

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

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE HİPERBİLİRUBİNEMİNİN
EFFERENT İŞİTME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**HAZIRLAYAN
BELDE ÇULHAOĞLU**

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2020

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

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE HİPERBİLİRUBİNEMİNİN
EFFERENT İŞİTME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

BELDE ÇULHAOĞLU

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SELİM SERMED ERBEK

ANKARA - 2020

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Doktora Programı çerçevesinde Belde Çulhaoğlu tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/04/2020

Tez Adı: Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubineminin Efferent İşitme Sistemi Üzerine Etkisi

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

İmza

Prof.Dr.Levent N. Özlüoğlu	Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Hatice Seyra Erbek	Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Selim S Erbek	Başkent Üniveristesi
Prof. Dr. Esra Yücel	Hacettepe Üniversitesi
Prof. Dr. Gonca Sennaroğlu	Hacettepe Üniversitesi



ONAY

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ
Enstitü Müdürü

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 27 / 02 / 2020

Öğrencinin Adı, Soyadı: Belde Çulhaoğlu

Öğrencinin Numarası:21620146

Anabilim Dalı:Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Programı:Odyoloji Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Prof. Dr. Selim Sermed Erbek

Tez Başlığı:Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubineminin Efferent İşitme Sistemi Üzerine Etkisi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 56 sayfalık kısmına ilişkin, 27 /02 / 2020 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 8 'dir. Uygulanan filtrelemeler:

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

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

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: 27 / 02 / 2020

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

Prof. Dr. Selim S. ERBEK

TEŞEKKÜR

Çalışma ve eğitimim süresince ayrıca tezimin her aşamasında bana yol gösteren bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, doktora eğitimimde sonsuz katkı sağlayan, bilimsel alanda bana her zaman yeni ufuklar açan, sabrını ve hoşgörüsünü her zaman yanımda hissettiren tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selim S. ERBEK'e sonsuz teşekkür ederim. Odyoloji bilimini sevmemde büyük emeği olan, beni her anlamda sonsuz sevgi ve bilgisiyle kucaklayan, yol gösteren, ayrıca tezimin her aşamasında yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Hatice Seyra ERBEK'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndaki odyoloji doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hem teorik hem pratik yaklaşım kazanmamı sağlayan, desteklerini hep yanımda hissettiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Levent Naci ÖZLÜOĞLU ve tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamım ve doktora eğitimim süresince elinden geldiğince desteğini esirgemeyen sabır ve sevgiyle bana destek olan bölüm sekreterimiz Fadimana KAYA'a teşekkür ederim.

Hem akademik hem hataya dair her zaman beni destekleyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok sevdiğim sevgili Doç. Dr. Aydan AY TAR'a ve Dr. Öğretim Üyesi Ayça AY TAR'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde beni cesaretlendiren ve her zaman yanımda olan, beni destekleyen, çok sevgili arkadaşlarım Kübra KAPLAN, Hanife ALKAN, Seda ULUŞAHİN'e teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde hep yanımda olan, her türlü desteği veren sevgili annem Hacer ÇULHAOĞLU'na, sevgili babam Hilmi ÇULHAOĞLU'na ve sevgili ablam Burcu ÇULHAOĞLU EROL'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Belde Çulhaoğlu, Yenidoğan bebeklerde hiperbilirubineminin efferent işitme sistemi üzerine etkisi, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Doktora Programı, 2020

Bu çalışmada; yüksek hiperbilirubinemi seviyesine sahip olup bu nedenle tedavi alması gereken yenidoğan bebekler ile sağlıklı yenidoğan bebeklerin efferent işitsel yollarının bütünlüğünün karşılaştırılması amaçlanmıştır. Başkent Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Polikliniğine başvuran term (37 hafta ve üstü) olarak doğmuş bebekler çalışmaya alındı. Toplam 84 bebek; sağlıklı (n=42) ve sarılık geçirmiş fototerapi alan (n=42) bebekler çalışmaya dahil edilmiştir. Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğinde, çalışmaya katılan tüm bebeklere genel KBB muayenesi yapıldıktan sonra Transient Otoakustik Emisyon (TEOAE) testi kontralateral gürültü yokluğunda ve varlığında yapılmıştır. Elde edilen kontralateral supresyon değerleri her iki grup arasında karşılaştırılmıştır. TEOAE testinde fototerapi alan bebeklerde 1 kHz’de alınan cevaplar daha düşük bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,038$). Fototerapi alan bebeklerde total OAE supresyon değeri $1,52 \pm 6,52$ iken sağlıklı bebeklerde $3,58 \pm 5,33$ olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$). Gruplar frekanslara göre kontralateral supresyon değerleri açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Elde edilen veriler doğrultusunda yenidoğan bebeklerde hiperbilirubineminin efferent işitsel sistem üzerinde bozucu etkisi olabilir. Sonuç olarak riskli yenidoğan bebeklerde işitme taraması ile birlikte yapılacak MOK supresyon testinin yararlı olacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler; efferent işitme sistemi, medialolivokoklear kompleks, yenidoğan bebekler, hiperbilirubinemi, fototerapi

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu onayı (KA18/386) ile gerçekleştirildi.

ABSTRACT

Belde Çulhaoğlu, The effect of hyperbilirubinemia on the efferent hearing system in newborn, Baskent University, Institute of Health Sciences, Ph.D. in Audiology, 2020

In this study, it was aimed to compare the integrity of efferent auditory pathways of newborn with a high hyperbilirubinemia level and who should receive treatment and healthy counterparts. This study was carried out in newborn who were born as term (37 weeks and above) and presented at Baskent University Hospital Newborn Polyclinic. A total of 84 neonates, who were healthy (n = 42) and who had undergone jaundice phototherapy (n = 42), were included in the study. This study was carried out at Baskent University Ear Nose Throat (ENT) outpatient clinic. The transient otoacoustic emissions (TEOAE) test was performed both in the absence and presence of contralateral noise after a general ENT examination in all neonates participating in the study. Contralateral suppression values obtained were compared between groups.

In the TEOAE test, the responses received at 1 kHz were found to be statistically different between groups ($p = 0.038$). TEOAE responses of the neonates who received phototherapy were lower than those of the healthy ones. No statistically significant difference was observed in the other frequencies and total otoacoustic emission (OAE) values between the two groups ($p > 0.05$). While the total OAE suppression value was found to be 1.52 ± 6.52 in neonates receiving phototherapy, it was 3.58 ± 5.33 in healthy infants. A statistically significant difference was obtained between the two groups ($p = 0.026$). When the groups were evaluated separately for contralateral suppression values based on frequencies, no statistically significant difference was found between the groups ($p > 0.05$). Based on the data obtained, we think that hyperbilirubinemia may have a disruptive effect on the efferent auditory system in neonates. In conclusion, we believe that the MOC suppression test to be performed in addition to hearing screening in risky newborn will be beneficial.

Keywords: medial olivocohlear reflex, hyperbilirubinemia, neonate, phototherapy

This thesis study was approved by Baskent University Institutional Review (KA18/386).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İşitme Sistemi	4
2.1.1. Kulak anatomi ve fizyolojisi.....	4
2.2. Kulak Embriyolojisi	5
2.3. Saçlı Hücre Anatomi.....	11
2.4. Efferent İşitme Sistemi	13
2.4.1. Efferent İşitme Sistemi Anatomi.....	13
2.4.2. Olivokoklear akustik refleksler	15
2.4.3. Koklea ve olivokoklear ilişkisi	17
2.4.4. Olivokoklear nörotransmitterler	17
2.4.5. Olivokoklear fizyoloji	18
2.5. Otoakustik Emisyonlar.....	18
2.5.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar.....	19
2.5.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar	19
2.5.3. Otoakustik Emisyon Testinde Kullanılan Uyarılar	20
2.6. Yenidoğan Sarılığı.....	21
2.6.1.Fizyoloji.....	21
2.6.2. Etiyoloji.....	23
2.6.3. Yenidoğan sarılığının sınıflandırılması	24
2.6.3.1. Fizyolojik sarılık.....	24
2.6.3.2. Patolojik sarılık.....	25
2.6.4. Bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus	26
2.6.5. Hiperbilirubineminin Önlenmesi.....	26
2.6.5. Sarılığın tedavisi.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Bireyler	30
3.2. Değerlendirmeler	31
4. BULGULAR	34
4.1. Bebeklerin Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri.....	34
4.2. Değerlendirme Sonuçları	36
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR.....	54



TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Gestasyonel yaş 4 ile 24 haftalık insan iç kulağının gelişiminin özeti	10
Tablo 2.2. MOK ve LOK efferent sistem karşılaştırılması	15
Tablo 4.1. Bireylerin tanımlayıcı ve klinik özellikleri	35
Tablo 4.2. Gruplar arasında emisyon değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.3. Gruplar arasında kontraletaral supresyon değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.4. Fototerapi alan gruptaki bebeklerin kontralateral supresyon öncesi ve supresyon sırasında elde edilen geçici uyarılmış otoakustik emisyon değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.5. Fototerapi almayan gruptaki bebeklerin kontralateral supresyon öncesi ve supresyon sırasında elde edilen geçici uyarılmış otoakustik emisyon değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.6. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin supresyon miktarlarının karşılaştırılması	38
Tablo 4.7. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin supresyon durumları	39
Tablo 4.8. Fototerapi alan grupta supresyon olma durumuna göre hiperbilirubinemi seviyelerinin karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. İşitme yollarının kesitsel anatomisi	4
Şekil 2.2. Koklea-vestibüler sistemin embriyolojik gelişimi	5
Şekil 2.3. LOK ve MOK efferentlerinin yerleşimi	14
Şekil 2.4. LOK ve MOK refleks arkları	16
Şekil 2.5. Bilirubin sentez, transport, konjugasyon, atılım ve enterohepatik yolağı	22
Şekil 2.6. Yaşa göre ve total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu grafığı	25
Şekil 3.1. Kontralateral supresyon testinde kullanılan cihazlar A. Echoport ILO292, B. Interacoustics-Clinical Audiometer AC33	31
Şekil 3.2. MOK testinin şeması	32
Şekil 3.3. MOK supresyon testi uygulaması	33

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

gr	gram
dB	desibel
kg	kilogram
msn	milisaniye
mg	miligram
dl	desilitre
kHz	kilohertz
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
TEOAE	transient otoakustik emisyon
BIND	bilirubine bağlı nörolojik bozukluklar
ABR	auditory brainstem response
AABR	otomatik auditory brainstem response
OAE	otoakustik emisyon
MOK	medial olivo- koklear lifler
MOKS	medial olivo-koklear sistem
MET	mekanik transdüksiyon akımı
OK	olivo-koklear
LOK	lateral olivokoklear lifler
Ach	asetil kolin
Ca ⁺⁺	kalsiyum
DPOAE	distorsiyon ürünü otoakustik emisyon
TSB	total serum bilirubin
Hem	demir protoporfirin
RES	retiküloendotelyal sistem
CO	karbonmonoksit
Fe ³⁺	demir

1. GİRİŞ

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde en sık değerlendirme ve tedavi gerektiren, yaşamın ilk haftasında en sık hastaneye yeniden başvuru nedeni olabilen bir durumdur (1, 2). Yaşamın ilk haftasında hiperbilirubinemi termelerde %60-70, pretermelerde %80 oranında görülmektedir (3). Yapılan son çalışmalarda term ve geç preterm bebeklerin %80'inde serum total bilirubinin insan gözünün hiperbilirubinemiye farkedebildiği düzey olan 5 mg/dl'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (4).

Son yıllarda bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikler bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon olarak tanımlanır. Açığa çıkan hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği) akut bilirubin ensefalopatisi ve postikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) de içine alan geniş bir dağılım gösterir (5).

Özellikle riskli grupta olan bebekler beslenme ve hiperbilirubinemi yönünden yakından izlenmelidir. Hiperbilirubinemiye bağlı morbiditenin azaltılabilmesi için hastanede yatış sırasında emzirme desteklenmeli, aileye beslenme eğitimi verilmeli, taburculuk öncesi mutlaka hiperbilirubinemi açısından değerlendirme yapılmalı ve riskli grup taburculuk sonrası erken dönemde kontrole çağırılmalıdır (1, 5).

Fototerapinin amacı bilirubin düzeyini düşürüp kan değişimi ihtiyacını azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini engellemektir. Tedavi kararı total serum bilirubin düzeyi, serum bilirubin düzeyinin artış hızı, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, postnatal yaşı ve risk faktörlerinin varlığına göre verilir (5).

Bilirubin, fizyolojik olaylarda önemli bir role sahip olup hem proteinlerin katabolizması sonucu açığa çıkan hemoglobin, miyogloblin gibi proteinlerin içinde bulunan pigmenttir (6). Bilirubin toksitesinin hücresel düzeydeki mekanizmaları belirsizdir. Ancak nöronların yüksek seviyede serbest bilirubin seviyesine maruz kalması, mitokondri disfonksiyonu ile ilişkili olup elektrokortikal aktivitede değişikliklere ve elektrokortikal maturasyonda gecikmelere neden olmaktadır. Bilirubinin hızlı artışı, sepsis,

hipoalbuminemi, sıcaklık instabilitesi ve bilirubine bağılı nörolojik disfonksiyon bozuklukları (BIND) görülebilir (5). Nörolojik bozukluklar olarak işitsel nöropati sıklıkla görülür. İşitsel nöropati; koklear fonksiyonları sağlam iken, mikrofoniler sağlam iken işitsel beyinsapı cevabı (ABR) dalgalarının bozulması yada elde edilememesi, normal otoakustik emisyon yanıtları ve koklear mikrofoniklerin varlığı ile karakterize bir bozukluktur. Bu bozukluğun sonucunda çocuklarda konuşmayı anlama güçlüğü, konuşma gelişiminde yaşıtları ile benzer gelişim sergileyememe ve öğrenme güçlüğü görülebilir (7).

Bireysel gelişim ve başkalarıyla iletişim açısından işitme oldukça önemlidir. İşitsel sistemdeki bir bozukluk dil gelişimi, akademik başarı ve zihinsel gelişimi olumsuz yönde etkileyerek sosyal izolasyona neden olmaktadır. Ülke çapında uygulanan yenidoğan işitme tarama programı ile bebeklerin erken tanınarak, olası işitme kaybı durumlarının tespit edilmesi ve etkilerinin en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Yenidoğan işitme taramalarında işitme sistemi değerlendirilmektedir. Tarama programında test bataryası olarak otoakustik emisyon (dış tüy hücre fonksiyonunu değerlendirir) ve ABR (işitsel yolun senkronize cevabını değerlendirir) kullanılmaktadır. Tarama programında uygulanan testler ile her bir bebeğin afferent işitme sisteminin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Otoakustik emisyonlar (OAE), dış kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofon yardımıyla ölçülen, kokleanın dış tüylü hücreleri tarafından üretilen seslerdir (8). Kontralateral kulaktan gürültü verilmesi ile kayıt alınan kulaktaki emisyon yanıtlarının düşmesi medial olivo-koklear (MOK) refleksinin varlığına işaret etmektedir (9). MOK refleksi aktivitesi, işitsel sistemimizin sürekli bir gürültü varlığına tepkisini azaltarak bu gürültüye adapte olmamızı ve dinamik işitme aralığımızı mevcut ortam şartlarına uygun hale getirmemizi sağlar. Dış saçlı hücrelerin fonksiyonu üzerinde, kontralateral medial olivo-koklear sistem (MOKS) efferentlerinin doğrudan etkisi vardır. Normal duyan erişkinlerde kontralateral gürültü, gürültüde halinde aktive olan MOK refleksi sayesinde konuşmanın anlaşılabilirliği artar (10).

Bu bilgiler sayesinde çalışmamızda yenidoğan bebeklerin efferent işitsel yollarının bütünlüğünün değerlendirilmesi, normal bebeklerde ve hiperbilirubinemi olup fototerapi alan bebeklerde efferent işitme sistemin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki hipotezimiz;

H0: Yenidoğan hiperbilirubinemisi efferent işitme sistemini etkilemez.

H1: Yenidoğan hiperbilirubinemisi efferent işitme sistemini etkiler.

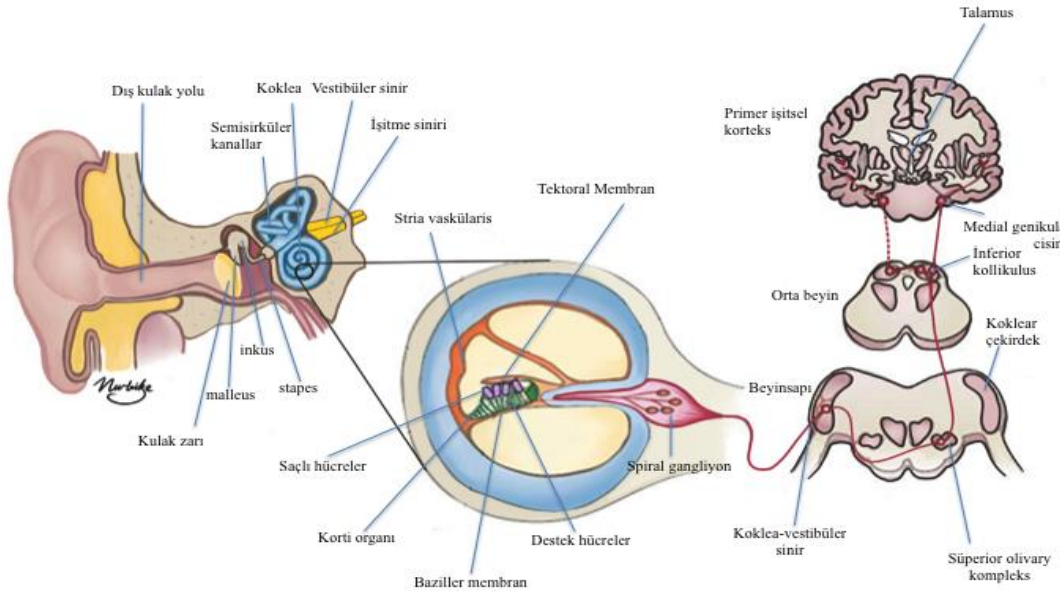


2. GENEL BİLGİLER

2.1. İşitme Sistemi

2.1.1. Kulak anatomi ve fizyolojisi

Kulağımıza gelen ses dalgalarının beyindeki merkezler tarafından anlam ve karakter olarak algılanmasının sağlanmasına işitme denir ve bu süreçteki yapılar işitme sistemini oluşturur. İşitme sistemi periferik ve santral işitme sistemi olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik işitme sistemi; dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur. Santral işitme sistemi kokleaya gelen bilgileri işitme siniri ile nöral olarak beyin korteksine iletimini sağlayan sistemdir. İşitmenin componentleri; birbirinden farklı yapıların bir arada ve uyum içinde çalışması ile periferden gelen uyarıyı iç kulağa oradan da merkezi işitme sistemine aktaran dış, orta ve iç kulak yapılarıdır. Dış kulak yolu ve kıkırdaktan oluşan kulak kepçesi sesleri toplayarak orta kulak ile bağlantıyı sağlayan timpanik membrana iletir buradan ses kemikçik zincire ve son olarak da iç kulağa iletilir. Kokleaya gelen ses üst merkezlere iletilerek işitme gerçekleştirilmiş olur (11).



