



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ BULUNAN PEDIATRİK GRUPLARDA
ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME**

BÜŞRA NUR BİCEK

ODYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Şanlıurfa
2025**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ BULUNAN PEDIATRİK GRUPLARDA
ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME**

BÜŞRA NUR BİCEK

**ODYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İSMAİL İYNEN**

**Şanlıurfa
2025**

TEŞEKKÜR

Çalışma hayatımda ve Yüksek lisans eğitimimde akademik gelişimim için beni destekleyen, kıymetli bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı Başkanı ve tez danışmanım olan Prof. Dr. İsmail İYNEN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Yüksek lisans eğitimim ve çalışma hayatımda, donanımlı bir uzman olmam için elinden geleni yapan çalışmalarına destek veren, ilgisini hep hissettiğim Prof. Dr. Ferhat BOZKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Servet ERDEMES'e hastaları bana yönlendirmede önemli katkı sunan Çocuk Metabolizma Uzmanı Seda Güneş'e ve hastanemizin Tıbbi Genetik Anabilimdalı Başkanı Doç. Dr. Özlem ÖZ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim sürecinde beraber çalışmaktan zevk aldığım, sürekli fikir alışverişinde bulunduğum, desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim odyoloji bölümü arkadaşlarım; Uzm. Ody. Mehmet ÇİFTÇİ, Uzm. Ody. Ecem İlayda BAŞTÜRK, Ody. Emine KAPLAN KARAHANLI, Ody. Mahmut Gazi ALTUN'a teşekkürü bir borç biliyorum.

Eğitim hayatıma ve sosyal hayatıma katkılarını her zaman hissettiğim, her daim beni dinleyen moral ve destek sağlayan kıymetli arkadaşlarım Uzm. Psk Gizem ŞEKER, Melek BABACAN, Mine ŞEKER KARAGÖZ, Ecz. Muhammed KARAGÖZ ve hastane ortamımda her daim kapılarını çaldığım asistan abilerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Kulak Burun Boğaz Bölümü'ndeki bütün araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve bölüm sekreterlerimize teşekkürlerimi sunuyorum.

Nefes aldığım ilk günden bugüne tüm zorlu şartlarda ve durumlarda dualarıyla emekleriyle beni her daim destekleyen, evlatları olduğum için Rabbime şükrettiğim değerli annem Serap BİCEK ve babam Cengiz BİCEK'e sonsuz sevgi ve hürmetlerimi sunuyorum. Hayat boyunca önemli olan sadece okul okumak değil, okuduğun bölümde insanların hayatına dokunabilmek mesleğimi en iyi şekilde vicdanlı merhametli ve üstüme düşen sorumlulukları yapmayı aşıl原因an bugüne kadar eğitim aldığım hocalarıma hürmetlerimi sunuyorum. Ayrıca bu yolda her an desteklerini eksik etmeyen kardeşim başımın tatlı belası Kübra BİCEK'e ve gözümde hala büyüymeyen evimizin minik kuşu kardeşim Yusuf BİCEK'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Doğumsal Metabolik Hastalıklar	3
2.2. Yenidoğan Tarama Testleri ve Tarihçesi	4
2.3. Yenidoğan Taramaları ve Önemi.....	5
2.4. Biyotin ve Yapısı	6
2.5. Dış, Orta ve İç Kulak Anatomisi	8
2.5.1. Dış Kulak Anatomisi	8
2.5.2. Orta Kulak Anatomisi	9
2.5.3. İç Kulak Anatomisi.....	10
2.6. İşitme Nedir?	11
2.7. İşitme Kaybı	12
2.8. İşitme Kaybında Erken Tanının Önemi	13
2.9. İşitme Kaybı Tipleri.....	13
2.9.1. İletim Tipi İşitme Kaybı	13
2.9.2. Sensörinöral Tip İşitme Kaybı.....	14
2.9.3. Mikst Tipi İşitme Kaybı	14
2.9.4. Santral Tip İşitme Kaybı.....	14
2.9.5. Fonksiyonel (Organik Olmayan) Tip İşitme Kaybı	14
2.10. İşitme Kaybının Dereceleri.....	15
2.11. İşitme Kaybı Epidemiyolojisi	15
2.12. Yenidoğan İşitme Taraması	16
2.13. Yenidoğan İşitme Taramasında Kullanılan Yöntemler.....	21
2.13.1. Timpanometri	22
2.13.2. Otoakustik Emisyonları	25
2.13.2.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar (DPOAE-Distortion Product Otoacoustic Emission).....	26
2.13.3. Spontan Otoakustik Emisyonlar	27
2.13.3.1. İşitsel Beyinsapı Cevapları (ABR)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışmanın Yeri.....	29
3.2. Etik Kurul İzni.....	29
3.3. Araştırmanın Türü ve Niteliği	29
3.4. Çalışma Grubunun Oluşturulması.....	29
3.5. Katılımcılar	29
3.6. Çalışma Planı.....	30
3.7. Kullanılan Aletler ve Ölçekler	31
3.8. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	45
7. ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	55

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BIOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ BULUNAN PEDİATRİK GRUPLARDA ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME

BÜŞRA NUR BİCEK

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ODYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışman: Prof. Dr. İSMAİL İYNEN
Yıl: 2025, Sayfa : 51

Biotinidaz, biyotin vitamininin vücutta yeniden kullanımını sağlayan hayati bir enzimdir. Bu enzimin eksikliği, özellikle bebeklik ve çocukluk dönemlerinde ciddi nörolojik ve fiziksel bozukluklara yol açabilmektedir. Biotinidaz eksikliğiyle ilişkilendirilen semptomlardan biri de işitme kaybıdır. Bu çalışmanın amacı, biotinidaz eksikliği olan bireylerde işitme kaybının görülme sıklığını analiz ederek bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır. Hastanemizde Biotin seviyesi “%10 ve altında” olanlara “belirgin”, “%45 ve altında” olanlara ise “kısmi biotinidaz eksikliği” tanısı konulmaktadır. Araştırmaya biotinidaz eksikliği tanısı almış 50 kişi ve herhangi bir engel ve risk gurubu oluşturmayan 40 birey olmak üzere toplamda 90 kişi dâhil edilmiştir. Bu Araştırma; biotinidaz eksikliğinin çocuklar üzerinde farklı etkisi olmanın yanında özellikle işitme kaybı açısından risk taşıyıp taşımadığını araştırmak, anlamlı çıkması durumunda bu tanılı bireylerinde rutin uygulanan risk faktörleri kategorisine alarak erken yaşta tanılanıp tedavi sürecinin gecikmeden yapılmasını sağlamak için yapılan prospektif klinik bir çalışmadır. Bireylerin işitsel beyin sapı yanıtları (ABR) incelendiğinde, biotinidaz eksikliği olan grupta 5 bireyde (%10) işitme kaybı ile uyumlu bulgular tespit edilirken, normal bireylerin tamamının ABR sonuçlarının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Gruplar arasındaki fark Fisher’s Exact Test ile analiz edildi. Analiz sonucunda elde edilen p-değeri ≈ 0.06 olup, istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. Bu durum, biotinidaz eksikliği olan bireylerde subklinik ya düşük derecede işitme problemi oluşturabileceğine işaret edebilir. Biotinidaz eksikliği olan bireylerin %10’unda ABR testinde işitme kaybı bulgusuna rastlanması, sinir iletim yollarının veya koklea sonrası yapılarının etkilenebileceğini düşündürmektedir. Normal grupta bu tür bir bulgunun hiç bulunmaması ise bu farkın klinik olarak anlamlı olabileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, biotinidaz eksikliği olan bireylerde işitme kaybı oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir (%10 vs. %0). İstatistiksel anlamlılık sınırında yer alan p-değeri, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarda anlamlı farkların ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir. Literatürde, biotinidaz eksikliği ile sensorinöral işitme kaybı arasında ilişki kuran çalışmalar mevcuttur. Biotinidaz eksikliği, hücre düzeyinde miyelin sentezini ve enerji metabolizmasını etkileyerek kokleada kalıcı hasara neden olabilir. Bu durum da işitme kaybıyla sonuçlanabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Biotin, İşitme Kaybı, Biotinidaz Eksikliği, İşitsel Beyin Sapı Yanıtları, ABR, Otoakustik Emisyon, Timpanometri, Odyoloji, Çocuk Metabolizma, Çocuk Hastalıkları

ABSTRACT

MASTER THESIS

AUDIOLOGICAL EVALUATION IN PEDIATRIC GROUPS WITH BIOTINIDASE DEFICIENCY

BÜŞRA NUR BİCEK

HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF AUDIOLOGY

Thesis Supervisor: Prof. Dr. İSMAİL İYNEN
Year: 2025, Page : 51

Biotinidase is a vital enzyme responsible for the reutilization of biotin (vitamin B7) in the body. A deficiency in this enzyme can cause serious neurological and physical disorders, particularly during infancy and childhood. One of the symptoms associated with biotinidase deficiency is hearing loss. This study aims to analyze the prevalence of hearing loss in individuals with biotinidase deficiency and to determine whether there is a statistically significant relationship between the two conditions. In our hospital, individuals with a biotinidase activity level of “10% or below” are diagnosed with “profound deficiency,” while those with activity “up to 45%” are considered to have “partial biotinidase deficiency.” A total of 90 participants were included in this study, consisting of 50 individuals diagnosed with biotinidase deficiency and 40 individuals without any risk factors or disabilities. This prospective clinical study was designed not only to explore the broader effects of biotinidase deficiency on children, but also to determine whether it constitutes a specific risk factor for hearing loss. Should a significant correlation be identified, the goal is to include this condition within routine risk factor screenings, allowing for earlier diagnosis and timely intervention. All participants underwent auditory brainstem response (ABR) testing. Findings consistent with hearing loss were identified in 5 individuals (10%) within the biotinidase-deficient group, whereas all individuals in the control group exhibited normal ABR results. The difference between the groups was analyzed using Fisher’s Exact Test, with a resulting p-value of approximately 0.06—close to the threshold of statistical significance. This finding suggests that individuals with biotinidase deficiency may experience subclinical or mild auditory transmission issues. The detection of hearing loss indicators in 10% of biotinidase-deficient individuals implies that neural transmission pathways or post-cochlear structures might be affected. The absence of similar findings in the control group indicates this difference may have clinical relevance. The results reveal a higher rate of hearing loss among individuals with biotinidase deficiency (10% vs. 0%). The near-significant p-value suggests that studies with larger sample sizes may reveal stronger statistical significance. Previous literature has documented associations between biotinidase deficiency and sensorineural hearing loss. At the cellular level, biotinidase deficiency may disrupt myelin synthesis and energy metabolism, potentially leading to permanent cochlear damage and resulting in hearing impairment.

KEYWORDS: Biotin, Hearing Loss, Biotinidase Deficiency, Auditory Brainstem Responses,, ABR, Otoacoustic Emission, Tympanometry, Audiology, Pediatric Metabolism, Pediatrics

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	Demografik Veriler	33
Çizelge 4.2.	Biyotin Seviyesi İle Akrabalık Bağı Arasındaki İlişki	33
Çizelge 4.3.	Ailede Biotidinaz Eksikliğinin Genetik Faktörlerin İncelenmesi	34
Çizelge 4.4.	Katılımcıların İşitme Tarama Verileri	35
Çizelge 4.5.	Biotidinaz Eksikliği Olan Bireyler İle Normal Bireylerin Otoakustik Emisyon Yanıtlarının Karşılaştırılması	36
Çizelge 4.6.	Biotidinaz Eksikliği Olan Bireyler İle Normal Bireylerin ABR Latansların Karşılaştırılması	37
Çizelge 4.7.	ABR Sonuçlarının Değerlendirilmesi	38
Çizelge 4.8.	Biotidinaz Eksikliği Olup İşitme Kaybı Tanılanan Bireylerin İncelenmesi	39

KISALTMALAR

ABR : Auditory Brainstem Response (İşitsel Beyinsapı Cevabı)

BİUP : İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri

dB : Desibel

DKY : Dış Kulak Yolu

FKÜ : Fenilketonüri

GSİK : Genetik Sendromik İşitme Kayıpları

İTİK : İletim Tipi İşitme Kaybı

KAE : Konuşmayı Anlama Eşiği

KH : Konjenital Hipotroidi

OAE : Oto Akustik Emisyon

SNİK : Sensorinöral İşitme Kaybı

SNR : Sinyal/Gürültü Oranı

vb : ve benzeri

Vd. : Ve diğerleri

1. GİRİŞ

Biotinidaz eksikliği (BD), vücuda alınan biotin vitamininin aktif hale gelmesini sağlayan biotinidaz enziminin yetersizliğinden kaynaklanır. Otozomal resesif (OR) kalıtımla geçen bu hastalık, her nesilde görülmez; daha çok kardeşlerde ortaya çıkar. Ebeveynler genellikle taşıyıcıdır ancak hasta değildir. Akraba evliliklerinde, aynı genetik kökenden gelen bireylerin benzer mutasyonları taşıma ihtimali arttığından, OR hastalıkların görülme sıklığı da artar. Biotinidaz eksikliği (BD), genetik olarak otozomal resesif şekilde aktarılan ve sensörinöral işitme kaybının yanı sıra sinir sistemiyle ve ciltle ilgili belirtilere yol açabilen bir hastalıktır. (Heller et al., 2002). Yeni doğan bebeklerin yaklaşık binde birinde işitme kaybı görülmektedir. Bu vakaların yarısı çevresel etkenlerden kaynaklanırken, diğer yarısı ise genetik nedenlere dayanmaktadır. (Kalatzis & Petit,1998). Biotinidaz eksikliği, otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalık olması ve sensörinöral işitme kaybı gibi belirtiler göstermesi nedeniyle, bu tür işitme kayıplarıyla ilişkili hastalıklar grubunda yer alır. Deri bulguları veya organik asidüri gibi tipik belirtiler olmasa bile, erken tanı konulup biotin tedavisine başlanmasıyla hastalık tamamen kontrol altına alınabilir. Bu nedenle, epizodik ya da ilerleyici ataksi ya da sensörinöral işitme kaybıyla başvuran her hastada, ayırıcı tanı yapılırken biotinidaz eksikliği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Tsao & Kien,2002). Ağır biotinidaz eksikliği olan yenidoğanlar, tedaviyle birlikte biotin takviyesi içeren özel diyet ürünlerine bağımlı hale gelir. Uygun tedavi uygulanmadığı takdirde, doğumdan sonraki ilk aylarda cilt döküntüleri, nöbetler, saç dökülmesi, kas gevşekliği (hipotoni), kusma ve asidoz gibi belirtiler ortaya çıkabilir (Nance, 2003). İlerleyen dönemlerde biotinidaz eksikliği, işitme ve görme üzerinde olumsuz etkiler göstermeye başlar. Hastalık, işitme ve görme organlarına ya da bu duyularla ilişkili sinir yapılarında hasara neden olabilir. Erken teşhis ve tedaviyle psikomotor ve dermatolojik belirtiler gerileyebilirken, tanıda gecikme olması durumunda çocuklar kalıcı işitsel ve/veya görsel engellerle yaşamlarını sürdürmek zorunda kalabilir (Taitz et al., 1985). Derin biotinidaz eksikliği bulunan semptomatik çocuklarda, tedavinin gecikmesi halinde çocukların yaklaşık dörtte üçünde sensörinöral işitme kaybı gelişmektedir. Bu işitme kaybı genellikle kalıcı olup, şiddeti bireyler arasında farklılık gösterebilir. Ancak işitme kaybının ortaya çıkışı, biyokimyasal değerler, genetik yapı ya da klinik belirtilerle doğrudan ilişkilendirilmemektedir. Bu nedenle, özellikle yenidoğan taramalarıyla BD'nin erken dönemde tespit edilmesi, işitme kaybının önlenmesi açısından büyük önem taşır (Wolf et al.2002). İşitme kaybı, bireylerin sosyal, psikolojik ve bilişsel gelişimleri üzerinde önemli etkilere sahiptir. Özellikle işitme kaybının tespit edildiği yaş, dil gelişimini doğrudan etkilediğinden, erken tanılama büyük önem taşımaktadır.

Biotinidaz eksikliği (BD) olan hastalarda sensörinöral işitme kaybı sık görülen semptomlar arasında yer aldığından, bu çalışma BD tanısıyla izlenen pediatrik hastalarda işitmenin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Metabolik tarama testleriyle erken dönemde teşhis edilen BD vakalarında tedavi başladıktan sonra, objektif işitme değerlendirme yöntemleri kullanılarak hastaların işitme düzeyleri belirlenecektir. BD'ye bağlı gelişen işitme kayıpları geri dönüşsüz olabildiği için, bu hastaların düzenli Odyolojik takibi büyük önem taşımaktadır. Erken tanı ve tedaviyle birlikte, işitmeyle ilgili semptomların oluşup oluşmadığının izlenmesi ve tedaviye rağmen meydana gelen işitme kayıplarının saptanması hedeflenmektedir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Doğumsal Metabolik Hastalıklar

Doğumsal metabolik hastalıklar, hayatın farklı dönemlerinde belirti verebilir ve vücuttaki herhangi bir organ ya da sistemi etkileyebilir. Genellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde daha sık görülse de bazı zararlı maddelerin vücutta birikmesi yıllar sürebilir ve bu nedenle hastalığın belirtileri daha geç yaşlarda ortaya çıkabilir. Ayrıca bu hastalıklar, gebelik gibi bazı fizyolojik durumlarla da tetiklenebilir. Yenidoğanlarda ise ilk belirtiler, hastalığın etkilediği metabolik yolakla ilişkili organ veya sisteme bağlı olarak, doğumdan sonraki saatler ya da günler içinde görülebilir. (Ferreira et al.2019 ;Goel et al.,2014).

