmiştir. Değerlendirmeye Tip B timpanogram dahil edilmemiştir.

**Tablo 9.** Favipiravir kullanımına göre akustik refleks eşik sonuçları.

	Favipiravir Kullanan (n=33)	Favipiravir Kullanmayan (n=34)	P değeri
	Ortalama ± SD (dBHL)	Ortalama ± SD (dBHL)	
<b>Akustik refleks eşikleri (sağ kulak)</b>	200,75 ± 17,72	196,76 ± 35,24	0,562
<b>Akustik refleks eşikleri (sol kulak)</b>	201,81 ± 36,46	200,00 ± 35,99	0,838

Tablo 6’da gösterilen Favipiravir kullanımına göre akustik refleks eşik sonuçları karşılaştırılmasında, sağ kulakta Favipiravir kullananlarda  $200,75 \pm 17,72$  birim, Favipiravir kullanmayanlarda  $196,76 \pm 35,24$  birim ve p değeri 0,562, sol kulakta Favipiravir kullananlarda  $201,81 \pm 36,46$  birim, Favipiravir kullanmayanlarda  $200,00 \pm$

35,99 birim ve p değeri 0,838 olarak bulunmuştur. Elde edilen p değerleri istatistiksel olarak anlam ifade etmemiştir ( $p>0,05$ ).

### 3.4. OTOAKUSTİK EMİSYON DEĞERLENDİRMELERİ

Çalışmamıza ait otoakustik emisyon testi, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (Transient Evoked Otoakustik Emisyon, TEOAE) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (Distortion Product Otoacoustic Emission, DPOAE) olmak üzere iki şekilde değerlendirilmiştir.

**Tablo 10.** Favipiravir kullanan ve kullanmayan grupların TEOAE sonuçları.

Frekanslar Hz	Favipiravir Kullanan (n=33)	Favipiravir Kullanmayan (n=34)	P değeri	Favipiravir Kullanan (n=33)	Favipiravir Kullanmayan (n=34)	P değeri
	Sağ Kulak	Sağ Kulak		Sol Kulak	Sol Kulak	
	Ortalama $\pm$ SD (dB)	Ortalama $\pm$ SD (dB)		Ortalama $\pm$ SD (dB)	Ortalama $\pm$ SD (dB)	
<b>1000</b>	13,06 $\pm$ 6,85	14,41 $\pm$ 6,26	0,404	12,28 $\pm$ 7,42	12,37 $\pm$ 7,38	0,957
<b>1500</b>	16,10 $\pm$ 5,77	16,07 $\pm$ 6,68	0,982	15,86 $\pm$ 7,04	14,91 $\pm$ 4,74	0,519
<b>2000</b>	12,89 $\pm$ 5,94	13,78 $\pm$ 5,18	0,512	13,07 $\pm$ 5,14	12,74 $\pm$ 4,49	0,781
<b>3000</b>	10,28 $\pm$ 6,45	12,13 $\pm$ 4,89	0,189	9,52 $\pm$ 5,64	10,57 $\pm$ 4,97	0,420
<b>4000</b>	5,97 $\pm$ 5,50	7,66 $\pm$ 4,82	0,186	6,03 $\pm$ 13,50	6,88 $\pm$ 6,50	0,743

Favipiravir kullanımına göre Tablo 10’da gösterilen TEOAE testi 1-1,5-2-3-4 kHz’lerde sağ ve sol kulak olarak ölçülmüştür. Veriler karşılaştırmalı analiz edilmiştir.

Bu analizlerin sonucunda COVID 19 hastalığında Favipiravir kullanımının frekanslara göre Sol kulak p değerleri; 1000 Hz’de 0,957, 1500 Hz’de 0,519, 2000 Hz’de 0,781, 3000 Hz’de 0,420, 4000 Hz’de 0,743 olarak bulunmuştur.

Sağ kulak p değerleri ise; 1000 Hz’de 0,404, 1500 Hz’de 0,982, 2000 Hz’de 0,512, 3000 Hz’de 0,189, 4000 Hz’de 0,186 olarak elde edilmiştir. Bulunan p değerlerinin TEOAE test sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11.** Favipiravir kullanan ve kullanmayan grupların DPOAE sonuçları.

Frekanslar Hz	Favipiravir Kullanan (n=33) Sağ Kulak	Favipiravir Kullanmayan (n=34) Sağ Kulak	P değeri	Favipiravir Kullanan (n=33) Sol Kulak	Favipiravir Kullanmayan (n=34) Sol Kulak	P değeri
	Ortalama ± SD (dB)	Ortalama ± SD (dB)		Ortalama ± SD (dB)	Ortalama ±SD (dB)	
<b>500</b>	1.56 ± 5.95	3.17 ± 5.36	0,250	0.86 ± 5.98	3.63 ± 5.29	<b>0.049</b>
<b>1000</b>	10.24 ± 7.71	11.11 ± 7.20	0,635	10.29 ± 5.96	11.11 ± 6.76	0,602
<b>1500</b>	15.92 ± 10.32	16.74 ± 6.53	0,698	16.28 ± 6.87	16.50 ± 7.05	0,898
<b>2000</b>	17.99 ± 8.34	17.13 ± 7.87	0,666	18.06 ± 7.24	15.78 ± 8.76	0,251
<b>3000</b>	17.48 ± 9.44	19.19 ± 7.14	0,405	17.75 ± 9.39	17.49 ± 8.26	0,905
<b>4000</b>	19.36 ± 10.13	22.20 ± 7.99	0,206	19.05 ± 11.38	19.35 ± 9.34	0,907
<b>5000</b>	20.64 ± 11.92	21.14 ± 10.72	0,858	19.75 ± 13.37	19.81 ± 11.72	0,983
<b>6000</b>	18.03 ± 11.25	19.01 ± 10.08	0,983	18.12 ± 10.93	19.03 ± 11.33	0,737
<b>7000</b>	11.47 ± 9.75	11.73 ± 9.19	0,911	10.96 ± 11.26	12.93 ± 10.19	0,456
<b>8000</b>	9.52 ± 9.96	9.62 ± 12.12	0,972	8.98 ± 10.52	9.65 ± 9.26	0,782
<b>9000</b>	6.94 ± 6.29	6.31 ± 7.08	0,702	6.52 ± 8.17	7.90 ± 7.58	0,478
<b>10000</b>	4.11 ± 8.71	6.62 ± 7.50	0,211	4.57 ± 9.68	7.05 ± 7.52	0,245

Tablo 11’de gösterilen DPOAE testi, 0,5-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 kHz’lerde sağ kulak ve sol kulak olarak ölçülerek karşılaştırmaları yapılmıştır. Elde edilen verilere göre, Favipiravir kullan ve kullanmayan katılımcıların sol kulak 500 Hz’de p değeri anlamlı olarak ( $p=0,049<0,05$ ) farklı olduğu görülmüştür.

