



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNDE İŞİTME DÜZEYLERİNİN
ODYOLOJİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tuba DOĞAN KARATAŞ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2016**



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİNDE İŞİTME DÜZEYLERİNİN
ODYOLOJİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuba DOĞAN KARATAŞ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Doç. Dr. Emine Elif ALTUNTAŞ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2016



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan: Doç. Dr. Emine Elif ALTUNTAŞ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Kasım DURMUŞ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Yunus KANTEKİN

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Mehmet ÇİMEN

Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bugüne gelmemde büyük katkıları olan değerli hocalarıma, tecrübeleriyle eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana büyük katkıları olan, hiç bir konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım, Sayın hocam Doç. Dr. Emine Elif ALTUNTAŞ'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşumu sırasında deneyimlerini benimle paylaşan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a

Yaşamımın önemli dönemlerinde birini paylaştığım ve birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım odyoloji teknisyeni arkadaşlarım kliniğimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemi sağlayan, anneme, babama ve kardeşlerime, her zaman yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Tuba DOĞAN KARATAŞ

SİVAS, 2016

ÖZET

Bu çalışmada Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) patofizyolojisinde rol oynayan endotel hücre hasarının iç kulak kan akımını etkileyerek sensörinoral bir işitme kaybına neden olabileceği hipotezine dayanılarak KKKA hastalarının işitme düzeylerinin saf ses eşik odyogramı otoakustik emisyon, timpanometri, işitsel devamlı durumda uyarım yanıtları [Auditory Steady-State Response (ASSR)] cevapları ile değerlendirilerek, işitme kaybı açısından risk altında olup olmadıklarının belirlenmesi ve işitme kaybı tespit edilir ise bunun koklear ya da retrokoklear kökenli bir kayıp mı olduğunun ayırımının yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada işitmenin test edilmesinde kullanılan ve yeni bir teknik olan ASSR testi ile elde edilen tahmini işitme eşiği seviyelerini saf ses eşik odyogramı ile elde edilen eşik seviyeleriyle karşılaştırarak güvenilirliğini sınanmasında amaçlanmıştır.

Nisan - Eylül 2014 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda KKKA tanısı konmuş, medikal tedaviyi ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş 30 hasta (Grup KKKA) ve işitme kaybı öyküsü olmayan 30 sağlıklı gönüllü (Grup C) olmak üzere toplam 60 olgu dahil edildi. Grup KKKA da yer alan olguların tümüne tedavi sonrası hastaneden taburcu edilmeden önce bir kez saf ses odyometri, otoakustik emisyon, timpanometre, ASSR testleri ile işitme ölçümleri yapıldı.

Bu çalışmada farklı frekanslarda ölçülen grup KKKA ve Grup C de yer alan olguların sağ ve sol kulakta odyometrik işitme eşikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gene her iki gruptaki olguların sağ kulağa ait ASSR 500 Hz deki ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz ($p>0,05$) bulunurken, 1000, 2000, 4000 Hz de ki farklılık istatistiksel açıdan önemli idi ($p<0,05$). Her iki gruptaki bireylerin sol kulak ASSR 500, 1000, 2000, 4000 Hz de işitme eşik ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar KKKA ile sensorinöral işitme kaybı arasında bir ilişki olmadığını göstermekle birlikte; bu konuda hastalığın aktif dönemi

ile iyileşme döneminde yapılan test sonuçlarının da karşılaştırılmasının yapıldığı, çok merkezli ve daha fazla olguyu kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar sözcükler: KKKA, odyometri, OAE, timpanometri, ASSR, işitme kaybı



ABSTRACT

It is aimed to determine whether Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) patients are under risk of hearing loss by evaluating the hearing level of CCHF patients by the pure tone threshold audiogram, otoacoustic emissions, tympanometry and auditory continuous state stimulation responses (ASSR) basing on the hypothesis that endothelial cell damage which plays a role in the pathophysiology of CCHF affects the inner ear blood flow thereby leading to a sensorineural hearing loss and to distinguish if this is a cochlear or retrocochlear hearing loss if a hearing loss is detected. Furthermore, it is also intended to test reliability of the estimated hearing threshold levels obtained by virtue of the ASSR test, a new technique utilized for testing the hearing in this study, by comparing it threshold levels obtained through pure tone threshold audiogram.

A total of 60 cases, 30 of whom consisted of patients diagnosed with CCHF by the Infectious Diseases Department of Cumhuriyet University's Faculty of Medicine between April and September 2014 and who approved medical treatment as well as being included in the study (Group CCHF) and 30 of whom were healthy volunteers without a history of hearing loss (Group C) were included in the study. All of the cases within the Group CCHF received hearing measurements once by pure tone audiometry otoacoustic emissions, tympanometry and ASSR tests during the hospitalization period thereof.