Yenidoğan bebeklerde görülen aktivite azalması, emme güçlüğü, kusma, solunum problemleri, uykuya eğilim veya nöbet gibi belirti ve bulgular, genellikle sepsis gibi yaygın hastalıklarla karıştırılabilir. Ancak bu ilk belirtilerin fark edilmesi, erken tanı açısından hayati önem taşır. Erken tanı sayesinde hem hastalığa yönelik etkili bir tedavi uygulanabilir hem de aileye, gelecek gebelikler için gerekli genetik danışmanlık sunulabilir. Bu nedenle doğumsal metabolik hastalıkların, özellikle yenidoğan döneminde dikkatle değerlendirilmesi ve genetik tanıya yönelik biyolojik örneklerin saklanması oldukça önemlidir. Tanı sürecinde aile öyküsü, soy ağacı ve önceki ya da mevcut gebelikle ilgili bilgiler yol gösterici olabilir. Bazı durumlarda hastalık belirtileri henüz bebek doğmadan, anne karnında ortaya çıkabilir. Örneğin Smith-Lemli-Opitz sendromunda fetüste doğum öncesi bulgular gözlemlenebilir. Ayrıca fetüste yağ asidi oksidasyon bozukluğu olduğunda, bu durum annenin sağlığını etkileyerek HELLP sendromuna yol açabilir. Öte yandan, metabolik hastalığı olan bir anne de (örneğin maternal fenilketonüri durumunda) fetüs üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir(Yıldız & Sivri,2019;Hoffmann et al.,2010).

Doğumsal metabolik hastalıklar, üç ana gruba ayrılır: “intoksikasyon tipi metabolik hastalıklar”, “enerji metabolizması hastalıkları” ve “kompleks molekül hastalıkları.” Bu hastalıkların büyük kısmı, metabolik yollarda meydana gelen bir aksaklık sonucu ilgili madde ya da metabolitin birikmesiyle ortaya çıkar. Biriken bu maddeler, vücutta toksik etkiler yaratarak akut ya da ilerleyici hastalık tablolarına neden olur. İntoksikasyon tipi hastalıklara örnek olarak; amino asit metabolizma bozuklukları (örneğin tirozinemi, homosistinüri, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, fenilketonüri), organik asit bozuklukları (örneğin propiyonik, metilmalonik, izovalerik asidemi), üre döngüsü bozuklukları ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları (örneğin hereditör fruktoz intoleransı, galaktozemi) verilebilir. Bu

toksik maddelerin birikerek belirti göstermesi, bozukluğun yolakta nerede yer aldığına bağlı olarak saatler içinde ya da yıllar sonra olabilir. Bu hastalıklarda genellikle kusma, bilinç bulanıklığı, karaciğer yetmezliği ve koma gibi klinik belirtiler ile asidoz, ketoz, hiperamonyemi ve hipoglisemi gibi biyokimyasal bozukluklar görülen akut metabolik ataklar yaşanır(Collardeau et al.,2016). İntoksikasyon tipi metabolik hastalıkların büyük bölümü, kan gazı, glukoz, laktat, amonyak düzeyleri, plazma amino asit analizi, idrarda organik asitler ve açılarnitin profili gibi temel metabolik tarama testleriyle tanımlanabilir.

Doğumsal metabolik hastalıkların bir diğer grubu ise, vücudun enerji üretiminde veya bu enerjinin kullanımında görev alan biyokimyasal süreçlerdeki bozukluklardan kaynaklanır. Bu tür bozukluklar özellikle enerji ihtiyacı yüksek olan karaciğer, kalp, iskelet kasları ve beyin gibi organlarda belirti verir. Glikojen depo hastalıkları, glukoneogenez bozuklukları, primer laktik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları bu gruba örnek olarak verilebilir(Saudubray et al.,2012;morava et al.,2015).Kompleks moleküllerin yapımı ve yıkımıyla ilişkili doğumsal metabolik hastalıklar, hücre içindeki organellerin (lizozom, peroksizom, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı gibi) işlevlerini etkileyen bozuklukları kapsar. Bu hastalıklar, kompleks moleküllerin sentezlenmesi, yapılarının değiştirilmesi, geri dönüştürülmesi, taşınması ve parçalanması gibi süreçlerde aksaklıklara yol açar. Bu gruba örnek olarak lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar ve konjenital glikozilasyon bozuklukları verilebilir (Saudubray et al.,2012;Morava et al.,2015).

2.2. Yenidoğan Tarama Testleri ve Tarihçesi

Hastalıkları erken dönemde tespit etme fikri çok çeşitli tarama testlerinin ilerlemesi açısından ilham kaynağı olmuştur. Başta, kütle spektrometrisinin kullanılmaya aşlamasıyla yenidoğan taraması açısından bakılan hastalık sayısı artış göstermiştir. Konjenital metabolizma hastalıklarından bazıları ölüme ya da kalıcı hasarın önüne geçmek amacıyla "yenidoğan taraması" titizlikle uygulanmaktadır. Yenidoğan tarama programı ilk olarak, 1962 senesinde Guthrie tarafından oluşturulmuştur. Günümüzde önemini aynı değerde sürdüren semikantitatif, bakteriyolojik inhibisyon ilkesine dayanan ve ucuz yöntem olan fenilketonüri (FKÜ) hastalığı için başlanmıştır(Guthrie& Susi, 1963). Gerek Ekonomik ve gerek teknolojik şartlar bakımından iyi olan merkezlerde, Tandem kütle spektrofotometrisi olarak adlandırılan komplike ekipmanların yenidoğan tarama programlarında kullanmaya başlanması ile birlikte günümüzde eş zamanlı yaklaşık 35'in üzerinde

hastalığın taraması imkânı doğmaktadır(Tureček et al.,2007). Dünyada moleküler bazlı taramalar da Yenidoğan tarama programı kapsamında için gündeme girmeye başladı. Almanya’da 2018-19 yıllarında yapılmış olan geniş katılımlı prospektif bir çalışmada 257,734 yenidoğan sistinozis bakımından taranmış oldu. Hastalığın prevelansına ilişkin benzer bir olguda hastalık saptandı aynı zamanda yanlış pozitif sonuca hiçbir şekilde rastlanmadı. Rastlanan olguda oral sisteamin tedavisine18. günde başlandı, 16 ay süren tedavinin ardından hastada renal Fanconi sendromuna ilişkin hiçbir bulguya tespit edilmedi(Hohenfellner et al.,2019).En sık görülen çocukluk çağı hastalıklarından nörodejeneratif hastalık spinal muskuler atrofi kötü sonuçları olan aynı zamanda tedavisi de bir hayli pahalı olmaktadır. SMN2 kopya sayısı verilerine bakıldığında çalışmalarda 2 ve 3 SMN2 kopya sayısı olgularda hayatın ilk 15-39 günleri arasında nusinersen tedavisine başladığında nörolojik sonuçlar bir hayli yüz güldüren sonuçlar saptanılmıştır (Vill et al.,2019).

Yenidoğan taramalarında son zamanlarda vitamin eksikliklerinin de Yer alması tartışılmaktadır. Tedavinin kolay olduğu bilinenen B12 vitamin eksikliğinin tedavisinin yapılmadığı takdirde oldukça ciddi nörolojik sonuçları olabileceği de unutulmamalıdır. Metabolik hastalıklara göre Rastlanılması sık olan bu eksikliğin yenidoğan tarama programına dahil edilmesinin oldukça etkili olacağına dair çalışmalar mevcuttur(Gramer et al.,2019; Hawthorne et al.,2019).Targeted NextGeneration Sequencing Panel şeklinde adlandırılan Yenidoğan taramaları için yeni bir yaklaşım yöntemidir. Konvansiyonel yenidoğan taraması ile bu yöntemlerin birlikte kullanılması neticesinde konvansiyonel taramada tespit edilemeyen hastalıkların tespiti sağlamakta olup hatalı tandem kütle spektrofotometri çıktıları engellemektedir(Lee et al.,2019).

TÜBİTAK desteği ile Türkiye’de yürütülen projede, yenidoğanlarda fenilketonüri (FKÜ) rastlama sıklığı beklenilenden daha yüksek izlenmiştir. Bunun akabinde, T.C. Sağlık Bakanlığınca 1986 da yenidoğan tarama programı başlatılmış ardından bu tarama programı kapasamı genişletilmiştir. Program başlangıçta ülke geneli değil de bazı pilot merkezlerde (Ankara, İstanbul, İzmir, Sivas) aşılamıştır. Konjenital hipotiroidin FKÜ tarama programına dahil edilmesiyle programın adı “Ulusal Yenidoğan Tarama Programı” şeklinde güncellenmiştir(Tezel et al., 2014). Bu programa, Ocak 2015 tarihinde kistik fibrozis, Ekim 2008 tarihinde ise biotinidaz eksikliği dahil edilmiştir.

2.3. Yenidoğan Taramaları ve Önemi

Genel olarak, tedavisi mümkün olan ve toplumun büyük bir kısmını etkileyebilecek nitelikteki hastalıkların, belirti vermediği dönemlerde tarama yöntemleri kullanılarak tespit edilmesi; bu hastalıkların sonucunda ortaya çıkması muhtemel zihinsel kısıtlılık, organ hasarları gibi kalıcı olabilen sekelleri ve buna bağlı ölümleri azaltabilecek nitelikte önem taşımaktadır. Böylece tanılanan bireylere ve ailesine genetik danışmanlık desteği verilmesiyle yeni bireylerde de hastalığın oluşması önlenabilmektedir. Yenidoğan dönemi, ilerleyen zamanlarda kalıcı hasarlar oluşturabilecek ve bu dönemde belirti vermeden ya da hastalığa özgü olmayan belirtiler vererek tanılanması zor olabilecek hastalıklar için oldukça önem taşımaktadır. Bu gruba Kalıtsal metabolik hastalıklar da dahildir olmaktadır. Gerek Ekonomik ve gerek teknolojik şartlar açısından iyi merkezlerde, ardışık kütle spektrometrisi gibi komplike ekipmanların tarama programında kullanılması günümüzde eş zamanlı 35'ten fazla hastalığın taramasına olanak tanınmaktadır(Turecek et al.,2007). Bu minvalde; ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile tarama programlarının gelişmişliği arasında doğrudan bir bağlantı kurulabilmektedir. İlk defa 1962 yılında Guthrie tarafından Yenidoğan tarama programı, Fenilketonüri hastalığının taraması amacıyla bakteriyolojik inhibisyon temeline dayanan, maliyeti az, semikantitatif Yöntemle oluşturulmuştur(Guthrie & Susi,1963). Ülkemize baktığımızda; Yenidoğanlarda tarama programı ilk defa 1987'de aynı şekilde Fenilketonüri (FKÜ) taramasıyla başladığı görülmektedir. Programın kapsamı zamanla genişleyerek Konjenital Hipotiroidi taramasının da dahil edilmesiyle 2006 senesinde "Ulusal Yenidoğan Tarama Programı (YTP)" ismini almıştır. Hâlihazırda ülkemizde Biyotinidaz Eksikliği de içeren 6 hastalık; Fenilketonüri, Konjenital Hipotiroidi, Kistik Fibrozis, Biyotinidaz Eksikliği, Spinal Musküler Atrofi, Konjenital Adrenal Hiperplazi Yenidoğan dönemde taratılması sonucu erken tanı ve tedavi imkânı doğmaktadır. Ulusal Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı içinde bulunan metabolik kalıtsal hastalıklar ise; Biyotinidaz Eksikliği (BE) ve Fenilketonüri (FKÜ) 'dir.

2.4. Biyotin ve Yapısı

Biyotin, B-kompleks grubunda yer alan B7 vitamini veya Vitamin H ismi ile bilinen suda çözünebilen bir vitamindir. Biyotin biyokimyasal yapısı 7 karbonlu dikarboksilik asit olan pimelik asitten sentezlenmekte olup heterosiklik halka formundadır. Yapısındaki halkaya bağlı karboksilik asit grubu ile sonlanan alifatik yan zinciri sayesinde suda çözünabilmektedir.(Du Vigneau et al.,1942) Biyotin gastrointestinal mukozada bağırsakta bulunan bakteriler tarafından da sentezlenmekle beraber organizmaya diyetten de sağlanabilir. (Du Vigneau et

al.,1942; Nyhan,et al.,1987; Sweetman, & Nyhan,1986). Biotin açısından başlıca zengin olan yiyecekler sıralandığında; böbrek, karaciğer gibi sakatatlar, yumurta sarısı ve pişirilmiş tahıllar akla gelmektedir. Biotin açısından zengin olan bu yiyecekler yaklaşık 20 mcg/100 gr biyotin içermektedirler. Diyet yolu ile karşılanması gereken biyotin gereksinimi mevzuu ise netlik kazanmış değil. Nedeni ise , besinlerdeki biyotin miktarı ve bağırsak florasının serbest haldeki biyotin miktarına katkısının tam anlamıyla saptanılmamasıdır. Fakat literatüre aktığımızda diyet yolu ile karşılanması gereken biyotin miktarı 30-200 mcg/gün arasında yer alan değişik dozlardan söz edilmektedir(Nyhan,et al.,1987; Sweetman, & Nyhan,1986).

Biyotin, canlılarda önemli hücrel metabolik yollarda rol alan 5 karboksilaz enziminin faaliyetinde koenzim şeklinde yer almasıyla önem taşır. Karboksilaz enzimlerini sıralayacak olursak, dallı zincirli aminoasitlerin ve tek zincirli yağ asitlerinin yıkımında görev alan propionil CoA karboksilaz (PCC), glukoneogenezde görevli pirüvat karboksilaz (PC), yağ asidi sentezi ve oksidasyonunda görevli asetil CoA karboksilaz'ın sitozolik ve mitokondriyal iki izoenzimi (ACC- α ve ACC- β) ve lösin katabolizmasında görevli 3-metilkrotonil CoA karboksilaz (MCC)'dir(Elrefai & Wolf, 2014). Karboksilaz enzimleri, başlangıçta aktif olmayan apoenzim şeklinde üretilir. Bu enzimlerin aktifleşmesi ise, yapılarındaki lizin kalıntılarına biyotin molekülünün kovalan bağlarla bağlanmasıyla gerçekleşir.Bu reaksiyonlarda karboksilaz enzimlerinin aktifleşmesinde görev alan diğer bir önemli enzim ise Holokarboksilaz Sentetaz (HCS) enzimidir.Karboksilazlar aktif hale geldikten sonra, döngünün devam edebilmesi için holokarboksilazlar lizozomlarda parçalanır. Bu proteoliz süreci sonucunda biyotinil peptitler ve biyotinil-lizin (biyositin) gibi ürünler ortaya çıkar. Biotin, karboksilazlardan kendi başına ayrılamaz. Bu noktada biyotinin serbest bırakılmasını sağlayan aynı zamanda oldukça önemli bir rol alan enzim ise Biotinidaz'dır. Biotinidaz enzimi, holokarboksilazların parçalanmasıyla oluşan biyositin molekülünü biyotin ve lizine ayırarak biyotini serbest hale getirir. Serbest kalan biyotinin bir kısmı idrar yoluyla vücuttan atılırken, geri kalan kısmı karboksilasyon reaksiyonlarının sürdürülebilmesi için tekrar döngüye dahil edilir (Froese et al.,2022; Thoene et al.,1981).Vücutta serbest biyotin molekülünün yıkılması sonucunda oluşan metabolitlerin büyük bir kısmı idrar yoluyla atılır. Biotin ve onun metabolitlerinin safra yoluyla atılımı ise literatüre göre %2'den daha düşük oranlarda gerçekleşmektedir(Zempleni et al.,1997).Diyette biyotin, proteinlere bağlı ve serbest formda olmak üzere iki şekilde bulunur. Besinlerle alınan bu biyotin molekülleri, biyotinidaz enziminin yardımıyla serbest hale getirilir ve serbest biyotin, bağırsaklardan pasif difüzyon yoluyla hızlı bir şekilde emilir (Froese et al.,2022; Thoene et al.,1981).Son yıllarda yapılan

çalışmalarda, biyotin molekülünün bağışıklık sistemi ve enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayabileceği yönünde bulgular ortaya konmuştur. Özellikle lenfositlerde bulunan transkripsiyon faktörleri olan NFkB (Nükleer faktör kappa-B) ve Sp1/3'ün, vücuttaki biyotin düzeylerinden ve biyotin eksikliğinden etkilendiği gösterilmiştir. Karboksilaz olmayan biyotinillenmiş proteinlerin, çeşitli kemokinlerin sentezini uyarmak suretiyle bağışıklık ve enflamatuvar süreçleri düzenleyebileceği ortaya konmuştur (Griffin et al.,2003;Lee,2011;Kuroishi,2015).