Sol kulak için diğer frekanslarda p değerleri; 1000 Hz’de 0,602, 1500 Hz’de 0,898, 2000 Hz’de 0,251, 3000 Hz’de 0,905, 4000 Hz’de 0,907, 5000 Hz’de 0,983, 6000 Hz’de 0,737, 7000 Hz’de 0,456, 8000 Hz’de 0,782, 9000 Hz’de 0,478, 10000 Hz’de 0,245 olarak elde edilmiştir.

Sağ kulak için tüm frekanslardaki p değerleri ise; 500 Hz’de 0,250, 1000 Hz’de 0,635, 1500 Hz’de 0,698, 2000 Hz’de 0,666, 3000 Hz’de 0,405, 4000 Hz’de 0,206, 5000 Hz’de 0,858, 6000 Hz’de 0,983, 7000 Hz’de 0,911, 8000 Hz’de 0,972, 9000 Hz’de 0,702, 10000 Hz’de 0,211 olarak elde edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

COVID 19 hastalığı, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu insan yaşamını tehdit eden ciddi bir hastalıktır. Bu virüs damarlarda bulunan ACE -2 reseptörlerine bağlanarak vücuda alınır. ACE-2 reseptör hücreleri temporal lobda, beyin sapında bolca mevcuttur. İşitme sisteminin de bulunduğu bu kısım SARS-CoV-2 virüsünden etkilenebilmektedir (Sağlam ve Gümüş 2021).

Yapılan çalışmalar işitme sistemine olumsuz etki olan ototoksik incelemelerin, COVID 19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlardan klorokin ve hidrosiklorokin üzerine yoğunlaşmış olduğunu göstermektedir. Diğer antiviral ilaçlar özellikle de Favipiravir ile ilgili çalışmalar da hızla artmaktadır (Kirbaş 2021).

Antiviral ilaçların ototoksik etkileri kokleadaki bazal kısımdan başlayarak ilerler. Bu olumsuz etkiyi rutinde uygulanan konuşma frekanslarını içeren konvansiyonel odyometri (250-6000 Hz) ile anlamak güçtür. Etkilenen kısım bazaldan apikale (yüksek frekanstan alçak frekansa) doğru gerçekleşir. Yüksek frekanslar klinikte rutin olarak test edilmemektedir. Ototoksik etkilenmeyi yüksek frekans odyometri (9–20 kHz) ve otoakustik emisyon ölçümleri ile erken dönemde yakalanmaktadır (Fausti vd. 1994).

Çin'de yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, COVID 19 enfeksiyonuna yakalanma riski kadınlarda daha yüksek olurken, hastalığın ilerleyişi ve mortalitesi ileri yaş erkeklerde daha çok olduğu vurgulanmıştır (Qian vd. 2020). Yapılan başka bir çalışmada COVID 19 tanısı almış hastanede yatarak tedavi gören ve tedavide Favipiravir kullanılmış hastalarda yatış süresinin uzun olması, tedaviye cevap alamama, daha etkin bir tedavi yöntemine geçilmesi ve yoğun bakım gereksinimi, kadın hastalara göre ileri yaş erkek hastalarda daha yoğun görülmüştür (Özdemir vd. 2022). Çalışmamıza iyileşmiş COVID 19 hastalarından 33 Favipiravir kullanan ve 34 kullanmayan toplam 67 katılımcı alınmıştır. Bu katılımcıların analizleri incelendiğinde, Favipiravir kullanımının cinsiyet dağılımı için anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Haziran 2020’de yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören, Favipiravir etkinliği ve güvenilirliği için, kullanan ve kullanmayan iki grubu araştıran çalışmada, düşük yaşta olanların hayatta kalma oranı ileri yaş grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Favipiravir etkinliği genç hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Abdulrahman vd. 2022). Bizim çalışmamızda ayaktan tedavi edilen asemptomatik hastalar ile çalışılmıştır. Favipiravirin tedavi edici özelliğine değil işitme sistemine olan etkisine odaklanılmıştır. Bu anlamda farklı bir çalışmadır. Çalışmamıza katılan bireylerin yaşları karşılaştırıldığında Favipiravir kullanan 33 katılımcının  $36,45 \pm 11,28$  birim ortalama, kullanmayan 34 katılımcıların  $30,26 \pm 10,05$  birim ortalama oluşu ve gruplar arasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir ( $p=0,021<0,05$ ) (Tablo 3). Katılımcılarımızın açısından değerlendirildiğinde, Favipiravir kullanımı yaş ortalaması yükseldikçe artmaktadır. İlerleyen yaş ile beraber gelişen ek hastalık olasılıkları endişeleri de beraberinde getirerek, COVID 19 tedavisinin daha hızlı ve etkili olmasını gerektirmektedir.

Tekrarlayan COVID 19 vakalarıyla ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 54 yaşında ek hastalıkları bulunan bayan hastanın ilk COVID pozitif olup iyileştikten yaklaşık olarak 4.5 ay sonra tekrar enfekte olduğunu, bu enfekte durumu esnasında Favipiravir kullanıldığı ve iyileşmeye başladığı bildirilmiştir (Türköz vd. 2020). Yapılan başka bir çalışmada da, tekrarlayan COVID 19 enfeksiyonu tedavisinde Remdesivir ve Favipiravir kullanılmış ve antiviral tedavi alanların pozitif süresinin daha kısa olduğu kanıtlanmıştır. İyileşen COVID 19 hastalarında uzamış pozitiflik olabileceği, immün sistem cevabın geç alınabileceği, yenilenen ve hızla yayılan varyantların etkisi de unutulmamalıdır (Negru vd. 2022). Çalışmamıza alınan katılımcıların demografik bilgileri incelendiğinde, Favipiravir kullanan kişilerin Favipiravir kullanmayan kişilere göre ikinci kez COVID 19 hastalığına yakalandıklarını göstermiştir. COVID 19 hastalığında Favipiravir kullanım durumunu toplam katılımcıya göre değerlendirilen Tablo 4’de, iki kez COVID 19 tanısı alan katılımcılar oranı antiviral alan grupta 18,2 % ( $n=6$ ) birinci tanıda Favipiravir kullanmayı tercih ederken, ikinci kez Favipiravir kullanmadıklarını

bildirmişlerdir ( $p < 0.05$ ). Favipiravir iyileşmede etkili olabilir fakat tekrar enfekte olmaya engel değildir.