There was no statistically significant difference between the audiometric hearing thresholds in the right and left ear of the cases in Group CCHF and Group C measured at different frequencies NCC in this study ($p > 0.05$). Moreover, there was also insignificant difference as to ASSR measurements at 500 Hz of the right ear of the cases in both groups compared to each other ($p > 0.05$) while the difference the cases at 1000, 2000 and 4000 Hz, were statistically significant ($p < 0.05$). There were statistically significant differences when ASSR 500, 1000, 2000 and 4000 Hz hearing threshold measurements of left ears of individuals of both groups were compared to each other ($p < 0.05$).

The results obtained in this study reveal the fact that much as there is an association between sensorineural hearing loss and CCHF we believe that there is need for more focused studies involving more patient on this field in which comparisons of tests results performed during the active period and recovery period of the disease, improvement regard.

Key words: CCHF, audiometry, OAE, tympanometry, ASSR, hearing loss



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	1
TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGE ve KISALTMALAR	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1. KULAK ANATOMİSİ	4
1.1. İç Kulak Anatomisi	4
2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ.....	6
3. İŞİTME TESTLERİ	8
3.1. Odyometri.....	8
3.2. Otoakustik Emisyon (OAE)	8
3.3.Timpanometri	9
3.3.1.Timpanometride ölçülen değerler	9
3.3.2. Timpanogram tipleri	9
3.4.ASSR (İşitsel Devamlı-Durumda Uyarım):	10
4. KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ.....	13
Mikrobiyoloji.....	13
Patogenez.....	14
Klinik özellikler.....	14
Laboratuvar bulguları	15
Tanı.....	15
Tedavi.....	16
GEREÇ VE YÖNTEM.....	18

BULGULAR	21
TARTIŞMA	25
SONUÇ	33
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	43
EKLER	44



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda kullanılan ‘Auditory Steady-State Responses’ (ASSR) parametreleri (ICS Chartr EP 200 yazılımında kullanılan sabit parametreler bu çalışmada kullanılmıştır.)	20
Tablo 2. Grup KKKA ve Grup C’de ki olguların sağ ve sol kulaklarının otoakustik emisyon ile yapılan işitme ölçümleri	21
Tablo 3. Grup KKKA ve Grup C’de ki olguların farklı frekanslarda sağ ve sol kulakta hava yolu işitme eşikleri.....	22
Tablo 4. Grup KKKA ve Grup C’deki olguların farklı frekanslarda sağ ve sol kulakta ASSR eşik ölçümleri	23

SİMGE ve KISALTMALAR

KKKA	: Kırım Kongo kanamalı ateşi
ASSR	: Auditory Steady-State Response
EOAE	: Uyarılmış otoakustik emisyon
mV	: Milivolt
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
IFA	: İmmunfloresan assay
RT	: Reverse transkriptaz
RTPCR	: Real time polimeraz zincir reaksiyonu
dB	: Desibel
DKK	: Dış kulak kanalı
DPOAE	: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon
Hz	: Hertz
OAE	: Otoakustik emisyon
SFOAE	: Uyarıcı frekans otoakustik emisyon
SNİK	: Sensorinöral işitme kaybı
SOAE	: Spontan otoakustik emisyonlar
TEOAE	: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) fatal seyredabilen zoonotik viral bir enfeksiyondur. Hastalığın etkeni Bunyaviridae cinsinden Nairovirüs ailesinin üyesi KKKA virusudur. Virus doğada kene-vertebrali-kene döngüsü içinde dolaşır. *Hyalomma* cinsinden *Hyalomma marginatum marginatum* virusun hem rezervuarı hem de ana vektörüdür. Virus insanlara genellikle enfekte kenelerin ısırması ya da viremik hayvanlara ait kan ve dokulara temas ile bulaşmaktadır. Bunun yanında, enfekte kişilerden nozokomiyal bulaş da söz konusudur (1). Hastalığın klinik seyri 3–7 günlük inkübasyon döneminden sonra ani başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma ve değişen derecede deri ve mukoza kanamalarıdır (2, 3).

Sensörinöral işitme kaybı (SNİK), koklea veya sonraki işitme yollarının patolojileri sonucunda ortaya çıkar. Oldukça sık görülmelerine rağmen çoğu kez etyolojisi net olarak ortaya konamaz. SNİK yapan nedenler konjenital ve akkiz olarak ikiye ayrılır. Edinsel nedenler arasında viral enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. İşitme kaybına yol açtığı düşünülen virüsler: Herpes Simplex, Varisella Zoster, kabakulak, kızamık, kızamıkçık ve influenza virüsleridir (4). Viral enfeksiyonun SNİK'na neden olması iki potansiyel mekanizma ile açıklanmaktadır. Birinci mekanizma; kokleanın sıvı aralıklarının veya yumuşak dokularının viral invazyonu veya koklear sinirin viral invazyonudur. Serebrospinal sıvı aralığı veya orta kulak boşluğu gibi diğer yollardan yayılım olasılığı olmasına rağmen virüsün iç kulağa hematojen yolla ulaştığı farz edilmektedir. İkinci mekanizma; iç kulak dokuları arasında latent halde bulunan virüsün reaktivasyonudur. Nootropik virüslerin koklear nöronları enfekte edebileceği, değişik zaman aralığında gizli kalarak yaşamın daha sonraki dönemlerinde reaktive hale gelip SNİK ile sonuçlanan bir nöritis veya kokleitis tablosu oluşturacağı hipotezi üzerinde durulmaktadır (4).