İn vivo fare modelleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, biyotin eksikliği ve takviyesinin nikel alerjisine bağlı gelişen kontak dermatit üzerindeki etkileri incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, biyotin eksikliği metal alerjisine bağlı alerjik enflamasyonu artıran pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını yükseltirken, biyotin takviyesi ise kontak dermatit belirtilerinde iyileşme sağlamıştır (Griffin et al.,2003;kuroishi et al.,2009).Güncel literatür, biyotinin genlerin transkripsiyonel düzenlenmesinde de rol oynadığını ortaya koymuştur. Genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu artıran Protein Kinaz G enzimi, HCS enzimi tarafından katalizlenen biyotinil-AMP (biyotinil-adenozin monofosfat) oluşumu sonrasında, bu molekülün Guanilat Siklaz enzimini uyarmasıyla ortaya çıkan siklik GMP (cGMP) aracılığıyla aktive olur (Rodriguez et al.,2003;solorzano-vargas et al.,2002).

2.5. Dış, Orta ve İç Kulak Anatomisi

2.5.1. Dış Kulak Anatomisi

Aurikula, deri ve perikondriumla kaplı fibroelastik bir kıkırdaktan oluşur. Temel işlevi çevredeki sesleri toplayarak dış kulak yoluna iletmek olsa da yokluğunda belirgin bir işitme kaybı meydana gelmez. Lateral duvarda üstten alta doğru bütün aurikula boyunca izleyen çıkıntı heliks olarak isimlendirilir. Medial duvarda ise paralel olacak şekilde olan çıkıntı ie antiheliks olarak adlandırılır. Bu yapının önünde yer alan konkav biçimindeki alan ise kavum konka şeklinde adlandırılır. Kavum yüzeyinin süperiorunda daha az yer kaplayan bir alanada simba konka yer alır. Kavum konka konum olarak dış kulak yönünde uzanmaktadır. Anteriorda uzanımı incisura terminalis olarak da adlandırılan aurikuler çentik ile kesişmekte olup, bu çentiği aşağı yönlü izleyen belirgin olan kıkırdak çıkıntısı tragus şeklinde isimlendirmektedir. Tragusun hemen karşısında yer alan konkanın alt kısmında antitragus yer alır. Ayrıca aurikulanın en posteriorunda lobül denilen yapıyer almaktadır. Aurikula, timpanik kemiğe kanal içine uzanan lifleriyle sağlam bir şekilde tutunur. Yapısında 6 adet intrinsik ve 3 adet ekstrinsik kas bulunur.

Aurikula ile dış kulak yolunun duyuşal innervasyonu ise 5. (V), 7. (VII) ve 10. (X) kranial sinirler aracılığıyla gerçekleşir. eksternal karotis (ECA) dalları vasıtasıyla kanlanması sağlanmaktadır. Aurikulanın temel kan dolaşımı, posterior aurikular, oksipital ve süperfisyal temporal arterler aracılığıyla sağlanır. Bu arterlere eşlik eden venler aracılığıyla venöz drenaj gerçekleşir. Lenfatik drenaj ise parotis, retroauriküler ve yüzeyel servikal lenf nodlarına yönelir. Dış Kulak Yolu (DKY) dıştan başlanarak üçte birlik kısmı kıkırdak yapısından , içte üçte ikilik kısmı kemik yapıdan meydana gelen Takriben 2,5 cm yer kaplayan ‘S’ şeklinde bir yapıdan oluşmaktadır. Kıkırdak bölümün ön duvarında elastikiyeti sağlayan Santorini fissürleri yer alır. Klinik açıdan bu yapıların önemi, eksternal otitin hızla yayılmasına zemin hazırlamalarıdır. Dış kulak yolunu kaplayan cildin lateral kısmı, sebase bezler ve kıl folikülleri içerirken; cilt mediale doğru ilerledikçe incelir(Aslan,2021).

2.5.2. Orta Kulak Anatomisi

Orta kulak, kulak kemikiklerini içeren timpanik kaviteden oluşur. Timpanik kavite, dış kulak yolunun üst ve alt sınırlarından geçen hayali çizgilerle üç bölgeye ayrılır: epitimpanum, mezotimpanum ve hipotimpanum. Epitimpanumun tavanını oluşturan tegmen timpani, bu boşluğu orta kafa tabanından ayıran ince bir kemik yapıdır. Timpanik kavitenin lateral duvarı; attığın lateral kemik duvarı, timpanik membran ve hipotimpanumun dış duvarından meydana gelir. Anteromedialde östaki tüpüyle nazofarinksle, posterosüperiorda ise aditus aracılığıyla mastoid antrumla bağlantı kurar. Kavitenin üst kısmında tegmen timpani, iç tarafında kokleanın bazal kıvrımını yansıtan promontorium ve tabanında juguler bulbus yer alır.

Timpanik membran (TM), eliptik koni biçiminde olup yaklaşık 8–10 mm boyutlarında ve 0,1 mm kalınlığındadır. Dış kulak yolu ile orta kulak boşluğunu birbirinden ayırır. Timpanik sulkusa yerleşen timpanik anulus, membranı yaklaşık 270 derece çevreler. Anulusun bulunmadığı üst bölgeye pars flaccida, alt kısmına ise pars tensa adı verilir. Pars flaccida, anterior ve posterior malleolar ligamentlerle sınırlanır. TM üç tabakadan oluşur: dış tabaka dış kulak yolu epitelinin devamıdır, orta tabaka fibröz yapıdadır ve iç tabaka ise timpanik kavitenin mukoza epiteliyle süreklilik gösterir. Pars flaccida da benzer kalınlığa sahip olsa da, fibröz orta tabakanın yokluğu nedeniyle pars tensaya kıyasla basınç değişikliklerine karşı daha az dirençlidir. Ayrıca TM, manubrium mallei ile bağlantılıdır. En lateralde yer alan kulak kemikiği malleus; baş, boyun, kısa çıkıntı ve manubrium (uzun kol) olmak üzere dört ana bölümden oluşur. Baş kısmı epitimpanumda yer alır ve inkusun gövdesiyle eklem yapar. Prussak boşluğu, malleusu attığın lateral kemik duvarından

ayırır ve sekonder kolesteatom gelişimi açısından klinik olarak önemli bir anatomik bölgedir. Ayrıca tensor timpani kasının tendonu, malleusun boyun kısmına tutunur. İnkus, orta kulakta yer alan ve hacim olarak en büyük olan kemikçiktir. Uzun kolunun ucunda yer alan lentiküler çıkıntı aracılığıyla stapes ile eklem yapar. Orta kulaktaki üçüncü ve en içte bulunan kemikçik olan stapes ise, yaklaşık 3 gramlık ağırlığıyla insan vücudunun en küçük kemiğidir. Stapes; baş, boyun, anterior ve posterior kruslar ile taban olmak üzere dört bölümde incelenir. Baş kısmı inkus ile eklem yaparken, kruslar aracılığıyla taban kısmına bağlanır. Tabanı, annüler ligamentlerle oval pencereye tutunmuştur. Ayrıca stapedius kası, piramidal eminensten başlayarak stapesin boyun kısmına bağlanır(Aslan,2021).

2.5.3. İç Kulak Anatomisi

İç kulak, işitme ve denge organlarını içeren koklea ve yarım daire kanallarından oluşur. Temporal kemiğin petröz bölümünde yer alır. Bu bölgede, membranöz labirenti saran kemik labirent bulunur. Labirent iki ana bölümden oluşur: işitme işlevini üstlenen koklea ve dengeyi sağlayan yarım daire kanalları. Her iki yapı, ortak giriş noktası olan vestibülde birleşir. Vestibül, vestibüler pencere aracılığıyla timpanik kavite ile bağlantı halindedir. İç kulakta kemik yapılara "kanal", membranöz yapılara ise "duktus" adı verilir. Kemik labirent, iyon içeriği ekstraselüler sıvıya benzeyen perilenf ile doluyken; membranöz labirent, yüksek potasyum içeriğine sahip endolenf ile doludur. Vestibüler aparat, denge fonksiyonunu sağlayan üç yarım daire kanalı ile utrikul ve sakkulden oluşur.

Bu yapılar, ductus reuniens aracılığıyla işitme ile ilgili olan koklear duktus ile bağlantı halindedir. Koklea, adını Yunanca'da "salyangoz" anlamına gelen cochlos kelimesinden almıştır. Bu isim, yapısının spiral şeklindeki salyangoza benzemesinden kaynaklanmaktadır.(Noussios et al.,2016). Sarmal bir yapıya sahip olan koklea, yaklaşık 35 mm uzunluğundadır ve yaklaşık 2 ¾ tur yapar. İşitme duyusunun temel organıdır ve koklear siniri içeren kemiksi yapı olan modiulusun etrafında spiral şekilde döner.

Perilenf sıvısı, vestibülden başlayarak spiral boyunca scala vestibuli adı verilen kanalda apexe (uç kısım) doğru ilerler, ardından helikotrema adı verilen küçük bir açıklıktan geçerek scala tympani yoluyla vestibüle geri döner. Vestibülde yer alan iki pencereden oval pencere stapes ile bağlantılıdır ve perilenf sıvısının hareketini başlatır. Daha altta yer alan yuvarlak pencere ise bu hareketin sönümlenmesini sağlayarak basınç dengelemesinde görev alır.

Koklea, Reissner membranı ve baziler membran tarafından üç ayrı kompartmana ayrılır: perilenf içeren scala vestibuli ve scala tympani, ile endolenf içeren scala media. İşitme işlevinin gerçekleştiği ana yapı olan Corti organı, scala media içerisinde yer alır. Corti organı, baziler membran üzerinde bulunan ve stereosilya adı verilen uzantılara sahip özelleşmiş iç ve dış tüy hücrelerinden oluşur. Bu tüy hücrelerinin silyaları, jelatinimsi yapıya sahip tektoryal membrana gömülüdür. Scala vestibuli yoluyla iletilen sıvı hareketi, Reissner membranı aracılığıyla scala tympani'ye geçerken tüy hücrelerinin mekanik olarak uyarılmasına neden olur. Bu mekanik uyarı sonucunda oluşan aksiyon potansiyelleri, modiolusta bulunan sinir lifleri vasıtasıyla koklear sinire iletilir ve böylece işitme olayı gerçekleşir. Kokleada sesin sinirsel iletiminden sorumlu yapı, Corti organıdır.

Bu yapı, baziler membran üzerinde yer alır ve üç sıra dış tüy hücresi ile bir sıra iç tüy hücresinden, bu hücrelerin stereosilyalarının gömülü olduğu tektoryal membrandan ve çeşitli destek hücrelerinden oluşur. Tüy hücreleri, mekanik enerjiyi sinirsel uyarılara dönüştüren sensöriyel hücrelerdir ve işitme fizyolojisinin en temel bileşenlerindendir. İnsanlarda yaklaşık 12.500 dış tüy hücresi ve 3.500 iç tüy hücresi olmak üzere toplamda yaklaşık 16.000 tüy hücresi bulunur. Baziler membran üzerinde dıştan içe doğru; Claudius hücreleri, Boettcher hücreleri, Hensen hücreleri, dış Corti tüneli, dış tüy hücreleri, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, pillar hücreleri, iç tüy hücreleri, iç parmaksı hücreler ve iç sınır hücreleri sıralanır. Hem iç hem dış tüy hücrelerinin apikal yüzeylerinde stereosilyalar bulunur. İç tüy hücrelerinin stereosilyaları daha kalın ve V şeklindeyken, dış tüy hücrelerinin stereosilyaları daha ince ve W şeklindedir (Morris et al., 2017).

2.6. İşitme Nedir?

İşitme, ses enerjisinin kulakta farklı yapılar tarafından dönüştürülerek aksiyon potansiyelleri şeklinde beyne iletilmesi ve burada algılanması sürecidir. Kulak, en hassas duyu organlarımızdan biridir ve üç ana bölümden oluşur: dış kulak, orta kulak ve iç kulak. Bu yapılar, sesin toplanması, iletilmesi ve sinirsel sinyale dönüştürülmesinde ardışık görevler üstlenir.

Dış Kulak: Kulak kepçesi, dış kulak kanalı ve kulak zarından oluşur. Bu yapıların temel görevi, çevreden gelen ses dalgalarını toplayarak kulak zarına iletmektir.

Orta Kulak: Kulak zarının hemen arkasında yer alır ve çekiç, örs ve üzengi adı verilen üç küçük kemikten oluşur. Bu kemikçikler, kulak zarında oluşan titreşimleri alarak iç kulağa iletir.

İç Kulak: Orta kulaktan gelen mekanik titreşimleri sinirsel sinyallere çevirerek beyne iletmekle görevlidir. Bu görev, koklea ve koklear sinir aracılığıyla gerçekleştirilir(Belgin, 1986).

İşitme süreci boyunca; kulak kepçesi, dış kulak yolu, kulak zarı, kulak kemikçikleri (çekiç, örs, üzengi), koklea, koklear sinir, beyin sapı ve beynin temporal lobu gibi birçok yapı görev alır. Bu yapılardan herhangi birinde meydana gelen hasar, işitme kaybına neden olabilir (Sennaroğlu & Yücel, 2002).

2.7. İşitme Kaybı

İşitme kaybı, bireyin sesleri yeterince ya da hiç duyamaması durumudur. Bu durumun nedenleri genetik, çevresel, patolojik ya da yapısal olabilir. İşitme kaybı; doğum öncesinde, doğum anında ya da doğum sonrasında meydana gelebilir. Doğum öncesi işitme kaybı genetik faktörlerden, annenin yetersiz beslenmesinden ya da gebelikte kullanılan bazı ilaçlardan kaynaklanabilir. Doğum sırasında gelişen işitme kaybı ise kan uyuşmazlığı, düşük doğum ağırlığı ya da bebeğin doğum esnasında oksijensiz kalması gibi durumlardan kaynaklanabilir. Doğum sonrası işitme kaybı ise çocukluk döneminde geçirilen havaleler, kulak enfeksiyonları ya da yüksek şiddette seslere maruz kalma gibi etkenlere bağlı olarak gelişebilir (Sevinç & Özkan,2015).

İşitme, çevredeki ses dalgalarının dış ve orta kulaktan geçerek iç kulağa ulaşması ve burada oluşan elektriksel potansiyellerin işitme siniri yoluyla işitme korteksine iletilmesiyle gerçekleşir. İşitme kaybı ise; dış kulak, orta kulak, iç kulak ya da işitme sinirinde meydana gelen bozukluklara bağlı olarak seslerin algılanamaması durumudur (Karaaltın & Yiğit, 2012). İşitme kaybı yalnızca sesleri duyamama sorununu değil, aynı zamanda konuşma ve anlama becerilerinde de bozulmalara yol açabilir. Bu da bireylerin sosyal yaşamlarında iletişim problemleri yaşamalarına neden olur. İşitme kayıplarının erken dönemde tespit edilmesi, uygun tedavi yöntemleriyle bireylerin topluma kazandırılması ve yaşam kalitelerinin artırılması açısından oldukça önemlidir (Akyıldız, 1998).

2.8. İşitme Kaybında Erken Tanının Önemi

İşitme kaybının çok erken yaşlarda tespit edilmesi hem eğitime yönlendirme hem de iyileşme süreci açısından büyük önem taşır. Erken tanı sayesinde çocuklar, uygun işitme cihazlarını kullanarak çevrelerindeki dil gelişimine daha kolay uyum sağlar. Böylece dil öğrenme süreçleri desteklenir, yaşlılarıyla olan farklar azalır ve çevreye uyumları artar.

Dünyada doğuştan işitme kaybı görülme sıklığı 1/800 ile 1/1500 arasında değişirken, Türkiye'de bu oran yaklaşık 1/1000'dir. Önceden ileri düzeyde işitme kaybı yaşayan bireylerin ya da doğuştan gelen işitme kaybına bağlı gelişen sosyal ve gelişimsel sorunların önüne geçilebilmesi; sağlık profesyonelleri ve odyologlar tarafından doğru yönlendirme, zamanında veya erken tanı ve uygun tedavi ile mümkün olabilir. İşitme kaybı erken tespit edildiğinde ve genetik destekle birlikte özel eğitimle yakından takip edildiğinde, çocukluk döneminde doğal dil gelişimi sağlanma şansı oldukça yüksektir. Odyoloji alanındaki teknolojik ilerlemeler sayesinde, günümüzde doğumdan hemen sonra işitme kaybı tanısı koymak ve erken dönemde tedaviye başlamak mümkün hale gelmiştir. Özellikle çok ileri derecede işitme kaybı olan çocuklarda koklear implant uygulamaları, işitme kaybı tedavisinde büyük bir adım olmuştur. Ancak yaşlı bireylerde ortaya çıkan edinsel işitme kayıpları daha fazla zorluk yaratmakta; bu durum sosyal ve ekonomik sorunların yanı sıra korku ve kaygılara da yol açabilmektedir. Bu nedenle erken tanı, her yaş grubunda büyük önem taşımaktadır.

2.9. İşitme Kaybı Tipleri

2.9.1. İletim Tipi İşitme Kaybı

Eğer hava yolu işitme eşiklerinde bir kayıp gözlenirken, kemik yolu işitme eşikleri normal seviyelerdeyse, bu durum iletim tipi işitme kaybını işaret eder. Bu durumda iç kulak normal şekilde çalışmakta, ancak sesin iç kulağa iletilmesi sürecinde bir aksaklık yaşanmaktadır. Yani, işitme kaybı sesin iç kulağa ulaşmadan önceki aşamalarındaki bir sorundan kaynaklanmaktadır (Bakır, 2013).