Ailede işitme kaybı öyküsü ile Favipiravir kullanımı arasında literatürde çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmalar daha çok COVID 19 enfeksiyonu olan gebeler ile ilgilidir. Çevresel ya da genetik etkenlerin işitme kaybına neden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar COVID 19 hastalığının hamilelikte bebeğe geçme riskine dikkat çekmektedir. Bu virüsün ya da tedavide kullanılacak ilaçların fetüsün korti organına etki edebileceği, buna bağlı olarak konjenital veya sonradan işitme kaybına neden olabileceği unutulmamalıdır (Oskovi-Kaplan vd. 2022)(Mutlu, Uygun, ve Erden 2020). Çalışmamızda Tablo 4’de, ailede işitme kaybı hikayesi olanların %11,8’i ( $n=4$ ) Favipiravir kullanmazken, %36,4’ü ( $n=12$ ) Favipiravir kullanmış oldukları görülmektedir. Elde edilen veriler bu tabloya ait p değerini istatistiksel olarak anlamlı hale getirmiştir ( $p < 0,05$ ). SARS-CoV-2 virüsü viral bir enfeksiyon ve işitme sistemine zarar verebilir, var olan işitme problemini de arttırabilir. Bu nedenle tedavide Favipiravir kullanılarak bu riskin azaltılmak istendiği düşünülmektedir. Aynı tabloda (Tablo 4) gösterilen diğer demografik bilgiler olan alkol, sigara, ek hastalık ve ek hastalığa bağlı ilaç kullanımı gibi parametrelerde anlamlı fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 virüsünün odyolojik semptomları olan kulak ağrısı, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk hissi, işitme kaybı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı ve baş dönmesi dengesizlik şikayetlerden sıkça bahsedilmektedir. En çok karşımıza çıkan ise baş dönmesi, çınlama ve işitme kaybı olmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak ilk vaka Katar'da bildirilen 35 yaşında kadın hastadır. Tek taraflı çınlama ve işitme kaybı hikayesi yapılan odyolojik incelemeler ile de doğrulanmıştır (Chirakkal vd. 2021). Yapılan diğer bir çalışma ise sistematik bir incelemedir. COVID 19 hastalığının odyo-vestibüler sistemi incelenmiştir. En sık %17,8 oran ile baş dönmesi, %8,1 lik oranda da kulak çınlaması şikayetleri ilk sırayı oluşturmuştur (Jafari vd. 2022). Çalışmaya aldığımız katılımcıların devam eden şikayetleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Devam eden şikayetlerden boğaz ağrısı %73,5 en yüksek oran ve 25 kişi ile Favipiravir kullananmayanlarda görülürken, burun tıkanıklığı %60.6 en yüksek oran ve 20 kişi ile Favipiravir kullanan katılımcılar arasında görülmüştür. Yine aynı tabloda kulak ağrısı

ve işitme kaybı hissi %12,1 (n=7) ile Favipiravir kullanan katılımcılarda, Favipiravir kullanmayan katılımcılarda ise %20,6 (n=7) ile en düşük seviyede görülen şikayetlerdir. Devam eden şikayetlerin tamamını değerlendirdiğimizdeki p değeri istatistiksel bir anlam ifade etmemiştir (p>0,05).

Literatürde yapılan çalışmalarda, COVID 19 hastalığı tedavisinde kullanılan Favipiravir ya da diğer antiviralleri kullanırken, ilaç-ilaç etkileşimlerine dikkat çekilmiştir. Bir ilacın vücutta dağılması ilacın kimyasal özelliğine bağlı olduğu kadar kullanıcının fiziksel yeterliliği de önemlidir. Dikkatli ayarlanmayan ilaç dozları hastada ciddi hatta geri dönüşümü olmayan yan etkilere yol açabilmektedir (Takahashi vd. 2020). Yapılan başka bir çalışmada da, virüsleri tedavi edebilmek için yoğun ilaç kullanımı gerektirmektedir fakat etkin bir tedavi istenirken ilaç etkileşimleri performansı olumsuz etkileyebilmektedir denilmiştir (Ekici ve Yarsan 2020). COVID 19 hastalığında kullanılan ilaçların işitme ve denge sistemine olumsuz etkileri açısından yapılan çalışmalarda, kulakta bulunan vasküler yapıların ilaç etkileşimlerinden dejenerasyona uğrayarak, işitme ile ilgili sorunlar ortaya çıkarabileceğinden bahsedilmiştir (Ciorba vd. 2020). Çalışmamızda Tablo 6'da gösterilen, COVID 19 hastalığında düzenlenen tedaviye ek olarak alınan ilaçlardan analjezik, antibiyotik, antikoagülan, antiviral ve vitaminler değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre, Favipiravir kullananların %51,5 oran 17 kişi, Favipiravir kullanmayanların ise %38,2 oran 13 kişi ile en fazla analjezik kullandıkları görülmektedir. Diğer parametrelerin kullanımındaki yüzdeler ve kişi sayıları; Favipiravir kullananlar %15,2 (n=5) antikoagülan, %12,1 (n=4) ile vitaminler, %0,0 (n=0) ile eşit oranda antibiyotik ve antiviral ilaçlardır. Favipiravir kullanmayanlarda %11,4 (n=8) ile antibiyotik, %8,8 (n=3) ile antikoagülan, %2,9 (n=1) ile eşit oranda antiviral ve vitaminler oluşturmaktadır. Ototoxik araştırmasında Favipiravir ek ilaçlar ile kombine kullanıldığı ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin olumsuz reaksiyonları olabileceği unutulmamalıdır.

COVID 19 hastalığı ve işitme sistemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Mustafa ve arkadaşlarının COVID 19 tanısı almış ve iyileşmiş 20 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, saf ton işitme eşiklerinde 4000 Hz ve sonrasında, anlamlı fark bildirmişlerdir (Mustafa 2020). Portekiz'de 2020 yılında yapılan başka bir çalışmada

COVID 19 tanısı ile hastanede yatan ve COVID 19 tanısı almayan iki grup arasında saf ses odyometri sonuçları incelenmiştir. COVID Pozitif olan grubun hava yolu işitme eşiklerinin yüksek frekanslara doğru düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir (de Sousa vd. 2021). Sağlam ve Gümüşün 2021’de COVID 19 üzerine yaptıkları çalışmada yüksek frekans havayolu işitme ölçümlerinde anlamlı farkın olduğunu bildirirken, COVID 19 etkisi mi yoksa ototoksik etki mi olduğuna dikkat çekmişlerdir. (Sağlam ve Gümüş 2021). Çalışmamızda ise, katılımcılara uygulanan saf ses odyometri testi Tablo 7’de gösterilmiştir. Yapılan değerlendirmede hava yolu işitme eşiklerinde, Favipiravir kullanan ve kullanmayanlar için, alçak frekans (250-1000 Hz) ve yüksek frekans (2000-4000 Hz) ölçümlerinde anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Ekstra yüksek frekans (12000-14000 Hz) eşiklerinde her iki grup için, sağ kulak p değeri 0,009, sol kulak p değeri 0,007 olarak bulunmuştur. Fark anlamlı ( $p<0,05$ ) kabul edilerek önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Tespit edilen bu farkın, erken tespit edilebilen ototoksiste olabileceği fakat bu ototoksik etkiye SARS-CoV-2 virüsü mü ya da tedavide kullanılan ilaçların ototoksik etkisi mi olabileceği araştırılmalıdır.