İşitme kaybının değerlendirilmesinde saf ses odyometrisi ve konuşma odyometrisi primer yol olmakla birlikte bireysel çeşitli faktörlerden tespit edilen işitme eşikleri etkilenebildiğinden subjektif bir yöntemdir. İşitmenin objektif olarak değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasında otoakustik emisyon ve işitsel beyin sapı cevapları sayılabilir (5, 6)

Noninvaziv, hassas ve objektif testler olmaları nedeniyle uyarılmış otoakustik emisyonlar periferik işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde özel bir yere sahiptir (7, 8). Ölçüm yapılan bir kulakta otoakustik emisyonların varlığı koklear fonksiyonların normal olduğunun göstergesidir (9, 10).

Auditory Steady-State Response (ASSR) ölçümü son 5-6 yıl içinde yoğunlukla araştırılan bir tekniktir. Yapılan çalışmalar ASSR'nin kliniklerde işitme kaybının derecesini frekans spesifik olarak saptamakta kullanılacağına dair ipuçları vermekle birlikte ASSR'nin primer etkilerinden bir tanesi, test yapılması zor popülasyonda saf ses odyogram eşiklerinin tahminidir (11,12,13,14). Henüz uluslararası standartlar oluşmamıştır ve yöntemin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

KKKA patogenezin temelinde endotel hücrelerin virüsle enfeksiyonu yer alır (15). Hemorajik ateşe neden olan viral enfeksiyonlar ve işitme kaybı arasında ki ilişkinin incelendiği literatürde kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır. KKKA hastalığı bilindiği gibi epidemiler ile giden bir hastalık olup bu konuda yapılmış çalışmalar genellikle hastalığın genel özelliklerinin, epidemilerde etkilenen olgu sayılarının ya da tanı yöntemleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Literatürde KKKA ve işitme kaybı başlıkları ile tarama yaptığımızda ulaşabildiğimiz iki çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmada Türkiyeden ve Cumhuriyet Üniversitesinden yapılmıştır (16,17). Bu çalışmalardan erişkin yaş grubunda ki olgularda işitme kaybı ve KKKA arasında ilişki olabileceğine dikkat çekilirken benzer sonuçlara çocuk yaş grubunda yapılan ikinci çalışmada ulaşılamamıştır. Bu nedenle KKKA ve işitme kaybı arasında bir ilişki vardır ya da yoktur diyebilmek mümkün değildir.

Biz de bu çalışmada KKKA virüsün iç kulağa hematogen yolla ulaştığı farz edilerek terminal damarlarla beslenen iç kulakta ki damarlarda da değişikliklere neden olarak kulak kan akımını etkileyebileceğini ve bunun sonucunda SNİK'e neden olabileceği hipotezine dayanarak erişkin yaş grubunda ki KKKA hastalarının işitme düzeylerinin saf ses odyometri, ASSR ve OAE cevapları ile değerlendirilmesini, işitme kaybı açısından risk altında olup olmadıklarının belirlenmesini ve işitme kaybı tespit edilir ise bunun koklear ya da retrokoklear kökenli bir kayıp mı olduğunun ayırımının yapılmasını amaçladık. Ayrıca bu çalışmada işitmenin test edilmesinde kullanılan ve yeni bir teknik olan ASSR testi ile

elde edilen tahmini işitme eşiği seviyelerini saf ses eşik odiyogramı ile elde edilen eşik seviyeleriyle karşılaştırarak bu hasta grubunda güvenirliğinin sınanmasıda amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

1. KULAK ANATOMİSİ

1.1. İç Kulak Anatomisi

İç kulak petröz kemiğe yerleşmiş ve işitme ve denge organlarını barındıran, yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulak, koklear ve vestibüler aquaduktuslar ile de kafa içi ile bağlantılı denge sisteminin kilit noktasıdır. Kemik ve zar labirentler olmak üzere iki kısımdan oluşur (4).

Kemik labirent üç bölümden oluşur; semisirküler kanallar, vestibül ve koklea. Semisirküler kanallar süperior (anterior), inferior (posterior), lateral (horizontal) olmak üzere 3 adettir. Vestibül; utrikulus, sakkulus ve onların resesleri, koklear kanalın resesi, vestibüler aquaduct girişi ve semisirküler kanalların uçlarının açıldığı deliklerin bulunduğu semisirküler kanallar ile koklea arasında bulunan 4mm çaplı kavitedir. Lateral duvardaki oval pencere ile orta kulağa, medial duvardaki vestibüler aquaductus ile endolenfatik kese bağlantısıyla duraya açılır. Koklea vestibulumun anteriorunda 2,5 dönüş yapan sarmal ve spongios kemik yapısıdır.