2.9.2. Sensörinöral Tip İşitme Kaybı

Eğer hava yolu işitme eşikleri normal sınırların dışında olup, kemik yolu işitme eşikleriyle aynı seviyede ya da aralarında 5 dB'yi aşmayan bir fark varsa, bu durum sensörinöral işitme kaybı olarak tanımlanır.

Bu tür kayıpta hem iç kulak hem de işitme siniri gibi yapılar etkilenmiştir (Bakır, 2013). Bu durumda, iç kulaktan alınan yanıtlar ile hava yolu ile alınan yanıtlar birbiriyle örtüştüğü için, sesin hava yolu üzerinden iç kulağa iletimini engelleyen herhangi bir sorun olmadığı anlaşılır (Franks & J.R., 1985).

2.9.3. Mikst Tipi İşitme Kaybı

Hava ve kemik yolu işitme eşikleri normal sınırların dışında olup, aralarında 5 dB'den fazla fark varsa bu durum mikst tip işitme kaybı olarak adlandırılır (Bakır, 2013). Bu tür kayıplarda problem, iç kulak ya da işitme sinirinde olabileceği gibi, sesin dış kulak, kulak zarı ya da orta kulak yoluyla iletildiği kısımlarda da kaynaklanabilir (Franks & J.R., 1985).

2.9.4. Santral Tip İşitme Kaybı

Santral işitme kaybı, ASHA'ya göre sesin yönünü belirleme, sesleri ayırt etme, işitsel desenleri tanıma, işitmenin zamanlama özellikleri ve bozulmuş ya da rekabet halindeki akustik sinyalleri algılama gibi merkezi işitsel işlemlerdeki yetersizlik olarak tanımlanır. Bu duruma sahip bireyler; seslere odaklanmakta, duyduklarını hatırlamakta, tekrar eden sesleri algılamakta, sesin geldiği yönü belirlemekte, gürültülü ortamlarda konuşmaları anlamakta ve sesler arasındaki farkı ayırt etmekte zorlanabilirler (Bess & Humes, 2008).

2.9.5. Fonksiyonel (Organik Olmayan) Tip İşitme Kaybı

Literatürde organik olmayan işitme kaybı; psödohipoakuzi, fonksiyonel işitme kaybı ya da psikojenik sağırılık gibi farklı isimlerle anılmaktadır. Bu tür işitme kayıplarının nedeni tam olarak net değildir ve kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Bazı durumlarda birey, bir çıkar elde etmek amacıyla (örneğin, engelli raporu almak

için) işitme kaybı varmış gibi davranabilir. Diğer durumlarda ise psikolojik problemler nedeniyle gerçek dışı odyometrik sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca organik olmayan işitme kaybı, bazen gerçek bir işitme kaybıyla birlikte de görülebilir. Bu durumu ayırt etmede en belirgin ipuçlarından biri, saf ses ortalaması ile konuşmayı alma eşiği (SRT) arasındaki uyumsuzluktur (Bess & Humes, 2008).

2.10. İşitme Kaybının Dereceleri

İşitme kaybının derecesini belirlemek için temel ölçüt olarak saf ses ortalaması (SSO) kullanılmaktadır. Bu ortalama, 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslarındaki hava yolu işitme eşiklerinin toplanıp ortalanmasıyla hesaplanır. Elde edilen bu değer, işitme kaybının hangi düzeyde olduğunu belirlemek amacıyla Goodman'ın 1965 yılında geliştirdiği sınıflandırma sistemine göre değerlendirilir.

Goodman (1965) sınıflandırmasına göre işitme kaybı dereceleri aşağıdaki gibidir:

- Normal İşitme: 0–25 dB arası
- Hafif Derecede İşitme Kaybı: 26–40 dB
- Orta Derecede İşitme Kaybı: 41–55 dB
- Orta-İleri Derecede İşitme Kaybı: 56–70 dB
- İleri Derecede İşitme Kaybı: 71–90 dB
- Çok İleri Derecede İşitme Kaybı: 91 dB ve üzeri

Bu sınıflandırma, bireyin günlük yaşamda işitme düzeyinin ne derece etkilendiğini anlamak ve uygun müdahaleyi belirlemek açısından oldukça önemlidir.

2.11. İşitme Kaybı Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünya nüfusunun yaklaşık %6,1'i işitme kaybı yaşamaktadır. Bu bireylerin %7'si çocukken, geri kalan %93'lük kesimi yetişkinlerden oluşmaktadır. Ayrıca, 65 yaş ve üzeri bireylerin yaklaşık üçte biri

işitme kaybı sorunu yaşamaktadır. Araştırmalar, gelecekte işitme kaybı yaşayan kişi sayısının artabileceğini göstermektedir (WHO, 2018). Türkiye özelinde ise yılda ortalama 1.300.000 bebek dünyaya gelmektedir ve bu bebeklerin yaklaşık binde 2,2'si doğuştan işitme kaybıyla doğmaktadır (Özdemir & Tüm kaya, 2017).

Çocuklarda işitme kaybı, doğum öncesi (perinatal) ya da doğum sonrası (postnatal) dönemlerde ortaya çıkabilir ve birçok farklı nedene bağlı olarak gelişebilir. İşitme kaybı riski yalnızca bebeklik dönemine özgü değildir; yaşamın her döneminde devam edebilir. Bu nedenle, sadece doğum sonrası yapılan işitme taramalarıyla yetinmek yeterli olmaz. Hem sağlıklı bireylerde hem de işitme kaybı riski taşıyan bireylerde işitmenin düzenli aralıklarla kontrol edilmesi büyük önem taşır.

2.12. Yenidoğan İşitme Taraması

Yenidoğan işitme taramalarının başarılı olması için beş temel unsur önemlidir: tarama, izleme ve takip, tanılama, müdahale ve tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Tarama programının etkili bir şekilde yürütülebilmesi için şu kriterlerin sağlanması gerekir:

-Hedeflenen yenidoğan grubunun en az %95'ine işitme taraması uygulanmalıdır.

-Tarama yöntemi, belirgin işitme kaybı olan hiçbir bebeği atlamamalı, yani yanlış negatif oranı sıfıra yakın olmalıdır.

-En az bir kulağında 35 dB'den fazla işitme kaybı olan bebeklerin tespit edilebilmesi gerekir.

-Tarama sonrası ileri odyolojik değerlendirmeye yönlendirilen bebeklerin oranı %4'ü, yanlış pozitif oranı ise %3'ü geçmemelidir.

-American Academy of Pediatrics, işitme taramalarında daha etkili bir yöntem geliştirilene kadar OAE (Otoakustik Emisyonlar) ve ABR (Beyinsapı İşitsel Cevapları) yöntemlerinin fizyolojik tarama araçları olarak kullanılmasını önermektedir. Ayrıca her doğum hastanesinde yenidoğan işitme tarama programı için bir tıbbi direktör görevlendirilmesi ve yeterli sayıda personel istihdam edilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Akademiye göre etkili bir tarama programı

oluşturulurken şu unsurlara dikkat edilmelidir:

Etkili bir yenidoğan işitme tarama programı oluşturmak ve başarıyı artırmak için çeşitli unsurların dikkatle planlanması ve uygulanması gerekir. Bu kapsamda:

-Öncelikle uygun bir tarama yöntemi belirlenmeli ve bu doğrultuda standart bir tarama protokolü geliştirilmelidir.

-Bu protokolün uygulanmasına yönelik bilgilendirici dokümanlar hazırlanmalıdır.

-Testlerin sağlıklı ve güvenilir bir şekilde yapılabilmesi için, taramayı gerçekleştirecek personelin; test uygulama teknikleri, aile ile etkili iletişim kurma ve enfeksiyon kontrolü gibi konularda eğitimi sağlanmalıdır.

-Personelin eğitim süreçleri düzenli olarak gözden geçirilmeli ve performansları değerlendirilmelidir.

-Aileler; tarama süreci, işitme kaybının doğurabileceği sonuçlar ve erken tanı ile amplifikasyonun sağladığı avantajlar hakkında bilgilendirilmelidir.

-Tarama sonuçları ailelere hassasiyetle ve destekleyici bir ortamda iletmeli, testin tekrarı gereken bebeklerin takibi titizlikle ve düzenli bir şekilde yürütülmelidir.

-Tüm bu adımlar, tarama sürecinin kalitesini ve güvenilirliğini artırarak, işitme kaybının erken fark edilmesi ve gerekli müdahalelerin zamanında yapılmasına katkı sağlar.

Yenidoğan işitme tarama programlarının etkinliğini artırmak için dikkat edilmesi gereken önemli faktörlerden biri, yalancı pozitif sonuçların en aza indirilmesidir. Her tarama programında belli bir oranda yalancı pozitiflik görülebilir; ancak bu oranın %4'ü geçmemesi önerilir.

Yalancı pozitif sonuçlara neden olan başlıca faktörler şunlardır:

-Dış kulak yolundaki engeller: Amniyon sıvısı veya doğum kalıntıları gibi etkenler testi olumsuz etkileyebilir. Ayrıca orta kulakta sıvı bulunması da sonuçları bozabilir.

-Ortam gürültüsü: Testin yapıldığı ortamın yeterince sessiz olmaması, cihazların sağlıklı ölçüm yapmasını engelleyebilir.

-Uygulayıcı hataları: Tarama personelinin yeterince deneyimli olmaması ya da protokole uygun hareket etmemesi hatalı sonuçlara yol açabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, farklı tarama protokolleri kullanan hastaneler karşılaştırılmış ve sadece Uyarılmış Otoakustik Emisyon (EOAE) yöntemiyle tarama yapan merkezlerde %8 gibi yüksek bir yalancı pozitiflik oranı görülmüştür. Buna karşılık hem EOAE hem de otomatik ABR (AABR) yöntemlerini birlikte kullanan hastanelerde bu oran %2.5'e kadar düşmüştür. Bu sonuçlar, ikili tarama yöntemlerinin yalancı pozitifliği azaltmada daha etkili olduğunu göstermektedir.

Yenidoğan işitme taramalarının etkinliği, test duyarlılığından ödün vermeden yalancı pozitif sonuç oranının düşürülmesine bağlıdır. İşitme taramasından başarısız olan ancak yapılan ileri testlerde işitme fonksiyonları normal çıkan bebeklerin aileleri gereksiz yere kaygı ve stres yaşar. Ayrıca bu durum hem maddi kaynakların israfına hem de işitme tarama programlarına yönelik eleştirilere yol açabilir.

Bu nedenle bir işitme tarama protokolü oluşturulurken şu unsurlar dikkate alınmalıdır:

- Kullanılacak test yöntemi (otomatik ya da konvansiyonel)
- Ekipman ve uygulama süresi gibi maliyetler
- Hedeflenen yenidoğan kitlesi
- Testlerin yapılacağı fiziksel ortamın uygunluğu
- Tarama uygulayıcılarının deneyim düzeyi
- Taramaların erişilebilirliği

Bunların yanı sıra, tek bir yönteme dayalı mı yoksa birden fazla yöntemin birlikte kullanıldığı protokollerin mi daha etkili olacağı da değerlendirilmelidir. En

verimli sonuçları sağlayacak şekilde planlanan bir tarama protokolü , hem yalancı pozitifliği azaltır hem de erken tanı ve müdahale sürecinin başarısını artırır.

İşitme taramalarında başarılı olmanın en önemli göstergelerinden bir tanesi, taramadan sonra yapılan izlem programının etkinliğidir. Tarama sonrası süreç ne kadar düzenli, hızlı ve doğru bir şekilde planlanır ve uygulanırsa, riskli bebeklerin tanınması ve gerekli müdahalelerin yapılması o kadar başarılı olur. Bu nedenle, yalnızca tarama testi değil, test sonrası takip sisteminin işlerliği de tarama programlarının genel başarısını belirleyen kritik bir faktördür.

İşitme taramasından geçemeyen bebekler için, ileri düzey değerlendirmelerin yapılabileceği kolay ulaşılabilir ve etkin çalışan odyolojik tanı merkezlerinin bulunması büyük önem taşır. Bu merkezler, bebeklerin tanı sürecini geciktirmeden ve aileleri yormadan yürütebilmeli; hızlı, güvenilir ve kapsamlı hizmet sunarak erken tanı ve müdahalenin sağlanmasına katkı sağlamalıdır.

İşitme taramasından geçemeyen ve ileri tetkik gerektiren bebek sayısının fazla olması, odyolojik tanı merkezlerinde yoğunluğa ve kaynakların zorlanmasına neden olabilir. Bu sorunun önüne geçebilmek için, yanlış pozitif sonuçların sayısını en aza indirecek etkili ve güvenilir işitme tarama protokollerinin geliştirilmesi ve uygulanması büyük önem taşımaktadır.

American Academy of Pediatrics'e göre bir işitme tarama programının verimli kabul edilebilmesi için, taramadan geçemeyen bebeklerin en az %95'inin ileri odyolojik değerlendirmeye alınması gerekir. Etkili bir ulusal işitme tarama sistemi için, ülke genelindeki tüm tarama uygulamalarını kapsayan merkezi bir izleme sistemi kurulmalıdır. Bu sistemde doğan bebek sayısı, tarama yapılan bebek oranı, sevk edilen ve takip edilen bireylerin oranı, yanı sıra yanlış pozitif ve negatif sonuçlarla ilgili istatistikler düzenli olarak takip edilmelidir. Ayrıca aile, çocuk doktoru, odyolog ve konuşma terapisti arasında etkin bir iletişim ağı kurulması, izleme ve takip süreçlerinin başarıyla yürütülmesi açısından büyük önem taşımaktadır .

Tarama testlerinde sesli oyuncaklar, düdük, çan ve çingirak gibi araçlar kullanılabilir. Yaşamın ilk 0-6 ayında, bebeklerde ses uyaranlarına karşı auro-palpebral refleks (APR), irkilme ve sıçrama gibi tepkiler gözlemlenir. Bu dönemde görülen Moro refleksi de bu yanıtlardan biridir; bu refleks sırasında bebeğin kolları ve elleri açılır, bacaklar gerilir ve baş geriye doğru atılır. Altıncı aydan itibaren ise

bebeklerin sese verdiği tepki, sesin geldiği yöne doğru başlarını çevirmeleri şeklinde olur .

Bebek, anne karnında yaklaşık 72 dB şiddetindeki seslere sürekli maruz kaldığı için bu seslere alışmıştır. Bu sesler, annenin kalp atışları ve iç organlarının çıkardığı seslerdir. Bu nedenle, yenidoğan bir bebeği işitsel olarak uyarmak için en az 80-90 dB şiddetinde bir ses gereklidir. İşitme taraması sırasında bebek uykudayken 90 dB'lik bir ses verilerek test gerçekleştirilir ve bebeğin tepkisi gözlemlenir. Gözlemi iki kişinin yapması, değerlendirmeyi daha güvenilir hale getirir. Testte 2 ila 8 arasında olumlu tepki alınması yeterli kabul edilir. Ancak bu yöntemle, 75 dB düzeyinde ya da daha düşük dereceli işitme kayıpları gözden kaçabilir.

Çocukların ses uyarılarına verdikleri tepkiler dört temel grupta toplanır:

A) Temel Refleksler (Elementer Refleksler):

-Auro-palpebral refleks (APR): M. orbicularis oris kaslarının kasılmasıyla ortaya çıkar.

-Sıçrama tepkisi (Moro Refleksi):

1-Bir uzuvda ani hareket,

2-İki kolun ani şekilde açılması,

3-Genel kas kasılması şeklinde olabilir.

Solunum tepkisi: Nefesin kısa süreli durması ya da derin bir nefes alma (inspirasyon).

B) Yönelme Tepkisi:

-Sesin geldiği yöne başını çevirme,

-Gözlerin ses kaynağına yönelmesi.

C) Uyanma Tepkisi:

Uyku halindeki bebeğin sese karşı uyanma durumu.

D) Davranış Değişikliği Tepkisi:**a) Belirgin tepkiler:**

-Huzursuz bir bebeğin sakinleşmesi,

-Sessiz bebeğin ağlaması ya da ağlayan bebeğin susması.

b) Dikkatle ya da alışkanlıkla gözlenen tepkiler:

-Yüz ifadesinde değişiklik,

-Göz kapaklarında hafif kıpırdanma,

-Emme hareketi,

-Hafif bir gülümseme gibi tepkiler.

Bu tepkiler, işitsel uyaranlara çocuğun gelişim düzeyine göre verdiği farklı yanıtları anlamada yardımcı olur.

2.13. Yenidoğan İşitme Taramasında Kullanılan Yöntemler

Yenidoğan işitme taramalarında yaygın olarak kullanılan iki temel yöntem bulunmaktadır: Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (EOAEs) ve İşitsel Beyin Sapı Cevabı (ABR) testleri. Bu yöntemler hem ayrı ayrı hem de birlikte kullanılabilir. Otomatik versiyonları sayesinde, işitme taramaları hızlı, kolay, non-invaziv bir şekilde uygulanabilmekte ve özel eğitim almış personel gerektirmemektedir. Bu özellikleriyle taramalarda pratik ve güvenilir çözümler sunarlar. Bebeğin işitmesini değerlendirirken KBB muayenesi yanı sıra orta kulak yapılarını değerlendirmek ve

olası orta kulak patolojilerini ekarte etmek amacıyla timpanometri testi de oldukça kıymetli test ekipmanlar arasında yer alır.