COVID 19 ve işitme sistemine etkisini araştıran bir meta-analiz çalışmasında SARS-CoV-2 virüsünün direkt olarak iç kulakta bulunan corti organına etki edebileceği bildirilmiştir. Bu etki ile tek taraflı orta şiddetli ani işitme kaybı rapor edilmiştir (Elibol 2021). Yapılan başka bir çalışmada SARS-CoV-2 virüsünün beyin sapı reseptörlerini tuttuğu ve nöro-sensöriyel işitme kaybına yol açtığı bildirilmiştir (Sriwijitalai ve Wiwanitkit 2020). Kemik yolu işitme düzeyi tüm işitme sisteminde kokleadan sonra beyindeki işleme kısmına kadar olan bölümü kapsamaktadır. Çalışmamızda Tablo 7’de gösterilen odyometrik test ölçümlerinde kemik yolu işitme eşikleri için, Favipiravir kullanan ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ( $P>0,05$ ).

Odyometrik testlerde incelenen diğer bir alan konuşma testleridir. Konuşma testleri ile hem işitme kaybı konfigürasyonu hem de yapılan odyogramın güvenilirliği tespit edilebilmektedir. Odyogram güvenilirliğinden kasıt konuşmayı alma eşiği (SRT) ile saf ses ortalaması (SSO) arasındaki farkın  $\pm 10$  dB den fazla olmamasıdır (Çelik ve MB 2002). Dış kulak ile primer işitme korteksi arasındaki işitsel sistemin sorumlu olduğu kısımlar mevcuttur. Bu kısımlar arasında sesler tanımlanır ve lokalizasyonu

sağlanır. Özellikle de sesleri tanımaya ve ayırt etmeyi sağlayan bu yapılar bozulduğunda konuşmayı alma ve ayırt etme problemleri ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalar konuşmayı alma eşiğini etkileyen faktörlerin devamında konuşmayı ayırt etme skorlarında (SDS) da bozulmalar olması gerektiği yönündedir (Mazelová, Popelar, ve Syka 2003). Çalışmamızda Tablo 8’de gösterilen konuşma testlerinde Favipiravir kullanan ve kullanmayanlar için, saf ses ortalaması (SSO) sağ kulak p değeri 0,681, sol kulak p değeri 0,487 ve konuşmayı ayırt etme skoru (SDS) sağ kulak p değeri 0,313, sol kulak p değeri 0,672 olarak bulunmuştur. Bulunan p değerleri anlamlı fark oluşturmaz ( $p>0,05$ ) iken, konuşmayı alma eşiği (SRT) sağ kulak p değeri 0,016, sol kulak p değeri 0,020 olarak elde edilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalıştığımız testlerdeki bu farkın ortaya çıkmasına saf ses ortalaması arasındaki güven aralığının sayısal değerinden kaynaklı farktan olabileceği düşünülmüştür. SARS-CoV-2 virüsü veya tedavisinde kullanılan ilaçların olumsuz etkisi olabileceği de araştırılması gereken diğer bir faktördür.

Daikhes ve arkadaşları tarafından yapılan COVID 19 hastalığı ile ilgili çalışmada bireylerin timpanogram bulgularını A tipi grafik ve akustik refleks eşiklerini normal olarak elde etmişlerdir (Daikhes vd. 2020). İyileşmiş COVID 19 vakalarının analizini yapan diğer bir çalışmada ise immitansmetrik incelemede tip A grafik elde edilirken, akustik refleks eşiklerinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (Sağlam ve Gümüş 2021).Yaptığımız çalışmada akustik immitansmetri değerlendirmesinde, Şekil 8’de gösterilen timpanogram bulguları; 64 kişinin sağ ve sol kulağı Tip A, bir kişinin sol kulağı ve iki kişinin sağ kulağı Tip C, diğer kulak timpanogram ölçümleri Tip A olarak elde edilmiştir. Tablo 9’da gösterilen akustik refleks eşikleri için, sağ kulak p değeri 0,562, sol kulak p değeri 0,838 olarak elde edilmiştir. Favipiravir kullanan ve kullanmayan katılımcıların immitansmetrik ölçümlerden timpanometri ve akustik refleks eşiklerinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Otizmlı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, otoakustik emisyonların kokleadaki dış tüylü hücrelerin ürettiği sesler olduğu bildirilmiştir. Otoakustik emisyonlar ile koklear dejenerasyonun olup olmadığını görebiliriz fakat işitmeyi gösteren bir test olmadığı unutulmamalıdır (Taş vd. 2017).

Ototoksisite etkilerini araştıran bir çalışmada asemptomatik COVID 19 vakası ve normal olan kontrol grupları araştırılmış otoakustik emisyon (TEOAE-DPOAE) ile beyin sapı cevapları (ABR) incelenmiştir. Test sonuçlarında herhangi bir olumsuz durum bulunamamıştır. Buradaki sonuçlarda örneklem eksikliğine dikkat çekilmiş ve daha büyük örneklemeler ile tekrarlanması önerilmiştir (Dror vd. 2021).

Daikhes ve arkadaşları 2020 yılında yaptığı çalışmada, 78 COVID pozitif ve 30 normal hasta üzerinde koklea dış tüylü hücre fonksiyonlarını gösteren geçici uyarılmış otoakustik emisyon testleri sonuçlarının istatistiksel olarak farklı olduğunu belirtmişlerdir (Daikhes vd. 2020). Literatüre baktığımızda Dror ve arkadaşlarının 2021’de COVID 19 hastalığı için yaptıkları çalışmada, distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) test sonuçlarında olumsuz bir sonuç bulamazken örneklem eksiklerine dikkat çekmişlerdir (Dror vd. 2021). Sağlam ve Gümüş’ün 2021’de yaptıkları COVID 19 araştırmasında ise DPOAE test sonuçlarında anlamlı farklılıklar elde ettiklerini belirtmişlerdir (Sağlam ve Gümüş 2021). Yaptığımız alışmada COVID 19 tamsı yanında antiviral ilaç olan Favipiravir kullanımı da değerlendirilmiştir. Çalışmamızda otoakustik emisyon testlerinden geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) test sonuçları Tablo 10’da gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre 1-1,5-2-3-4 kHz’lerde koklear dejenerasyon açısından anlamlı sonuç bulunamamıştır. Tablo 11’de gösterilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) test sonuçlarında ise sadece sol kulakta 500 Hz’de  $p=0,049$  ile istatistiksel anlamda sınırda kalan sonuç bulunmuştur. Litetatrde ototoksik etkinin koklea bazal kısmından başladığı böylece ilk etkilenen tiz frekansların olduğu ve genellikle simetrik seyrettiği bildirilmektedir (Guyen ve Binay 2022). Bu bilgi ile DPOAE sonuçlarında sol kulak 500 Hz’deki bulduğumuz farkın bize, pes tonlarda kaldığı için odyolojik anlamda farklı olmadığını düşündürmektedir. Daha çok artefakt (prob, ortam gürültüsü) olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Diğer tüm frekanslar iki grup için de sağ ve sol kulak için normal değerler olarak kabul edilmiştir ( $p>0,05$ ).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışma ile COVID 19 hastalığında kullanılan ilaçlardan biri olan Favipiravirin, işitme sistemi üzerine etkisi araştırılmıştır. Yaptığımız incelemeler sonucunda Favipiravir kullanan ve kullanmayan gruplar arasında demografik bilgilerden yaş, ikinci kez COVID hastalığı geçirmiş olmak, ailede işitme kaybı öyküsünün etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkili faktörlerin ayrı ayrı ve daha büyük örneklemeler ile incelenmesinin literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalıştığımız testler de ise, saf ton ekstra yüksek frekans işitme eşikleri (14-16kHz) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Elde edilen bu fark, ototoksik etkinin tiz tonlarda başlamış olabileceğini göstermiştir.