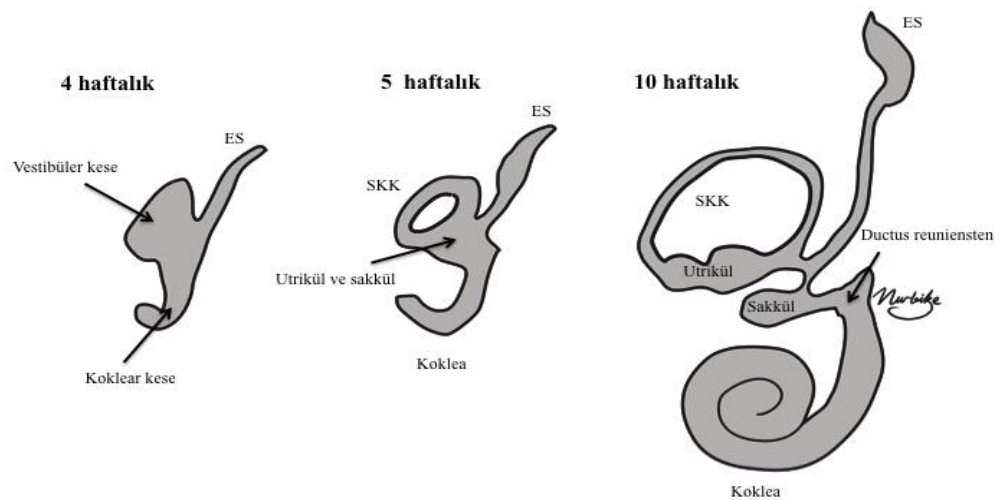
Şekil 2.1. İşitme yollarının kesitsel anatomisi

2.2. Kulak Embriyolojisi

Kulak, duyuşal ve hareketi algılayan vestibüler sistem ve sesi algılayan işitsel sistemden oluşan kompleks bir yapıdır. Her iki yapı mekanik hareketi (baş hareketi veya ses dalgası) elektriksel uyarıya dönüştürmek için saçlı hücre mekanoreseptörleri kullanır. Fakat işitsel ve vestibüler sistemde saçlı hücreler morfolojik, fizyolojik ve lokasyon olarak farklılıklar göstermektedir (12).

Kulak gelişiminde epidermis tabakasından köken alan otik plak oluşur. Otik plak kısa sürede gelişerek epidermal yüzeyi ve otik vezikülü oluşturur. Vezikül vestibüler ve koklea olmak üzere ikiye ayrılır, işitsel ve vestibüler sistem yapılarını oluşturur (13).

Embriyodaki otik vezikül gestasyonel yaş 4 haftalık olduğunda ektodermal hücrelerin bir araya gelmesi ile oluşur. Otik vezikülün gelişmesiyle ventral ve dorsal olmak üzere keseler oluşur (12). Gestasyonel yaş 4 – 5 haftalık olduğunda Dorsal kesenin gelişimi ile semisürkülü kanallar oluşmaya başlar. Daha sonra bu yapıdan vestibül, daha sonra da utrikül ve sakkul makulası oluşur. Aynı zamanda ductus reuniensten köken alarak sakkul makulasından koklea oluşumu başlar. Gestasyonel yaş 10 hafta olduğunda koklea gelişimini tamamlayarak 2.5 kıvrımlık erişkin formuna ulaşır. (12, 14). Gestasyonel yaş 9 - 18 hafta olduğunda labirentler erişkin formuna ulaşır. Bundan sonraki 2 hafta içinde kıkırdak ve kemik ossifikasyonu tüm membranöz labirenti içine alarak kemik labirenti oluşturur (14).



Şekil 2.2. Koklea-vestibüler sistemin embriyolojik gelişimi

Yaklaşık olarak embriyolojik dönemin 4. – 20. haftasında membranöz labirentin ve vestibüler sistemin ana hatları ortaya çıkar. Vestibüler sistem işitsel sistemden daha önce oluşur. Vestibüler duyu organı her kulakta 5 tane bulunmaktadır. Bunlar 3 tane kristalar, utrikül makulası ve sakkül makulasıdır. Kristalar ampulanın duvarından köken alarak gelişir, vestibüler sinirde buradadır. Sekizinci haftada vestibüler sistem yapıları ayrışmaya başlar. Yedinci Haftada utrikül % 80 oranında erişkin boyuta ulaşır. 8-11 hafta arasında gelişimi durur ancak aynı zamanda otokonyalar ilk kez görülür. 13. Hafta sonunda utrikül erişkin formuna dönüşür (12).

Krista ve utriküldeki sterosilya sayısı 14. haftada her tüy hücresinde 80-90 arasında iken 16. Haftada 76-102 arasında olduğu belirtilmiştir. Kişiye göre bu sayılarda farklılıklar olabilir (14).

Gestasyonel yaş 7 haftalık iken nöroepitelyumdan köken olarak vestibüler sinir gelişir. Sekizinci ve dokuzuncu haftalarda afferent sinir lifleri yeni bağlantılar oluşturur. Santral vestibüler sistem ile bağlantısı yaklaşık 15. haftada başlar 19. haftaya kadar devam eder. Vestibüler sistemden yaklaşık iki hafta sonra işitsel sistem yapılarında farklılıklar açığa çıkar. 12. haftadan sonra kokleanın yapıları; skala media, skala vestibüli ve skala timpani ayrışır. Gestasyonel yaş 16.-17. haftalarda perilenfatik alan erişkin formuna ulaşır, 16. haftada skala timpani ve skala vestibuli kokleanın içinde gelişmiştir. Fetal kokleada tektoriyal membranın gelişiminde bazal ve apikal bölgelerde farklılıklar vardır. Gestasyonel yaş 9 haftada iken tektoriyal membranın bazal bölgesi farklılaşmıştır. Gestasyonel yaş 11. haftada mikrovililer kapanıp tectorial membran ile bağlantı sağlarlar ve 12 haftadan sonra tüy hücre oluşumu başlar. Gestasyonel yaş 14.-22. haftalık iken tüy hücrelerindeki sterosilialar tanımlanmıştır. Gestasyonel yaş 22. haftadan sonra iç ve dış tüy hücre oluşumu başlar (12, 13).

Gestasyonel yaş 11 -12 haftalık iken dış tüy hücreleri ile afferent sinir bağlantıları gözlenir. Bu gelişmenin sonucunda sinir bağlantıları iç saçlı hücreler ile de temas halindedir. Bu da efferent sinir sisteminin erken innervasyonunu gösterir. Gestasyonel yaş 14. haftada sinaptik yapıların sayısı artar. Ses iletiminin santral sisteme ulaşması için sinir liflerinin miyelin kılıf ile kaplanması gerekir. Gestasyonel yaş 20-22. Haftaya

ulaşıldığında bu miyelinizasyon gerçekleşir. Bu durum yaklaşık 28. haftada olgun kulak formuna erişene kadar devam eder (12, 13).

İntrauterin yaşamda gestasyonel yaş 23.-25. hafta olduğunda koklea dahil kulağın tüm yapıları oluşmuştur. Yaklaşık 26. haftadan sonra fetus işitsel bilgileri algılar ve üst merkezlere iletir (12). İnsan iç kulağının gestasyonel yaş 4 ile 24 hafta arasındaki gelişimi Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Gestasyonel yaş 4. haftada her biri sıvı dolu ventrikül boşluğu oluşturacak olan beyin küreleri oluşmaya başlar. Beşinci haftadan itibaren her yarım kürenin içindeki ventriküllerden üretilen hücreler özelleşerek dış yüzeye doğru transfer olurlar. Gestasyonel yaş 8. haftada ise dış yüzeye yakın hücrelerin birikmesi ile kortikal plakalar oluşur (15). Gestasyonel yaş 6-8 haftaya ulaşıldığında hücrelerin çoğunda erken maturasyon gerçekleşir. Koklear sinirde 14- 26 hafta arasında hızlı bir gelişme görülmektedir (16). Koklear nukleuslar gebeliğin ikinci trimesterinde (14.-27. haftaları arasında) erken dönemde şekillenmeye başlamıştır. Gestasyonel yaş 16 haftada işitme sinirinin aksonları ve santral yolun aksonları oluşur. Gestasyonel yaş 20-22. haftalarda aksonlar bir araya gelerek işitsel demetleri oluşturur (17). Gebeliğin üçüncü trimesterde (27.- 40. haftaları arası) koklear sinir ve beyin sapı aksonal filamentler yetişkin beynine benzer özelliktedir. Beyin sapı ve koklear sinir aksonları oligodentrositler tarafından sarılır ancak koklear sinirin proksimalinde miyelizasyon süreci henüz başlamamıştır (18). Efferent sistem ilk kez gebeliğin ikinci trimesterinde gözlemlenir, nörotransmitterlerin ve tüy hücrelerinin gelişimi ile koklea üzerinde etki etmeye başlar. Koklea ile beyin sapı arasında ki yapılarda miyelizasyon 27. haftada görülür. Miyelizasyonun gelişimi ile sese ilk davranışsal tepkiler görülür. Temporal lob 27. haftada oluşmuştur ve bu sırada sinir sisteminin akson potansiyellerinde artış devam etmektedir. Temporal lobta bulunan sinir popülasyonu sayıca az olmasına rağmen, burada bulunan aksonlar kortikal uyarılmayı gerçekleştirebilir (19). Erken doğan bebeklerde (25-27. haftada) kortikal uyarılmış potansiyel cevapları elde edilmektedir. Bunlar arasında en son gelişim gösteren yapı olivokoklear sistemdir. Gebeliğin son haftalarında olivokoklear nöronların sayısında artış olurken dentritik dallanmalar yetişkin formunu kazanmaktadır. Perinatal dönemde temporal lob genişlerken primer ve sekonder işitsel merkezler özelleşmeye başlar. Bu dönem aynı zamanda kortikal nöronların geliştiği dönemdir (20).

Perinatal bebekler olgun bir iç kulağa ve işitsel beyin sapına, immatüre kortekse sahip olmalarına rağmen, aktif dinleyicilerdir. Böylece insan konuşma seslerini dinlemeye eğilimlidirler. Gelişimini tamamlayan insan kokleası doğumda işlevseldir ancak nöral bağlantılar doğum sonrası da gelişmeye devam etmektedir (13, 21).

İlk kez ne zaman duyarız sorusunun cevabı olarak koklea ve beyin iletişimi gestasyonel yaş 20-30 haftalık iken başlar ve işitsel fonksiyon bu dönemden sonra başlamış olur. Yapılan çalışmalarda 15 haftalık prematüre yenidoğanlarda işitsel beyin sapı cevabı (ABR) elde edilmiş ve gestasyonel yaş 24-25 haftalık iken ses uyarısına karşı startle refleksi gözlenmiştir. Kokleadaki orta frekans epitelyumu ilk gelişen duyu ve ilk olarak beyin ile iletişim sağlar. Gelişmekte olan apikal ve bazal kısımlar doğumdan sonraki 6 hafta içerisinde yüksek ve alçak frekansların gelişmesini sağlar. Kokleadaki orta frekansların nöral bağlantıları ve işitsel sistem ile aktive olması gebeliğin üçüncü trimesterinde olmaktadır (22).

Koklea ile beyin sapı arasındaki bağlantılar gelişirken, superiyor olivary kompleks de gelişen merkezi işitsel çekirdekler, işitsel orta beyin ve talamus ile bağlantılar oluşturur. Bu bölgedeki sinirlerin oluşumu, aksonların büyümesi ve dış saçlı hücreler ile oluşan sinaptik bağlantılar akustik uyarı olmadan gerçekleşir ancak sinapsların oluşumunda önemli rol oynar. Bu bağlantılar belirli bir sıra şeklinde değil birbirleri ile eş zamanlı olarak gelişen, örtüşen bağlantılar gelişir. İnen ve çıkan nöral yollar aynı zamanda oluşmuştur. Koklear çekirdeklerde iyi bir tonotopik mapping sonucu elde edebilmek için daha fazla merkezi bağlantılar düzenlenir (22).

İşitsel saçlı hücreler ile aksonal ve dentritik sinaptik bağlantılarının gelişimi, sinapsların olgunlaşması ve miyelinizasyon çok erken çocukluk döneminde de devam eder. işitsel korteksdeki sinaptik bağlantıların gelişimi ve olgunlaşması geç çocukluk döneminde de sürecektir (13). İşitme sisteminin gelişimini sağlayan ana unsur zengin akustik uyarılardır ve ne kadar çok uyarılırsa sonuç o kadar etkilidir (23). İşitsel sistem doğumdan sonra maturasyonuna devam eder ve bu gelişimin sağlanabilmesi için akustik uyarana ve konuşmaya maruz kalması gerekir. Böylelikle konuşma algısı gelişir, yaşamın erken dönemlerinde akustik ve dil bilgisine yönelim başlar (24). Bebek 6-9 aylık olduğunda konuşma seslerini ayırt eder ve ses çıkarımları olur . Doğumdan sonra 0- 4 ay arasındaki bebekler, fonemlerdeki farklılıkları ayırt edebilir. Doğumdan sonraki dönemde

işitsel korteks yetişkinlerden oldukça farklıdır (25). Doğumdan sonraki 6 ve 12. aylarda iki tür önemli kortikal değişiklik vardır. Birincisi marjinal katmanların belirginliğinin azalmasıdır. İkinci kortikal değişiklik talamik girdinin olgunlaşmasıdır. Erken çocukluk döneminde kortikal nöronlar daki dentritik ve aksonal gelişim gösteririr, 6 yaşına kadar devam eder (13).



Tablo 2.1. Gestasyonel yaş 4 ile 24 haftalık insan iç kulağının gelişiminin özeti

Gestasyonel Yaş (hafta)	Labirent gelişimi	Vestibüler organlar	Koklea
4	- Otik vezikül oluşumu		
5	- Otik gelişim devam eder - Premodal SKK formu - Duktus reuniens formu		
6		- Kristalar tanımlanır	
7	- Ampulla belirginleşir - Utrikül ve sakkul bir-birinden ayrılır	- Vestibüler sinir epitelyumdan oluşmaya başlar - utrikül içinde otokonyalar bulunur	
8	- Koklea oluşmaya devam eder	-Utrikül ve 3 kristalar belirginleşir - Saçlı hücrelerin tepe kısımlarını sterosilialar kaplar - Sinir saçlı hücre bağlantısı oluşur - Sinaptik iletişim vardır	
9			- Laminotektoriyal oluşumu başlar - hücrelerdeki mikrovili yerini sterosilialar alır
10	-Kokleanın 2,5 döngüsü tamamlanmıştır	- İnnervasyonda artış	- İç saçlı hücreler koklea boyunca görülür - Dış saçlı hücreler kokleanın bazal kısmında görülür
11		- Dış saçlı hücreler tip II ile iletkenlik sağlar - Efferent lifler calyx terminali ile iletişim sağlar	- Sinaptik iletim sağlanır -Reissner's membran oluşumu başlar.
12		- Sinaptik bağlantılar özelleşir	-Skala timpani ve skala vestibuli oluşumu başlar
14			-Stereosiliaların bağlantıları oluşur - Dış saçlı hücreler kokleada sıralanmaya başlar
16		- Dış saçlı hücreler tip I ile iletkenlik sağlar - Calyx terminalinde aksiyon potansiyeli	-Skala timpani ve skala vestibuli anatomik maturasyonunu tamamlar -Reissner membranı koklea kanalından ayrılır
17	- Sonraki 2 hafta süresince SKK ve koklea erişkin forma ulaşır.		
19	- Labirent uzunluğu 3 kat artar	- Vestibüler refleksler ilk kez açığa çıkar	
20			- Skala media erişkin formuna ulaşır
21	- Membranöz labirentte kemik oluşumu başlar		
22		-Otokonyalar maturasyonunu tamamlar	
24			- İşitsel refleks ilk kez oluşur.

2.3. Saçlı Hücre Anatomisi

Dış kulaktan gelen sesin kokleaya geldikten sonra ilerlemesi ile ilgili bir kaç teori bulunmaktadır. Bekesy tarafından ortaya konan ilerleyen dalga modeli ile koklea'nın mekanik hareketi frekans-yer dönüşümü ile iletim sağladığını bildirmiştir (26).

Robles ve ark. tarafından yapılan sonraki çalışmalarda ilerleyen dalganın daha büyük ve daha keskin bir fonksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. İşitsel sinirin her bir lifinin frekansa özgü olduğunu ve her bir lifin en hassas olduğu uyaran frekansına o lif için karakteristik frekansı olduğunu belirtmişlerdir. Bu tonotopik organizasyon tüm işitsel işlem seviyesinde konurur (27).

Tüm işitsel sistemlerde saçlı hücrelerin uyarılmasını hücrelerin ve stereosilyaların uyarılmasını sağlayan bu iş için özelleşmiş, hareketli, yeterli uyaran sonucu stereosilyaların uyarılması için evrimleşen dört anatomik form vardır. Bu formlardan en yaygın olanı stereosilyaların üzerinde olan özelleşmiş zardır (28). Memelilerde kokleada saçlı hücreler ile temas halinde olan zar tektoriyal membrandır (20). Tüy hücreleri zar hareketi sonucu uyarılarak mekanik enerjiyi elektokimyasal enerjiye dönüştürülür (29).

Koklea içinde bulunan korti organı, işitmeyi sağlamak için saç hücrelerinin, destekleyici hücrelerinin ve sinir liflerinin bulunduğu duyuşsal bir yapıdan oluşmaktadır. Korti organı koklea boyunca uzanan vebenzersiz mekanik özellikler sunan bir hücresel zar olan baziller membranda bulunmaktadır (30). Baziller membranın hareketi sonucu gelen mekanik enerji korti organına yayılır ve frekansa özgü olarak belirli noktalarda daha fazla dalga üretir ve bu duruma tonotopik organizasyon adı verilir. Kokleanın apeks kısmı düşük frekanslı seslere hassas iken bazal kısmı yüksek frekanslı seslere hassasiyet gösterir. Korti organında bulunan saçlı hücreler bu durumda temel rol oynamaktadır (31).

Koklea iç ve dış saçlı hücreler olmak üzere duyu hücrelerini içerir. Apekte stereosilyalar ile hücre polaritesi, bazalde sinaptik bağlantılar gibi bazı benzer özelliklere sahip olmasına rağmen fonksiyonel farklılıklar gösterirler. Akustik ortam hakkındaki bilgiler iç saçlı hücrelerdeki sinapslar tarafından iletilirken, dış saçlı hücreler elektromekanik geri beslenme ile ses amplifikasyonu ile ilgilidir (32).

Saç hücreleri, hücre apeksine yerleşmiş ve özelleşmiş bir dizilim gösteren 20-300 mikrovili veya stereosilialara sahiptir. Saç hücrelerinde bulunan stereosilialar üç sıra halinde ve yüksekliği artarak sıralanırlar. Her stereosila saçlı hücrelerin apikalinde bulunan aktin filamentlerinden oluşur. Uç kısımlarında mekanik enerjiyi elektriksel potansiyellere dönüştürürler (33). Ses dalgaları stereosilialarda hareket açığa çıkarır ve hareketin sonucunda seçici olmayan mekanik transduksiyon akımı (MET) katyon kanalının açılmasına neden olur. Ses uyarımı ile MET en büyük stereosiliaya doğru iletimi devam eder ters yöne doğru iletim azalır (34). MET kanallarının iletkenliği kokleadaki tonotopik pozisyon boyunca değişir ve farklı frekanslarda diferansiyel gereksinimler olduğunu gösterir (35). Saç hücrelerindeki değişim aksiyon potansiyeli sonucu değil, presinaptik membrane potansiyelindeki değişikliklere yanıt olarak açığa çıkmaktadır (36). Ses uyarımının yokluğunda iç saçlı hücrelerin istirahat membran potansiyeli yaklaşık 60 mV iken uyarı ile birlikte 0 mV' a kadar geçici depolarizasyonlar oluşturur. Saçlı hücrelerde sinaptik iletim L tipi Ca^{+} kanalları ile gerçekleşir (37). Dış saçlı hücrelerde MET, ses titreşimlerini amplifikatör etkisi yaratmak için maksimum kapasitede bağlanırlar. Dış saçlı hücreler membran potansiyelindeki değişikliklere tepki olarak milisaniye içinde uzayabilir (veya kısalabilir). Bu hücreler hareketlilik düşük şiddetteki ses dalgasının amplifikasyonu için baziller membran hareketini daha da hızlandıracaktır (38). Dış saçlı hücrelerin uyarılmasında prestin önemli bir rol oynamaktadır. İşitmenin normal olarak sağlanabilmesi için prestin molekülünün olması gerekir. Yapılan hayvan ve memeli kokleası üzerinde yapılan çalışmalarda ses amplifikasyonu ve frekans ayrımı için prestinin önemli bir molekül olduğu (39, 40), prestin içermeyen farelerde de işitme fonksiyonunun kaybedildiğini bildirmişlerdir (41). İşitsel bilgi beyine iç saçlı hücrelerin afferent sinaps yolu ile iletilir (42). İç saçlı hücrelerin ve işitsel sinirlerin afferent dendritleri arasındaki sinapsta glutamat görev almaktadır (43). İç saçlı hücreler 10-20 işitsel sinir lifi tarafından inerve edilir (44). Bu lifler birbirleri ile örtüşür ve diferansiyel özellikler gösterir (45).