Modiolus içindeki kanallardan koklear damar ve 8. sinir'in audituar lifleri geçer. Ayrıca ganglion spirale koklea buradadır. Lamina spiralis, koklear kanal içinde dolanarak kanalı ikiye ayırır. Üstteki skala vestibuli alttaki skala timpani adını alır. Ortada kalan kanal da skala media (koklear kanal)'dır. Skala vestibuli stapes'in tabanının oturduğu oval pencereden helicotrema'ya kadar uzanır. Skala timpani ince bir membran ile timpan boşluğundan ayırır ve helikotrema'da baziler membranla birleşerek sonlanır.

Koklear kanal, yukarıda çapraz olarak Reissner membranı, aşağıda yatay olarak baziller membran ve dışta stria vascularis ile sınırlanır. Koklear kanalın dış duvarındaki stria vaskularis çok vaskülarize bir yapıdadır ve elektriksel aktivite açısından bir nevi batarya gibi görev yapar, koklea'nın temel metabolik kontrolünü sağlar. Koklear kanal membranöz labirentin bir parçasıdır.

Korti organı: Görevi lamina basillaris'in mekanik vibrasyonunu nöral impuls haline getirmektir. Destek hücreleri (Hensen, Deiters ve Pillar hücreleri),

tüylü hücreler, tektoryal membrandan oluşur. Basiller membrana oturmuş durumdadır. Destek hücreleri farklı boylarda olduklarından korti organına eğimli bir şekil kazandırır. Tüylü hücreler bir sıra iç ve birkaç sıra dış tüylü hücrelerden oluşacak biçimde sıralanmışlardır. Bu hücreler içe dönmüş V şekli oluşturan sütun hücrelerinin (pillar hücreleri) tonofibrilleriyle ayrılmıştır. Sütunlar arasında korti tüneli ve içindedeki kortilenf deneni sıvı mevcuttur. Tüylü hücrelerin serbest uçlarında hareketsiz silialar mevcuttur ve tektoryal membranın alt ucuna dayanırlar. Tüylü hücreler pek çok nöronun sonlandığı yapılardır. İç tüylü hücreler esas olarak afferent sistemle, dış tüylü hücreler ise efferent sistemle ilişkilidir. Aksonlar Rosenthal kanalında yer alan spiral ganglion hücrelerinin dentritlerine ulaşır. Buradan modiulus ortasındaki kanalda ilerleyip 8. kafa çiftinin akustik parçasını oluştururlar. Buradan dorsal ve ventral koklear nükleuslar bölgesinde ponsa girerler. Tüylü hücrelerdeki spontan sinir uyarısı hücre sisteminin temelidir. Saçlı hücrelerin distal yüzeyinde 40 ila 200 arasında stereosilya mevcuttur. En uzun silia (kinosilyum) saçlı hücrenin son bölümündedir. Stereosilyaların kinosilyuma doğru defleksiyonu hücre depolarizasyonuna ve daha fazla nöral aktiviteye, kinosilyumdan uzaklaşan bir hareket ise hücre inhibisyona sebep olur. İstirahat halinde kokleada, korti organı iç tüylü hücrelerde -60 mV değerinde bir potansiyel mevcuttur. Ayrıca skala mediadaki sıvıda perilenfe göre yaklaşık 80 mV'luk bir elektrikli gerilime sahiptir. Böylece kokleada istirahat halinde yaklaşık 150 mV değerinde bir potansiyel farkı vardır. Buna istirahat potansiyeli denir. Koklea uyarıldığı zaman gelen uyarının şiddetine göre aksiyon potansiyelleri oluşarak duyma işleminin ilk sinyalleri gönderilir. Tektoryal membran, kemiksi sipiral laminaya dayanmış kalın bir hücre tabakası olan limbus aracılığıyla desteklenir. Tektoryal membran serbest kenarıyla destek hücrelerine sıkıca tutunur ve tüylü hücrelerle arasında bir boşluk oluşur. Baziller membranın hareketiyle uyarılır ve daha çok dış tüylü hücreleri ve temas halindeki endolenfi de uyarır. Uyarılan endolenf iç tüylü hücreleri uyararak hareketler nöral impuls haline getirilmiş olur.

2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

İşitme baş çevresinde oluşan ses dalgalarının dış kulak, orta kulak ve iç mukulak tarafından toplanarak, beyin sapından geçirilip korteksteki işitme merkezi tarafından yorumlanmasıdır (18).

Ses, bir enerji kaynağından yayılan titreşimlerin etkisi sonucu gaz, sıvı ve katı ortamlarda moleküllerin sıkışıp gevşemesi ile ortaya çıkan enerjidir. Bu sıkışma ve gevşemeler ortamda yayılarak ses dalgalarını oluştururlar. Moleküllerin bir defa sıkışıp gevşeme hareketi içinde kalan mesafe sesin dalga boyunu belirler. Sesin frekansı bir saniyedeki titreşim sayısıdır. Amplitüdü ise o sesin şiddetini oluşturur. Sesin şiddetini anlatan değer desibeldir(dB). Normal insan kulağı 0-120 dB arasındaki sesleri duyabilir.