Konuşma testlerinden konuşmayı alma eşiği (SRT) bilateral istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Saf ses ortalaması (SSO) ile konuşmayı alma eşiğinin (SRT) arasındaki uyum  $\pm 10$  dB olması gerekmektedir. Bu uyum sırasındaki sayısal farklılık sonuçlara yansımıştır. Ayrıca, fonksiyonel işitme kayıplarında ve odyometrik kalibrasyon hatalarında da aynı sonuçların alınabileceği unutulmamalıdır. Bulduğumuz bu sonuç ototoksisite açısından önemli olmadığını düşündürmektedir.

Çalıştığımız testlerden bir diğeri distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) eşiklerinin ise, sadece sol kulakta 500 Hz de istatistiksel olarak farklı olduğunu gösterdik. Bu farkın pes tonlarda ve istatistiksel olarak sınırda kalması, ototoksik etkilenmenin tiz tonlar ile başlama bilgisi doğrultusunda anlamlı olmadığını düşündürmüştür.

Ototoksisite için, virüsünün etkisi, tedavide verilen ilaçların etkisi, hızla geliştirilen aşıların etkisi, hastada var olan ek hastalıkların ve bu hastalıklar için verilen ilaç kombinasyonlarının etkileri, ileri yaş riski, daha önceye ait işitme kaybı hikayesi ve genetik yatkınlık ayrı ayrı incelenmesi gereken bir durumdur.

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu viral enfeksiyonların iç kulağa verdiği hasara bağlı olarak, sadece sensörinöral tip kayıplar değil, orta kulağa etkisinden dolayı iletim tipi, mikst tip işitme kayıpları da beklenebilir. SARS-CoV-2 virüsü ayrıca santral sinir sistemi tutulumu yapabileceği de unutulmamalıdır ve takipler işitsel beyin sapı cevapları (ABR) testleri ile de takip edilmelidir.

Ototoksisite takibi, planlanan tedavi başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi bittikten sonra belirli periyotlarda odyolojik monitörizasyon şeklinde olmalıdır. Ancak COVID 19 hastalığı önceden öngörülemeyen bir durum olduğu için odyolojik takibin ilk test kısmı yapılamamakta ve devamlılık için önemli bir veri kaçmaktadır. Tanı alındıktan sonraki izolasyon uygulaması da odyolojik değerlendirmeyi kısıtlamaktadır. Son zamanlarda uzaktan tele-odyoloji gündeme gelse de henüz yaygın bir teknoloji değildir fakat gelecek için umut vaad etmektedir.

COVID 19 hastalığı günümüzde yeni ve her yönüyle araştırılması gereken bir durumdur. Daha fazla ayrıntı ve örneklerle ilgili çalışmaların devam edeceği ve literatüre önemli katkılar sunacağı düşünölmektedir.

## KAYNAKÇA

- Abdulrahman, Basheer, Ahmed Mady, Mohammad Al Odat, Ashraf Al Tayar, Muhammad Asim Rana, Abdulrahman Alharthy, Alyaa Alhazmi, Ahmed S. Abdelmoaty, Muhammad Mansoor Hafeez, Ahmed Kuhail, Alfateh M. Noor, Mohammed Haddad, Anas Mady, Noor Ali, Huda Mhawish, ve Waleed Aletreby. 2022. "Favipiravir Efficacy And Safety For The Treatment Of Severe Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study". *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC* 34(3):397-402. doi: 10.55519/JAMC-03-10305.
- Alanagreh, Lo'ai, Foad Alzoughool, ve Manar Atoum. 2020. "The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms". *Pathogens* 9(5):331.
- Alvord, L. S., ve B. L. Farmer. 1997. "Anatomy and Orientation of the Human External Ear". *Journal of the American Academy of Audiology* 8(6):383-90.
- Günlük Yazısı. 2019. "Kısaca İşitme Fizyolojisi | METokondri". Geliş tarihi 21 Ocak 2023 (<https://metokondri.com/isitme-fizyolojisi/>).
- Association, American Speech-Language-Hearing. 2011. "Audiology information series: Type, degree, and configuration of hearing loss". *ASHA* 7976(16):1-2.
- Atalay, Sabri, ve Gürsel Ersan. 2020. "COVID-19 Tedavisi". *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 30(0):126-34. doi: 10.5222/terh.2020.48030.
- Aydoğan, Okan, Ezgi Gözün Şaylan, Özlem Güven, Akif Ayaz, ve Türkan Yiğitbaşı. 2022. "COVID-19 Pozitif Hastalarda SARS-CoV-2 Varyantlarının Prevalansı".
- Ayerbe, I., M. Négrevergne, R. Ucelay, ve J. M. Sanchez Fernandez. 1999. "[Middle ear physiology]". *Revue De Laryngologie - Otologie - Rhinologie* 120(5):291-99.
- Barış, İsmail, ve Hasan H. Taylan. 2020. "Küresel salgın sürecinde Türkiye'de aile içi sorunlar". *Nosyon: Uluslararası Toplum ve Kültür Çalışmaları Dergisi* (5):13-32.
- Boron, Aleksandra, Jacek Skladzien, ve Maciek Wiatr. 2020. "Pre- and Post-Operative Speech Audiometry Evaluation in Patients with Chronic Otitis Media". *The Journal of International Advanced Otology* 16(2):241-47. doi: 10.5152/iao.2020.8150.
- Brumbach, Samantha, Shawn S. Goodman, ve Rachael R. Baiduc. 2019. "Behavioral Hearing Thresholds and Distortion Product Otoacoustic Emissions in Cannabis Smokers". *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 62(9):3500-3515. doi: 10.1044/2019\_JSLHR-H-18-0361.
- Bulut, Erdoğan, Cem Uzun, Levent Öztürk, Pınar Turan, Mehmet Kanter, ve Serap Arbak. 2017. "A New Hypothesis on the Frequency Discrimination of the