Afferent nöronlar iç saçlı nöronlar ile temas eder ve tip I hücresi olarak sınıflandırılırlar. Tüm afferent liflerin %95'ini oluştururlar. Afferent nöronların %5'lik kısmını dış saçlı hücreler oluştururken tip II hücresi olarak sınıflandırılırlar. Tip I hücresi miyelinli kılıflar ile örtülü iken tip II hücresi miyelinsizdir. Tip I ve tip II hücrelerinin yapısal farklılıkları ve uyarılma şekilleri göz önüne alındığında tip II sinir liflerinin akustik bilgiyi kodlaması mümkün değildir ancak dış tüy hücrelerinin hızlı hareketi ve uyarıcı tonlarının ayırt edilmesi konuşmayı anlamada önem taşımaktadır (29).

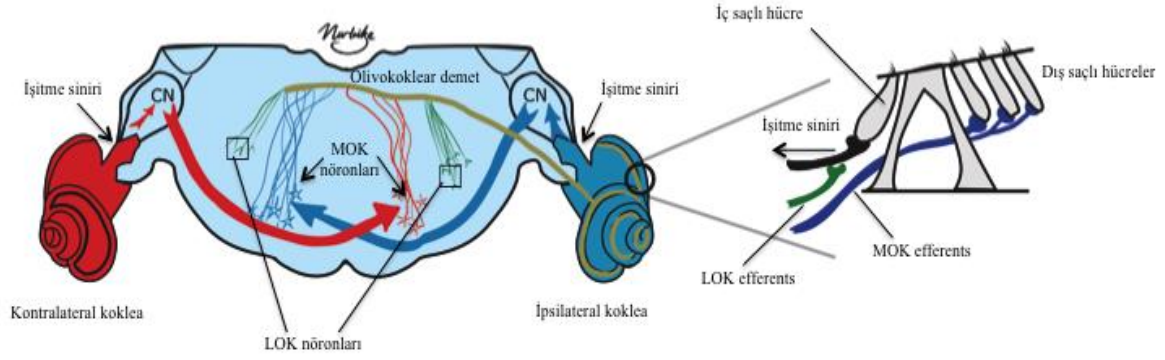
2.4. Efferent İşitme Sistemi

Grant Rasmussen'in 1946'da, olivokoklear sistemi keşfetmesi ile efferent sistem üzerine daha ayrıntılı çalışmalar yapılmış ve sistem hakkında daha fazla bilgi edinilmiştir (46). Efferent işitsel sistem, korteksten kokleaya doğru uzanan sistemdir. Efferent sistem korteksten başlayıp, medial genikulat cisim ve inferior kollikulusa, buradan da superior olivary kompleksdeki nukleuslara ulaşır (47). Olivokoklear efferentler beyin sapından koklea refleksi arkının uyarımına izin veren, kokleayı kontrol eden ve merkezi sinir sisteminin periferik sinir seviyesinde işitmeyi sağlayan yapıdır. Korteksden gelen elektriksel uyarım, alt işitsel sistemlerde eksitasyon ya da inhibisyona yol açar (48).

Olivokoklear (OK) efferentler, koklea'nın uyarılarla ilgili kontrolüne izin veren ve merkezi sinir sisteminin işitmeyi en periferik nöral düzeyde etkilemesini sağlayan bir yol olan, beyin sapının koklea refleksi yollarının bir parçasıdır (49). Lateral ve medial efferent sistemin birlikte çalışması; kulağı akustik travmalardan korur, gürültüde konuşmanın anlaşılabilirliğini sağlar, sese adaptasyon ve frekans seçiciliğini destekler, sesin lokalizasyonunun tayininde görev alır (48).

2.4.1. Efferent İşitme Sistemi Anatomisi

Olivokoklear (OK) nöronlar, koklear nukleustan gelen bilgileri beyin sapı seviyesinden başlayarak üst merkezlere afferent sistem ile iletir. Korteksten gelen bilgileri de OK nöronları oluşturarak efferent sistem ile kokleaya iletir (50). Tüm memelilerde iki grup olivokoklear efferent vardır: medial olivokoklear (MOK) ve lateral olivokoklear (LOK) efferentler (47). MOK ve LOK sağ kokleaya ait yerleşimi Şekil 2. 3.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. LOK ve MOK efferentlerinin yerleşimi

LOK lifleri ince ve miyelinsiz olup, superior olivary kompleksten başlayarak ipsilateral kokleaya ulaşır ve iç tüylü hücrelerin afferent dendritleri ile sinaps yapar. MOK lifleri daha kalın ve miyenli olup superior olivary kompleksin medial nukleusundan başlayıp, dördüncü ventrikül tabanı seviyesinde vestibüler sinir köküne katılarak kontralateral corti organında dış tüy hücreleri ile afferent ve efferent sinaps yapar (51). MOK ve LOK efferent sistem arasında ilişki Tablo 2.2’de gösterilmiştir (48).

Tablo 2.2. MOK ve LOK efferent sistem karşılaştırılması

Medial Efferent Sistem				Lateral Efferent Sistem		
Superior oliver kompleksin medial kısmından köken alır				Superior oliver kompleksin lateralinden köken alır		
İç kulağı kontralateral ve ipsilateral inerve eder				Çoğunlukla ipsilateral olarak iç kulağı inerve eder		
İnternal akustik kanal boyunca miyelinli, habenula perforatadan çıktıktan sonra miyelinsiz				İnternal akustik kanal boyunca miyelinsiz		
Lifler spiral demet boyunca ilerler, korti organında daha az sayıda lif bulunur ve tip 2 spiral ganglion hücreleri ile dış saç hücreleri doğrudan olarak innerve eder				İç saçlı hücrelerin altındaki afferent liflerin dentritlerini innerve eder		
Nörotransmitterleri; ACh, GABA, CGRP, ATP, enkefalinler				Nörotransmitterleri; ACh, GABA, CGRP, dopamine, serotonin, and opioids (dynorphin ve enkefalin benzeri)		
Kokleanın orta ve bazal kısmında lokalize bir çok terminal bulunmaktadır				Kokleada lateral efferent terminaller tek tip ipsilateraldir. Kontralateral kokleanın apeks de daha güçlü		
Yüksek frekanslı işitme ilişkilidir				Alçak frekanslı işitme ilişkilidir		
İnteraural zaman ve faz farklılıklarını modifiye eder				İnteraural frekans ve şiddeti modifiye eder		

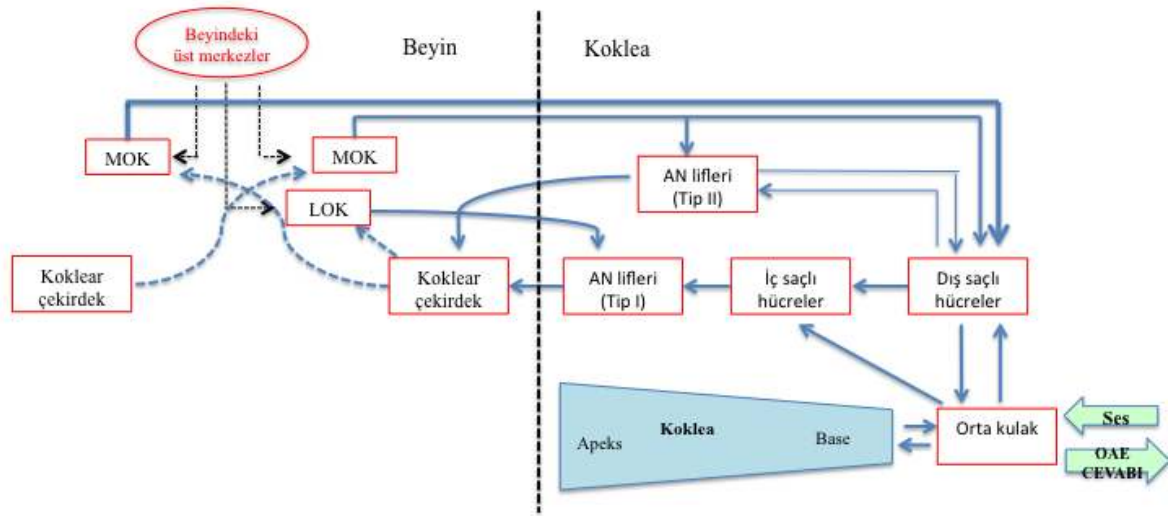
2.4.2. Olivokoklear akustik refleksler

Medial olivokoklear ve Lateral olivokoklear nöronları işitsel inervasyonun ve akustik refleksin son noktasıdır. Medial olivokoklear akustik refleksi en iyi anlaşılan refleks olmasına rağmen lateral olivokoklear refleksi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır.

Sağ kulak ipsilateral MOK akustik refleks arkı; Sağ kulağa gelen ses işitme sinirini uyardıktan sonra, posteroventral koklear nukleustaki internöronlar uyarılır. Burada bulunan aksonlar beyin sapının önünden çapraz yaparak kontralateral (sol) MOK nöronları

uyarır. Kontralateral MOK nöronları olivokokhlear demet'te çaprazlaşarak sağ kokleaya ulaşır. Sağ ipsilateral refleks arkı tamamlanmış olur (51).

Sağ kulak kontralateral MOK akustik refleks arkı; Kontralateral koklear sinir lifleri kontralateral posteroventral koklear nükleuslardaki internöronları uyarır. İnternöronların aksonları beyin sapının ventralinden çaprazlaşır ve ipsilateral (sağ) MOK nöronlarını uyarır. Bu nöronlar olivokoklear demete uğramadan ipsilateral kokleaya ulaşır ve sağ kontralateral refleks arkı tamamlanmış olur (51).



Şekil 2.4. LOK ve MOK refleks arkları

Kontralateral refleks arkında trapezoid cisimden geçen ve çapraz yapmayan MOK lifleri kullanılırken, ipsilateral refleks arkında trapezoid cisimden geçen ve çapraz yapan MOK liflerini kullanılır ve bundan dolayı çift geçişli bir reflekstir (52). Yapılan farklı çalışmalarda birçok memelide ipsilateral MOK refleksinin kontralateral MOK refleksinden daha güçlü olduğu saptanmıştır. Bu durum çaprazlaşan lifler ipsilateral refleks arkını oluşturduğu için ipsilateral refleks arkının daha kuvvetli olduğu şeklinde açıklanmaktadır (53). Yapılan çalışmalarda kontralateral ve ipsilateral MOK nöron lifleri sayısı hakkında yeterli bilgi yoktur. Ancak hayvan çalışmalarında maymunlarda MOK liflerinin %60'ının çaprazlaştığını patas maymunlarında MOK liflerinin %50'si çaprazlaştığını ve bu bilgiler doğrultusunda insandaki MOK liflerinin de benzer özellikte olduğu düşünülmektedir (54).

LOK akustik refleksi ile ilgili çalışmalar çok azdır. Posterior ventral koklear ekirdek LOK ile arasında bağlantı vardır ve ses uyaranı ile aktive edilebilir.

2.4.3. Koklea ve olivokoklear ilişkisi

Ses kokleaya ulaştıktan sonra kokleanın uzunluğu boyunca frekans analizi yapılır. Dış saçlı hücreler baziller membran hareketini arttırarak “koklear amplifikatörü” oluştururlar (55). MOK efferent lifler, dış tüy hücrelerinde sonlanır ve dış tüy hücrelerinin hareketlerini modifiye eder böylece koklear amplifikasyon kontrol edilir. Baziller membran hareketinde elde edilen enerjinin bir kısmı geriye doğru ilerler ve otoakustik emisyonlar açığa çıkar. Akustik bilgiyi beyne iletirken i tüylü hücreler kokleadaki hareketi algılar ve işitsel sinir liflerini uyarır (56). LOK lifleri işitsel sinir liflerini innerve eder. Son olarak, işitsel sinir lifleri koklear nukleustaki internronları uyarır. Bunlar da olivokoklear akustik refleksleri oluşturan MOK ve LOK efferent liflerini uyararak refleksleri açığa çıkarırlar (51).

Dış saçlı hücreler hem afferent hem de efferent lifler ile sinaps yaparlar. MOK lifleri, doğrudan tip II işitsel sinir liflerinin hücre gövdeleri ve dış saçlı hücrelerin altındaki spiral demet aksonları ile sinaps yapar (51).

2.4.4. Olivokoklear nörotransmitterler

Medial olivokoklear nöronlarının nörotransmitteri asetil kolindir (Ach) (57). Dış tüy hücrelerinin MOK lifleri arasındaki sinaptik bağlantı ile hücrelerde depolarizasyon sonucu aksiyon potansiyeli oluşur. MOK lifler terminalinden Ach salınır ve sinaptik aralığa yayılır. Ach reseptör proteinine bağlanarak dış tüy hücrelerindeki Ca^{++} kanallarının açılmasını sağlar. Ca^{++} hücre içerisine çok hızlı bir şekilde girer (100msn) oradan K^{+} kanalları açılarak K^{+} ıkışı olur (58). Böylelikle dış tüylü hücrelerde hiperpolarizasyon gerçekleşir. Bu hiperpolarizasyona “hızlı MOK etkisi” denir. Bir diğer Ach etkisi uzun bir zaman diliminde görülür. Ach etkinliği eğer saniyede bir çok kez tekrarlanırsa dış tüy hücrelerin gerginliği azalır, dış tüy hücrelerinde ve içerdiği prestin molekülünde değişiklikler olur. Prestin molekülünün görevi dış tüy hücrelerine gelen voltaj

değişikliğini algılayarak hücrede uzama ve kısılma yapar. Böylece dış tüy hücrelerinin somatik hareketini düzenlenmesinde rol oynar (59).

2.4.5. Olivokoklear fizyoloji

Medial olivokoklear efferent lifleri, koklear amplifikasyon kazancını azaltarak koklede meydana gelen tepkileri inhibe eder. Kokleadaki baziller membran hareketi, frekansa spesifik koklear amplifikasyon kazancının en iyi olduğunu ve spesifik frekansın yarım oktav altında ve üstünde yavaş bir şekilde sönümlendiğini gösterir. MOK efferent sistemi koklear amplifikasyonda her frekansta kazancı kontrol edebilir (59).

Medial olivokoklear efferent sistemi sessiz ortamlarda da etkilidir ancak gürültülü ortamlarda etkinliği daha fazla olup, koklear sinirin kısa süreli seslere verdiği yanıtı arttırmaktadır. Gürültülü ortamda koklear sinir lifleri iç tüy hücrelerindeki nörotransmitterlerin deposunu tüketir ve yüksek şiddetteki tone burst uyarana cevap vermek zorlaşır ve koklear sinirin yanıtı azalır. Böylelikle gürültü, tone burst uyarana verilen cevabı baskılar. MOK efferent lifleri ile arka plan gürültüsüne verilen cevap azalır. Sonuç olarak arka plan gürültü varlığında konuşma yada kısa farklı seslerin işitilmesini sağlamak MOK efferent liflerinin temel görevidir. MOK aktivitesi ile dinamik işitme aralığımızı mevcut ortam şartlarına uygun hale getirmemizi sağlar.

MOK liflerinin aktive olması baziller membran yanıtını ve ses şiddetini azaltmaya yöneliktir (51).

2.5. Otoakustik Emisyonlar

Akustik uyarana karşı ya da akustik uyaran olmaksızın kokleanın ürettiği sesleri dış kulak yolundan kaydedilmesine OAE denir (60). 1978 yılında ilk kez David Kemp tarafından tanımlanmıştır. Dış tüy hücrelerinden köken alarak normal mikromekanik aktivitelerin ürünü olarak OAE açığa çıkar. Kokleanın işitsel uyarana karşı oluşturduğu cevabı değerlendiren non- invaziv bir test yöntemi olan OAE, frekansa özel cevaplar açığa çıkarır, objektif, hızlı, ucuz ve güvenlidir (8).

Otoakustik emisyonlar iki ana başlık altında; Spontan OAE ve Uyarılmış OAE olarak sınıflandırılır (61).

2.5.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar

Dış kulak yolundan ölçülebilen, akustik uyaran olmadan açığa çıkan sürekli dar band sinyaldir. Spontan OAE tanımlanabilmesi için gürültü seviyesinin en az 3 dB üzerinde cevap elde edilmelidir (60).

2.5.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

Uyarılmış otoakustik emisyonlar, klik ve tone burst gibi kısa uyaranlar verilerek elde edilir. Klik uyaranlar geniş frekans aralığını, tone burst uyaranlar ise kısa tonal emisyon cevapları oluştururken, devamlı tonlar tonal uyaranın frekansı ile uyumlu frekanslarda emisyon cevabı oluşturur. Normal işitmeye sahip erişkin ve çocuklarda %96-100 oranında elde edilir. 35-40 dB üzerindeki işitme kayıplı bireylerde elde edilemez.

Uyarılmış OAE; Transient uyarılmış OAE, Distortion ürünü OAE ve Stimulus frekans OAE olarak üçe ayrılmıştır (60).

Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon Testi (TEOAE); kısa süreli klik veya tone burst uyaranı takiben açığa çıkan frekansa özel cevaplardır. Bu uyaran nonlineer ve geçici özelliğe sahiptir. Normal işitmeye sahip kişilerde elde edilir. Testin geçerli olabilmesi için uyaranın şiddeti 80 dB SPL ve uyarı stabilitesi %70 ve üzerinde olmalıdır (61).

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi (DPOAE); eş zamanlı olarak gönderilen iki uyaranın sonucu ortaya çıkan intermodülasyon distorsiyon cevabıdır. Uyarılar f_1 ve f_2 şeklinde dış uyaran olarak verilir, $2f_1-f_2$ şeklinde kokleadan üretilmektedir. Elde edilen bu cevap kokleanın primer uyaranlara maksimum cevap verdiği bölgede oluşmaktadır (61).

Otoakustik emisyonlar dış kulak yolundan ölçülen, kokleanın akustik enerjisinin ürettiği cevaplardır. Medial olivokoklear sistemin etkinliğini göstermek için otoakustik emisyonlar (OAE) kullanılabilmektedir. Medial olivokoklear sistemi değerlendirmek için OAE cevapları kayıt alınır daha sonra kontralateral kulaktan verilen gürültü varlığında OAE testi tekrar edilir (62). Elde edilen emisyon cevabının azalması MOK aktivitesi açısından bize bilgi verir. Ancak kontralateralden verilen sesli uyaran orta kulak kaslarında kontraksiyon oluşturacak seviyeye ulaşmamalıdır (51).

2.5.3. Otoakustik Emisyon Testinde Kullanılan Uyaranlar

Geçici uyarılmış otoakustik emisyon yanıtları, kokleanın nonlinear ve dış saçlı hücrele fonksiyonu hakkında bilgi verirler. Bu yanıtları elde etmek için farklı uyaranlar kullanılmaktadır (63). Kullanılan bu uyaranlar click, tone burst, chirp uyaranlarıdır.