Dış kulak yolunda başlayıp, oval pencerede biten ses enerjisi akımına hava iletimi adı verilmektedir. Sağlam bir koklea, çevresindeki kemik dokuların ileteceği ses enerjisi ile de uyarılabilir. Bu yolla işitme ise kemik yolu ile işitme olarak adlandırılır. Kulak kepçesi sesleri toplamaya ve dış kulak yoluna iletmeye yarar. Kulak zarı, dış kulak yolundan gelen ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığıyla oval pencereye iletirken bu ses dalgalarının yuvarlak pencereye ulaşmasını da engeller. Yani zar, oval pencere için bir iletken, yuvarlak pencere için ise yalıtıcıdır. Ses dalgalarının, orta kulak iletim elemanlarından geçip iç kulak sıvılarında bir dalga hareketi meydana getirebilmeleri için oval ve yuvarlak pencereler birbirlerine karşıt fazda titreşebilmelidir (Faz farkı). Bu farkın kaybolduğu durumlarda örneğin timpan zarın yuvarlak pencereye denk gelen kısmında bir perforasyon olmasında ses dalgaları yuvarlak pencereye de etkileyeceğinden arada oluşacak faz farkı daha düşük olacak ve kokleaya iletilen enerji daha düşük olacağından işitme kaybı beklenenden fazla olacaktır. Yani normal bir kulakta iç kulaktaki sıvı ortamını çevreleyen sert kemik dokusunun iki esnek penceresinden birisi olan oval pencereden içeriye ses dalgaları pompalanınca, diğer pencereden, yani yuvarlak pencereden dışarıya bombe yaparak atılmalıdır.

Kulak zarı ve kemikçiklerin en önemli görevi hava ortamından sıvı ortama geçişi ve iç kulak sıvılarının akustik direncinden oluşan enerji kaybını karşılamaktır.

Koklea Fizyolojisi: Stapesin tabanı ile skala vestibuliye dolayısı ile kokleaya iletilen ses enerjisi ilk olarak perilenfayı harekete geçirir. Bu safhadan sonra kokleanın iki önemli görevi başlar. Bunlardan birincisi iletimdir, yani akustik enerjinin korti organındaki tüy hücrelerine kadar taşınmasıdır. İkincisi ise dönüşümdür. Korti organındaki tüy hücrelerinin gelen mekanik iletim dalgasını kimyasal veya elektriksel gerilimlere dönüştürüp, işitme sinirine iletmesi olayıdır.

Bekesy'ye göre, skalalardan her hangi birine uygulanan işitsel titreşimler baziller membranda yer değişimlerine yol açmaktadır. Bu durum ilerleyen dalga teorisi olarak adlandırılır. Bu dalga baziller membranın bazal ucundan başlayarak, apekse doğru ilerler. Yayılma hem boyuna hem de enine yönlerdedir. Yine bu iletim dalgasının en büyük özelliği de amplitüdünün gittikçe artarak maksimuma ulaşması ve titreşimlerin daha sonra sönerek faz değiştirmesidir. Kokleadaki baziller membranın tabana yakın kısmı ince, kısa, gergin ve tiz sesler için hassastır. Apekse yakın yeri ise kalın, uzun, gevşektir ve pes sesler tarafından uyarılır.

Tektoryal membran ile tüy hücrelerinin sürtünmeleri sonucunda oluşan elektriksel kutuplaşmalar, tüy hücrelerinin uyarılmalarına yol açar. Uyarım sonucu meydana gelen enerji yolu ile sinir uçları uyarılmış olur.

İnsan kokleasındaki korti organında bulunan tüy hücreleri birisi iç ve üçü dış olmak üzere dört sıra halinde dizilmiştir. Bunların toplam sayıları 12.000 kadardır. Tüy hücreleri ile temasta bulunan sinir liflerinin sayısı tüy hücrelerinin iki katı kadardır (2530 bin). Bu aksonların hücre gövdesi kokleanın içinde bulunan spiral ganglionlardır. Her spiral ganglion hücresi korti organı ve beyin sapındaki koklear çekirdekler ile bağlantılıdır. Koklear çekirdekler ventral ve dorsal olmak üzere iki adettir. Düşük frekanslı sesler daha çok ventral, yüksek frekanslı sesler daha çok dorsal çekirdekte sonlanır. Dorsal ve ventral çekirdeklerden kaynaklanan lifler beyin sapının karşı tarafına geçerek superior oliver kompleksi oluşturur. Buradan yukarı çıkarak devam eden lifler lateral lemniskusu oluşturur. Bu yoldan gelen lifler inferior kollikulusta son bulur. Buradaki hücreler ya doğrudan ya da diğer çekirdekler yoluyla bazı sinirlerin motor çekirdeklerine bağlanırlar. Bunlar göz kaslarının motor lifleri, kranial ve spinal motor liflerdir. İnférieur kollikulustan aynı yönde devam eden lifler medial genikulat cisime gelir. Buradan da temporal lop işitme merkezine ulaşırlar(18).