- Cochlea". *The Journal of International Advanced Otolaryngology* 13(2):204-10. doi: 10.5152/iao.2017.2027.
- Callahan, Sarah, Maxwell Newby, Aniket A. Saoji, Jad Ramadan, ve Michele M. Carr. 2021. "Assessment of Pediatric Middle Ear Effusions With Wideband Tympanometry". *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 165(3):465-69. doi: 10.1177/0194599820978262.
- Cheng, Yen-Fu, Yuan-Chia Chu, Tzong-Yang Tu, An-Suey Shiao, Shang-Liang Wu, ve Wen-Huei Liao. 2018. "Modified Siegel's Criteria for Sudden Sensorineural Hearing Loss: Reporting Recovery Outcomes with Matched Pretreatment Hearing Grades". *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA* 81(11):1008-12. doi: 10.1016/j.jcma.2018.03.012.
- Chirakkal, Pramod, Amira Nasser Al Hail, Nasfareen Zada, ve Deepak S. Vijayakumar. 2021. "COVID-19 and Tinnitus". *Ear, Nose, & Throat Journal* 100(2\_suppl):160S-162S. doi: 10.1177/0145561320974849.
- Cianfrone, G., D. Pentangelo, F. Cianfrone, F. Mazzei, R. Turchetta, M. P. Orlando, ve G. Altissimi. 2011. "Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide". *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15(6):601-36.
- Ciorba, Andrea, Virginia Corazzi, Piotr Henryk Skarżyński, Magdalena B. Skarżyńska, Chiara Bianchini, Stefano Pelucchi, ve Stavros Hatzopoulos. 2020. "Don't forget ototoxicity during the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic!" *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 34:2058738420941754.
- Çelik, O., ve Şerbetçioğlu MB. 2002. "Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme". *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık İstanbul* 1:29.
- Çobanoğlu, Nesrin. 2020. "Bireysel, profesyonel, toplumsal, bilimsel ve siyasi etiği yeniden sorgulatan Covid-19 pandemisi". *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* 25(Special Issue on COVID 19):36-42.
- Çulhaoğlu, Belde, Fulya Özer, Berna Deniz Aydın, Gizem Babaoğlu Demiröz, Tuğçe Gül Çağlar, Ömer Küçüköner, ve Seyra Erbek. 2021. "Ototoksisitede güncel yaklaşım".
- Daikhes, N. A., O. V. Karneeva, A. S. Machalov, A. O. Kuznetsov, Ya M. Sapozhnikov, A. V. Balakina, L. N. Khulugurova, ve V. L. Karpov. 2020. "[Audiological profile of patients with SARS-Co-V-2 PCR-positive cases]". *Vestnik Otorinolaringologii* 85(5):6-11. doi: 10.17116/otorino2020850516.
- de Sousa, Francisco Alves, Rodrigo Pinto Costa, Sandra Xará, Ana Nóbrega Pinto, ve Cecília Almeida e Sousa. 2021. "SARS-CoV-2 and hearing: an audiometric analysis of COVID-19 hospitalized patients". *Journal of otology* 16(3):158-64.

- Demir, Melek. 2022. "COVID-19 Salgın Seyrinde SARS-CoV-2 Varyantları". *Pandeminin İkinci Yılı Değerlendirme Raporu* 12.
- Demiray, Emine Kübra Dindar, Mehmet Durgun, ve Serpil Mızrakçı. 2021. "SARS COV2 tedavisinde favipiravir yan etkilerinin araştırılması". *Troia Medical Journal* 3(1):15-18.
- Dror, Amiel A., Najla Kassis-Karayanni, Adi Oved, Amani Daoud, Netanel Eisenbach, Matti Mizrachi, Doaa Rayan, Shawky Francis, Eli Layous, Yoni Evgeni Gutkovich, Shahar Taiber, Samer Srouji, Shai Chordekar, Sonia Goldenstein, Yael Ziv, Ohad Ronen, Maayan Gruber, Karen B. Avraham, ve Eyal Sela. 2021. "Auditory Performance in Recovered SARS-COV-2 Patients". *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 42(5):666-70. doi: 10.1097/MAO.0000000000003037.
- Eggermont, Jos J. 2003. "Central Tinnitus". *Auris Nasus Larynx* 30:7-12. doi: 10.1016/S0385-8146(02)00122-0.
- Ekici, Hüsamet, ve Ender Yarsan. 2020. "COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar ve Farmakolojik Değerlendirme". *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi* 3(COVID-19):120-29.
- Elibol, Elif. 2021. "Otolaryngological Symptoms in COVID-19". *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 278(4):1233-36. doi: 10.1007/s00405-020-06319-7.
- Erdem, Saadet, Zeliha Fazliogullari, Ahmet Ural, Ahmet Kagan Karabulut ve Nadire Unver Dogan. 2022. "External Ear Anatomy and Variations in Neonates". *Congenital Anomalies* 62(5):208-16. doi: 10.1111/cga.12483.
- Erdoğan, Ayşe. 2016. "Denizli'de tekstil fabrikasında gürültüye bağlı işitme kayıpları sıklığı ve etkileyen etmenler".
- Eren, Erdi, A. T. A. Alper ve Ali Arıcan. 2012. "Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve nefrotoksisite". *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 26(3):229-35.
- Ertürk, Bahadır, Zamir Kemal Ertürk ve Çiğdem Ertürk. 2021. "Are Vaccines Effective in Preventing Variant COVID 19 Disease? A Case of Vaccinated Variant COVID 19". *Ankara Medical Journal* 21(3):510-14. doi: 10.5505/amj.2021.79926.
- Fausti, Stephen A., Vernon D. Larson, Douglas Noffsinger, Richard H. Wilson, David S. Phillips, ve Cynthia G. Fowler. 1994. "High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity". *Ear and hearing* 15(3):232-39.