Klik uyaranlar; baziller membranın ilerleyen dalga modeli özelliğinden yararlanılarak uyarının membran üzerinde ilerlemesidir. Klik OAE frekansa göre değişen birinci ve ikinci zamansal hareketler ve zamana göre değişen birinci ve ikinci dereceden spektral hareketlerin anlık frekans ve bant genişliğine sahiptir. Klik uyaran ile 0.5- 15 kHz genişliğinde ve 0.25-20 msn süresince cevap elde edilir (64). Tone burst uyaranlar uyarıcı frekans emisyonları olarak bilinip, cevap elde etmek istenilen frekansın cevabı şeklindedir. Yapılan çalışmalar ile tone burst uyaran sonucu elde edilen emisyon cevaplarındaki geçikmeler baziller membranın ilerleyen dalga modeli ile uyumlu olduğu, uyarının kokleanın uygun frekans bölgesinde üretildiğini desteklemektedir (65). Neumann ve ark. tarafından 1994 yılında ilk kez chirp uyaran ile TEOAE ölçümü yapılmıştır (66). Keefe ve ark tarafından 1998 yılında chirp uyarısına allpass filtresi uygulayarak chirp uyarınının hesaplanmasını bildirdi (67). Chirp uyaran click uyarana alternatif olarak, chirp frekansı için allpass filtresi seçilerek faz fonksiyonunda geçikme elde edilir ve buna bağlı olarak frekansın cevabı elde edilmiş olur. Chirp uyaran ile 4 kHz kadar cevap elde edilmiştir (68).

2.6. Yenidoğan Sarılığı

Sarılık, bilirubinin deri ve mukozalarda birikmesi sonucu deri ve skleraların sarı renk olmasıdır (5). Sarı rengin açığa çıkmasına ciltte yağda çözülebilir (indirekt) bilirubinin birikimi neden olur. İndirekt bilirubinin artmasına; bilirubin yapımı veya metabolizmasındaki sorunlar neden olurken, direkt bilirubin düzeyindeki artış karaciğer patolojileri veya safra yolu yada kanallarındaki bir tıkanıklığa bağlı gelişebilir, ancak daha az görülür (69). Sarılık, erişkinlerde total serum bilirubin (TSB) düzeyi 2 mg/dl'den fazla olduğunda, yenidoğanlarda ise TSB düzeyi 5 mg/dl'den fazla olduğu durumlarda ortaya çıkar (70).

Yaşamın ilk aylarında sıklıkla karşılaşılan sorunlardan biri olan yenidoğan sarılığı ciddi bir komplikasyon olup, iyi bir değerlendirme ve tedavi gerektirmektedir (71). Yenidoğan dönemi sürecinde herhangi bir dönemde sarılık açığa çıkabilir. Term bebeklerin %70'inde, preterm bebeklerin ise %80'inde ilk haftada sarılık görülmektedir. Sarılık ilk olarak yüzde fark edilir, bilirubinin seviyesi arttıkça bacaklarda ve karın bölgesinde de gözlemlenir. Şiddetli hiperbilirubinemi, geri dönüşü olmayan nörolojik hasara ve kern ikterusa neden olabilir (3, 72, 73).

2.6.1.Fizyoloji

Bilirubin vücuttaki fizyolojik olaylarda önemli rol oynayan demir protoporfirin (Hem) proteinlerinin yıkımı sonucu açığa çıkan bir üründür (74). Bilirubin üretiminin %75'i eritrositlerin yıkımından, %25'i de miyogloblin, sitokromlar, katalaz, guanilsiklaz gibi hemoproteinlerin yıkımından oluşur (75).

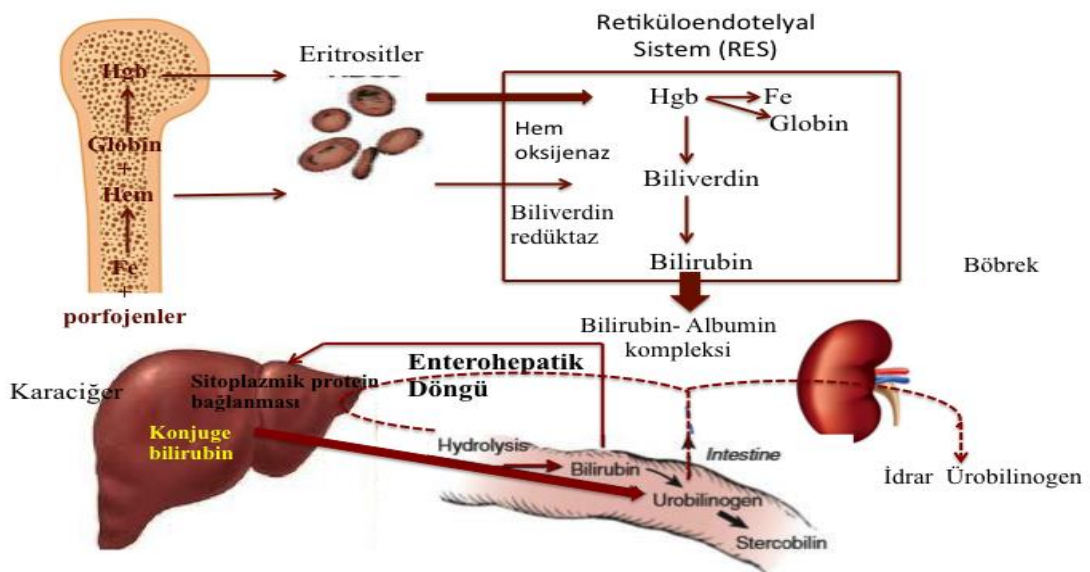
Eritrositlerin yıkımı retiküloendotelyal sistemde (RES) olur. Mikrozomal bir enzim olan Hem oksijenaz tarafından biliverdin oksitlenir, sonucunda CO, biliverdin ve Fe^{3+} açığa çıkar. Biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi tarafından bilirubine çevrilir. Açığa çıkan bilirubin indirekt bilirubindir. İndirekt bilirubinin özelliği intramoleküler hidrojen bağlarından dolayı suda eriyememesidir (76, 77).

Demir protoporfirin'in parçalanması sonucu açığa çıkan bilirubin RES'den plazmaya taşınmasında albümin ve alfa fetoprotein rol alır. Bilirubin plazmada; albümine bağlı konjuge olmayan bilirubin, albümine bağlanmamış serbest bilirubin, konjuge bilirubin (safra ve böbrek yoluyla atılır) ve albümine kovalan bağlı konjuge bilirubin olarak 4 farklı şekilde bulunabilir. Konjuge bilirubin, direkt bilirubin olarak değerlendirilirken, serbest olan ve albümine bağlı olan nonkonjuge bilirubin indirekt bilirubin olarak değerlendirilir. İndirekt bilirubin kan-beyin bariyerini geçerek nöronlara zarar verebilir. Bilirubineminin albümine bağlanması çok önemli olup çeşitli faktörler tarafından değiştirilebilmektedir (78, 79).

Plazmada albümine bağlı olarak bulunan indirekt bilirubin karaciğere taşınır. Albüminden ayrılan bilirubin membran reseptörlerine bağlanır. Bilirubin ligandin veya Y proteini olarak isimlendirilen reseptöre bağlanıp endoplasmik retikuluma taşınır. Y proteini yenidoğan döneminin ikinci haftasından sonra erişkin düzeye ulaşır. Bu durum yenidoğan döneminde indirekt bilirubinun artmasına sebep olan faktörlerden biridir (6, 80).

Karaciğerden safra yolu ile bağırsağa geçen bilirubin normalde geri emilmez. Erişkinlerde bağırsağa geçen bilirubin çoğu bakteriler tarafından bilirubinoidlere dönüştürülerek dışarı atılırken %25'i dekonjugasyona uğrayarak geri emilir ve sistemik dolaşıma katılarak, idarla atılır (78, 81). Şekil 2.5 'de bilirubin sentez, transport, konjugasyon, atılım ve enterohepatik yolağı gösterilmiştir (82).

Kemik İliği



Şekil 2.5. Bilirubin sentez, transport, konjugasyon, atılım ve enterohepatik yolağı

2.6.2. Etiyoloji

Yenidoğan sarılığını etkileyen bir çok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar; hiperbilirubineminin şiddeti ve süresi, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, genetik faktörler, ırk, coğrafi bölge, beslenme durumu gibi bir çok faktörden etkilenmektedir (83).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) 2004 yılında çıkarttığı klinik uygulama klavuzunda yenidoğanlarda görülen hiperbilirubinemiye gestasyon haftası ≥ 35 hafta olan bebeklerde majör, minör ve azaltılmış risk faktörleri olarak 3 gruba ayırmıştır.

Majör Risk Faktörleri

1. Doğum sonrası hastaneden taburcu edilmeden önceki TSB düzeyinin yüksek olması
2. Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi
3. Kan grubu uyumsuzluğunun olması
4. Başka kardeşi varsa daha önce fototerapi almış olması
5. Gestasyonel yaştan 35-36 hafta arasında olması
6. Sefal hematoma veya belirgin ezilmelerin olması
7. Doğu Asya ırkı
8. Sadece anne sütü ile beslenme ve beslenmenin yetersiz olması

Minör Risk Faktörleri

1. Doğum sonrası hastaneden taburcu edilmeden önceki TSB düzeyinin yüksek- orta riskli zonda olması
2. Hastaneden taburcu olmadan önce sarılığın gözlenmesi
3. Gestasyonel yaştan 37-38 hafta arasında olması
4. Başka kardeşi varsa daha önce sarılık gözlenmesi
5. Anne yaşının $25 \geq$ yaş olması
6. Erkek cinsiyet

Azalmış Risk Faktörleri

1. Doğum sonrası hastaneden taburcu edilmeden önceki TSB düzeyinin düşük riskli zonda olması
2. Gestasyonel yaştan ≥ 41 hafta olması
3. Siyah ırk olması

4. Sadece formül süt ile beslenme
5. Hastaneden taburculuğun doğum sonrası 72 saatten sonra yapılmasıdır (84).

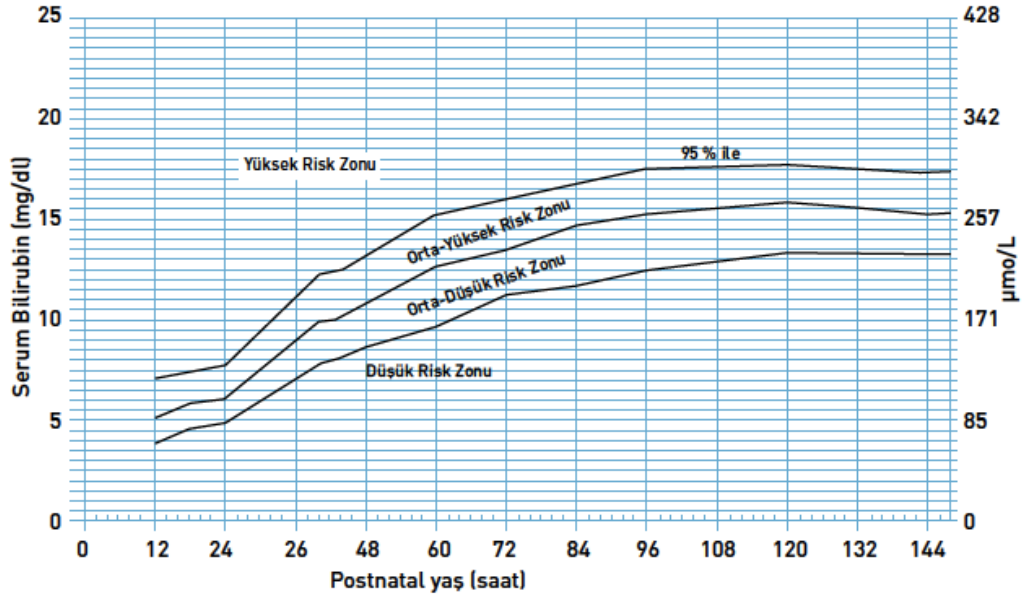
2.6.3. Yenidoğan sarılığının sınıflandırılması

Yenidoğan sarılığı indirekt hiperbilirubinemi ve direkt hiperbilirubinemi olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi daha sık görülmektedir. Direkt hiperbilirubinemi daha az görülmesine rağmen her zaman patolojiktir (6).

2.6.3.1. Fizyolojik sarılık

Altta yatan bir nedenin belirlenememesi, patolojik nedenlerin dışlanması sonucu tanımlanan bir terim olan fizyolojik sarılık, en sık karşılaşılan problemlerdendir. Yenidoğan bebeklerin ilk günlerinde bilirubin düzeyleri 1mg/dL'yi geçer ve bunların 2/3'sinde gözle görülür sarılık oluşur. Bu durum geçici olup çoğu zaman tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Bu yüzden de fizyolojik sarılık olarak adlandırılır (6, 85). Fizyolojik sarılık; doğumdan sonraki ilk 24-36. saatten sonra başlar ve serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL/günü geçmez. Serum total bilirubin seviyesi term bebeklerde 12 mg/dL, prematüre bebeklerde 15 mg/dL'nin altında olur. Bu durum term bebeklerde 1 haftadan, prematüre bebeklerde 2 haftadan az sürer (86).

Fizyolojik sarılık tanı kriterleri olarak; sarılığın doğumdan sonraki ilk 24 saatte başlaması, serum bilirubin düzeyinin saatte 2 mg/dL'den ve günde 5 mg/dL'den daha az yükselmesi, direkt bilirubin seviyesinin 2 mg/dL'yi ve serum total bilirubin düzeyinin %20'sini geçmemesi, hemoliz bulgu ve belirtilerinin olmaması, klinik olarak term bebeklerde 2 haftadan, preterm bebeklerde 3 haftadan uzun sürmemesi olarak belirtilmektedir. Bu tanı kriterlerine göre yenidoğan sarılığında, total serum bilirubin düzeyinin saat olarak yaşa göre bilirubin persantil dağılımını gösteren grafikte değerlendirilip uygun tedaviye başlanması gerekir (5, 84).



Şekil 2.6. Yaşa göre ve total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu grafiği

2.6.3.2. Patolojik sarılık

Normal fizyolojik bulguların dışında meydana gelen bilirubin metabolizmasındaki değişiklikler; bilirubin üretim artışı, karaciğere alım eksikliği, bilirubin konjugasyonu yetersizliği ve bilirubin enterohepatik dolaşımının artması sonucu patolojik sarılık açığa çıkar. Kan grubu uyuşmazlığı, subgrup uyuşmazlığı, eritrosit enzim veya yapısal defektleri ve genetik faktörlere bağlı olarak bilirubin üretiminde artış gözlemlenebilir (87).

Patolojik sarılık tanı kriterleri olarak; ilk 24 saatte sarılığın görülmesi, kord kanında bilirubin seviyesinin 5 mg/dL'den fazla olması, total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dL'den fazla olması, TSB term bebeklerde >12,9 mg/dL'yi prematür bebeklerde yaşına ve gestasyonuna göre uygun sınırlarda olmaması, direkt bilirubin seviyesinin 1,5-5 mg/dL'yi veya TSB seviyesinin %10'unu geçmesi, term bebeklerde sarılığın süresi 1 haftadan fazla olması ve preterm bebeklerde ise bu sürenin iki haftadan fazla olması, hemoliz bulgularının var olması şeklinde belirtilmektedir (73).

2.6.4. Bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus

Kernikterus, patolojik bir bulgu olup bilirubin toksitesinin beyinde oluşturduğu hasar olarak tanımlanabilir ve bilirubin ensefalopatisi ile eş anlamlıdır. Amerikan Pediatri Akademisi iki terim arasındaki karışıklığı gidermek için “akut bilirubin ensefalopatisi” ve “kernikterus” terimlerini tanımlamıştır (84).

Hem metabolizmasındaki bozukluk sonucu konjuge olmamış bilirubin, albümin bağlanma kapasitesinin üzerine çıkarsa serbest bilirubin kan-beyin bariyerini geçip beyin dokusunda birikir ve bunun sonucunda sinir hücreleri başta olmak üzere diğer hücrelerde de metabolik aktivitelerde değişikliğe yol açar. Serbest bilirubin mitokondriyal fonksiyonları etkiler ve hücre membranına zarar verir, sonuç olarak nörotransmitterlerin geçişini engeller (88). Bazal gangliyonlar, hipokampus, kraniyal sinirler (özellikle 8. kraniyal sinir), beyin sapı çekirdekleri, serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleri en çok etkilenen bölgelerdir (89).

Kernikterus toksisitesinin etkileri kalıcı hasara yol açabilir. Doğumdan sonraki ilk 24-48 saat kernikterus açısından en kritik dönemdir. Erken dönemde emme bozukluğu, baş kontrolünün olmaması, anormal göz hareketleri, kas tonusunda değişiklikler gözlemlenirken, geç etkileri ilk haftadan sonra görülmeye başlar ve sonucunda kronik bilirubin ensefalopatisi gelişir. Yaklaşık 6 hafta sonunda belirgin klinik bulgular açığa çıkar. Bu durum sonucunda gelişimsel ve motor gecikmeler, sensorinöral işitme kaybı ve zeka problemi açığa çıktığı belirtilmiştir (90-92).

2.6.5. Hiperbilirubineminin Önlenmesi

Gebelik sürecinde annenin kan grubu tayini ve izoimmün antikor tayini yapılmalıdır. Daha önce test yapılmadıysa Rh (-) annenin bebeklerine kordon kanından kangrubu ve direkt coombs testi ile değerlendirilmelidir. Hiperbilirubinemi riski olan bebekler tanımlanıp, ihtiyaç durumunda tedavi edilebilmek için takip edilmelidir (6). Gebelik haftası 35 ve üzeri doğan hiperbilirubinemili yenidoğan bebekler için Amerikan Pediatri Derneğinin önerileri uygulanmalıdır (84).

Bu öneriler ;

- Başarılı emzirme gerçekleştirilmeye çalışılmalıdır.
- Hiperbilirubineminin tanımlanması için bir protokol geliştirilmelidir
- Doğumdan sonraki ilk 24 saatte hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde total serum düzeyi transkütanöz olarak değerlendirilmelidir.
- Koyu renkli bebeklerde sarılığın derecesini gözle değerlendirmek yanıltıcı olabilir.
- Bilirubin seviyeleri bebeklerin postnatal yaşına göre yorumlanmalıdır.
- 38. haftadan önce doğan bebeklerde anne sütü ile hiperbilirubinemi gelişme riski daha yüksektir, yakın takip edilmelidir ve gerekli durumlarda destek olarak formula beslenme eklenmelidir.
- Bebekler ciddi hiperbilirubinemi açısından sistematik olarak değerlendirilmelidir.
- Taburculuk zamanına ve risk değerlendirmesine göre uygun izlem sağlanmalıdır.

2.6.5. Sarılığın tedavisi

Yenidoğan sarılığının tedavisindeki amaç; bilirubin toksitesinin oluşturduğu geçici veya kalıcı hasarları önlemek ve ortadan kaldırmaktır. Fototerapi, kan değişimi ve farmakolojik ajanlar yenidoğan sarılığın tedavisinde kullanılan tedavi seçenekleridir. Tedavi seçeneği, total serum bilirubin düzeyi, serum bilirubin düzeyinin artış hızı, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, postnatal yaşı ve risk faktörlerine belirlenir (5, 71).

Hiperbilirubinemide tedavi yöntemi olarak fototerapi, kan değişimi ve farmakolojik ajanlar olmak üzere 3 yolla tedavi edilebilir.

Fototerapi tedavisi ile bilirubin karaciğer konjugasyon sistemine gerek duymayan ürünlere dönüştürülür ve bu ürünler daha fazla metabolize olmadan idrar ve safra ile atılır. Miss J. Ward tarafından ilk kez 1956 yılında fototerapinin hiperbilirubinemi üzerine etkisi fark edilmiştir (93). Bebeklerin açık havada güneş ışığına maruz kalmaları sonucu sarılığın vücudaki güneş alan bölgelerde azaldığını gözlemlemiştir. Daha sonra bu konu

ile çalışılmış ancak 1968 yılında Lucey ve ark. tarafından fototerapinin hiperbilirubineminin tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu ilk kez belirtilmiştir (94). Fototerapi tedavisi ile bilirubin daha az lipofilik ürünlere dönüştürülerek detoksifiye olur. Dönüşüme uğrayan bilirubin karaciğerin konjugasyon sistemininden çıkarak vücuttan atılımı sağlanır (95).