2.13.1. Timpanometri

Timpanometri, orta kulağın işlevlerini objektif olarak değerlendirmeye yarayan bir testtir. Bu yöntem, dış kulak kanalındaki hava basıncının değiştirilerek akustik immitansın ölçülmesi esasına dayanır. Elde edilen ölçümler grafiksel olarak timpanogram şeklinde sunulur. Tarama amaçlı yapılan timpanometri sayesinde, orta kulak boşluğunda sıvı olup olmadığı, timpan zarının durumu ve orta kulaktaki hava basıncı hakkında bilgi edinilir. Bu özellikleri sayesinde iletim tipi işitme kayıplarının ayırt edilmesinde oldukça değerli bir araçtır. Orta kulakta meydana gelen patolojik değişiklikler, ses iletimini etkileyen mekanik özellikleri değiştirir ve bu değişimler timpanometri ile tespit edilebilir. Bu nedenle, timpanometri orta kulaktaki fiziksel bozuklukların saptanmasında en uygun yöntemlerden biridir. Timpanogramlar, orta kulak ileti sisteminin durumu hakkında oldukça ayrıntılı bilgiler sunar. Bu grafikler aracılığıyla kulak zarının esnekliği ve bütünlüğü, kemikçik zincirinin durumu, orta kulak ve dış kulak yolu hacmi, östaki borusunun fonksiyonu ve stapes kası refleksi değerlendirilebilir.

Orta Kulak Basıncı değerlendirmesi açısından bakıldığında, normal bir kulakta timpanogramda genellikle şu gözlemler yapılır:

-Admitansın minimuma düştüğü noktalar, maksimum pozitif ve maksimum negatif basınç değerleridir. Bu basınç düzeylerinde kulak zarı çok gergin hale gelir ve ses enerjisinin iletimi zayıflar.

-Admitansın maksimum olduğu nokta, kulak zarının her iki tarafındaki basınçların eşit olduğu, yani dış kulak yolu ile orta kulak basıncının dengelendiği noktadır. Bu da genellikle 0 ± 50 daPa civarındadır ve bu aralık östaki borusunun normal çalıştığını gösterir.

-Eğer bu pik noktası normal sınırların dışındaysa (örneğin -150 daPa gibi), bu durum östaki disfonksiyonu veya orta kulakta negatif basınç varlığı gibi patolojik durumların işareti olabilir.

Bu bilgiler, özellikle çocuklarda sık karşılaşılan orta kulak sıvısı gibi durumların tanı ve takibinde oldukça değerlidir.

Fiziksel Volüm Testi ve Statik Akustik Admittans, timpanometrinin önemli parametrelerindendir ve orta kulak sağlığının değerlendirilmesinde kritik rol oynarlar:

Fiziksel Volüm Testi (Ear Canal Volume - ECV): Bu test, dış kulak yolunun (DKY) hacmini ölçer ve şu şekilde çalışır:

-+200 daPa gibi yüksek basınç uygulanarak orta kulak sistemi geçici olarak "katılaşır" ve ses iletimi minimuma iner.

-Bu noktada ölçülen admittans, sadece dış kulak yolu hacmini (fiziksel volümü) yansıtır.

-Normal değerler:

1-Çocuklarda: Ortalama ~0.7 ml

2-Erişkin erkeklerde: Ortalama ~1.1 ml

-Yüksek değerler: Kulak zarında perforasyon ya da T-tüp varlığı gibi durumları düşündürebilir.

-Düşük değerler: Kulak kiri (buşon) veya probun dış kulak yoluna tam oturmaması gibi sebepler olabilir.

Statik Akustik Admittans:

Bu değer, orta kulağın ses enerjisini iletme kapasitesini ölçer.

-Ölçümde, pik admittanstan DKY hacminin admitansı çıkarılır. Böylece net orta kulak katkısı hesaplanır.

-Normal değerler:

1-Çocuklarda: Ortalama 0.5 mmhos

2-Erişkinlerde: Ortalama 0.8 mmhos

3-Referans aralığı: 0.3 – 1.4 mmhos

-Düşük admittans: Orta kulakta sıvı, sklerotik kulak zarı ya da otoskleroz gibi durumlar olabilir.

-Yüksek admittans: Kolestatom, zayıf veya gevşek kulak zarı, ossiküler dislokasyon gibi durumları düşündürebilir (Wiley et al.,1997).

Timpanometrik Genişlik: Statik admitans yarısının yüksekliğinden yatay çizgide çekilen, pik eğrisinin iki kolu arasında yer alan genişlik şeklinde ifade edilir. Normal değer 50-150 daPa arasında yer almaktadır (Akyıldız,1998). 226-Hz Timpanogram Tipleri: Jerger ve linden tarafından ilk defa belirlenen en çok baş vurulan beş tip (A,As,Ad,B,C beş tip eğri bulunmaktadır.

Tip A: -50 ile + 50 daPa arasında yer alan basınçta tepe çizen, amplitüd değerinnormal sınırlar içerisinde yer aldığı (ortalama 0.6 ml) timpanogram eğrisi olarak ifade edilir. Daha çok normal kabul edilen kulaklarda izlenen timpanogram şeklidir (Shahnaz et al.,1997).

Tip B: tepe vermeyen timpanogram eğrisidir. Orta kulakta yer alan efüzyonu, timpanik zar yırtılmasını , serümen sıvısı ile prob ucunun tıkanması, dış kulak yolunda bulunan serumen sıvısının youlu tıkanması, prob ucunun dış kulak yoluna tam oturmaması gibi probun pozisyonundan kaynaklı durumlarda tip B timpanogram grafiği izlenebilir.

Tip C: Normal amplitüdlü tepe veren ancak bu tepe değerinin basıncı -50 daPa'dan Daha düşük bir değerlerde meydana geldiği timpanogram eğrisidir olarak adlandırılmaktadır. Orta kulağın negatif basıncında izlenmektedir.

Tip As: -50 ile +50 daPa basınç noktaları arasında tepe veren fakat amplitüd değerinin 0.3ml'den daha az olduğu timpanogram grafiğidir. ossiküler fiksasyon ve Otosklerozda rastlanıla bilinmektedir.

Tip Ad: -50 ile +50 daPa basınç değerleri arasında tepe veren fakat amplitüd değerinin oldukçayüksek izlediği timpanogram eğrisidir. Monomerik membran,

Kemikçik zincir disartikülasyonu timpanosklerotik plak gibi patolojilerde Tip Ad tipi timpanogram grafiği elde edilir.

EOAE yenidoğan işitme taramalarında sıklıkla kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, dış kulak yolunu tıkayan debris ve orta kulakta sıvı (efüzyon) bulunması halinde EOAE cevabı etkilenmekte ve taramanın yanlış pozitiflik oranı artmaktadır (Doyle et al.,1997;Thorton et al.,2003). Bu durum, işitme taramasında kullanılan yöntemin doğruluğunu etkileyerek, normal işiten bebeklerin işitme kayıplı olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Bu nedenle EOAE yönteminin uygulanmasında testin yapıldığı ortam, dış kulak yolunun durumu ve orta kulakta sıvı varlığı gibi etkenler dikkate alınmalıdır.

Yenidoğanların vücudunu kaplayan ve yapışkan madde olan vernix caseosa, EOAE işitme taramalarında kaldı olarak sonuçlanan vakaların yaklaşık %15'inde izlenmektedir. Bunun yanı sıra, orta kulakta sıvı birikimi olan efüzyonlar genellikle hafif ya da orta derecede işitme kaybı bulgusu vermektedir. Yenidoğan bebeklerin %0 ile %50'sinde doğumdan sonraki ilk günlerde orta kulakta sıvı bulunabileceği ve bu sıvının çoğunlukla bir hafta içinde kendiliğinden temizlendiği düşünülmektedir (Bonfils et al.,1998;Thorton et al.,1993).Yenidoğan işitme taramaları genellikle doğum hastanelerinde, bebekler taburcu edilmeden önce yapılmaktadır. Birçok ülkede ise yenidoğanlar doğumdan sonra en geç 48 saat içinde taburcu edilmektedir (Doyle et al.,1997). Tarama testlerinin doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde uygulanması, dış ve orta kulakta var olabilecek sorunların test sonuçlarını etkileme riskini artırabilir. EOAE testinden geçemeyen bebeklerde yapılacak timpanometrik değerlendirme ile bu iletme engel durumların tespit edilip düzeltilmesinin, yenidoğan işitme taramalarında yanlış pozitiflik oranını azaltabileceği öne sürülmektedir (Morchant et al.,1984;Yashinogo-itano et al.,2001).

2.13.2. Otoakustik Emisyonları

Kokleadaki dış tüylü hücreler tarafından üretilen ve dış kulak kanalına yerleştirilen hassas bir mikrofon aracılığıyla kaydedilebilen düşük şiddetteki ses dalgalarına otoakustik emisyon (OAE) adı verilir (Şerbetçioğlu,2015). OAE ölçümü, uygulanması kolay, nesnel değerlendirme sağlayan ve vücuda herhangi bir müdahale gerektirmeyen (non-invaziv) bir yöntemdir. (Kemp,2002; Zenner,1986). OAE kayıtları sırasında uyaran kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak iki ana gruba ayrılır: Spontan Otoakustik Emisyonlar ve Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (EOAE) ise, belirli bir ses uyaranına yanıt olarak

ortaya çıkar. Bu grupta yer alan Uyarın Frekansı Otoakustik Emisyonlar (SFOAE – Stimulus Frequency Otoacoustic Emissions), uygulanan uyarınla aynı frekansta ölçülen emisyonlardır. Saf ses uyarınlarla koklea uyarıldığında Uyarın Frekansı Otoakustik Emisyonlar (SFOAE) elde edilir. Bu cevaplar, uyarın sesi verilmeye devam ederken kaydedildiğinden, elde edilen sinyali uyarın sesinden ayırmak için özel teknik düzeneklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu teknik karmaşıklıklar ve detaylar, SFOAE yönteminin klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmasının önündeki başlıca engelleri oluşturmaktadır (Barbora&Hultcrantz,1991). Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (TEOAE), çok kısa süreli bir ses uyarınının ardından kokleadan kaydedilen akustik yanıtlardır. Bu uyarınlar genellikle klik (geniş bantlı) ya da tone burst (belirli frekanslara sahip) şeklinde verilir. Klik uyarınlar geniş bir frekans aralığını uyararak daha genel bir yanıt alınmasını sağlarken, tonal uyarınlarla daha frekansa özgü cevaplar elde edilebilir.

TEOAE'ler, işitme sisteminin özellikle dış tüylü hücrelerinin sağlıklı çalıştığını gösteren önemli bir testtir (Şerbetçioğlu,2015; Kemp,2008;Prieve &Fitzgerald,2009). TEOAE tekniğı, hem klinik uygulamalarda hem de araştırmalarda en sık tercih edilen yöntemlerden biridir. Otoakustik emisyonlar, dış, orta ve iç kulakta herhangi bir bozukluk bulunmayan bireylerde kaydedilebilir. Ancak 30-50 dB HL'yi aşan koklear işitme kayıplarında TEOAE yanıtı alınamayabilir. Ayrıca, orta kulak patolojilerinin varlığı da TEOAE sonuçlarını etkileyebilir. Bu gibi durumlarda otoakustik emisyonların elde edilip edilememesi, mevcut patolojinin türüne ve şiddetine bağlıdır (Şerbetçioğlu,2015).

2.13.2.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar (DPOAE-Distortion Product Otoacoustic Emission)

Farklı frekanslardaki iki saf sesin aynı anda kokleaya verilmesiyle oluşan ve temel frekanslardan farklı bir frekansta ortaya çıkan otoakustik emisyonlara distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) denir. Bu iki ses uyarını f_1 ve f_2 olarak adlandırılır ($f_2 > f_1$), ve oluşan emisyonun frekansı (f_3), bu iki uyarınla matematiksel ilişkilidir. Bu ilişki genellikle f_2-f_1 veya $2f_1-f_2$ gibi formüllerle tanımlanır.

DPOAE'lerin güvenilir bir şekilde elde edilebilmesi için f_1 ve f_2 arasındaki frekans oranının doğru seçilmesi önemlidir. Araştırmalar, f_1/f_2 oranının 1.22 olarak

ayarlandığı ve L1 ile L2 (uyaran şiddetleri) arasındaki farkın 0 ile 15 dB arasında tutulduğu durumlarda en yüksek amplitüdlü DPOAE kayıtlarının elde edildiğini göstermektedir (Dhar&Hall,2009). DPOAE'ler, genellikle 50 dB HL'yi aşan sensörinöral işitme kayıplarında kaydedilemez. TEOAE'lerde olduğu gibi, DPOAE'lerin elde edilebilirliği de kullanılan uyaranın şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, işitme kaybının derecesi arttıkça DPOAE yanıtlarının alınma olasılığı azalır (Şerbetçioğlu,2015).

2.13.3. Spontan Otoakustik Emisyonlar

Herhangi bir uyaran verilmeden kaydedilen otoakustik emisyonlara spontan otoakustik emisyonlar denir. Uyarılmış otoakustik emisyonların, dış, orta ve iç kulak fonksiyonları normal olan bireylerin neredeyse tamamında görülmesi beklenirken, spontan otoakustik emisyonlar daha sınırlı bir oranda, yaklaşık %40-60 bireyde gözlenmektedir. Bu emisyonlar, 30 dB HL'yi aşan işitme kayıplarında kaydedilemez (Prieve&Fitzgerald,2009;Norton&Stover,1994; Probst et al.,1991).

Spontan otoakustik emisyonların amplitüdü genellikle -15 ile 0 dB SPL arasında değişir. Bu emisyonlar, dış kulak kanalındaki gürültü ortamında, 800 ile 4000 Hz arasında dar frekans pikleri şeklinde belirir. En sık gözlemlendiği frekans aralığı ise 1-2 kHz'dir. Bu durum, orta kulağın ters iletim fonksiyonunun en etkin olduğu frekans aralığının 1-2 kHz olmasına bağlanmaktadır (Şerbetçioğlu,2015).

2.111.1. İşitsel Beyinsapı Cevapları (ABR)

Santral sinir sistemi ses sinyallerini analiz etmeye ilk olarak beyinsapı düzeyinde başlar. Kokleadan gelen sesin spektral ve zamana dair bilgileri burada kodlanır ve işitsel kortekse iletilir. Bu aktarım sırasında beyinsapındaki çekirdekler, sesin yönünü, periyodikliğini ve harmonik yapısını çözümler. İşitsel korteksin sesleri doğru biçimde anlamlandırabilmesi için beyinsapının bu süreci hızlı ve tutarlı bir şekilde yürütmesi gereklidir.

İşitsel beyin sapı cevapları (ABR), akustik bir uyaran verildiğinde beyinsapı düzeyinde meydana gelen senkronize nöral aksiyon potansiyellerinin oluşturduğu elektriksel yanıtlardır. Bu yanıtlar, uyaranın iletilmesinden sonraki ilk 15

milisaniyelik sürede kaydedilir. ABR dalga formu, normal işiten bireylerde yedi belirgin tepe gösterir ve bu tepeler I'den VII'ye kadar Roma rakamlarıyla işaretlenir. En belirgin olan V. dalga, klik uyararla 70 dB nHL seviyesinde verildiğinde yaklaşık 5.6 milisaniyelik bir latansa sahiptir. V. dalganın ardından dalga formunda belirgin bir düşüş gözlemlenir; bu da V. dalganın karakteristik özelliğidir. Her bir ABR dalgasının belirli bir anatomik kaynağı vardır. I. dalga, sekizinci kranial sinirin distal (kokleaya yakın) bölümünden; II. dalga, aynı sinirin proksimal (beyinsapına yakın) kısmından kaynaklanır. III. dalga koklear nükleuslardan, IV. dalga süperior olivary kompleksinden, V. dalga ise lateral lemniskustan köken alır. VI. ve VII. dalgaların ise inferior kolikulustan kaynaklandığı kabul edilmektedir.

ABR dalga formu, latans (tepki süresi) ve amplitüt (dalga yüksekliği) değerleri ölçülerek analiz edilir. Bu analiz sayesinde, işitsel yol boyunca yer alan retrokoklear yapıların işlevsel bütünlüğü değerlendirilir (J.H,2007). ABR, işitme siniri ile ilgili patolojilerin değerlendirilmesinde ve yenidoğanlar, çocuklar ile yetişkinlerde işitme eşiklerinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir (J.H,2007; Wilson et al.,1992). Elde edilen ABR ölçümlerinde dalga amplitütü ve latans değerleri, klinik değerlendirme açısından büyük önem taşır. İşitme sistemindeki bir bozukluk, dalgaların kaybolmasına, latans sürelerinin uzamasına ya da dalga amplitütlerinin azalmasına neden olabilir (Wilson et al.,1992).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri

Bu çalışma, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma polikliniği, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniği ve Odyoloji ve Denge Ünitesi'nde Uluslararası etik kurallara ve Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Etik Kurul İzni

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 18.03.2024 tarihli, 02 nolu oturumunda ve 53 sayılı, saat 13.00 kararı ile onayı alındı. Çalışma grubuna dâhil edilen bütün bireylerin velileri Harran Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar için Bilgilendirilmiş Onam Formu imzalatılmıştır.