- Fırat, Müge, Banuçiçek Yücesan, ve Özcan Özkan. 2021. “Türkiye’de Tespit Edilen SARS-CoV-2 Endişe Verici Varyantları–Çankırı İli Özelinde Pandemiye Genel Bakış”. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi* 4(2):138-44.
- Fieux, M., F. Podeur, ve S. Tringali. 2021. “Mixed Hearing Loss with Normal Eardrum”. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 138(4):299-300. doi: 10.1016/j.anorl.2020.10.003.
- G, Ni, Elliott Sj, Ayat M, ve Teal Pd. 2014. “Modelling cochlear mechanics”. *BioMed research international* 2014. doi: 10.1155/2014/150637.
- Güven, Selis Gulseven, ve Cigdem Binay. 2022. “The Importance of Extended High Frequencies in Hearing Evaluation of Pediatric Patients with Type 1 Diabetes”. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-7-3.
- Hoistad, Dick L., ve Timothy C. Hain. 2003. “Central hearing loss with a bilateral inferior colliculus lesion”. *Audiology and Neurotology* 8(2):111-13.
- Hopkins, Kathryn. 2015. “Deafness in Cochlear and Auditory Nerve Disorders”. *Handbook of Clinical Neurology* 129:479-94. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00027-5.
- Huizing, H. C. 1951. “Pure Tone Audiometry”. *Acta Oto-Laryngologica* 40(1-2):51-61. doi: 10.3109/00016485109138907.
- İlhan, Sevil Özger, ve G. S. Fincan. 2020. “COVID-19 ve Tedavi Yaklaşımları”. *GMJ* 31:260-65.
- Jafari, Zahra, Bryan E. Kolb, ve Majid H. Mohajerani. 2022. “Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 49(2):184-95. doi: 10.1017/cjn.2021.63.
- Jedrzejczak, W. Wiktor, Krzysztof Kochanek, Edyta Pilka, ve Henryk Skarzynski. 2016. “Spontaneous Otoacoustic Emissions in Schoolchildren”. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 89:67-71. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.034.
- Jerger, James. 1970. “Clinical experience with impedance audiometry”. *Archives of otolaryngology* 92(4):311-24.
- Karaca, Banu. 2020. “Erişkin yaş grubunda Covid-19 klinik bulguları”. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 4:85-90.
- Katz, Jack, Marshall Chasin, Kristina M. English, Linda J. Hood, ve Kim L. Tillery. 2015. *Handbook of clinical audiology*. C. 7. Wolters Kluwer Health Philadelphia, PA.

- Kemaloğlu, Yusuf Kemal, Bülent Gündüz, Selda Gökmen, ve Metin Yılmaz. 2005. "Pure Tone Audiometry in Children". *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 69(2):209-14. doi: 10.1016/j.ijporl.2004.08.018.
- Kemp, David T. 1978. "Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system". *The Journal of the Acoustical Society of America* 64(5):1386-91.
- Kılıç, Cansu, Sule Aydın, ve Fatma Sultan Kılıç. 2021. "COVID-19 Pandemisinde Kullanılan İlaçlar, Etki Mekanizmaları ve Etkililikleri". *Osmangazi Tıp Dergisi* 43(3):297-307.
- Kızmazoğlu, Deniz, Yüksel Olgun, ve Dilek İnce. 2019. "Çocukluk Çağında Tedavi İlişkili Ototoksositeye Yaklaşım".
- Kırbaş, Gökhan. 2021. "COVID-19 Tedavisinde Terapötikler". *Dicle Tıp Dergisi* 48:187-97. doi: 10.5798/dicletip.1005424.
- Koçyiğit, Murat. 2017. "Ototoksik İlaçlar ve İç Kulağa Etkileri". *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi* 9(3):91-95.
- Konrad-Martin, Dawn, Wendy J. Helt, Kelly M. Reavis, Jane S. Gordon, Laura L. Coleman, Gene W. Bratt, ve Stephen A. Fausti. 2018. "Ototoxicity: Early Detection and Monitoring". *The ASHA Leader*. Geliş tarihi 08 Ocak 2023 (<https://leader.pubs.asha.org/doi/10.1044/leader.ftr1.10072005.1>).
- Küçüköner, Asuman, Ömer Küçüköner, ve Dursun Mehmet Mehel. 2022. "Covid 19 Pandemisinin Odyoloji Üzerine Etkisi". *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi* 7(2):291-300.
- Lous, Jørgen, Christina T. Ryborg, Jens J. Damsgaard, ve Anders P. Munck. 2012. "Tympanometry in General Practice: Use, Problems and Solutions". *Family Practice* 29(6):726-32. doi: 10.1093/fampra/cms045.
- Lu, Roujian, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, ve Na Zhu. 2020. "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding". *The lancet* 395(10224):565-74.
- Luers, Jan Christoffer, ve Karl-Bernd Hüttenbrink. 2016. "Surgical Anatomy and Pathology of the Middle Ear". *Journal of Anatomy* 228(2):338-53. doi: 10.1111/joa.12389.
- Marchioni, Daniele, Alessia Rubini, ve Davide Soloperto. 2021. "Endoscopic Ear Surgery: Redefining Middle Ear Anatomy and Physiology". *Otolaryngologic Clinics of North America* 54(1):25-43. doi: 10.1016/j.otc.2020.09.003.
- Meenderink, Sebastiaan W. F., Xiaohui Lin, B. Hyle Park, ve Wei Dong. 2022. "Sound Induced Vibrations Deform the Organ of Corti Complex in the Low-Frequency Apical Region of the Gerbil Cochlea for Normal Hearing: Sound Induced Vibrations Deform the Organ of Corti Complex". *Journal of the Association for*

*Research in Otolaryngology: JARO* 23(5):579-91. doi: 10.1007/s10162-022-00856-0.

- Moller, Aage R. 2000. *Hearing: its physiology and pathophysiology*. Academic Press.
- Mustafa, M. W. M. 2020. "Audiological Profile of Asymptomatic Covid-19 PCR-Positive Cases". *American Journal of Otolaryngology* 41(3):102483. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483.
- Mutlu, Oguz, İbrahim Uygun, ve Faruk Erden. 2020. "Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde Kullanılan İlaçlar". *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 6(3):167-73. doi: 10.30934/kusbed.761170.
- Nalbandian, Ani, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Claire McGroder, Jacob S. Stevens, Joshua R. Cook, Anna S. Nordvig, Daniel Shalev, ve Tejasav S. Sehwat. 2021. "Post-acute COVID-19 syndrome". *Nature medicine* 27(4):601-15.
- Negru, Paul Andrei, Andrei-Flavius Radu, Cosmin Mihai Vesa, Tapan Behl, Mohamed M. Abdel-Daim, Aurelia Cristina Nechifor, Laura Endres, Manuela Stoicescu, Bianca Pasca, Delia Mirela Tit, ve Simona Gabriela Bungau. 2022. "Therapeutic Dilemmas in Addressing SARS-CoV-2 Infection: Favipiravir versus Remdesivir". *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* 147:112700. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112700.
- Ni, Guangjian, Stephen J. Elliott, Mohammad Ayat, ve Paul D. Teal. 2014. "Modelling Cochlear Mechanics". *BioMed Research International* 2014:1-42. doi: 10.1155/2014/150637.
- Oskovi-Kaplan, Z. Asli, A. Seval Ozgu-Erdinc, Gul Nihal Buyuk, U. Yasemin Sert-Dinc, Cavide Ali-Algan, Barış Demir, Dilek Sahin, H. Levent Keskin, Cüneyt Tayman, ve Özlem Moraloglu-Tekin. 2022. "Newborn Hearing Screening Results of Infants Born To Mothers Who Had COVID-19 Disease During Pregnancy: A Retrospective Cohort Study". *Ear and Hearing* 43(1):41-44. doi: 10.1097/AUD.0000000000001167.
- Özdemir, Serdanur, Bilge Yılmaz Kara, Aziz Gümüş, ve Uğur Kesimal. 2022. "COVID-19 Nedeniyle Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Prognozla İlişkisi: Kesitsel Çalışma." *Turkiye Klinikleri Archives of Lung* 21(2).
- Öztaş, Gözde, ve Halim İşsever. 2020. "Yeni Koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu". *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 3(2):61-71.
- Park, Yong-Ho. 2015. "Stem cell therapy for sensorineural hearing loss, still alive?" *Journal of audiology & otology* 19(2):63.
- Pickles, James O. 2015. "Auditory Pathways: Anatomy and Physiology". *Handbook of Clinical Neurology* 129:3-25. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00001-9.