Fototerapinin etkili olabilmesi için deriye en iyi absorbe olabilen 450-520 nm dalga boyundaki mavi-yeşil ışık kullanılmaktadır (96). Foto-oksidasyon, konfigürasyonel izomerizasyon ve yapısal izomerizasyon mekanizmaları ile izomerlere dönüşüm sağlanır. Bilirubin eliminasyonu çoğunlukla konfigürasyonel izomerizasyon yolu ile olmaktadır (97). Fototerapinin dozunu ve etkinliğini; kullanılan ışık enerjisi, ışık kaynağının bebeğe olan mesafesi, bebeğin fototerapi uygulanan vücut alanı tedavi öncesi total serum bilirubin düzeyi belirlemektedir (84). Fototerapinin süresi ve uygulanma şekli ile ilgili kesin bir fikir birliği yoktur. Fakat yaygın yaklaşım olarak total serum bilirubin seviyesinde etkin bir düşüş gözlenene kadar yoğun ve devamlı bir fototerapi uygulanması gerektiği bildirilmiştir (98). Fototerapi bilirubin tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntemi olmasına rağmen bazı yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler olarak geçici laktoz intoleransı, diyare, geçici retinal dejenerasyon, lumirubinin atılamamasına bağlı olarak bronz bebek sendromu ve geçici cilt değişiklikleri görülebilir (99).

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan kan değişimi Rh uyumsuzluğu ile oluşan hiperbilirubinemiye kontrol etmek ve kernikterusu önlemek amacıyla ilk kez 1951 yılında Diamond ve ark. tarafından kullanılmıştır (100).

Kan değişimi ile bilirubin seviyesi düşer, hemoliz sonucu açığa çıkan ameninin düzelmesi, maternal antikorları ve digger toksik maddeleri vücuttan uzaklaştırmak amaçlanır (101). Total serum bilirubin değerinde hızlıca artış, ciddi anemi ve yoğun fototerapi tedavisine rağmen bilirubin değerinde azalma olmadığında kan değişimi yapılmalıdır (102). Kan değişimi sırasında bilirubin ekstravasküler alandan plazmaya çekilerek ekstravasküler alan ile plazmada bulunan bilirubin arasındaki dengenin devamlılığı sağlanmaktadır (103). Kan değişiminde seçilecek kan grubu hemolitik hastalığın çeşidine göre belirlenir. Rh uyuşmazlığında ABO kan grubuna uygun Rh negative kan verilir (102). Kan değişiminde %1-2 mortalite ve %2-12 oranında bazı komplikasyonlar (trombositopeni, siyanöz, portal ven trombozu, enfeksiyon, hipotermi)

meyda gelebilir (104).

Farmakolojik tedavide kullanılan ajanların amacı bilirubin konjugasyonunu hızlandırarak, bilirubin yapımını önlemektir (105). Fenobarbital; hepatik enzim uyarıcıları arasında en etkili ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilirubinin dolaşımdan atılması, hepatosit içerisinde bağlanmasına ve depolanmasına ve safra yolula atılmasında etkilidir. Beş gün boyunca 5 mg/kg/gün olarak verilir, etkisi 3. günde başlar ve maksimum etki 5. günde görülür (106).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne bağlı Odyoloji Programında gerçekleştirildi. Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Polikliniği'ne başvuran sağlıklı bebekler ve sarılık geçirmiş bebekler dahil edildi. Çalışmamızda güç analizi G*Power (3.1.9.3) programı kullanılarak yapıldı (107) ve güç analizi sonucuna göre (%95 güç; $\alpha=0.05$) her bir grupta 42 bebek olacak şekilde toplam 84 (2 grup) bebek çalışmaya alındı.

Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu Multidisipliner ve Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı (KA18/386). Çalışmaya katılan her bir bireye (hasta yakınına) çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Normal işitmeye sahip olmak
- 37 hafta ve üstü doğmuş olmak
- Bilinen başka bir rahatsızlığı olmaması
- Sarılık tanısı almış ve fototerapi tedavisi görmüş olmak
- Doğum haftasına uygun kiloda olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Ek başka bir problemi olmak
- Preterm bebekler

Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri doğrultusunda kontrol grubumuz; 37 hafta ve üzerinde doğan, sağlıklı ve normal işitmeye sahip bebekler, çalışma grubumuz olarak; 37 hafta ve üzerinde doğan, sarılık tanısı almış ve fototerapi tedavisi gören, normal

işitmeye sahip bebekler olarak belirlenmiştir. Bebeklere ait bireysel ve klinik özellikler sorgulandı ve MOK refleksi (supresyon testi) lm yapıldı.

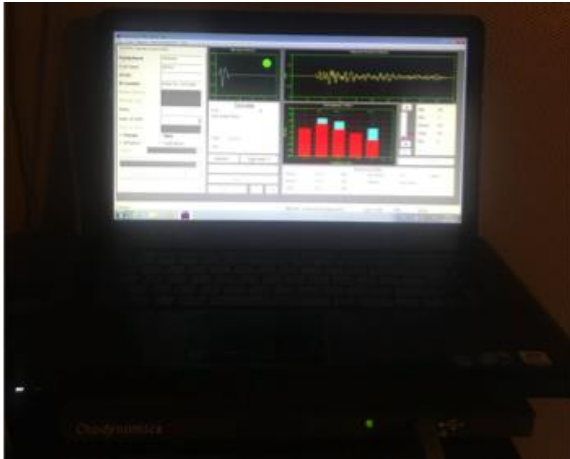
3.2. Değerlendirmeler

Çalışmaya katılan tüm bebeklere genel KBB muayenesi yapıldıktan sonra bebeklerin doğum haftası, doğum kilosu, taburculuk kilosu, kan grubu uyuramazlığı, beslenme şekli, fototerapi durumunu belirten bilgiler ve işitme kaybı oluşturabilecek risk faktörleri sorgulandı ve kaydedildi.

Supresyon lm:

Çalışmaya katılan tüm bireylere MOK refleksi (supresyon testi) lm yapıldı. Ölçümler sessiz kabinde, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (t-OAE) ve MOK testi için Echoport ILO292 cihazı (Otodynamics Ltd., London, United Kingdom) ile yapıldı. Gürültü verilmesi sessiz kabinde Interacoustics-Clinical Audiometer AC33 cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

A.



B.

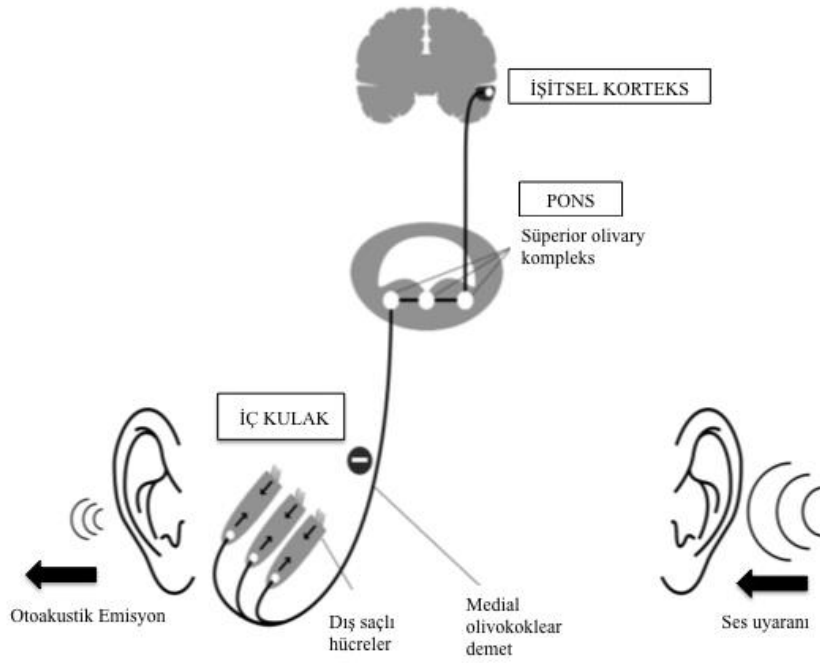


şekil 3.1. Kontralateral supresyon testinde kullanılan cihazlar A. Echoport ILO292, B. Interacoustics-Clinical Audiometer AC33

Teste başlamadan önce prob kalibrasyonu, 1 cc'lik akustik kalibrasyon kavitesinde yapıldı. Tüm ölçümlerde kullanılan probun bebeğin kulağını tam kapatacak şekilde uygun büyüklükte olmasına dikkat edildi.

TEOAE ölçümünde 1-4 kHz arasında (1000-1400-2000-2800-4000 Hz) SNR oranı 3 dB ve üzerinde olan dalgaların tekrarlanabilirliği %85 oranında cevap elde edildiğinde supresyon testi yapıldı. Çalışmamızdaki set up; Lineer- klik uyarı ile, 80 µsec uyarı modunda 57 dB SPL şiddetinde 50/s hızında idi. Açığa çıkan impulslar 260 kez ortalansarak kaydedildi.

TEOAE ölçümünün ardından prob kulaktan çıkarılmadan karşı kulağa Interacoustics-Clinical Audiometer AC33 cihazından 70 dB SPL dar beyaz gürültü insert kulaklık ile verilerek ölçüm tekrarlandı.



Şekil 3.2. MOK refleks testinin şeması

Sonuçlar kontralateral supresyon olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kaydedildi. Ölçümler her iki kulak için de yapıldı. Her iki kulağa ölçümler yapıldıktan sonra gürültü yokluğunda ve varlığında elde edilen TEOAE cevapları her bir frekans için karşılaştırıldı. Elde edilen yanıtlarda gürültü yokluğu ve varlığında yapılan TEOAE ölçümündeki 1 dB'lik düşüş supresyon varlığı olarak değerlendirildi.



Şekil 3.3. MOK refleksi uygulaması

3.3.İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler, sosyal bilimler için hazırlanmış istatistik programı (SPSS) sürüm 20.0 kullanılarak analiz edildi (IBM SPSS Statisticsfor Windows, Armonk, NY: IBM Corp.).

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Ölçümle belirlenen değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma ($X \pm SS$), sayımla belirlenen değişkenler için de (%) değeri kullanılarak hesaplamalar yapıldı. Elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırılması bağımsız değişkenlere yönelik Student-t testi ile gerçekleştirildi. Nicel verilerin gruplar arası karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Bebeklerin Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 42 fototerapi alan ve 42 fototerapi almayan toplam 84 bebek dahil edildi. Fototerapi alan bebeklerin 5'i (%11,9) normal doğum, 37'si (%88,1) sectio uteri doğum idi. Fototerapi almayan bebeklerin 7'si (%16,7) normal doğum, 35'i (%83,3) sectio uteri doğum idi. Toplamda 12 bebek (%14,3) normal, 72 bebek (%85,7) sectio uteri doğum ile dünyaya gelmiş idi.

Çalışmaya dahil edilen 84 bebeğin 49'u (%58,3) erkek, 35'i (%41,7) kızdır. Fototerapi alan bebeklerin 24'ü (%57,1) erkek, 18'i (%42,9) kız iken fototerapi almayan sağlıklı gruptaki bebeklerin 25'i (%59,5) erkek, 17'si (%40,5) kız olarak saptandı.

Bebeklerin doğduğu hafta gebelik yaşı (hafta) olarak değerlendirildi. Gebelik yaşı fototerapi alan bebekler $38,4 \pm 0,91$ hafta, fototerapi almayan bebekler $39,02 \pm 1,01$ hafta idi.

Doğum kilosu fototerapi alan grupta $3132,14 \pm 385,38$ gr, fototerapi almayan grupta $3341,30 \pm 415,26$ gr olarak belirlendi.

Fototerapi alan bebeklerin 25'inde (%59,5) kan uyuşmazlığı yoktu, 3'ünde (%7,1) Rh uyuşmazlığı, 13'ünde (%31,0) ABO uyuşmazlığı, 1'inde (%2,4) subgrup kan uyuşmazlığı mevcut idi. Fototerapi almayan bebeklerin 35'inde (%83,3) kan uyuşmazlığı yok, 3'ünde (%7,1) Rh uyuşmazlığı, 4'ünde (%9,5) ABO uyuşmazlığı vardı. Toplamda 60 bebekte (%71,4) kan uyuşmazlığı yokken, 6 bebekte (%7,1) Rh uyuşmazlığı, 17 bebekte (%20,2) ABO uyuşmazlığı, 1 bebekte (%1,2) subgrup uyuşmazlığı mevcut idi.

Fototerapi alan grupta 14 bebek (%33,3) anne sütü ile, 2 bebek (%4,8) formüle ile ve 26 bebek (%61,9) anne sütüyle birlikte formüle ile beslenmekte idi. Fototerapi almayan grupta 25 bebek (%59,5) anne sütü ile ve 17 bebek (%40,5) anne sütüyle birlikte formüle ile beslenmekte idi. Toplamda 39 bebek (%46,4) anne sütü ile, 2 bebek (%2,4) formüle ile ve 43 bebek (%51,2) anne sütüyle birlikte formüle ile beslenmekte idi.

Fototerapi alan 1 bebekte kan değişimi yapılmış iken, 41 bebekte (%97,6) kan değişimi yapılmamış idi. Fototerapi alma süresi $25,35 \pm 11,67$ saat, hastanede kalış süresi $2,11 \pm 1,48$ gün idi.

Bebeklerin hastaneden taburcu olduğundaki kiloları fototerapi alan grupta $3330,00 \pm 465,16$ kg, fototerapi almayan grupta $3012,50 \pm 363,87$ kg idi.

Bireylerin tanımlayıcı ve klinik özellikleri Tablo 4.1.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bireylerin tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Tanımlayıcı ve klinik özellikler (n=20)	Fototerapi Alanlar (çalışma grubu) n=42		Fototerapi Almayanlar (kontrol grubu) n=42		Toplam n=84		p
Doğum Şekli	N	%	N	%	N	%	0,533 ^β
Normal	5	11,9	7	16,7	12	14,3	
Sectio Uteri	37	88,1	35	83,3	72	85,7	
Cinsiyet	N	%	N	%	N	%	0,666 ^β
Kız	18	42,9	17	59,5	35	41,7	
Erkek	24	57,1	25	40,5	49	58,3	
Gebelik Yaşı (hafta)	X	SS	X	SS	X	SS	0,859 [∞]
	38	0,91	39,02	1,01	38,71	1,00	
Doğum Kilosu (gr)	X	SS	X	SS	X	SS	0,496 [∞]
	3132,14	385,38	3341,30	415,26	3236,72	411,84	
Kan Grubu Uyuşmazlığı	N	%	N	%	N	%	0,059 ^β
Yok							
RH uyumsuzluğu	25	59,5	35	83,3	60	71,4	
ABO uyumsuzluğu	3	7,1	3	7,1	6	7,1	
Subgrup	13	31,0	4	9,5	17	20,2	
	1	2,4	0	0	1	1,2	
Beslenme Şekli	N	%	N	%	N	%	0,030* ^β
Anne Sütü	14	33,3	25	59,5	39	46,4	
Formüla	2	4,8	0	0	2	2,4	
Anne sütü ve Formüla	26	61,9	17	40,5	43	51,2	
Kan Değişimi	N	%	N	%	N	%	0,314 ^β
Evet	1	2,4	0	0	1	1,2	
Hayır	41	97,6	42	100	83	98,8	
Hastanede Kalış Süresi	X	SS	X	SS	X	SS	0,183 [∞]
	2,11	1,48	0	0	2,11	1,48	
Taburculuk Kilosu(gr)	X	SS	X	SS	X	SS	0,183 [∞]
	3330,00	465,16	3012,50	363,87	3111,03	420,80	
Fototerapi Süresi	X	SS	X	SS	X	SS	
	25,35	11,67	0	0	25,35	11,67	

n: sayı, %: yüzdelik, kg: kilogram, X±SS: ortalama±standart sapma, *p<0,05, ^β: ki-kare, [∞]: Bağımsız değişkenlere yönelik T testi.

4.2. Değerlendirme Sonuçları

İki grup karşılaştırılmasında, fototerapi alanların ve almayanların kulaklarına ait geçici uyarılmış otoakustik emisyon cevapları arasında 1.0 kHz ($p=0,038$) dışında hiç bir frekansta istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplar arasında emisyon değerlerinin karşılaştırılması

Frekans	Fototerapi alanlar (çalışma grubu) X±SS	Fototerapi almayan (kontrol grubu) X±SS	p değeri
1.0 kHz	11,93± 6,01	13,91 ±6,19	0,038
1.4 kHz	20,58 ±6,68	21,84 ±6,26	0,209
2.0 kHz	23,17 ±7,05	23,82 ±6,13	0,526
2.8 kHz	24,81 ±7,63	25,72 ±7,91	0,446
4.0 kHz	24,18 ±7,73	23,49 ±7,22	0,551
Total OAE	24,58 ±5,16	24,69 ±6,07	0,899

X±SS: ortalama±standart sapma,

İki grup karşılaştırılmasında, fototerapi alanların ve almayanların kulaklarına ait kontralateral supresyon sırasında alınan geçici uyarılmış otoakustik emisyon cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplar arasında kontraletaral supresyon değerlerinin karşılaştırılması

Frekans	Fototerapi alanlar (çalışma grubu) X±SS	Fototerapi almayanlar (kontrol grubu) X±SS	p değeri
1.0 kHz	9,79±6,33	10,02±6,07	0,808
1.4 kHz	17,95±8,68	17,24±6,94	0,554
2.0 kHz	20,65±8,28	19,32±7,68	0,285
2.8 kHz	21,85±9,11	20,42±8,86	0,308
4.0 kHz	21,67±8,62	19,07±8,21	0,051
Total OAE	23,06±6,94	21,10±7,32	0,077

X±SS: ortalama±standart sapma

Fototerapi almış olan grupta tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) kontralateral supresyon elde edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Fototerapi alan gruptaki bebeklerin kontralateral supresyon öncesi ve supresyon sırasında elde edilen geçici uyarılmış otoakustik emisyon değerlerinin karşılaştırılması

Frekans	TEOAE X±SS	KLS OAE X±SS	P değeri
1.0 kHz	11,93±6,01	9,79±6,33	0,000
1.4 kHz	20,58±6,68	17,95±8,68	0,001
2.0 kHz	23,17±7,05	20,65±8,28	0,005
2.8 kHz	24,81±7,63	21,85±9,11	0,003
4.0 kHz	24,18 ±7,73	21,67 ±8,62	0,003
Total OAE	24,58±5,16	23,06±6,94	0,036

X±SS: ortalama±standart sapma,

Aynı şekilde, fototerapi almamış olan grupta da tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) kontralateral supresyon elde edildi (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Fototerapi almayan gruptaki bebeklerin kontralateral supresyon öncesi ve supresyon sırasında elde edilen geçici uyarılmış otoakustik emisyon değerlerinin karşılaştırılması

Frekans	TEOAE X±SS	KLS OAE X±SS	p değeri
1.0 kHz	13,91±6,19	10,02±6,07	0,000
1.4 kHz	21,84±6,26	17,24±6,94	0,000
2.0 kHz	23,82±6,13	19,32±7,68	0,000
2.8 kHz	25,72±7,91	20,42±8,86	0,000
4.0 kHz	23,49±7,22	19,07±8,21	0,000
Total OAE	24,69±6,07	21,10±7,32	0,000