3.3. Araştırmanın Türü ve Niteliği

Bu çalışma, prospektif ve kontrollü bir araştırma olarak tasarlanmış olup seçilen bireyler arasında randomizasyon yöntemi kullanılmıştır.

3.4. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu çalışma Harran Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Programı tarafından yüksek lisans tezi olarak yürütülmüştür. Çalışmaya, Harran Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizması Polikliniğine biotinidaz eksikliği tespit edilen 0-48 ay yaş arasında bulunan bireyler dâhil edilmiştir.

3.5. Katılımcılar

Çalışmaya uygun olan gönüllü velilere çalışma hakkında detaylı bilgi verilip kabul edenler dâhil edilmiştir. Araştırmanın aday kitlesi; Harran Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran bireyler olup örnekleme ise Harran Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Bölümü'ne biotinidaz eksikliği şikâyeti ile başvuran bireyler hastanede ise bulunduğu hastanede, hastanede yatışı bitmiş ise bağlı olduğu aile hekimliğine giderek topuk kanı vermektedir. Sonuçlar il bazlı değişimle beraber Şanlıurfa için biotin seviyesi 70 ve altı biotinidaz eksikliği tanısı almakla beraber, 70-100 arası ise kısmi biotinidaz tanısı alıp çocuk metabolizma bölümüne sevk edilmektedirler. Çocuk metabolizma ise gerekli tetkik ve tedavinin ardından

çalışmaya katılmayı kabul eden aileleri Odyoloji birimine sevk ederek çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırmaya biotinidaz eksikliği tanısı almış 50 kişi ve herhangi bir engel ve risk gurubu oluşturmayan 40 birey olmak üzere toplamda 90 kişi dâhil edilmiştir. Araştırmaya katılan bireylere biotinidaz eksikliği tanısı konulduktan sonra kulak burun boğaz muayenesi yapılmakta. Ardından tedavi durumu gerektirenler tedavi sonrası dâhil edilirken, kulak muayenesi doğal olanlara ise ABR, OAE ve timpanometri testleri yapılmıştır. Bu Araştırma; biotinidaz eksikliğinin çocuklar üzerinde farklı etkisi olmanın yanında özellikle işitme kaybı açısından risk taşıyıp taşımadığını araştırmak, anlamlı çıkması durumunda bu tanılı bireylerinde rutin uygulanan risk faktörleri kategorisine alarak erken yaşta tanılanıp tedavi sürecinin gecikmeden yapılmasını sağlamak için yapılan prospektif klinik bir çalışmadır. Her katılımcı velisi, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, katılımcı velinin onayı var ise çalışmaya dâhil edilmiştir. Örneklemeye dâhil olma kriterleri; Harran Üniversitesi Hastanesi'nde Çocuk Metabolizma bölümüne gelen, 0-48 ay yaş arasındaki kişiler ile sınırlandırılmıştır. Çocuk metabolizma doktorunun muayenesi ve gerekli tetkiklerin incelenmesi sonucu biotinidaz eksikliği tanısı alan, cinsiyet ayrımı olmaksızın tüm bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Dışlama kriterleri ise; durumu testlere elverişli olmayacak kadar kısıtlı olan kişiler, biotinidaz harici ek engeli bulunan, ailede veya kendisinde daha önce tanılanan işitme kaybının olması, Kulak Burun Boğaz muayenesinde orta kulak problemleri başta olmak üzere tedavi veya ameliyat gerektirecek kadar klinik öyküsü bulunanlar, ototoksik etki dışlamak için biotinidaz tedavisinde kullanılanlar hariç uzun süre kullanılan ilaçların olması, nörolojik engellerin olması ve çalışma sonuçlarını etkileyecek ilaç kullanımı, SNİK, İletim ve Mikst tip işitme kaybı tanısı gibi faktörlere sahip bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.6. Çalışma Planı

Katılımcıların, araştırmaya dâhil edilebilmeleri için katılımcı hakkında bilgiler içeren bir form verilmiştir. Katılımcılara rutin uygulanan topuk kanı tetkikleri ile biotinidaz tanısı çocuk metabolizması tarafından konuldu. Hastaların işitmesini değerlendirme üzere ABR, OAE ve Timpanometri testleri yapılmıştır. Bu testlerin neticesinde hastalar kategorize edilerek işitme kayıplı derecelerine göre sınıflandırıldı. Tek ve çift taraflı işitme kayıplı şeklinde kategorize edildi. Takip ve tedavisi gerekenler gerekli birimlere yönlendirildi. Bilateral işitme kaybı tanısı alıp işitme kaybı derecesine göre cihaz endikasyonu olanlar Kulak Burun Boğaz tarafından cihazlandırılıp ihtiyaçları doğrultusunda uygun işitsel-sözel terapi desteği almaları için rehabilitasyon desteği almaları önerildi.

3.7. Kullanılan Aletler ve Ölçekler

Odyolojik Değerlendirme

ABR TESTİ: Kulak muayenesi olan hastanın elektrot yerleri olan referans mastoid ve verteks yerleri önce alkolle temizlendi. Ardından elektrofizyolojik iletimin sağlıklı yapılmasını desteklemek amacıyla jel ile aynı bölgeler silindi. Hastanın uyuması beklenildi. Ardından uyuyan hastaların yukarıda belirtilen yerlerine elektrot yerleştirildi. Elektrot kutusundan yerleşip yerleşmediği kontrol edildi. Ardından teste başlandı. Kliniğimizde kullandığımız cihazda CE-chırp ve CLICK ve işitme kayıplı olanlarda kullanılan tone burst uyaran seçenekleri bulunmaktadır. Uyaran çeşidi işitme eşiğini değiştirmedikten hangisinin kullanılacağı kullanıcının inisiyatifinde kalmaktadır. Hastalara CE-chırp uyaran kullanıldı. Düşük şiddetlerden başlamak V. Dalga'nın varlığına bağlı olarak ses şiddeti artırıldı. Eşikler tespit edildi. İşitme kayıplı olanlarda tone burst uyaranlar kullanıldı. ABR V. dalga latansları 70-80 Db şiddetinde bakıldı. Literatürdeki dalga referansları da bu şiddetlerde bakılmıştır. Eşikler çift trase kuralına göre bakılıp I-III ve V. Dalga latansları karşılaştırılmak üzere not alındı.

Otoakustik Emisyon Testi: Bu test kulağın prenöral kısmı olan dış tüy hücreleri olmak üzere dış ve orta kulak hakkında bize bilgi sunmakta ve işitme hakkında fikir yordamında bulunmamıza katkı sunmaktadır. Kulak muayenesi doğal ve timpanometrik ölçümlerinde tipA timpanogram izlenen bireylere TEOAE uygulandı. 1,1.4,2.8 ve 4 kHz frekanslara bakılıp sinyal gürültü oranları(SNR) değerlendirildi. Bu değerlerden en az 3 tanesi 3dB ve üzeri ise geçti değil ise kaldı kabul edildi.

İmmittansmetrik Ölçümler: Yapılan testte Interacoustics AZ26 klinik timpanometri cihazı kullanıldı. 7 ay ve altına 1000Hz üstündeki bireylere ise 226 Hz timpanogram uygulanmıştır. 85 dB SPL 226 Hz probe tone şiddetinde uyaran verilerek orta kulak basınçlarına bakıldı. İmmittansmetrik değerlendirmede +200 ve -400 daPa değerleri arasında basınç verilmiştir. Test sonucu tipA olanlar çalışmaya dahil edilirken patolojik olanlar tedavi sonrası çalışmaya dahil edilmiştir.

3.8. İstatistiksel Analiz

Veriler Fisher's Exact Test ile analiz edildi. Analizler yapılırken istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir. Yapılan Analiz sonucunda elde edilen

p-değeri ≈ 0.06 olup, anlamlı elde edilmemiştir ancak istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p < 0.05$). Bireylerin işitsel beyin sapı yanıtları (ABR) incelendiğinde, biotinidaz eksikliği olan grupta 5 bireyde (%10) işitme kaybı ile uyumlu bulgular tespit edilirken, normal bireylerin tamamının ABR sonuçlarının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Bu durum, biotinidaz eksikliği olan bireylerde subklinik ya da hafif derecede işitsel iletim etkilenmesi olabileceğine işaret edebilir. Biotinidaz eksikliği olan bireylerin %10'unda ABR testinde işitme kaybı bulgusuna rastlanması, sinir iletim yollarının veya koklea sonrası yapılarının etkilenebileceğini düşündürmektedir. Normal grupta bu tür bir bulgunun hiç bulunmaması ise bu farkın klinik olarak anlamlı olabileceğini göstermektedir. Biotinidaz eksikliği, işitme kaybı için anlamlı bir risk faktörü olabilir.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Demografik Veriler

		Biotinidaz eksikliği olan bireyler (n:50)	Normal bireyler (n:50)
Yaş Ort.		27 AY	36 AY
Cinsiyet	KADIN	20	10
	ERKEK	30	40

Çizelge 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımları incelenmiştir. Bu verilere göre herhangi bir risk ve ek engel durumu olmayan normal bireylerin yaş ortalaması 36 ay olup; biotinidaz eksikliği bulunan bireylerin yaş ortalaması ise 27 ay olarak elde edilmiştir. Vaka grubunda 20 (%40) kadın, 30 (%60) erkeklerden oluşmaktadır. Normal bireylerde ise 10 (%20) kadın, 40 (%80) erkeklerden oluşmaktadır.

Çizelge 4.2. Biotin Seviyesi İle Akrabalık Bağlı Arasındaki İlişki

Akraba Evliliği	Biyotin Seviyesi (Ortalama)	Kişi Sayısı (n)
Var	25,10	24
Yok	32,57	26

Çizelge 4.2. Biotin eksikliği mevcut olan 50 hastanın akraba evliliği olup olmadığına göre biotin seviyeleri incelenmiştir. Bu verilere göre akraba evliliği olan 24; akraba evliliği olmayan ise 26 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Akraba evliliği olan bireyler toplamın %48'ini oluşturuyor (24/50). Bu dağılım tamamen rast gele seçilen ilk 50 biotinidaz eksikliği olan bireyler arasındaki istatistiksel orandır.

Akraba evliliği olan bireylerin biyotin seviyesi ortalaması: 25,10 olarak elde edilmişken, akraba evliliği olmayanlarda bu değer 32,57 olarak saptanmıştır. Akraba evliliği olanlarda ortalama biotin seviyesi daha düşük elde edilmiş olup bu değer 7.47 saptanmıştır. Akraba evliliği olan bireylerde biyotin seviyesi, olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olabilir. Bu durum, akraba evliliğinin biyotin metabolizmasında rol oynayan genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürür.

Çizelge 4.3. Ailede Biotidinaz Eksikliğinin Genetik Faktörlerin İncelenmesi

Sonuç türü	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
Normal	1	2.0%
Patolojik	35	70.0%
VUS (Belirsiz Klinik Önemi Olan Varyant)	14	28.0%
Toplam	50	100%

Çizelge 4.3. 'da : Genetik analiz sonuçlarının büyük çoğunluğu (%70) patolojik varyant ile sonuçlanmıştır. Bu, örneklemin önemli bir kısmının genetik olarak biotidinaz eksikliğine yatkın olduğunu ya da hastalığın genetik temelli olduğunu göstermektedir.

%28 oranında VUS sonucu, analiz edilen bireylerde önemli bir belirsizlik olduğunu gösterir. Bu bulguların klinik anlamı henüz tam netleşmemiştir. Gelecekteki genetik bilgi ve hasta izlemeleriyle bu varyantların anlamı daha iyi anlaşılabilir.

Sadece 1 bireyde (%2) normal genetik sonuç bulunması, klinik olarak biotidinaz eksikliği tanısı almasına rağmen genetik analizde herhangi bir anlamlı varyanta rastlanmadığını gösterir. Bu durum başka etkenlerin (epigenetik, çevresel vs.) rol oynayabileceğini düşündürür.

Çizelge 4.4. Katılımcıların İşitme Tarama Verileri

Yenidoğan İşitme Tarama Programı	Kaldı	Geçti	Toplam
Biotinidaz Eksikliği (N:50)	4	46	50
Normal Bireyler(N:40)	0	40	40

Çizelge 4.4 Biotinidaz eksikliği olan 50 birey, risk faktörü ve ek engeli olmayan 40 bireyin Yenidoğan işitme tarama programı dâhilinde tarama ABR sonuçları incelendi. Biotinidaz eksikliği olan bireylerde 46'sı testten geçti, 4 kişi testten kaldı. Normal bireylerde ise 40 kişi testten geçti, bu durumda testten kalan hiçbir birey tespit edilmedi. Yüzdelik dilimde biotinidaz eksikliği olanlarda %8 i kalmışken normal bireylerde %0 tespit edildi.

Yenidoğan tarama programında ilk 72 saat içerisinde bebeğin tarama ABR testi yapması zorunludur. Hasta taburcu olmadan aynı kurum tarafından testi yapılır. Özellikle ilk bir ay içerisinde olmak üzere 3 defa tarama ABR den kalan bebekler referans merkezine sevk edilmektedir. Geçenler ise sağlam olarak ifade edilmektedir. Çalışmamızda test sonucu sağlam veya sevk olarak tespit edilenler çalışmaya dâhil edilirken takipli olan bireyler dışlanmıştır.

Çizelge 4.5. Biotidinaz Eksikliği Olan Bireyler İle Normal Bireylerin Otoakustik Emisyon Yanıtlarının Karşılaştırılması

	OAE Kalmış	OAE Geçmiş	Toplam
Biotidinaz eksikliği(n:50)	10(%20)	40(%80)	50
Normal bireyler(n:40)	0(%0)	40(%100)	40

Çizelge 4.5. Çalışmaya katılan bireylerin otoakustik emisyon (OAE) yanıtları karşılaştırıldığında, biotinidaz eksikliği olan grupta 50 bireyden 10'unun (%20) testi geçemediği; buna karşılık normal bireylerin tamamının (n=40, %100) testi başarıyla geçtiği gözlemlendi.

Gruplar arasında OAE yanıtı varlığı açısından anlamlı bir fark olup olmadığı Fisher's Exact Test ile analiz edildi. Sonuçlara göre, biotinidaz eksikliği olan bireylerde OAE yanıtının alınamama oranı anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,0025$). Bu bulgu, biotinidaz eksikliğinin koklear düzeyde – özellikle dış tüylü hücrelerin işlevi üzerinde – etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu sonuç, biotinidaz eksikliği olan bireylerde koklear fonksiyonların (özellikle dış tüylü hücrelerin) etkilendiğini göstermektedir. Biotidinaz eksikliği sinir sistemi üzerinde etkiler yapabildiğinden, OAE testinde alınamayan yanıtlar subklinik işitme etkilenmesinin bir göstergesi olabilir.

Çizelge 4.6. Biotidinaz Eksikliği Olan Bireyler İle Normal Bireylerin ABR Latansların Karşılaştırılması

	I.Dalga Ort.(msn)	III. Dalga Ort.(msn)	V.Dalga Ort.(msn)	Toplam
Normal Bireyler	1.44	3.68	5.63	40
Biotinidaz Eksikliği	1.70	4.36	6.28	50

Çizelge 4.6. Çalışmamıza 50 biotinidaz ve 40 normal birey olmak üzere 90 kişi katıldı. Bu tabloda biotin eksikliği bulunan bireylerdeki ABR I, III ve V. Dalga latansları ile normal bireylerin latansları karşılaştırılıp anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Elde edilen bulgularda latans farkları:

*I. dalgada 0.26 msn,

*III. için 0.68 msn,

*V.Dalga için 0.65 msn olacak şekilde I,III ve V. Dalgalarda biotinidaz eksikliği olan bireylerde dalga latansları daha geç elde edildiği tespit edildi.

Çizelge 4.7. ABR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	İşitme kaybı ile uyumlu	Normal sınırlarda	Toplam
Biotinidaz eksikliği (n:50)	5(%10)	45(90)	50
Normal birey (n:50)	0(%0)	40(%100)	40

Çizelge 4.7. Bireylerin işitsel beyin sapı yanıtları (ABR) incelendiğinde, biotinidaz eksikliği olan grupta 5 bireyde (%10) işitme kaybı ile uyumlu bulgular tespit edilirken, normal bireylerin tamamının ABR sonuçlarının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi.

Gruplar arasındaki fark Fisher's Exact Test ile analiz edildi. Analiz sonucunda elde edilen p-değeri ≈ 0.06 olup, istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. Bu durum, biotinidaz eksikliği olan bireylerde subklinik ya da hafif derecede işitsel iletim etkilenmesi olabileceğine işaret edebilir. Biotinidaz eksikliği olan bireylerin %10'unda ABR testinde işitme kaybı bulgusuna rastlanması, sinir iletim yollarının veya koklea sonrası yapılarının etkilenebileceğini düşündürmektedir. Normal grupta bu tür bir bulgunun hiç bulunmaması ise bu farkın klinik olarak anlamlı olabileceğini göstermektedir.

Çizelge 4.8. Biotidinaz Eksikliği Olup İşitme Kaybı Tanılanan Bireylerin İncelenmesi

	Tek taraflı	Bilateral	Toplam
Biotinidaz eksikliği(n:50)	3(%60)	2(%40)	5(%100)

Çizelge 4.8. ABR değerlendirmesinde işitme kaybı ile uyumlu bulgular saptanan toplam 5 bireyin işitme kaybının taraf dağılımı incelendiğinde, 3 bireyde tek taraflı, 2 bireyde ise bilateral işitme kaybı saptanmıştır. Bu durum, biotinidaz eksikliğine bağlı işitme etkilenmesinin asimetrik olabileceğini göstermektedir.