3. İŞİTME TESTLERİ

3.1. Odyometri

Her bir frekansta işitme eşiklerini gösteren bir ölçümdür. Test edilen frekanslar insan kulağının işitme yetisinin olduğu frekans yelpazesinin (20–20000 Hz) tamamını değil ancak konuşmanın anlaşılması için önemli olan frekansları (250-8000 Hz) kapsar. Sensörinöral kayıpta hava kemik eşikleri birbirine eşit veya ± 10 dB yakınlığındadır. İletim tipi işitme kaybında kemik yolu normal, hava yolu eşiği ile en az 10 dB fark vardır. Kokleada yüksek frekansları algılayan bazal kısmın daha detaylı değerlendirilmesi için yüksek frekans odyometrisi kullanılmaktadır. Standart odyometrilerin ulaşamadığı 8 – 18 kHz frekanslarını üreten ve test eden yüksek frekans odyometrisi özellikle ototoksik ilaç kullanımı, gürültüye maruziyette iç kulak hasarının erken dönemde belirlenmesi, presbiakuzi, dolaşım bozuklukları ve metabolik hastalıkların etkisini araştırmada kullanılmaktadır (19,20).

3.2. Otoakustik Emisyon (OAE)

OAE'ler, insan ve hayvanların dış kulak yolundan ölçülebilen, koklear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayımlarıdır (5,21,22,23). Oluşumunda, dış tüy hücrelerinin önemli rolleri olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. Kemp ve arkadaşları 1978 yılında kulağın sesi aldığı kadar, sesi üretme yeteneğine de sahip olduğunu belirtmişlerdir. Koklea tarafından üretilen bu sesler Evoked Otoacoustic Emissions (EOAE) olarak adlandırılmıştır (24). Koklear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları ortaya çıkar. OAE'ler iki grupta tanımlanır (25):

1- Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE): Koklear kaynaklı, dışarıdan akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyalleridir. SOAE'ler, normal işiten kulakların yaklaşık %40-50'inde saptanabilen, amplitüdüleri -10 ile +20 dB SPL (Sound Pressure Level) civarında olan saf tonlardır.

2- Uyarılmış otoakustik emisyonlar (Evoked OAE - EOAE): Üç tipi vardır.

a) SFOAE (*Stimulus Frequency Otoacoustic Emissions*): Düşük seviyedeki uzun süreli sabit tonlarla akustik uyarı sonucu oluşan cevaplardır.

b) TEOAE (*Transient Evoked Otoacoustic Emission*): İç kulağa gönderilen "klik" veya "burst" gibi kısa akustik uyarana karşı kokleanın oluşturduğu cevaptır. 30 dB HL'ye kadar olan işitme eşikleri hakkında bilgi vermektedir.

c) DPOAE (*Distortion Product Otoacoustic Emission*): İç kulağın iki ayrı frekansta ses tonu ile uyarılması, iç kulakta yayılan bu iki dalganın birbirleri ile etkileşmesine ve iki dalganın birbirleri ile girişim gösterdiği ses tonlarında, daha düşük amplitüdümlü bir cevabın oluşmasına neden olur (26).

3.3.Timpanometri

Dış kulak kanalındaki (DKK) hava basıncının sistematik bir biçimde değiştirilmesi sonucunda, DKK ve orta kulak yapılarının esneklik ve hareketliğinin grafiksel olarak kaydedilmesi yöntemine timpanometri, bu yöntemden yararlanılarak elde edilen sonuca ise timpanogram denir. Statik immitans testi ise bunun bir devamı olan timpanometri testinde DKK sabit frekans ve şiddette (226 Hz frekansında ve 85 dB SPL şiddetinde) prob ton verilmektedir. Basınç düzeyi +200 daPa' dan başlar giderek düşürülür. Bu durumda sistemin kompliyansı başlangıçta çok düşük iken, giderek artacak, daha sonra -400 daPa düzeyine doğru tekrar azalacaktır.

3.3.1.Timpanometride ölçülen değerler

Tepe Basıncı:

Timpanogramın tepe noktasına karşılık gelen basınç seviyesidir. Paradiş göre normal kulaklarda tepe basıncı -100 ila +50 daPa arasında değişmektedir.

3.3.2. Timpanogram tipleri

Tip A: Normal timpanogram. -100 ile +50 daPa basınç aralığında tepe veren, statik esneklik değeri 0.39 ile 1.30 cc arasında değişebilen timpanogramdır.

Tip As(stiffness): Normal basınç alanında tepe veren, ancak statik esneklik değeri 0.35 cc'nin altında olan timpanogramdır.

Tip Ad(deep): Normal basınç alanında tepe veren, ancak statik esneklik değeri 1.30 cc'nin üzerinde olan timpanogramdır.

Tip C: Negatif basınç alanında tepe veren, statik esneklik değerleri değişkenlik gösterebilen (normal veya düşük amplitüdü olabilir) timpanogramdır.

Tip B: Belirgin tepe noktası vermeyen (statik esneklik 0.10 cc'den az) timpanogramdır.