X±SS: ortalama±standart sapma,

Çalışmaya dahil edilen fototerapi alan ve almayan gruptaki bebeklerin supresyon miktarları karşılaştırıldığında iki grup arasında frekanslara göre istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ($p>0,05$), total OAE değerinde iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin supresyon miktarlarının karşılaştırılması

Frekans	Fototerapi alanlar (çalışma grubu) $\bar{X}\pm SS$	Fototerapi almayanlar (kontrol grubu) $\bar{X}\pm SS$	p değeri
1.0 kHz	2,14 $\pm$ 5,37	3,88 $\pm$ 6,57	0,062
1.4 kHz	2,62 $\pm$ 7,11	4,60 $\pm$ 6,92	0,069
2.0 kHz	2,52 $\pm$ 7,94	4,49 $\pm$ 6,67	0,083
2.8 kHz	2,96 $\pm$ 8,97	5,29 $\pm$ 7,20	0,065
4.0 kHz	2,50 $\pm$ 7,63	4,42 $\pm$ 6,40	0,080
Total OAE supresyon	1,52 $\pm$ 6,52	3,58 $\pm$ 5,33	0,026

$\bar{X}\pm SS$: ortalama $\pm$ standart sapma,

Çalışmaya dahil edilen fototerapi alan ve almayan gruptaki bebeklerin supresyon varlığı her iki grup arasında karşılaştırılmıştır. 2 kHz, 2,8 kHz ve total OAE supresyon varlığı fototerapi almayan grupta daha fazla bulunmuştur. Elde edilen farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmaya dahil edilen fototerapi alan ve almayan gruptaki bebeklerin farklı frekanslarda supresyon durumları Tablo 4.7.'de gösterildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin supresyon durumları

Frekans	Supresyon Durumu	Fototerapi alanlar (çalışma grubu)	Fototerapi almayanlar (kontrol grubu)	P değeri
1kHz	Supresyon var	%61,9(52)	%60,7 (51)	0,874
	Supresyon yok	%38,1(32)	%39,3 (33)	
1.4 kHz	Supresyon var	%52,4(44)	%66,7 (56)	0,059
	Supresyon yok	%47,6(40)	%33,3 (28)	
2 kHz	Supresyon var	%50(42)	%70,2 (59)	0,007
	Supresyon yok	%50(42)	%29,8 (25)	
2.8 kHz	Supresyon var	%51,2(43)	%71,4(60)	0,007
	Supresyon yok	%48,8(41)	%28,6(24)	
4 kHz	Supresyon var	%52,4(44)	%65,5(55)	0,085
	Supresyon yok	%47,6(40)	%34,5(29)	
Total OAE	Supresyon var	%45,2(38)	%61,9(52)	0,030
	Supresyon yok	%54,8(46)	%38,1(32)	

β: ki-kare, n: sayı, %: yüzde

Fototerapi alan bebeklerde kontralateral supresyon testinde supresyon elde edilen bebeklerin hiperbilirubinemi seviyeleri supresyon elde edilemeyen bebekler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi ($p>0,005$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Fototerapi alan grupta supresyon olma durumuna göre hiperbilirubinemi seviyelerinin karşılaştırılması

Frekans	Supresyon var X±SS (mg/dL)	Supresyon yok X±SS (mg/dL)	p değeri
1 kHz	15,72±4,54	15,29±3,94	0,656
1.4 kHz	15,79±4,06	15,30±4,58	0,601
2 kHz	16,40±4,18	14,71±4,29	0,072
2.8 kHz	15,84±3,93	15,20±4,68	0,547
4 kHz	15,90±4,14	15,18±4,48	0,444
Total	15,85±4,49	15,32±4,17	0,509

X±SS: ortalama±standart sapma

5.TARTIŞMA

Yaşamın ilk haftasında en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biri olan hiperbilirubinemi, iyi bir değerlendirme ve tedavi gerektiren bir durumdur. Tedavi gerektiren durumlarda sıklıkla fototerapi kullanılır. Fototerapinin amacı kandaki bilirubin seviyesini düşürüp bilirubin ensefalopatisi gelişimini engellemek ve kan değişimi ihtiyacını azaltmaktır. Bilirubinin hızlı artışı tedavi edilmez ise sepsis, hipoalbuminemi, bilirubine bağlı nörolojik disfonksiyon bozuklukları görülür. Nörolojik bozukluk olarak en sık işitsel nöropati görülür.

İşitme bireysel gelişim ve çevre ile olan iletişimde etkili rol oynar. İşitsel sistemde meydana gelen bozukluk dil gelişimini, akademik başarısını ve zihinsel gelişimi olumsuz yönde etkiler. Tüm bunları önlemek için geliştirilen yenidoğan işitme tarama programının amacı erken tanılama ve erken müdahale ile işitme kaybının açığa çıkardığı olumsuz etkileri azatmaktır. Halen yürütülmekte olan yenidoğan işitme programı kapsamında afferent işitsel yolların bütünlüğü değerlendirilir. Daha önceki çalışmalarda hiperbilirubineminin afferent işitsel yollarına olan etkisi değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda hiperbilirubineminin yenidoğan bebeklerin efferent işitsel yolların bütünlüğüne etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Yüksek hiperbilirubinemi seviyesine sahip olup tedavi alması gereken yenidoğan bebekler ile sağlıklı bebeklerin kontralateral supresyon testi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza sağlıklı bebekler (42 bebek) ve hiperbilirubinemi sonucu fototerapi alan bebekler (42 bebek) olmak üzere 84 bebek dahil edilmiştir. Tüm bebeklerin efferent işitsel sistemini değerlendirmek için kontralateral supresyon testi yapılmıştır. Fototerapi alan bebeklerde TEOAE testinde 1 kHz'de alınan cevaplar, sağlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak diğer frekanslarda ve total OAE değerlerinde istatistiksel anlamlı fark yoktur. Fototerapi alan bebeklerde total OAE supresyon değeri 1.52 ± 6.52 dB iken sağlıklı bebeklerde 3.58 ± 5.33 dB olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer taraftan, frekanslara göre (1kHz, 1.4kHz, 2kHz, 2.8kHz 4kHz) ayrı ayrı değerlendirildiğinde iki grup kontralateral supresyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fototerapi alan grup ve fototerapi almayan grup arasındaki supresyon varlığı 2 kHz, 2.8 kHz ve total OAE

frekanslarında fototerapi almayan grupta daha fazla bulunmuştur. Elde edilen farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgular sonucunda fototerapi alan bebeklerin efferent işitsel sistemleri erken dönemde hiperbilirubinemiden etkilenebildiği düşünülmüştür.

Kokleanın mid frekans bölgesi ilk gelişen ve beyin ile bağlantı kuran bölgesi iken apeks ve bazal kısımlar daha geç gelişip, beyin ile bağlantısı doğumdan sonraki 6. aya kadar devam edebilir. Bu da alçak ve yüksek frekansların sonradan gelişim gösterdiğini anlamına gelmektedir (108). Çalışmamızda fototerapi alan bebeklerde ve sağlıklı bebeklerde TEOAE 1 kHz değerindeki sonuçlar karşılaştırıldığında fototerapi alan bebeklerde emisyon değerleri daha düşük çıkmıştır. Elde edilen bu sonuç 1 kHz de gelişimin erken olduğu ve bu sebeple hiperbilirubinemiden etkilenmiş olabileceği şeklinde açıklanabilir.

Yüksek seviyedeki konjuge olmayan bilirubin nöral hasara yol açar. Nöral hasar sıklıkla işitsel beyin çekirdekleri ve inferior kollikulusta işitsel anormallikler olarak saptanmaktadır (109). Serbest halde dolaşan bilirubin beyinde biyolojik etkileri olmasına rağmen tek başına bilirubin ensefalopatisi oluşturmaz. Bilirubin ile indüklenen nörotoksisite, merkezi sinir sisteminin bağlanmamış bilirubine maruz kalma seviyesi ve süresi oluşulabilecek nöral bozukluklar açısından önemlidir (110). Merkezi sinir sistemi; indirekt bilirubinden kaynaklı oluşabilecek hasarı önlemek için doğal koruma sağlayan hücresel seviyede etkileşime sahiptir (111). Nörotoksitenin açığa çıkmasında bilirubin seviyesinin eşik değeri ve neden kaynaklandığını bildiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Ancak gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması en güçlü risk faktörleri arasında yer almaktadır (112). Bizim çalışmamızda da bebeklerin gebelik yaşı ve doğum kilosu hiperbilirubinemi oluşturacak kadar riskli değildi.

Shapiro gelişen sinir sisteminde bilirubin ototoksitesini konu alan yazısında, bilirubinin nörolojik hasara yol açabildiğini ve bilirubinden en çok etkilenen bölgenin işitsel sinir sistemi olduğunu bildirmiştir. İşitsel beyin sapı cevaplarında meydana gelen bozukluklar, metabolik değişiklikler ve demiyelinizasyon sonucunda oluşmaktadır. Bu bozukluklar hemoglobinin parçalaması sonucu açığa çıkan indirekt bilirubinin oluşmasına sebep olurlar. İndirekt bilirubineminin kandaki seviyesi %25'in üzerinde çıktığında karaciğerde plazma albümininden ayrılır ve hepatositlerin sitoplazmasına geçer, buradaki metabolik değişiklikler sonucu açığa çıkan proteinler endoplazmik retikulum ile taşınırlar.

Bu bilgiler doğrultusunda Shapiro bilirubin metabolizmadaki patofizyolojik değişiklikler sonucu sinir hasarı meydana getirdiğini açıklamıştır (113). Belal'nin hiperbilirubineminin iç kulağa etkisini araştırdığı hayvan çalışmasında, kokleanın direkt olarak hiperbilirubinemiden etkilenmediğini bildirmiştir. Bilirubin toksitesinin net bir şekilde açıklanamadığını, ancak çoğunlukla sinir hücrelerinin ve nöronların sitoplazmalarındaki değişikliklerden, ikincil olarak da mitokondriyal değişikliklerden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (114). Yapılan hayvan çalışmalarında indirekt bilirubin hücre zarı ve kan beyin bariyeri arasında dağıldığını, sitoplazmada bilirubin biriktiğini ve bunun sonucunda toksik hale geldiğini belirtmişlerdir. Bilirubine maruz kalan sinir hücrelerinde oksidatif stres artarken, nöronların gelişimi azalır. Hiperbilirubineminin merkezi glutaminerjik sinapslarda presinaptik dejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir (115-117).

Jiang ve ark. yaptıkları term yenidoğanlarda hiperbilirubineminin işitsel beyin sapı cevaplarındaki değişikliklerini araştırdıkları çalışmada, hiperbilirubineminin işitsel beyin sapı cevaplarını etkilediğini rapor etmişlerdir. Çalışmaya 90 term yenidoğan dahil edilmiş ve hiperbilirubinemi seviyeleri ile işitsel beyin sapı cevapları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda TSB düzeyi 10 mg/dL'den yüksek olması işitsel sistem fonksiyonu üzerinde toksik etkisi olduğunu açıklamışlardır. Total serum bilirubin seviyesi yükseldikçe işitsel beyin sapı cevaplarında I-III-V dalga latanslarının uzadığı ve I-V aralığının daha uzun olma eğiliminde olduğunu ve bu sebeple hiperbilirubineminin akut dönemde işitsel sisteme ototoksik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak TSB seviyesi ile işitsel beyin sapı cevabındaki değişikliklerde zayıf korelasyon elde edilmiştir. Total serum bilirubin seviyesi 20 mg/dL'den büyük yenidoğanlarda sadece V dalga latansında uzama saptanmıştır. Farklı TSB seviyelerine sahip yenidoğanlarda işitsel beyin sapı cevaplarında değişiklikler olmasına rağmen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bilgi doğrultusunda hiperbilirubineminin ototoksik etkisi bireysel farklılıklar ile bir araya geldiğinde işitsel sistemde açığa çıkmaktadır (118).

Farinetti ve ark. 2018 yılında işitme kayıplı çocuklarda odyolojik değerlendirmenin uluslararası konsensusu ile ilgili yayınında, yenidoğan bebekleri risk faktörü açısından sınıflandırıldıktan sonra işitme testi yapılması gerektiğini açıklamışlardır. Risk faktörü olan bebeklerde OAE ve AABR testinin birlikte yapılması, risk faktörü yoksa OAE veya AABR testinin yapılması gerektiği bu testlerden kalan bebeklere klinik ABR yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (119).

Salehi ve ark. yaptıkları çalışmada fototerapi tedavisi gören yenidoğan bebeklerde hiperbilirubineminin işitsel beyin sapı cevaplarına olan etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya doğumdan sonraki 10 gün içinde hiperbilirubinemi tanısı almış ($TSB > 15$ mg/dl) fototerapi alan, term ve doğduğu haftaya göre normal kiloya sahip 42 yenidoğan bebek ve 42 hiperbilirubinemi tanısı almayan, term yenidoğan bebekler dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklere klinik ABR testi yapılmıştır. Hiperbilirubinemi tanısı alan gruba klinik ABR tanı aldıktan sonra 24 saat içinde yapılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda I. dalga latansında her iki grup arasında fark yok iken, III. ve V. dalga latansları arasında fark saptanmıştır. Sonuç olarak hiperbilirubinemi ototoksosite açısından risk faktörü olup, işitsel beyin sapı cevaplarında bozulmalar meydana getirmektedir (120).

Yapılan çalışmalar işitsel sisteminin afferent liflerini değerlendirmeye yöneliktir. Biz çalışmamızda term yenidoğanlarda işitsel sistemin efferent liflerini de değerlendirmeyi ve hiperbilirubineminin efferent sisteme olan etkisini araştırmayı hedefledik.

Hiperbilirubinemi klinik semptom olarak en çok yenidoğanlarda görülmektedir. Kanda yüksek miktarda serbest halde bulunan bilirubin miktarının artması, kan beyin bariyerini geçerek spesifik beyin çekirdeklerine etki etmesi sonucu nörotoksositeye bağlı nörolojik bozukluk açığa çıkarır. İşitsel sinir sistemi bilirubine çok hassastır. Bu nedenle işitsel nöropati bilirubinin yol açtığı en önemli ve en yaygın olarak görülen nörolojik bozukluktur (121). El Houchi ve ark yaptığı çalışmada, şiddetli hiperbilirubinemili 220 term ve yakın termli bebeklerde 6-8 saat içinde BIND (bilirubine bağlı nörolojik bozukluklar) skorunu değerlendirmişlerdir. 3-5 ay sonra yapılan değerlendirmede bebeklerin nörolojik ve işitsel sonuçları elde edilen yüksek BIND skoru ile korelasyon göstermiştir (122). Bizim çalışmamıza dahil olan bebeklerin total serum bilirubin düzeyleri şiddetli olmamasından ve erken dönemde tedaviye başlanmasından dolayı işitsel sistemlerinin etkilenmediği düşünüldü.

Term ve preterm yenidoğanlarda bilirubine bağlı oluşan nörolojik hasarı (BIND) karşılaştırdıkları çalışmada, preterm bebekler daha düşük total serum düzeylerine sahip olmalarına rağmen uzun dönem sonuçları daha kötü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum preterm bebeklerin yüksek bilirubin seviyesine bağlı nörolojik hasara daha duyarlı olduğunu gösterir (123).

Shapiro ve ark. bilirubinun saçlı hücreleri etkilemediğini, işitsel sinir ve spiral ganglion hücrelerini etkilediğini saptamışlardır. Sıçanlarda yaptıkları çalışmada sinirin yüksek derecedeki bilirubin toksitesinden etkilendiği ancak bu etki insanda net bir şekilde açıklanmamıştır. İnsanda kernikterus veya bilirubin sebep olduğu nörolojik hasar, işitsel beyin sapı çekirdeklerinde ve merkezi işitme yollarında, işitme sinir hücresi gövdesindeki anormallikler şeklinde görülebilir. Sonuç olarak hiperbilirubinemi işitsel sinir sistemine etki ettiği, nörolojik ve öğrenme bozukluklarına yol açtığı bu nedenle yenidoğan hiperbilirubineminin hızlıca tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (124). Bizim çalışmamızda da hiperbilirubinemi tedavisi erken dönemde yapılmış olup, çalışmaya katılan tüm bebeklerimizi işitme testleri ve MOK testi ilk 10 gün içinde yapılmıştır.

Bilirubin nöronlar üzerindeki ana etkileri; oksijen tüketiminde azalma, artan kalsiyum ve kaspas-3 proteinin salınımının artması sonucu apoptozise neden olur. Dendritik ve aksonal absorpsiyon azalması sonucu hücreler arası iletişimde bozulmalar meydana gelir. Artan apoptoz oksidatif strese ve miyelin sentezinde azalmaya sebep olur (125). Schiavon ve ark. akut bilirubin toksitesinin mekanizmalarını ve işitme kaybını araştırdıkları hayvan modeli çalışmasında bilirubin endoplazmik retikulum stresini ve açığa çıkan protein cevabının aktivasyonu sonucu gen üretimini engellediğini saptamışlardır (126). Ye ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında bilirubin işitsel nöropatiye olan etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucu olarak, yenidoğan kobaylarda hiperbilirubinemi iç saçlı hücrelerin sinapslarında, spiral gangliyonların ve liflerinin miyelin kılıfında dejenerasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak hiperbilirubineminin endoplazmik retikulumda meydana getirdiği değişiklikler tip I sinir liflerine etki ederken tip II sinir liflerine etkisi saptanmamıştır (127).

Akinpelu ve ark. 2013 yılında term yenidoğan bebeklerde hiperbilirubineminin işitme fonksiyonuna olan etkilerini araştıran sistematik derleme çalışmasında, term yenidoğanlarda hiperbilirubineminin işitme sistemi üzerinde değişken etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda term yenidoğanlarda hiperbilirubinemin risk faktörü olduğu, işitsel sistemin etkilenebileceği ve bu sebeple ABR testi ile değerlendirme yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (128).

Boo ve ark. yaptıkları çalışmada yenidoğan bebeklerde şiddetli hiperbilirubinemi seviyesinin tarama ABR ve otoakustik emisyon testleri kullanılarak işitsel sisteme olan etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya 37 hafta ve/veya üzerinde doğan term bebekler, serum bilirubinin seviyesi $> 300 \mu\text{mol/L}$ olan bebekler dahil edilmiş ve ortalama doğumdan sonraki 8. günde OAE ve AABR testi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hiperbilirubininin işitme kaybı açısından yüksek risk faktörü olduğu ve bu bebeklerde önce AABR testi gerekli durumlarda da klinik ABR testi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (129). Bizim çalışmamızda da bebeklerin işitmelerini değerlendirmek için çalışmaya dahil edilen tüm bebeklere OAE ve AABR testi yapıldı ve tüm bebeklerimiz yapılan her iki testten geçip normal işitmeye sahip olduğu belirlendi.

Yukarıdaki çalışmalara bakıldığında kokleanın bilirubin hasarı için hedef organ olmadığı sonucu çıkarılabilir. Bizim çalışmamızda da hiperbilirubinemisi olan bebeklerde 1 kHz dışındaki frekanslardaki TEOAE ve total OAE değerlerinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Stria vaskülaris'teki kan labirent bariyeri, kan ve kokleadaki intasisiyel boşluk arasında yayılmış kılcal ağıdır. Bu bariyer iç kulağı kandan kaynaklı toksik maddelerden korur ve seçici geçirgenlik özelliği sayesinde iyonları, sıvıları ve besinleri koklaya geçirir ve koklear homestazın korunmasında önemli role sahiptir (130). İç kulaktaki bu hemostasis kan labirent bariyeri tarafından iyon, sıvı ve besin taşınmasını kontrol eden, düzenleyici mekanizmalar tarafından sağlanır. İç kulaktaki sıvıların stabil bileşiminin korunmasında iç kulak içine ve dışına substrat taşınmasının hassas bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir (131, 132). Stria vaskülaris işitsel saçlı hücreler için gerekli iyonik gradyanları interstisiyel sıvı kan bariyeri sayesinde sağlayarak endokoklear potansiyellerin oluşmasını sağlar. Stria vaskülaris disfonksiyonu sonucunda otoimmün koklear hastalıklar, gürültüye bağlı işitme kaybı gibi hastalıklar açığa çıkmaktadır (133, 134). Elde ettiğimiz bulgulara göre hiperbilirubineminin stria vaskülaris üzerine belirgin bir bozucu etkisi olmadığı söylenebilir. Kesin bilgi ancak histopatolojik inceleme ile elde edilebilecektir.