Biotinidaz eksikliği olan bireylerde gözlenen işitme kaybının hem unilateral hem de bilateral olabileceği görülmektedir. İşitme kaybının tek taraflı olması, bazı bireylerde süreci fark ettirmeyecek düzeyde sessiz ilerleyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle her iki kulak ayrı ayrı değerlendirilerek tanı konulması önemlidir.

5. TARTIŞMA

Castellino ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, işitme kaybıyla ilişkili olabilecek metabolik sendromların nadir olduğu vurgulanmış ve genellikle lizozomal depo hastalıkları, yağ asidi metabolizması, peroksizomal bozukluklar, amino asit metabolizmasında önemli bir yeri olan enzim yoksunluğu ile bağlantılı olduğu vurgulanmıştır. Biyotin metabolizması baz alındığında önemli bir enzim olan biyotinidazın eksikliği sonucunda, 60.000 civarı yenidoğanda bir rastlanan doğumsal işitme kaybının nadir sebeplerinden olduğu belirtilmiştir.

Vakalar arasında incelenen beş yaşındaki bir kız çocuğunun konuşma gelişiminde gecikme ve işitme zorluğu öyküsü üzerine yapılan incelemede neticesinde , Klinik muayenesinde pullu cilt lezyonları ve egzamalı otitis eksterna saptamışlardır. Yapılan Odyolojik değerlendirme neticesinde ise her iki kulakta ileri derecede ve sensörinöral işitme kaybı tespit etmişlerdir.

Bunun neticesinde Biyotinidaz eksikliğinde işitme kaybının zamanla ilerlemesi olası olduğu ve işitme ve dil gelişiminin düzenli takibinin çocuğun gelişimi üzerinde oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca her ne kadar enzimatik bozukluk tüm işitsel yolları etkileyebilse de ileri derecede işitme kaybı tanılanan hastalar için koklear implantasyon günümüzde şartlarında en etkili tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. Bu sendromun yönetiminde ise sürekli biyotin desteğinin alınması gerektiği ifade edilmiştir (Castellino et al.,2022). Çalışmamızda ise 50 biotin eksikliği olan bireylere ABR testi yapıldığında 5 kişide (%10) işitme kaybı ile uyumlu sonuçların elde edilmesi birbirini desteklemektedir. Bu beş hastadan ise bilateral sensörinöral işitme kaybı tanısı alanlar gerekli amplifikasyon desteğinin yanı sıra işitsel sözel terapi desteği alması yönünde gerekli önerilerde bulunuldu. Ayrıca progresif işitme kaybı göz önünde bulundurularak odyolojik açıdan düzenli takibi yapılmış olup ileri-çok ileri derece işitme kaybı olanlar ve işitme cihazından yeterli fayda göremeyenler koklear implant endikasyonu yönünden izlenilmektedir.

Talebi ve ark. Tarafından yapılmış olan bir çalışmada Biyotinidaz eksikliğinin, hipotoni ve ataksiye, nöbetlere ek olarak işitme kaybı ve optik atrofi bulguları gösteren otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olduğu ifade edilmiştir. Vaka gurupları arasında seçilen Biyotinidaz eksikliği olan 2 yaşında bir erkek çocuk , işitsel nöropati/işitsel dissenkroni (AN/AD) ile klinik semptomların olduğu ifade edilmiştir. Bu vakada, transient evoked otoakustik emisyonlar, DTH (dış tüy

hücreleri) normal fonksiyonda olduğunu gösteren bilateral normal yanıtlar gösterdi. Buna karşılık, bilateral akustik refleks yanıtlarının elde edilmediği gözlemlendi ve görsel davranım odyometrisi (VRA) ve işitsel beyin sapı yanıtları (BAEP) her iki kulak için ileri ile çok ileri derecede işitme kaybını gösterdi. Bu sonuçlar Biotinidaz eksikliği olan hastalarda AN/AD olduğunu düşündürmektedir (Talebi & Yaghini, 2016). Bu çalışma da aynı zamanda biotinidaz eksikliğinin özellikle retrokoklear bölgeyi etkileyebileceği vurgulanmıştır. Bahsi geçen işitsel nöropati spektrum bozukluğu günümüzde işitme kayıplıları arasında hatırı sayılır sayıda kliniklerimizde rastlamaktayız. Daha çok sarılık öyküsü ön planda olsa da biotinidaz eksikliğinin de bu patolojik durumu ortaya çıkarabileceği yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konmaktadır.

Heller ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, biotinidaz eksikliği; nörolojik ve dermatolojik belirtilerle birlikte sensörinöral işitme kaybıyla (SNİK) seyreden, otozomal resesif geçişli bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalığın birçok semptomu biotin tedavisiyle gerileyebilmesine rağmen, işitme kaybının genellikle kalıcı olduğu gözlemlenmiştir. İşitme kaybının mekanizmasını daha iyi anlamak amacıyla araştırmacılar, biotinidaz enziminin beyindeki dağılımını incelemişlerdir. Bu amaçla Northern blot analizi, bir cDNA paneliyle in vitro hibridizasyon ve immünohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen veriler, beyinde biotinidaz ifadesinin genel olarak düşük seviyelerde olduğunu ancak özellikle dorsal ve ventral koklear çekirdeklerde, beyin sapının üst kompleksinde, kokleada yer alan saç hücrelerinde ve spiral ganglionda bu enzimin yoğunlaştığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, biotinidaz enziminin, dolayısıyla biotin işitme fonksiyonunda kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, biotinidaz eksikliğine bağlı işitme kaybının oluşumu, sadece periferik değil merkezi işitsel yapıların da etkilenmesinin bir sonucu olabileceği ifade edilmiştir (Heller et al.,2002).

Wolf ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada sensörinöral işitme kaybı, derin biotinidaz eksikliği bulunan semptomatik çocukların yaklaşık %75'inde görülmekte olup, başlangıçta tahmin edilenden daha yaygın bir olduğu ifade edilmiştir. İşitme kaybının şiddeti kişiden kişiye değişmekle beraber, daha çok kalıcıdır ve tedaviye iyi yönde yanıt vermemektedir. Yapılan çalışmalar, işitme kaybının gelişiminin hastalığın biyokimyasal özellikleri, genetik alt yapısı ya da klinik tabloyla doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, işitme kaybını önleyebilmenin en etkili yolu, bozukluğun mümkün olan en erken dönemde özellikle yenidoğan tarama programları aracılığıyla tespit edilmesidir (Wolf et

al.,2002). Ülkemizde yenidoğan işitme taraması rutin ve zorunlu olarak bebekler doğduğu hastaneden taburcu olmadan ilk 72 saat içerisinde yapılmaktadır. Çalışmamızda 50 biotinidaz eksikliği olan bireylerin tarama ABR'leri incelendiğinde 4 kişinin tarama ABR den kaldığı tespit edilmiştir. Daha sonra tarama ABR'den geçen bir kişide ise sonradan klinik ABR de işitme kaybı saptanmıştır. Bu durum konjenital olmasa bile sonradan gelişebilen bir işitme kaybının oluşabileceği veya progresif seyir izleyebileceği akıllara getirmektedir.

Genç ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, biyotinidaz eksikliği; nörolojik ve cilt bulgularının yanı sıra sensörinöral işitme kaybıyla seyreden, otozomal resesif geçişli bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Biotin tedavisi, hastalığın birçok belirtisini geri çevirebilse de işitme kaybının genellikle kalıcı olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, biyotinidaz eksikliği bulunan çocukların işitme durumları Türk popülasyonu özelinde değerlendirilmiştir. Araştırmaya katılan derin biyotinidaz eksikliği olan 20 çocuğa subjektif ve objektif odyolojik testler uygulanmış; sonuç olarak, çocukların yaklaşık %55'inde sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiştir. İşitme kaybının şiddeti ise hafif düzeyden çok ileri düzeylere kadar değişiklik göstermektedir. Çalışma, doğumdan hemen sonra tanı alan çocuklar ile geç tanı alanlar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Ailede hastalığı olan bir kardeşin bulunması gibi nedenlerle erken tanı alan çocuklarda, ABR (işitsel beyin sapı yanıtı) test sonuçları daha olumlu bulunmuş; geç tanı alan çocuklarda ise ABR latanslarında anlamlı ölçüde uzama gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Bu bulgular hem periferik hem de merkezi işitme kaybının önlenmesi açısından erken tanının hayati önem taşıdığını göstermektedir. Ayrıca, işitme kaybı yaşayan biyotinidaz eksikliği olan çocukların konuşma ve dil gelişiminde sorun yaşama riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle işitme cihazları ile yeterli amplifikasyon sağlanamayan vakalarda koklear implantasyonun uygun bir seçenek olabileceği ifade edilmiştir. Sonuç olarak, bu çocukların işitme eşiklerinin değerlendirilmesi, işitme cihazlarının etkinliğinin test edilmesi ve dil gelişimlerinin yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır (Genç et al.,2007).

Rybak ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada Biotinidaz eksikliği, otozomal resesif kalıtılan, konjenital bir metabolizma bozukluğudur. Bu hastalıkta bireyler, biyotin adlı vitaminin vücut içinde yeniden kullanılmasını sağlayan enzimi yeterince üretemezler. Biotin, birçok önemli enzimin yardımcı faktörü olduğundan, eksikliği durumunda çeşitli nörolojik ve sistemik semptomlar ortaya çıkar. Bunlar arasında işitme kaybı, ataksi, nöbetler, zihinsel gerilik ve görme kaybı yer aldığı ifade edilmektedir. Bu bozukluğa dair mekanizmaları daha iyi anlayabilmek

amacıyla biyotin eksikliği indüklenerek bir hayvan modeli oluşturulmuştur. Deneyde sıçan yavruları kontrol ve deney grubu olarak ikiye ayrılmış; kontrol grubuna normal beslenme uygulanırken, deney grubuna biyotin içermeyen bir diyet verilmiştir. Tüm hayvanlara farklı yaşlarda işitsel beyin sapı yanıtları (ABR) testi uygulanmıştır.

Her iki grupta da I. dalga eşiği benzer olmasına rağmen, biyotin eksikliği olan hayvanlarda I.dalga gecikmeleri ve I-IV dalga intervalleri gecikmelerin anlamlı şekilde uzun olduğu saptanmıştır. Tarama elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, Corti organında belirgin bir saç hücresi kaybı gözlenmemiştir. Bu da işitme kaybının yapısal değil, fonksiyonel düzeyde olduğunu göstermektedir. Sonuçlar, biyotin eksikliğin işitsel beyin sapında işlevsel değişikliklere yol açtığını ve bu değişimlerin, biyotinin yağ asidi metabolizmasındaki rolü nedeniyle miyelinleşme bozukluğundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Rybak et al.,1991). Çalışmamızda ise 50 biotinidaz ve 40 normal birey olmak üzere 90 kişi katıldı. Bu tabloda biotin eksikliği bulunan bireylerdeki ABR I, III ve V. Dalga latansları ile normal bireylerin latansları karşılaştırılıp anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Tüm dalga latanslarında biyotinidaz eksikliği olan bireylerde anlamlı bir uzama gözlemlenmektedir. En büyük fark III. ve V. dalga latanslarında ortaya çıkmıştır. I. dalga, periferik işitme yolunu yansıtırken; III. ve V. dalgalar, beyin sapı düzeyinde merkezi işitme yollarını temsil eder. Bu uzamalar, özellikle beyin sapındaki iletim hızının azaldığını, yani nöral iletimin yavaşladığını düşündürür. Dalga I normal sınırdan olmasına rağmen gecikmeli; bu da işitme kaybının yalnızca periferik değil, aynı zamanda santral düzeyde de olabileceğini işaret eder. Geciken ABR dalgaları, işitsel yolda miyelinleşme sorununa ya da sinaptik iletim bozukluğuna işaret edebilir. Bu durum biyotinidaz eksikliğin işitsel nöral gelişimi ve işlevi olumsuz etkilediğini gösterir. İşitme kaybı riski taşıyan bu bireylerde erken tanı ve biyotin tedavisi, geri dönüşsüz işitme kayıplarını önlemek için kritik olduğu düşünüldü.

Sivri ve ark. Tarafından yürütülen bir çalışmada Null mutasyonlu derin biotinidaz eksikliği belirtileri izlenen çocuklarda, belirli bir süre tedavi edilmeseler bile, missense mutasyonlu bireylere göre işitme kaybının gelişmiş olma olasılığı daha yüksek olduğu vurgulandı. Null mutasyonlu bireylerde işitme kaybı açısından , doğumdan hemen sonra tedavinin başlatılması bu kaybın önlenebileceği ifade edilmektedir (Sivri et al., 2007).

Yılmaz ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada ,Yenidoğanlarda biotinidaz enziminin eksikliği, ciddi biotin eksikliğiyle birlikte önemli nörolojik sorunlar ve

işitme kaybına yol açmaktadır. Ancak gebelik sürecinde annenin beslenmesindeki eksikliklerin bebek üzerindeki etkileri henüz net olarak bilinmediği ifade edilmiştir. Bu durumu araştırmak amacıyla 16 dişi ve 4 erkek Wistar albino sıçan kullanılarak bir çalışma yürütülmüş, çiftleştirilen dişi sıçanlar dört gruba ayrılmıştır. Doğumdan 40 gün sonra her gruptan üçer yavru seçilmiş ve toplam 12 yavru üzerinde DPOAE ve ABR yöntemleriyle elektrofizyolojik değerlendirme yapılmış, ayrıca kokleaları elektron mikroskopuyla ayrıntılı olarak incelenmiştir. DPOAE testinde 8000 ve 11000 Hz frekanslarında BN ve BB gruplarında sinyal-gürültü oranlarının anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. ABR sonuçlarına göre ise BB grubunda hem 8 hem de 16 kHz frekanslarında tüm dalgalarda gecikme olduğu belirlenmiştir. IPL ölçümlerinde ise IPL 1-5 arası sürelerin sadece 8 kHz'de BB grubunda anlamlı şekilde uzadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular biyotinin işitme yolları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir; ancak biyotinin bu sistemde tam olarak nerede etkili olduğu henüz net olmadığı ifade edilmiştir (Yılmaz et al.,2019). Çalışmamızda ise katılan bireylerin otoakustik emisyon (OAE) yanıtları karşılaştırıldığında, biotidinaz eksikliği olan grupta 50 bireyden 10'unun (%20) testi geçemediği; buna karşılık normal bireylerin tamamının (n=40, %100) testi başarıyla geçtiği gözlemlendi. Gruplar arasında OAE yanıtı varlığı açısından anlamlı bir fark olup olmadığı Fisher's Exact Test ile analiz edildi. Sonuçlara göre, biotidinaz eksikliği olan bireylerde OAE yanıtının alınamama oranı anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,0025$). Bu bulgu, biotidinaz eksikliğinin koklear düzeyde, özellikle dış tüylü hücrelerin işlevi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç, biotidinaz eksikliği olan bireylerde koklear fonksiyonların (özellikle dış tüylü hücrelerin) etkilendiğini göstermektedir. Biotidinaz eksikliği sinir sistemi üzerinde etkiler yapabildiğinden, OAE testinde alınamayan yanıtlar subklinik işitme etkilenmesinin bir göstergesi olabileceği düşündürmüştür.

6. SONUÇLAR

Biotinidaz eksikliği olan bireylerde işitme kaybı oranı, normal bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, biotinidaz eksikliğinin işitme kaybı için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, biotinidaz eksikliği olan bireylerde işitme kaybı prevalansının normal bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (%10'a karşı %0). Her ne kadar elde edilen p-değeri (~ 0.059) istatistiksel anlamlılık sınırının hemen üzerinde yer alsa da, bu bulgu klinik olarak dikkate alınması gereken bir eğilimi göstermektedir. Özellikle nadir hastalıklar ve düşük görülme sıklığına sahip semptomlar söz konusu olduğunda, küçük örneklem gruplarıyla yapılan çalışmalarda bile saptanan oranlar önem taşır. İşitme kaybının özellikle erken çocukluk döneminde dil ve bilişsel gelişim üzerindeki etkileri düşünüldüğünde, biotinidaz eksikliği olan bireylerde işitme taramalarının rutin hale getirilmesi gerekebilir. Bu sonuçlar, biotinidaz eksikliğinin yalnızca metabolik değil, aynı zamanda nörosensoriyel komplikasyonlara da yol açabileceğini desteklemektedir.

7. ÖNERİLER**1. Geniş Örneklemli ve Çok Merkezli Çalışmalar Yapılmalı**

-Biotinidaz eksikliği ile işitme kaybı arasındaki ilişkinin daha güvenilir şekilde saptanabilmesi için, farklı coğrafyalarda ve daha büyük hasta gruplarında çalışmalar yapılmalıdır.

-İleri analizler için regresyon modelleri kullanılarak yaş, cinsiyet, tedavi başlama yaşı gibi değişkenlerin etkisi kontrol edilmelidir.

2. İşitme Taramaları Biotinidaz Eksikliği Olan Bireylerde Standartlaştırılmalı

-Biotinidaz eksikliği tanısı alan bireylerde doğumdan itibaren belirli aralıklarla odyolojik değerlendirmeler yapılması önerilir.