3.4.ASSR (İşitsel Devamlı-Durumda Uyarım):

İşitsel devamlı-durumda uyarım yanıtları (Auditory Steady-State Evoked Response; ASSR), objektif işitme ölçüm metodlarına son yıllarda eklenen bir test bataryasıdır. Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlarla ölçüm yapılan, amplitüdü ve frekansı module edilmiş devamlı saf ses uyararı verilerek 250-8000 Hz arasında frekans spesifik ölçüm yapabilen, otomatik saf ses odyogram eğrisi oluşturarak işitme seviyesini gösteren objektif bir test bataryasıdır.

ASSR'de sürekli devam eden uyararı mevcuttur. Uyararı modüle edilebilir yani frekans ve amplitüdü hafifletilip arttırılabilir. Ana frekans sabit olup (0.5, 1, 2, 4 kHz) buna 'Taşıyıcı Frekans' (CF: carrier frequency) denir. CF bir zarfın içinde amplitüdü azaltılmış ve artırılmış tonlarıyla birlikte. CF'nin birlikte yer aldığı tonlarına "Amplitüdü Modüle edilmiş uyararı" (AM: amplitude modulated) denir. CF ve AM frekansları birlikte bir zarf oluşturur ve bir sinüzoidal uyararı meydana getirirler. Bu zarflardan 1 saniyede kaç tane olduğu ise uyararının değiştirilebilir frekans sayısını gösterir. Sinüzoidal uyararının saniyedeki hızının değişmesi özelliğine; "Frekans Modüle edilmiş uyararı" (FM: frequency modulated) denilir. Böyle bir uyararıla koklea frekans spesifik, ancak nöral senkronizasyon sağlanacak şekilde uyarılmış olur. Uyararı ile yanıt arasındaki faz uyumu vektörel bir diyagramla gösterilir. Her frekans için elde edilen yanıtlar, bilgisayar programı tarafından saf ses eşik odyometri trasesi şeklinde gösterilir.

ASSR'nin uyanıklılık ve sedasyondan etkilenimi: ASSR ile ilgili ilk çalışmalarda uyararının frekansı genelde 40 Hz. civarında belirlenmiş, bu göreceli düşük hızdaki uyararı ile elde edilen yanıtların hastanın uyku ve sedasyon durumundan etkilendiği gözlenmiştir(27,28). Daha sonraki çalışmalarda frekans aralığı 70-110 Hz arasında tutulmuş, böylece uyku durumundan ve sedasyondan

etkilenmeyen ASSR traselerini elde edilmiş ve klinikte başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (29,30,31).

Yaşın ASSR üzerine etkisi: Infantlardan alınan devamlı durumda uyarım potansiyelleri eşiklerinde daha yüksek modülasyon frekansları kullanılmaktadır. Böylece özellikle prematürelde ve miyadında doğmuş bebeklerdeki nöral adaptasyonun daha kolay oluşması sağlanır(32). 4 ay ile 15 yaş arasındaki normal işiten bebek ve çocuklarda en stabil ve güvenilir faz uyumlu ASSR yanıtları 80 Hz modülasyon frekanslarında elde edilmektedir. Dört yaş ve altındaki bebek ve çocuklarda aynı zamanda 120 ve 160 Hz MF ile faz uyumlu yanıtlar elde edilmiş ancak bu yanıtlar daha ileriki yaşlarda elde edilememiştir(30) .

Yenidoğan işitme taramasında ve çocuklarda kullanımı: Bebeklerin doğru cihazlandırılması için residüel işitmelerinin doğru bir şekilde ölçülmesi çok önemlidir(33). Çalışmalarda 2000- 4000 Hz de klik ABR ile ASSR arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur. Ancak daha alçak frekanslardaki ileri işitme kayıplarında klik ABR ile saptanamayan işitme eşiklerinin ASSR ile saptandığı gösterilmiştir (34,35). Luts ve ark.(34) ABR'nin en iyi saptayabildiği işitme eşik seviyesi 90 dB iken, ASSR'nin en iyi saptayabildiği eşik seviyeyi 105 dB olarak bildirmişlerdir.

İşitme kayıplı hastalarda eşik tayininde ve fonksiyonel kazancın belirlenmesinde kullanımı: Normal işiten bireylerde ASSR ile bulunan işitme eşiği ile saf ses odyogram ile bulunan eşik değerler arasında 20 dB fark olabilirken, bu oran ileri ve çok ileri sensörinöral işitme kaybı olan bireylerde çok azalmaktadır. Yani işitme kayıplı hastalarda ASSR değerleri daha duyarlı bulunmuştur. İşitme kaybının şiddeti arttıkça ölçüme bağlı hatalar azalmaktadır. İleri ve çok-ileri işitme kayıplı infantlarda ASSR ve davranış odyometrisi ile saptanan eşik değerler arasında 3-10 dB (standart deviasyon: 6-8 dB) fark olduğu bildirilmiştir.