Olivokoklear efferentler merkezi işitme sisteminde aktif ve pasif dinleme sırasında iç kulağın fonksiyonunu yerine getirmesine yardımcı olurlar. Medial olivokoklear sistemin bütünlüğü; otoakustik emisyonların amplitüdünün azalmasına, koklear sinirin aksiyon potansiyelinde N1 cevabının azalmasına, ses kaynağının lokalizasyonuna ve gürültülü ortamlarda bir ses kaynağının tespit edilmesine, saçlı hücrelerin akustik travmalara karşı

korunmasında etkilidir. Kokleanın korunmasında etkili olan bu sistem gürültüde sinyalin algılanmasında da önemli rol oynamaktadır (51, 135, 136). Bununla ilgili olarak literatürde Muniz ve ark. konuşma gecikmesi olan çocuklarda medial olivokoklear fonksiyonu (137), Dagna ve ark. disleksi de efferent sistemin rolünü (138), Clarke ve ark. konuşma gecikmesi olan çocuklarda kontralateral supresyon testinin etkisi (139), Aksoy ve ark. özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklarda efferent işitsel sistemin etkinliğini (140) araştıran çalışmalara rastlanmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda kontralateral supresyon testin OAE'nun "*nonlinear click*" yöntemi kullanılmıştır (141-143). Bunun yanısıra çalışmalarda MOK testinde hem lineer hem de nonlineer supresyon cevabı elde edilen "*linear click*" yöntemi de kullanılmıştır (144, 145). Srikanta ve ark. yaptığı çalışmada, "*nonlinear click*" yönteminin MOK supresyon cevabı büyüklüğünü tam olarak göstermediğini, lineer klik yönteminin kullanılması gerektiğini açıklamışlardır (146). Bizim çalışmamızda da kontralateral supresyon testi "*linear click*" uyarı kullanarak yapılmıştır. Aynı şekilde, yapılan çalışmalarda MOK supresyon testi, kontralateral gürültü yokluğunda ve varlığında TEOAE lineer klik uyarı yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Kontralateral kulaktan verilen gürültü insert kulaklık ile 60 dB beyaz gürültü şeklindedir (137, 139, 147). Bu bilgiler doğrultusunda bizim çalışmamızda da MOK supresyon testi TEOAE lineer klik uyarı yöntemi ile yapılmıştır. Kontralateral kulaktan verilen gürültü daha önce yapmış olduğumuz çalışmanın referansı (140) ile akustik refleks açığa çıkarmayacak şekilde 70 dB beyaz gürültü kullanılmıştır.

Çalışmamıza her grupta 42 bebek olacak şekilde toplam 84 bebek dahil edilmiştir. Srikanta ve ark. 5-10 yaş arasında 15 çocukta (8-10 yaş aralığı), 14 (5-7 yaş aralığı) çocukta medial olivokoklear refleksi değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak medial olivokoklear efferent nöronların uyarılması farklı yaş aralıklarında benzer değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir (148). Jedrzejczak ve ark. anaokulu çocuklarında kontralateral supresyon testi yaptıkları çalışmaya, 126 normal işiten 3-6 yaş arasındaki çocukları dahil etmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalar ile karşılaştırdıklarında elde edilen sonuçların uyumlu olup yaşı kontralateral supresyon testine etkisinin olmadığını saptamışlardır. Bununla birlikte spontan otoakustik emisyon varlığında kontralateral supresyon testi sonucu elde edilen supresyon miktarının daha çok olduğunu saptamışlardır (149). Yaşın etkisini inceleyen Gkoritsa ve ark. yaptıkları çalışmada preterm ve term bebeklerin olivokoklear

demetin maturasyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmaya yenidoğan yoğun bakımda kalan 27 prematüre bebek (31-36 haftalık) ve 43 (37-42 haftalık) term bebek dahil edilmiştir. Bu çalışmada her iki grupta da supresyon elde edilmiş ve medial olivokoklear demetin fonksiyonu gözlenmiştir ancak elde edilen supresyon her iki grupta da 1dB' den (preterm bebeklerde ortalama 0.52 ± 0.1 dB, term bebeklerde 0.90 ± 0.095 dB) küçük olmasına rağmen term bebeklerde daha fazla supresyon gözlenmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda MOK supresyon testi prematürlerde de görülür ancak yaş ilerledikçe maturasyonunu tamamlayarak daha güçlü hale gelir (150). Stuart ve ark. yaptıkları çalışma kontralateral supresyon testinin cinsiyet ve kulak lateralizasyonu açısından bir farklılığı olmadığını göstermişlerdir (151). Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin gruplar arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı. Bu nedenle bizim çalışmamızda da bebeklerde cinsiyet ayrımı yapılmamıştır. Aynı şekilde kontralateral supresyon testi verileri değerlendirilirken kulak lateralizasyonu da göz ardı edilmiştir. Elde edilen veriler her grupta 42 bebek toplam 84 kulak üzerinden değerlendirilmiştir.

Morlet ve ark. yaptığı preterm ve term yenidoğan bebeklere medial olivokoklear fonksiyonu değerlendirilen çalışmada preterm bebeklerde maturasyonun term bebeklere göre daha yavaş geliştiğini bildirmişlerdir. Çalışmaya 46 yenidoğan bebek dahil edilmiş ve aile hikayelerinde işitsel sistemde bir bozukluk ve/veya işitme kaybı olmayan bebekler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda MOK supresyon testinin ucuz ve kolay bir değerlendirme yöntemi olduğu risk faktörü olan bebeklerde yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (142).

Literatürde MOK supresyon testi değerlendirilirken supresyon miktarı hakkında farklı çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda OAE kullanılarak yapılan testlerde supresyon miktarı alt limiti olarak 0.6 dB'lik değişimi kullanmışlardır (152, 153). Bunun yanı sıra 0.25 dB'lik supresyon miktarı ile 0.5 dB'lik supresyon miktarını kullanan çalışmalar da bulunmaktadır ve bu çalışmalarda supresyon miktarındaki 0.1 dB'lik değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (19, 150). James ve ark. yaptıkları çalışmada supresyon miktarı olarak 1 dB'lik değişim kabul edilmiştir (154). Bizim çalışmamızda da supresyon miktarı olarak 1 dB'lik değişim kabul edilmiştir. Yaptığımız çalışmada, fototerapi alan ve almayan bebeklerin supresyon miktarları karşılaştırıldığında frekans bazında elde edilen supresyon değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak total OAE supresyon miktarının fototerapi alan grupta istatistiksel

olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulguların ışığında hiperbilirubineminin işitmenin efferent yolu üzerine toksik etkisine bağlı olacağı düşünölmüştür. Ayrıca her iki grup arasında supresyon varlığı karşılaştırıldığında, fototerapi almayan grupta 2 kHz, 2,8 kHz ve total OAE değerlerinde supresyon varlığı daha fazla bulunmuştur.

Karabulut ve ark. 2019 yılında yenidoğanlarda hiperbilirubinemin medial olivocochlear sistem üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmaya 40 hiperbilirubinemili yenidoğan bebek ve 44 sağlıklı yenidoğan bebek dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan bebekler, term yenidoğan (38 hafta ve üzerinde doğan), hiperbilirubinemiye bağlı fototerapi alan ve fototerapi almayan sağlıklı bebeklerden oluşmaktadır. Tüm bebeklere klinik ABR, OAE ve MOK testi yapılmıştır. Klinik ABR sonuçları değerlendirildiğinde her iki grupta da 20 dB de V. dalga elde edilmiş, gruplar arası latans ve amplitöde açısından fark saptanmamıştır. Kontralateral supresyon testi sonucunda hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerin MOK refleks aktivitesinin azaldığını saptanışlardır. Bu bilgiler doğrultusunda hiperbilirubineminin efferent işitsel sisteme etki ettiğini bildirmişlerdir (155). Bizim alışmamızda da fototerapi alan bebeklerde tüm frekanslarda elde edilen kontralateral supresyon miktarı sağlıklı bebeklere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu bilgi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Biz alışmamızdaki bebekere OAE ve AABR testi yaptık ancak afferent sistemlerini klinik ABR ile değerlendirmedik çünkü çalışmaya dahil edilen bebeklerin yenidoğan olması ve hastane koşullarındaki enfeksiyon riskini göz önüne aldığımızda test süresince hastanede kalma sürelerini kısa tutmaya çalıştık. Çalışmamızda afferent sistemin klinik ABR ile değerlendirilmemesi çalışmanın limitasyonları arasında sayılabilir.

Bizim alışmamızda fototerapi alan term yenidoğan bebeklerin TSB seviyeleri MOK supresyon varlığı ve yokluğu durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer taraftan Jiang ve ark. daha önce yaptıkları çalışmada yüksek TSB seviyesi ile ABR cevaplarında bozulma olduğunu göstermişlerdir (118). Yapılan alışmalarda TSB değerleri farklı olmasına rağmen bizim çalışmamızdaki ortalama TSB değerleri ortalama 15mg/dL seviyesindedir.

İşitel nöropati etyolojisinde en sık olarak yenidoğan kernikterusu raporlanmıştır. İşitsel nöropati sonucu koklear implantlı çocuklarda elde edilen elektriksel beyin sapı

cevapları anormal ve daha yüksek seviyelerde uyarıldığı olarak kaydedilmiştir (156). Yenidoğan hiperbilirubinemili hastalarda yüksek oranda işitsel nöropati gelişme riski vardır (157). Hiperbilirubinemi işitsel nöropati bozukluğuna sıklıkla neden olur. İşitsel nöropati bozukluğu alan çocukların %50'sinde bebeklik döneminde hiperbilirubinemisi veya anoksik olduğu saptanmıştır. Prematüre bebeklerde düşük doğum ağırlığı ve ek problemler sebebiyle uzun dönem sonuçlarında işitsel nöropati görülme olasılığı daha yüksektir (158). İşitsel nöropati bozukluğu işitsel sinirin anormal fonksiyonu, dış saçlı hücrelerin normal olması ve OAE cevabının elde edilmesi şeklinde tanımlanır (159, 160). İşitsel nöropatili çocuklarda saf ses odyolojik değerlendirmesinde hafiften ileri dereceye değişen işitme kaybı ve farklı zamanlarda yapılan saf ses eşiklerinin, konuşmayı anlama eşığının kötü olmasıdır. Gürültüde anlama ve ses lokalizasyonu tayini oldukça zordur. Total serum bilirubin seviyesinin artması ile ilk olarak beyinsapındaki koklear çekirdek etkilenirken işitme siniri ve üst merkezler daha sonrasında etkilenmektedir (124). Sonuç olarak Olds ve ark. işitsel nöropati bozukluğu hiperbilirubineminin işitsel sisteme olan etkisi uzun dönemde açığa çıkmaktadır, TSB seviyesinin bu bozuklukta önemli olduğunu ve erken dönemde klinik ABR ile değerlendirme yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (161).

Olası santral etkileri nedeniyle yenidoğanlarda hiperbilirubineminin kortikal cevaplara olan etkisi araştırılmıştır. Xie ve ark. yenidoğan ve hiperbilirubinemisi olan 86 bebek ve 15 normal yenidoğan bebekleri çalışmaya dahil etmişlerdir. Hiperbilirubinemisi olan bebekleri total serum bilirubin düzeylerine göre düşük ve yüksek seviye olarak iki gruba ayırmışlardır. Klinik ABR ve mismatch negativity testleri bebekler 42 günlük olduğunda yapılmıştır. Bu çalışmada gruplar arasında mismatch negativity latansları arasında anlamlı farklılık bulunmuş, kontrol grubunda mismatch negativity latansları hiperbilirubinemi gruplarına göre anlamlı derecede kısa olarak kaydedilmiştir. Ancak bilirubin seviyesi ile latans uzunluğu arasında korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak hiperbilirubineminin işitsel yollarda toksik etkisi ve konuşmanın gelimininde etki ettiğini bildirmişlerdir. yüksek hiperbilirubinemi seviyesi işitsel sistem için yüksek risk faktörü sonucu bazı bozukluklara neden olabilir. Santral işitsel sistem mutlaka değerlendirilmelidir (162). Bizim çalışmamızda santral işitsel sistem değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre işitsel sistem bozukluğu açısından risk faktörü olan hiperbilirubineminin, sadece afferent değil efferent işitme sistemine de etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur.

Bunlardan ilki hiperbilirubineminin erken dönem etkilerinin araştırılmış olmasıdır. Hiperbilirubineminin işitme sistemi üzerine uzun dönem etkileri hakkında da henüz bir fikir birliği yoktur. Bir diğer kısıtlılık olarak TSB seviyelerinin sınıflandırılarak bir karşılaştırma yapılmamış olmasıdır. Bundan sonraki çalışmalar hiperbilirubineminin efferent sisteme olan uzun dönem etkileri ve hiperbilirubinemi seviyelerinin sınıflandırılarak değerlendirmesini içerecek şekilde planlanacaktır. Bu çocuklarda afferent sistem ile birlikte efferent sistem de değerlendirilmelidir. Ayrıca yapılacak çalışmalarda yenidoğan işitme kayıpları için literatürde tanımlanmış diğer risk faktörlerinin efferent işitme yolu üzerine etkileri de araştırılmalıdır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Yenidoğanlarda hiperbilirubineminin kontralateral supresyon testi ile efferent sisteme olan etkisini araştırdığımız çalışmada hiperbilirubineminin efferent sisteme etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar;

1. Fototerapi almış olan ve fototerapi almayan grupta tüm frekanslarda kontralateral supresyon elde edilmiştir.
2. İki grup karşılaştırılmasında, fototerapi alanların ve almayanların kulaklarına ait geçici uyarılmış otoakustik emisyon cevapları arasında 1.0 kHz dışında hiç bir frekansta fark yoktur.
3. İki grup karşılaştırılmasında, fototerapi alanların ve almayanların kulaklarına ait kontralateral supresyon sırasında alınan geçici uyarılmış otoakustik emisyon cevapları arasında fark yoktur.
4. Çalışmaya dahil edilen fototerapi alan ve almayan gruptaki bebeklerin supresyon miktarları karşılaştırıldığında iki grup arasında frekanslara göre fark yoktur. Ancak total OAE değerinde iki grup arasında fark saptanmıştır.
5. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin supresyon durumları 2 kHz, 2,8 kHz ve total OAE frekanslarında fototerapi almayan grupta daha fazla bulunmuştur.
6. Fototerapi alan bebeklerde KLS testinde supresyon elde edilen bebeklerin hiperbilirubinemi seviyeleri supresyon elde edilemeyen bebekler ile karşılaştırıldığında fark elde edilememiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bilgiler doğrultusunda şu önerilerde bulunabilir;

1. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda hiperbilirubineminin uzun dönem etkileri araştırılmalıdır.
2. Hiperbilirubinemi seviyesine ve fototerapi süresine göre sınıflandırılarak efferent işitsel sistem değerlendirilmelidir.
3. Bu çalışma vaka sayısı artırılarak yapılmalıdır.

4. Hiperbilirubineminin etkisi miyelizasyondaki değişikliklerden mi yoksa eş zamanlı pre-post sinaptik bağlantı bozukluğundan mı kaynaklandığına yöndelik çalışmalar yapılmalıdır.
5. MOK supresyon testi girişimsel olmayan, objektif ve efferent sistemi değerledirebildiğimiz tek test olamasından dolayı değerlidir. Riskli gruptaki yenidoğan bebeklere rutin olarak yapılmalı ve takip edilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Miller MJ, Fanaroff AA, Martin RJ. Respiratory disorders in preterm and term infants. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Rodriguez RJ, editors. Neonatal - Perinatal Medicine. Philadelphia, USA: Mosby; 2006. p. 1126-41.
2. Gordon N. Nutrition and cognitive function. Brain Dev. 1997;19(3):165-70.
3. Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. Am J Clin Nutr. 2000;71(3):822-8.
4. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. J Perinatol. 2005;25(7):478-85.
5. Coban A, Turkmen MK, Gursoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):S172-S9.
6. Can G, Çoban A, Z İ. Yenidoğanda Sarılık. 4 ed. Neyzi O, T E, editors. İstanbul: Nobel Tıp; 2010. 467-90 p.
7. Mathai JP. Behavioural and Electrophysiological Correlates of Aided Performance in Individuals with Late Onset Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Review. J Audiol Otol. 2018;22(4):171-7.
8. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J Acoust Soc Am. 1978;64(5):1386-91.
9. Vuillet E, Georgieff N, Philibert B, Dalery J, Marie-Cardine M, Collet L. Abnormal peripheral auditory asymmetry in schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70(1):88-94.
10. Smith SB, Cone B. The medial olivocochlear reflex in children during active listening. Int J Audiol. 2015;54(8):518-23.

11. Fuchs JC, Tucker AS. Development and integration of the ear. Current topics in developmental biology. 115: Elsevier; 2015. p. 213-32.
12. Locher H, Frijns JH, van Iperen L, de Groot JC, Huisman MA, Chuva de Sousa Lopes SM. Neurosensory development and cell fate determination in the human cochlea. Neural Dev. 2013;8:20.
13. Moore JK, Linthicum FH, Jr. The human auditory system: a timeline of development. Int J Audiol. 2007;46(9):460-78.
14. Lim R, Brichta AM. Anatomical and physiological development of the human inner ear. Hear Res. 2016;338:9-21.
15. O'Rahilly R, Gardner EJZfAuE. The timing and sequence of events in the development of the human nervous system during the embryonic period proper. 1971;134(1):1-12.
16. Meyer G, González-Hernández TJJoCN. Developmental changes in layer I of the human neocortex during prenatal life: A DiI-tracing and AChE and NADPH-d histochemistry study. 1993;338(3):317-36.
17. Moore JK, Linthicum Jr FHJAoO, Rhinology, Laryngology. Myelination of the Human Auditory Nerve: Different Time Courses for Schwann Cell and Glial Myelin. 2001;110(7):655-61.
18. Birnholz JC, Benacerraf BRJS. The development of human fetal hearing. 1983;222(4623):516-8.
19. Abdala C, Ma E, Sininger YSJTJotASoA. Maturation of medial efferent system function in humans. 1999;105(4):2392-402.
20. Powles-Glover N, Maconochie MJBdr. Prenatal and postnatal development of the mammalian ear. 2018;110(3):228-45.
21. Eisenberg LS, Martinez AS, Boothroyd A, editors. Perception of phonetic contrasts in infants: Development of the VRASPAC. International congress series; 2004: Elsevier.
22. Hill MJCHoPA. Hearing Development. 2016;1948:1.