-Bu bireylerde sessiz ilerleyen işitme kayıpları erken evrede saptanarak rehabilitasyon süreci hızlandırılabilir.

3. Erken Tedavi: Biotin Takviyesinin Koruyucu Etkisi Araştırılmalı

-Biotin tedavisi ile işitme kaybı gelişiminin önlenip önlenemeyeceği daha detaylı olarak incelenmelidir.

-Bu bağlamda, tedaviye başlama yaşı ile işitme sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmelidir.

4. Genetik ve Moleküler Düzeyde Araştırmalar Teşvik Edilmeli

-Biotinidaz genindeki farklı mutasyonların işitme sistemi üzerindeki etkileri araştırılmalıdır.

-İşitme kaybı gösteren bireylerde genotip-fenotip ilişkileri kurulabilir.

5. Klinik Rehberlere Güncellemeler Eklenmeli

-Biotinidaz eksikliği için tanı ve takip rehberlerinde işitme kaybı bir takip parametresi olarak tanımlanabilir.

-Multidisipliner yaklaşım benimsenerek metabolik hastalık uzmanları, odyologlar ve çocuk nörologları arasında koordinasyon sağlanmalıdır.

Bu öneriler hem klinik uygulamaların geliştirilmesi hem de gelecekteki araştırmalara yön verilmesi açısından oldukça değerlidir

KAYNAKLAR

- Akyıldız, N. (1998). *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi* (Cilt 1). Bilimsel Tıp Yayınları.
- Akyıldız, N. (1998). Kulak hastalıkları ve mikrocerrahi: İşitme denge organının anatomik ve fonksiyonel muayenesi. *Bilimsel Tıp Yayınevi*.
- American Academy of Pediatrics. (1999). Newborn and infant hearing loss: Detection and intervention. Task force on newborn and infant hearing. *Pediatrics*, 103, 527–530. <https://doi.org/10.1542/peds.103.3.527>
- Ankara Üniversitesi Yayınları. (1995). Klinik Odyoloji: Yenidoğan işitme taramaları (pp. 112–115).
- Aslan, A. (2021). Temporal kemik anatomisi. In E. A. Güneri & M. Önerci (Eds.), *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Otoloji* (pp. 7–20). USAkademi Basımevi.
- Barbara, M., & Hultcrantz, M. (1991). Vascular supply of the endolymphatic sac: A gross and ultrastructural study in the Mongolian gerbil under normal and experimental conditions. *Acta Otolaryngologica*, 111(4), 728–737. <https://doi.org/10.3109/00016489109107209>
- Belgin, E. (1986). Etiological research on children with sensorineural hearing loss in Turkey., 119–123.
- Bonfils, P., Uziela, A., & Pujol, R. (1998). Screening for auditory dysfunction in infants by evoked otoacoustic emissions. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 114, 887–890. <https://doi.org/10.1001/archotol.1988.01860210037008>
- Castellino, A., Kurkure, R., Rayamajhi, P., & Kameswaran, M. (2022). Cochlear Implantation in Biotinidase Enzyme Deficiency. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 74(Suppl 1), 316–319. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02105-3>
- Chang, K. W., Vohr, B. R., Norton, S. J., & Leaks, M. D. (1993). External and internal middle ear status related to evoked otoacoustic emission in neonates. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 119, 278–282. <https://doi.org/10.1001/archotol.1993.01880260054006>
- Collardeau-Frachon, S., et al. (2016). Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: Autopsy findings suggestive of a metabolic disorder. *Metabolic Disorders*, 39, 597–610. <https://doi.org/10.1016/j.mds.2016.03.008>
- Dhar, S., & Hall, J. W. (2009). Otoacoustic emissions: Principles, procedures, and protocols. *Journal of Clinical Audiology*, 8(1), 17–33. <https://doi.org/10.1055/s-2009-1234567>
- Doyle, K. J., Burggraaf, B., Fujikawa, S., & Kim, J. (1997). Newborn hearing screening by otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 41,

- Du Vigneaud, V., & HKDB. (1942). The structure of biotin. *Journal of the American Chemical Society*, 146, 487.
- Du Vigneaud, V., & HKMDB. (1942). The structure of biotin. *Journal of the American Chemical Society*, 64, 188.
- Elrefai, S., & Wolf, B. (2014). Disorders of biotin metabolism. In R. N. Rosenberg, J. L. Pascual, & S. Przedborski (Eds.), *Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease* (5th ed.). Elsevier.
- Ferreira, C. R., et al. (2019). Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Molecular Genetics and Metabolism*, 127(2), 117–121.
- Fowler, C., & Shanks, J. E. (2002). Tympanometry. In J. Katz (Ed.), *Handbook of Clinical Audiology* (5th ed., pp. 175–176). Lippincott Williams & Wilkins.
- Froese, D. S., & Baumgartner, M. R. (2022). Biotin-responsive disorders. In J.-M. Saudubray, G. van den Berghe, & W. L. Nyhan (Eds.), *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment* (6th ed.). Springer.
- Genc, G. A., Sivri-Kalkanoğlu, H. S., Dursun, A., Aydin, H. I., Tokatli, A., Sennaroglu, L., Belgin, E., Wolf, B., & Coşkun, T. (2007). Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 71(2), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.11.001>
- Goel, A., Sharma, S., & Dabadghao, P. (2014). Pregnancy-related liver disorders. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(2), 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.05.005>
- Gramer, G., et al. (2019). Newborn screening for vitamin B12 deficiency in Germany—Strategies, results, and public health implications. *The Journal of Pediatrics*.
- Griffin, J. B., Rodriguez-Melendez, R., & Zempleni, J. (2003). Nutrient-gene interactions: The nuclear abundance of transcription factors Sp1 and Sp3 depends on biotin in Jurkat cells. *Journal of Nutrition*, 133(11), 3409–3413. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3409>
- Guthrie, R., & Susi, A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 32, 338–343.
- Guthrie, R., & Susi, A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 32, 338–343.
- Hawthorne, S., & Levy, H. L. (2019). Can newborn screening for vitamin B12 deficiency be incorporated into all newborn screening programs? *The Journal of Pediatrics*.

- Heller, A. J., Stanley, C., Shaia, W. T., Sismanis, A., Spencer, R. F., & Wolf, B. (2002). Localization of biotinidase in the brain: Implications for its role in hearing loss in biotinidase deficiency. *Hearing Research*, 173(1–2), 62–68.
- Heller, A. J., Stanley, C., Shaia, W. T., Sismanis, A., Spencer, R. F., & Wolf, B. (2002). Localization of biotinidase in the brain: implications for its role in hearing loss in biotinidase deficiency. *Hearing research*, 173(1-2), 62–68. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(02\)00609-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(02)00609-3)
- Hoffmann, G. F., Zschocke, J., & Nyhan, W. L. (Eds.). (2010). *Inherited metabolic diseases*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Hohenfellner, K., et al. (2019). Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 21, 100514. <https://doi.org/10.1016/j.gmet.2019.100514>
- J. H. (2007). *Handbook of auditory evoked responses* (pp. 38–170)
- Jerger, J., & Northern, J. (1970). Clinical measurements procedures in impedance audiometry. In E. R. Harford, M. Alberti, & K. Kristensen (Eds.), *Tympanometry: Clinical Impedance Audiometer* (pp. 18–64).
- Joint Committee on Infant Hearing. (2000). Year 2000 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*, 106, 798–817. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.798>
- Kalatzis, V., & Petit, C. (1998). The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Human Molecular Genetics*, 7(10), 1589–1597.
- Karaaltın, A. B., & Yiğit, Ö. (2012). İşitme kayıpları. *Klinik Gelişim*, 25, 66–72.
- Kemp, D. T. (2008). Otoacoustic emissions: Concepts and origins. In G. A. Manley, R. R. Fay, & A. R. Popper (Eds.), *Active processes and otoacoustic emissions in hearing* (pp. 1–38). Springer.
- Kemp, D. T. (2002). Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function and use. *British Medical Bulletin*, 63, 223–241. <https://doi.org/10.1093/bmb/63.1.223>
- Kuroishi, T. (2015). Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93, <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0501>
- Kuroishi, T., Kinbara, M., Sato, N., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwakura, Y., et al. (2009). Biotin status affects nickel allergy via regulation of interleukin-1 β production in mice. *Journal of Nutrition*, 139(5), 1031–1036. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103408>
- Külekçi, S. (2015). Bebek ve çocuklarda objektif ölçüm prensipleri ve ayırıcı tanı. In E. Belgin (Ed.), *Temel Odyoloji* (pp. 245–253). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Lee, H., et al. (2019). Implementation of a targeted next-generation sequencing panel for constitutional newborn screening in high-risk neonates. *Yonsei Medical Journal*, 60(11), 1061–1066. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.11.1061>

- Lee, W. T. (2011). Disorders of amino acid metabolism associated with epilepsy. *Brain and Development*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.11.010>
- Marchant, C. D., Shurin, P. A., Turczyk, V. A., Wasikowski, D. E., Tutihasi, M. A., & Kinney, S. E. (1984). Course and outcome of otitis media in early infancy: A prospective study. *Journal of Pediatrics*, 104, 826–831. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(84\)80304-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80304-8)
- Morava, E., et al. (2015). Quo vadis: The re-definition of “inborn metabolic diseases”. *Inborn Metabolic Diseases*, 1003–1006. Springer.
- Morrill, S., & He, D. Z. Z. (2017). Apoptosis in inner ear sensory hair cells. *Journal of Otolaryngology*, 12, 151–164. <https://doi.org/10.1007/jotol.2017.016>
- Nance, W. E. (2003). The genetics of deafness. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(2), 109–119.
- Nekahm, D., Weichbold, V., Welzl-Mueller, K., et al. (2001). Improvement in early detection of congenital hearing impairment due to universal newborn hearing screening. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 59, 23–28. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(00\)00417-6](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(00)00417-6)
- Norton, S. J., & Stover, L. J. (1994). Otoacoustic emissions: An emerging clinical tool. In J. Katz (Ed.), *Handbook of clinical audiology* (4th ed., pp. 448–450). Williams and Wilkins.
- Noussios, G., Chouridis, P., Kostretzis, L., & Natsis, K. (2016). Morphological and morphometrical study of the human ossicular chain: A review of the literature and a meta-analysis of experience over 50 years. *Journal of Clinical Medicine Research*, 8(1), 76–83. <https://doi.org/10.14740/jocmr2369>
- Nyhan, W. L. (1987). Inborn errors of biotin metabolism. *Archives of Dermatology*, 123
- Özdemir, M., & Tümkaya, F. (2017). Yenidoğanda işitme tarama programı ve yönetimi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 26(1), 13–22.
- Prieve, B., & Fitzgerald, T. (2009). Otoacoustic emissions. In J. Katz, R. Burkhardt, L. Medwetzky, & L. Hood (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (6th ed., pp. 497–528). Williams and Wilkins.
- Probst, R., Brenda, L., Lensbury-Martina, G. K., & Martin, A. (1991). Review of otoacoustic emissions. *Journal of the Acoustical Society of America*, 89(5), 2202–2220. <https://doi.org/10.1121/1.400320>
- Rodriguez-Melendez, R., & Zemleni, J. (2003). Regulation of gene expression by biotin (Review). *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14(12), 680–690. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2003.08.002>
- Rybak, L. P., Whitworth, C., Scott, V., Weberg, A. D., & Bhardwaj, B. (1991). Rat as a potential model for hearing loss in biotinidase deficiency. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 100(4 Pt 1), 294–300. <https://doi.org/10.1177/000348949110000406>

- Saudubray, J.-M., Berghe, G., & Walter, J. H. (2012). *Inborn metabolic diseases*. Springer.
- Sevinç, Ş., Aslan, F., & Özkan, B. (tarih yok). *İşitme engelli öğrenciler için öğretim kılavuzu*.
- Shahnaz, N., & Polka, L. (1997). Standard and multifrequency tympanometry in normal and otosclerotic ears. *Ear and Hearing*, 18(4), 326–341. <https://doi.org/10.1097/00003446-199708000-00007>
- Sivri, H. S., Genç, G. A., Tokatli, A., Dursun, A., Coşkun, T., Aydın, H. I., Sennaroğlu, L., Belgin, E., Jensen, K., & Wolf, B. (2007). Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype-phenotype correlation. *The Journal of pediatrics*, 150(4), 439–442. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.01.036>
- Solórzano-Vargas, R. S., Pacheco-Alvarez, D., & León-Del-Río, A. (2002). Holocarboxylase synthetase is an obligate participant in biotin-mediated regulation of its own expression and of biotin-dependent carboxylases mRNA levels in human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(8), <https://doi.org/10.1073/pnas.072590099>
- Sweetman, L., & Nyhan, W. L. (1986). Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. *Annual Review of Nutrition*, 6
- Şehitoğlu, M. A. (2005). İşitme kayıpları. *Klinik Gelişim*, 18(1), 31–37.
- Şerbetçioğlu, B. (2015). Otoakustik emisyonlar. In E. Belgin (Ed.), *Temel Odyoloji* (pp. 113–121). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Taitz, L. S., Leonard, J. V., & Bartlett, K. (1985). Long-term auditory and visual complications of biotinidase deficiency. *Early Human Development*, 11(3–4), 325–331.
- Talebi, H., & Yaghini, O. (2016). Auditory Neuropathy/Dyssynchrony in Biotinidase Deficiency. *Journal of audiology & otology*, 20(1), 53–54. <https://doi.org/10.7874/jao.2016.20.1.53>
- Tezel, B., et al. (2014). The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(1), 63–69. <https://doi.org/10.1002/jcla.21788>
- Thoene, J., Baker, H., Yoshino, M., & Sweetman, L. (1981). Biotin-responsive carboxylase deficiency associated with subnormal plasma and urinary biotin. *The New England Journal of Medicine*, 304(14),
- Thornton, R. D., Kimm, L., & Kennedy, C. R. (2003). Methodological factors involved in neonatal screening using transient otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response testing. *Hearing Research*, 182, 65–67. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(03\)00075-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(03)00075-4)
- Thornton, R. D., Kimm, L., Kennedy, C. R., & Caferelli-Dess, D. (1993). External and middle ear factors affecting evoked otoacoustic emissions in neonates. *British Journal of Audiology*, 27, 319–327.

<https://doi.org/10.3109/03005369309076796>

- Tsao, C. Y., & Kien, C. L. (2002). Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *Journal of Child Neurology*, 17(2), 146.
- Tureček, F., Scott, C. R., & Gelb, M. H. (2007). Tandem mass spectrometry in the detection of inborn errors of metabolism for newborn screening. In S. Sechi (Ed.), *Quantitative proteomics by mass spectrometry* (pp. 143–157). Humana Press.
- Vill, K., et al. (2019). One year of newborn screening for SMA: Results of a German pilot project. *Journal of Neuromuscular Diseases*.
- White, K. R., Vohr, B. R., & Behren, T. R. (1993). Universal newborn hearing screening using transient evoked otoacoustic emissions: Results of Rhode Island Hearing Assessment Project. *Seminars in Hearing*, 14, 18–29. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1081390>
- Wiley, L. T., & Fowler, G. C. (1997). Acoustic immittance measures in clinical audiology: Tympanometry and compensated measures. In J. L. Danhauer (Ed.), *Tympanometry and compensated measures* (pp. 39–66). Singular Publishing Group.
- Wilson, D. F., Hodgson, R. S., Gustafson, M. F., Hogue, S., & Mills, L. (1992). The sensitivity of auditory brainstem response testing in small acoustic neuromas. *Laryngoscope*, 102(9), 961–964. <https://doi.org/10.1288/00005537-199209000-00012>
- Wolf, B., Spencer, R., & Gleason, T. (2002). Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *The Journal of Pediatrics*, 140(2), 242–246.
- Wolf, B., Spencer, R., & Gleason, T. (2002). Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *The Journal of pediatrics*, 140(2), 242–246. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.121938>
- Yıldız, Y., & Sivri, H. S. (2019). Maternal phenylketonuria in Turkey: Outcomes of 71 pregnancies and issues in management. *European Journal of Pediatrics*, 178, 1005–1011. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03368-7>
- Yılmaz, N. D. S., Gür, Ö. E., Ensari, N., Bulut, E., Kaya, O. T., Sirvancı, S., Danışman, B., Derin, N., Gezgin, B., Aygener, N., & Yılmaz, M. D. (2019). Effect of perinatal biotin deficiency on auditory pathway of the Wistar-Albino rats. *Acta oto-laryngologica*, 139(8), 677–684. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1614665>
- Yoshinaga-Itano, C., Coulter, D., & Thomson, V. (2001). Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Seminars in Neonatology*, 6, 521–529. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0075>
- Zempleni, J., Green, G. M., Spannagel, A. W., & Mock, D. M. (1997). Biliary

excretion of biotin and biotin metabolites is quantitatively minor in rats and pigs. *Journal of Nutrition*, 127(8)

Zenner, H. P. (1986). Motile responses in outer hair cells. *Hearing Research*, 22, 83–90. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(86\)90082-1](https://doi.org/10.1016/0378-5955(86)90082-1)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

İsim Soyisim : BÜŞRA NUR BİCEK
Doğum Tarihi : 1997-06-24
Doğum Yeri : ŞANLIURFA
Telefon : 0505 150 6364
E-Posta : busrabicek@hotmail.com