- Pınar, Muhammed, ve Şan İclal. 2021. “Odyoloji biliminde otoakustik emisyonlar ve klinik kullanımı”. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2(1):37-46.
- Prayuenyong, Pattarawadee, Anand V. Kasbekar, ve David M. Baguley. 2020. “Clinical Implications of Chloroquine and Hydroxychloroquine Ototoxicity for COVID-19 Treatment: A Mini-Review”. *Frontiers in Public Health* 8:252. doi: 10.3389/fpubh.2020.00252.
- Qian, Jie, Lin Zhao, Run-Ze Ye, Xiu-Jun Li, ve Yuan-Li Liu. 2020. “Age-dependent gender differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative study”. *Clinical Infectious Diseases* 71(9):2488-94.
- Sağlam, Şeyda, ve Nebi Mustafa Gümüş. 2021. “İyileşmiş COVID-19 Hastalarının Odyolojik Değerlendirilmesi Audiological Evaluation Of Healed COVID-19 Patients”. S. 40 içinde *1st Safiye Ali Multidisciplinary Studies Congress In Health Sciences August 6-7, 2021, Online*
- Sezgin, Zeki, ve Mehmet Külekçi. 2016. “Kronik Otitis Mediada Kulak Zarı Perforasyonları ve Kemik Zincir Patolojileri ile İşitme Kayıpları arasındaki İlişki”. *Çağdaş Tıp Dergisi* 6(4):266-76.
- Shera, C. A., ve J. J. Guinan. 1999. “Evoked Otoacoustic Emissions Arise by Two Fundamentally Different Mechanisms: A Taxonomy for Mammalian OAEs”. *The Journal of the Acoustical Society of America* 105(2 Pt 1):782-98. doi: 10.1121/1.426948.
- Shera, Christopher A., ve Karolina K. Charaziak. 2019. “Cochlear Frequency Tuning and Otoacoustic Emissions”. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 9(2):a033498. doi: 10.1101/cshperspect.a033498.
- Shiraki, Kimiyasu, ve Tohru Daikoku. 2020. “Favipiravir, an Anti-Influenza Drug against Life-Threatening RNA Virus Infections”. *Pharmacology & Therapeutics* 209:107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
- Shulman, A. 1999. “The Cochleovestibular System/Ototoxicity/Clinical Issues”. *Annals of the New York Academy of Sciences* 884:433-36. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08660.x.
- Sriwijitalai, Won, ve Viroj Wiwanitkit. 2020. “Hearing Loss and COVID-19: A Note”. *American Journal of Otolaryngology* 41(3):102473. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102473.
- Sürmelioglu, Nursel, ve Kutay Demirkan. 2020. “COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Akılcı İlaç Kullanımı”. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 29(Özel Sayı):44-53.
- Takahashi, Takuto, Jasmine A. Luzum, Melanie R. Nicol, ve Pamala A. Jacobson. 2020. “Pharmacogenomics of COVID-19 Therapies”. *NPJ Genomic Medicine* 5:35. doi: 10.1038/s41525-020-00143-y.

- Taş, Abdullah, ve Recep Yağız. 2005. "Ototoksisitenin odyolojik monitörizasyonu". *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.
- Taş, Memduha, Şule Yılmaz, Erdoğan Bulut, Zahra Polat, ve Abdullah Taş. 2017. "Otoacoustic Emissions in Young Children with Autism". *The Journal of International Advanced Otolaryngology* 13(3):327-32. doi: 10.5152/iao.2017.3105.
- T.C. Sağlık Bakanlığı COVID 19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. 2023.-b. "T.C. Sağlık Bakanlığı". Geliş tarihi 27 Şubat 2023 (<https://covid19asi.saglik.gov.tr/>).
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2020. "COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi". Erişim: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf) (Erişim Tarihi: 16.07. 2020).
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü. 2023.-a. "Seyahat Sağlığı - Dünyadaki Salgın Hastalıklarda Son Durum". Geliş tarihi 07 Ocak 2023 (<https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberListesi/COVID-19>).
- Tokgün, Pervin Elvan, Sude Dedeoğlu, ve Ayşe Gaye Tomatır. 2022. "Yeni Koronavirüs (COVID-19) Salgınıyla Mücadelede Moleküler Biyoloji Ve Genetik Çalışmaları". *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 5(1):41-49.
- Türköz, İsmail, Mehmet Ali Tüz, Emine Gencer, Fadime Özge Aygün-Kaş, ve Taner Yıldırım. 2020. "Klinik ve Laboratuvar Olarak Tanımlanmış Bir COVID-19 Reinfeksiyonu Olgusu". *Klinik Dergisi* 33(3):314-16.
- Weisleder, Debra H., ve Pedro Weisleder. 2022. "Functional Hearing Disorder in Children". *Seminars in Pediatric Neurology* 41:100956. doi: 10.1016/j.spen.2022.100956.
- Yağız, Recep, Çetin Yıldırım, Cem Uzun, Abdullah Taş, Erdoğan Bulut, ve Ahmet Karasalihoğlu. 2006. "Gürültüye bağlı işitme kaybında magnezyumun koruyucu etkisi". *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat* 16(1):29-36.
- Yeşil, Ebru, Nureddin Cengiz, ve Şencan Acar. 2021. "Türkiye'de COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Ajanlar". *Sakarya Tıp Dergisi* 11(2):452-57. doi: 10.31832/smj.798697.
- Yüksel, Eda. 2021. "Otizm spektrum bozukluğu tanısı alan çocuklarda dpoae test bataryası ile işitmenin değerlendirilmesi". Master's Thesis, İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.