23. Kuhl PKJPotNAoS. A new view of language acquisition. 2000;97(22):11850-7.
24. Jusczyk PW, Cutler A, Redanz NJJCd. Infants' preference for the predominant stress patterns of English words. 1993;64(3):675-87.
25. Kakizawa S, Yamasaki M, Watanabe M, Kano MJJoN. Critical period for activity-dependent synapse elimination in developing cerebellum. 2000;20(13):4954-61.
26. Von Békésy G, Wever EG. Experiments in hearing: McGraw-Hill New York; 1960.
27. Robles L, Ruggero MAJPr. Mechanics of the mammalian cochlea. 2001;81(3):1305-52.
28. Dallos P, Billone N, Durrant J, Wang C-Y, Raynor SJS. Cochlear inner and outer hair cells: functional differences. 1972;177(4046):356-8.
29. Goutman JD, Elgoyhen AB, Gómez-Casati MEJFl. Cochlear hair cells: the sound-sensing machines. 2015;589(22):3354-61.
30. Hudspeth AJJN. How the ear's works work. 1989;341(6241):397-404.
31. Hudspeth AJS. The cellular basis of hearing: the biophysics of hair cells. 1985;230(4727):745-52.
32. Caprara GA, Mecca AA, Wang Y, Ricci AJ, Peng AWJJoN. Hair bundle stimulation mode modifies manifestations of mechanotransduction adaptation. 2019;39(46):9098-106.
33. Hudspeth AJN. Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. 2008;59(4):530-45.
34. Fettiplace R, Hackney CMJNrn. The sensory and motor roles of auditory hair cells. 2006;7(1):19-29.
35. Ricci AJ, Crawford AC, Fettiplace RJN. Tonotopic variation in the conductance of the hair cell mechanotransducer channel. 2003;40(5):983-90.
36. Matthews G, Fuchs PJNRN. The diverse roles of ribbon synapses in sensory neurotransmission. 2010;11(12):812-22.

37. Goutman JD, Glowatzki EJJoN. Short-term facilitation modulates size and timing of the synaptic response at the inner hair cell ribbon synapse. 2011;31(22):7974-81.
38. Ashmore JJPr. Cochlear outer hair cell motility. 2008;88(1):173-210.
39. Liberman MC, Gao J, He DZ, Wu X, Jia S, Zuo JJN. Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. 2002;419(6904):300-4.
40. Cheatham MA, Huynh K, Gao J, Zuo J, Dallos PJTJop. Cochlear function in Prestin knockout mice. 2004;560(3):821-30.
41. Dallos P, Wu X, Cheatham MA, Gao J, Zheng J, Anderson CT, et al. Prestin-based outer hair cell motility is necessary for mammalian cochlear amplification. 2008;58(3):333-9.
42. Smith CA, Sjöstrand FSJJoUR. A synaptic structure in the hair cells of the guinea pig cochlea. 1961;5(2):184-92.
43. Matsubara A, Laake JH, Davanger S, Usami S-i, Ottersen OPJJoN. Organization of AMPA receptor subunits at a glutamate synapse: a quantitative immunogold analysis of hair cell synapses in the rat organ of Corti. 1996;16(14):4457-67.
44. Liberman MJS. Single-neuron labeling in the cat auditory nerve. 1982;216(4551):1239-41.
45. Robertson D, Paki BJJoN. Role of L-type Ca^{2+} channels in transmitter release from mammalian inner hair cells. II. Single-neuron activity. 2002;87(6):2734-40.
46. Rasmussen GLJJoCN. The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. 1946;84(2):141-219.
47. Guinan Jr JJHr. Olivocochlear efferents: Their action, effects, measurement and uses, and the impact of the new conception of cochlear mechanical responses. 2018;362:38-47.
48. Ciuman RRJJobsI. The efferent system or olivocochlear function bundle—fine regulator and protector of hearing perception. 2010;6(4):276.

49. Guinan JJ, Jr. Olivocochlear efferents: Their action, effects, measurement and uses, and the impact of the new conception of cochlear mechanical responses. *Hear Res.* 2018;362:38-47.
50. Moore JK, Simmons DD, Guan Y-LJA, Neurotology. The human olivocochlear system: organization and development. 1999;4(6):311-25.
51. Guinan JJ, Jr. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear.* 2006;27(6):589-607.
52. De Venecia RK, Liberman MC, Guinan Jr JJ, Brown MCJJoCN. Medial olivocochlear reflex interneurons are located in the posteroventral cochlear nucleus: a kainic acid lesion study in guinea pigs. 2005;487(4):345-60.
53. Maison SF, Adams JC, Liberman MCJJoCN. Olivocochlear innervation in the mouse: immunocytochemical maps, crossed versus uncrossed contributions, and transmitter colocalization. 2003;455(3):406-16.
54. Thompson GC, Thompson AMJJoCN. Olivocochlear neurons in the squirrel monkey brainstem. 1986;254(2):246-58.
55. Yi LJJoO. The Cochlear Amplifier: Is it Hair Bundle Motion of Outer Hair Cells? 2014;9(2):64-72.
56. Guinan JJ. Physiology of olivocochlear efferents. *The cochlea*: Springer; 1996. p. 435-502.
57. Eybalin MJPR. Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. 1993;73(2):309-73.
58. Elgoyhen AB, Vetter DE, Katz E, Rothlin CV, Heinemann SF, Boulter JJPotNAoS. $\alpha 10$: a determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. 2001;98(6):3501-6.
59. He DZ, Jia S, Dallos PJJON. Prestin and the dynamic stiffness of cochlear outer hair cells. 2003;23(27):9089-96.
60. Kemp DTJBmb. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. 2002;63(1):223-41.

61. Kemp DT, Ryan S, Bray PJE, hearing. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. 1990;11(2):93-105.
62. Shera CAJE, hearing. Mechanisms of mammalian otoacoustic emission and their implications for the clinical utility of otoacoustic emissions. 2004;25(2):86-97.
63. Keefe DH, Feeney MP, Hunter LL, Fitzpatrick DFJTJotASoA. Comparing otoacoustic emissions evoked by chirp transients with constant absorbed sound power and constant incident pressure magnitude. 2017;141(1):499-514.
64. Keefe DHJTJotASoA. Moments of click-evoked otoacoustic emissions in human ears: Group delay and spread, instantaneous frequency and bandwidth. 2012;132(5):3319-50.
65. Keefe DH, Feeney MP, Hunter LL, Fitzpatrick DFJTJotASoA. Comparisons of transient evoked otoacoustic emissions using chirp and click stimuli. 2016;140(3):1949-73.
66. Neumann J, Uppenkamp S, Kollmeier BJHr. Chirp evoked otoacoustic emissions. 1994;79(1-2):17-25.
67. Keefe DHJTJotASoA. Double-evoked otoacoustic emissions. I. Measurement theory and nonlinear coherence. 1998;103(6):3489-98.
68. Bennett CL, Özdamar ÖJTJotASoA. Swept-tone transient-evoked otoacoustic emissions. 2010;128(4):1833-44.
69. Buckley R, Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor N, Behrman R. Nelson textbook of pediatrics. 2016.
70. FA. O. Neonatal Hyperbilirubinemia. WJ. C, editor. Philedelphia Lippincott Company; 1994. 446-55 p.
71. Kakkar B, Agrawal S, Chowdhry M, Muthukumaravel P, Makroo RN, Thakur UKJT, et al. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: A single Centre experience from Northern India. 2019;58(6):102655.

72. Gu J, Zhu Y, Zhao JJTJoM-F, Medicine N. The efficacy of intravenous fluid supplementation for neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis of randomized controlled studies. 2019:1-6.
73. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007.
74. W. C. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: elsevier; 2017.
75. Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri. 2004;2(7):689-97.
76. Madan A MJ, Stevenson D. Neonatal Hyperbilirubinemia. 8 ed. Taeusch HW BR, CA G, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1226-53 p.
77. Erin E. Shaughnessy, Goyal NK. Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn. Philadelphia: Elsevier; 2016.
78. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. T D, editor. İstanbul: Nobel Tıp; 2007. 403-60, 517-36 p.
79. Sininger YS, Doyle KJ, Moore JK. The case for early identification of hearing loss in children. Auditory system development, experimental auditory deprivation, and development of speech perception and hearing. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(1):1-14.
80. R H. Fetal and Neonatal Bilirubin Metabolism. Maisels MJ, Watchko J, editors. Singapore: Harward Academic 2000. 3-20 p.
81. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. *J Perinatol.* 2001;21 Suppl 1:S21-4; discussion S35-9.
82. GC M. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant. Martin R, Fanaroff A, MC W, editors: Elsevier; 2006. 468 p.
83. Kaplan M, Ronald WJ, Sibley E, DK S. Neonatal jaundice and liver disease. Martin RJ, A F, C. WM, editors. Missouri: elsevier; 2011.
84. Pediatrics AAoPSoHJ. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. 2004;114(1):297.

85. Sinha S, Miall L, L J. Jaundice: Physiology of Bilirubin Metabolism. 6th ed. Oxford: Willey-Blackwell; 2012. 718-29 p.
86. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels MJ, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1264-73.
87. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*. 1994;15(11):422-32.
88. T G, Ş Y. Yenidoğan Sarılığ. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:143-53.
89. Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. Care of the jaundiced neonate: McGraw Hill Professional; 2012.
90. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1:86-100.
91. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):599-606.
92. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus, the Daubert decision, and evidence-based medicine. *Pediatrics*. 2007;119(5):1038; author reply -9.
93. Dobbs RH, Cremer RJAodic. Phototherapy. 1975;50(11):833.
94. Lucey J, Ferreira M, Hewitt JJP. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. 1968;41(6):1047-54.
95. Alpay F. sarılık. M. Y, G E, editors. Ankara2004. 559-78 p.
96. Ennever JFJCip. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. 1990;17(2):467-81.
97. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes J, Hansen TJAP. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. 1999;88(7):768-71.
98. Yiğit S, Ciliv G, Aygün C, Erdem GJTJop. Breast milk beta-glucuronidase levels in hyperbilirubinemia. 2001;43(2):118-20.

99. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes JM, Hansen TWJPR. Intensified Phototherapy (IPT) using Daylight Fluorescent Lamps (DFL)[†] 993. 1998;43(4):171-.
100. Allen FH, Diamond LK, Niedziela BJN. A new blood-group antigen. 1951;167(4247):482-.
101. Riskin A, Abend-Weinger M, Bader DJCp. How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns? 2003;42(2):153-8.
102. Hansen TWRJP. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. 2000;106(2):e15-e.
103. Maisels MJNJA, The Netherlands: Harwood Academic Publishers. Epidemiology of neonatal jaundice. 2000:37-49.
104. Maisels MJJPR. Is exchange transfusion for hyperbilirubinemia in danger of becoming extinct? 1999;45(7):210-.
105. Kappas A, Drummond GS, Henschke C, Valaes TJP. Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. 1995;95(4):468-74.
106. Gartner LM, Herschel MJPC. Jaundice and breastfeeding. 2001;48(2):389-400.
107. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-GJBrm. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. 2009;41(4):1149-60.
108. Trehub SE, Schneider BA, Endman MJJoECP. Developmental changes in infants' sensitivity to octave-band noises. 1980;29(2):282-93.
109. Shapiro SM, Popelka GR. Auditory impairment in infants at risk for bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Perinatol. 2011;35(3):162-70.
110. Lasky RE, Church MW, Orlando MS, Morris BH, Parikh NA, Tyson JE, et al. The effects of aggressive vs. conservative phototherapy on the brainstem auditory evoked responses of extremely-low-birth-weight infants. 2012;71(1):77-84.

111. Gazzin S, Zelenka J, Zdrahalova L, Konickova R, Zabetta CC, Giraudi PJ, et al. Bilirubin accumulation and Cyp mRNA expression in selected brain regions of jaundiced Gunn rat pups. 2012;71(6):653-60.
112. Daood M, McDonagh A, Watchko JJJoP. Calculated free bilirubin levels and neurotoxicity. 2009;29(1):S14-S9.
113. Shapiro SMJPn. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. 2003;29(5):410-21.
114. Belal AJTJoL, Otology. Effect of hyperbilirubinemia on the inner ear in Gunn rats. 1975;89(3):259-65.
115. Brito MA, Lima S, Fernandes A, Falcao AS, Silva RF, Butterfield DA, et al. Bilirubin injury to neurons: contribution of oxidative stress and rescue by glycoconjugate deoxycholic acid. 2008;29(2):259-69.
116. Fernandes A, Falcão AS, Abranches E, Bekman E, Henrique D, Lanier LM, et al. Bilirubin as a determinant for altered neurogenesis, neuritogenesis, and synaptogenesis. 2009;69(9):568-82.
117. Brites D, Fernandes A, Falcão A, Gordo A, Silva R, Brito MJJoP. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. 2009;29(1):S8-S13.
118. Jiang ZD, Chen C, Liu TT, Wilkinson ARJPn. Changes in brainstem auditory evoked response latencies in term neonates with hyperbilirubinemia. 2007;37(1):35-41.
119. Farinetti A, Raji A, Wu H, Wana B, Vincent C. International consensus (ICON) on audiological assessment of hearing loss in children. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018;135(1S):S41-S8.
120. Salehi N, Bagheri F, Farkhani HRJJoP. Effects of hyperbilirubinemia on auditory brainstem response of neonates treated with phototherapy. 2016;28(84):23.
121. Shi H, Li CJLcebyhtjwkzzJoco, head,, surgery n. Clinical characteristics and treatment options of hearing impairment caused by hyperbilirubinemia. 2019;33(8):685-7.

122. El Houchi SZ, Iskander I, Gamaleldin R, El Shenawy A, Seoud I, Abou-Youssef H, et al. Prediction of 3-to 5-month outcomes from signs of acute bilirubin toxicity in newborn infants. 2017;183:51-5. e1.
123. Olds C, Oghalai JSJCip. Bilirubin-induced audiologic injury in preterm infants. 2016;43(2):313-23.
124. Shapiro SM, Nakamura HJJoP. Bilirubin and the auditory system. 2001;21(1):S52-S5.
125. Watchko JF, Tiribelli CJNEJoM. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. 2013;369(21):2021-30.
126. Schiavon E, Smalley JL, Newton S, Greig NH, Forsythe IDJPo. Neuroinflammation and ER-stress are key mechanisms of acute bilirubin toxicity and hearing loss in a mouse model. 2018;13(8).
127. Ye HB, Shi HB, Wang J, Ding DL, Yu DZ, Chen ZN, et al. Bilirubin induces auditory neuropathy in neonatal guinea pigs via auditory nerve fiber damage. 2012;90(11):2201-13.
128. Akinpelu OV, Waissbluth S, Daniel SJ. Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(6):898-905.
129. Boo NY, Rohani AJ, Asma A. Detection of sensorineural hearing loss using automated auditory brainstem-evoked response and transient-evoked otoacoustic emission in term neonates with severe hyperbilirubinaemia. *Singapore Med J*. 2008;49(3):209-14.
130. Shi XJHr. Pathophysiology of the cochlear intrastrial fluid-blood barrier. 2016;338:52-63.
131. Juhn S, Rybak LJAo-l. Labyrinthine barriers and cochlear homeostasis. 1981;91(1-6):529-34.
132. Juhn SK, Hunter BA, Odland RMJTitj. Blood-labyrinth barrier and fluid dynamics of the inner ear. 2001;7(2):72-83.

133. Neng L, Zhang J, Yang J, Zhang F, Lopez IA, Dong M, et al. Structural changes in thestrial blood–labyrinth barrier of aged C57BL/6 mice. 2015;361(3):685-96.
134. Shi XJTAjop. Cochlear pericyte responses to acoustic trauma and the involvement of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor. 2009;174(5):1692-704.
135. Breuel MLF, Sanchez TG, Bento RFJAIO. Vias auditivas eferentes e seu papel no sistema auditivo. 2001;5(2):149.
136. Hood L, Berlin CJHcm, Learning oendSDSP-T. Clinical applications of otoacoustic emissions. 2001:121-37.
137. Rocha-Muniz CN, Carvalho RMM, Schochat EJIjopo. Medial olivocochlear function in children with poor speech-in-noise performance and language disorder. 2017;96:116-21.
138. Canale A, Dagna F, Favero E, Lacilla M, Montuschi C, Albera RJIjopo. The role of the efferent auditory system in developmental dyslexia. 2014;78(3):455-8.
139. Clarke EM, Ahmmed A, Parker D, Adams CJE, Hearing. Contralateral suppression of otoacoustic emissions in children with specific language impairment. 2006;27(2):153-60.
140. Aksoy ED, Culhaoğlu B, Öcal FCA, Erbek SS, Erbek HSJTaoo. Does the Efferent Auditory System Have a Role in Children with Specific Learning Disabilities? 2019;57(1):30.
141. De Ceulaer G, Yperman M, Daemers K, Van Driessche K, Somers T, Offeciers FE, et al. Contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions: normative data for a clinical test set-up. 2001;22(3):350-5.
142. Morlet T, Hamburger A, Kuint J, Ari-Even Roth D, Gartner M, Muchnik C, et al. Assessment of medial olivocochlear system function in pre-term and full-term newborns using a rapid test of transient otoacoustic emissions. 2004;29(2):183-90.
143. Joffily L, Vincent MB, Frota SMMCJNS. Assessment of otoacoustic emission suppression in women with migraine and phonophobia. 2016;37(5):703-9.

144. Backus BC, Guinan Jr JJTJotASoA. Time-course of the human medial olivocochlear reflex. 2006;119(5):2889-904.
145. Guinan JJ, Backus BC, Lilaonitkul W, Aharonson VJJotAfRiO. Medial olivocochlear efferent reflex in humans: otoacoustic emission (OAE) measurement issues and the advantages of stimulus frequency OAEs. 2003;4(4):521-40.
146. Mishra SK, Lutman MEJE, hearing. Repeatability of click-evoked otoacoustic emission-based medial olivocochlear efferent assay. 2013;34(6):789-98.
147. Smith SB, Cone BJJoa. The medial olivocochlear reflex in children during active listening. 2015;54(8):518-23.
148. Mishra SK, Dinger ZJTJotASoA. Influence of medial olivocochlear efferents on the sharpness of cochlear tuning estimates in children. 2016;140(2):1060-71.
149. Jedrzejczak WW, Pilka E, Skarzynski PH, Skarzynski HJJJoPO. Contralateral suppression of otoacoustic emissions in pre-school children. 2020:109915.
150. Gkoritsa E, Tsakanikos M, Korres S, Dellagrammaticas H, Apostolopoulos N, Ferekidis EJJjopo. Transient otoacoustic emissions in the detection of olivocochlear bundle maturation. 2006;70(4):671-6.
151. Stuart A, Kerls ANJAJoa. Does contralateral inhibition of transient evoked otoacoustic emissions suggest sex or ear laterality effects? 2018;27(3):272-82.
152. Durante AS, Carvallo RMMJJocd. Contralateral suppression of linear and nonlinear transient evoked otoacoustic emissions in neonates at risk for hearing loss. 2008;41(1):70-83.
153. Prasher D, Ryan S, Luxon LJBjja. Contralateral suppression of transiently evoked otoacoustic emissions and neuro-otology. 1994;28(4-5):247-54.
154. James ALJTL. The assessment of olivocochlear function in neonates with real-time distortion product otoacoustic emissions. 2011;121(1):202-13.
155. Karabulut B, Surmeli M, Bozdog S, Deveci I, Dogan R, Oysu C. Effect of Hyperbilirubinemia on Medial Olivocochlear System in Newborns. J Int Adv Otol. 2019;15(2):272-6.

156. Rance G, Starr AJB. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy. 2015;138(11):3141-58.
157. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowell RC, King AM, et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. 1999;20(3):238-52.
158. Nickisch A, Massinger C, Ertl-Wagner B, von Voss HJEaoo-r-l. Pedaudiologic findings after severe neonatal hyperbilirubinemia. 2009;266(2):207-12.
159. Xia A, Gao SS, Yuan T, Osborn A, Bress A, Pfister M, et al. Deficient forward transduction and enhanced reverse transduction in the alpha tectorin C1509G human hearing loss mutation. 2010;3(3-4):209-23.
160. Xia A, Visosky AMB, Cho J-H, Tsai M-J, Pereira FA, Oghalai JSJotAfRiO. Altered traveling wave propagation and reduced endocochlear potential associated with cochlear dysplasia in the BETA2/NeuroD1 null mouse. 2007;8(4):447-63.
161. Olds C, Oghalai JS, editors. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2015: Elsevier.
162. Xie X, Liang YJLcebyhtjwkzzJoco, head,, surgery n. Responsibility of mismatch negativity in neonates with hyperbilirubinemia. 2011;25(1):23-7.