Retrokoklear patolojilerde kullanımı: Eşiküstü uyarılar verilerek faz uyumlu yanıtlardaki latans gecikmesi tespit edilmesi, retrokoklear patolojilerin tanısında kullanılabilir. Bir çalışmada 20 işitsel nöropatisi olan çocuklarda OAE yanıtları normal ve ABR yanıtları patolojik alınırken, saf ses eşik ortalamalarının üzerindeki uyarılarla ASSR yanıtları elde edilmiştir. Hafif, orta ve ileri derecede kaybı olan bu çocuklarda saf ses eşikleri ile ASSR eşikleri arasında 40 dB farklılık saptanmış, bu da nöral veya retrokoklear tip işitme kaybı lehine yorumlanmıştır (36)

Normal işitmede ASSR ile eşik tayini: ASSR'nin normal işiten bireylerde güvenilirliğinin değerlendirilmesi için tone-burst ABR ve ASSR ile aynı hastalar frekans spesifik değerlendirilmiştir (37). Standart ABR ile ASSR nin 2000-4000 Hz frekans aralığında uyumlu sonuçlar verdiği ancak standart ABR nin alçak frekanslarda eşik tayininde yetersiz kaldığı bildirilmiştir. ABR ve ASSR ile, normal işiten kişilerin davranış odyometri eşikleriyle 20 dB farklılık gösterecek şekilde eşik tayini yapılabileceği bildirilmiştir.



4. KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Kırım kongo kanamalı ateşi (KKKA), ateş ve kanamalarla ciddi bir klinik tablo oluşturan ve %3-30 oranında mortaliteye neden olan virusların neden olduğu önemli viral hemorajik bir hastalıktır. İnsanlar Hyalomma grubu kenelerin ısırığı veya viremik hastaların ve çiftlik hayvanlarının kan ve vücut sıvılarıyla temas durumunda enfekte olurlar.(1)

Hastalık Afrika, Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da yer alan otuzdan fazla ülkede görülmüştür. Ülkemizde ilk olarak Tokat, Amasya ve Sivas illerinde 2002 yılında görülmeye başlanmıştır. Türkiye'nin birçok ilinden KKKA tanısı alan sporadik vakalar bildirilmektedir.(38)

Mikrobiyoloji

KKKA virüsü Bunyaviridae ailesine bağlı Nairovirüs grubunun bir üyesidir. Nairovirüs grubu 34 farklı virüs içermektedir ve yedi farklı serogruba (CCHFV, Dugbe virüs, Hughes virüs, Sakhalin virüs, Dera Ghazi Khan virüs, Qalyub virüs, and Thiafora virüs) ayrılmaktadır. Bunyavirüsler tek sarmallı RNA içeren zarflı virüslerdir. Viral glikoproteinler virüse duyarlı hücreler üzerindeki reseptör bölgelerini tanırlar ve bağlanırlar. Bağlanma sonrası virüs endositoz yoluyla hücre içine alınır. Virüs replikasyonu hücre sitoplazmasında gerçekleşir.(1)

Virüs doğada kene-vertebrali-kene döngüsü içinde dolaşır. Hayvanlara kenelerin ısırması ile bulaşmakta, ancak hastalık oluşturmamaktadır(1). Ancak insanlar hastalığın oluşabileceği yegâne konaktır, hayvanlarda hastalık oluşturmazlar (39). Yabani kemirici hayvanlar, sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları ve keneler hastalığın kaynaklarıdır. İnsanlar ise kenelerin ısırığı veya viremik hastaların ve çiftlik hayvanlarının kan ve vücut sıvılarıyla temas durumunda enfekte olurlar. İnsandan insana bulaş bildirilmiştir. Sağlık personeline bulaş enfekte kanlar, solunum, sindirim yolundan çıkan atıklar ile de olabilir. Kanda 40 santigrad derece'de 10 gün yaşayabilen virüs Hyalomma grubundan kenelerle özellikle de Avrupa'daki ana vektör olan Hyalomma marginatum marginatum yoluyla taşınmaktadır. Türkiye'de kenelerin aktif dönemleri (kan emme dönemleri) Mart-Ekim ayları arası, inaktif dönemleri ise (kış uykusu dönemi) Ekim-Mart ayları

arasındaki dönemdir. Kenelerle mücadelenin asıl olarak inaktif dönemde yapılması ve önlemlerin alınması gereklidir.

Patogenez

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İmmün cevabın bozulması etkene karşı cevabı başlatan hücrelerin fonksiyonlarının bozulması ile olmaktadır (40). Virüsün replikasyonu vasküler sistemin ve lenfoid organların disregulasyonu ile birliktelik gösterir. Patogenezin temelinde endotel hücrelerin virüsle enfeksiyonu yer alır. Virüs endotel hücrelerine girip replike olarak endotelde doğrudan zedelenme yaparken, viral veya virüs-aracılıklı konakçı kaynaklı faktörlerle indirek olarak endotelde fonksiyon kaybına neden olur. Endotel zedelenmesi de trombosit agregasyonu ve degranulasyonunu uyarır ve böylece intrinsik koagülasyon yollarını aktive eder. Ölümcül giden vakalarda hastalığın erken evrelerinden itibaren koagülasyon sisteminde fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da hastaların yarısında reaktif hemofagositoz tespit edilmiştir (15). Bu durumun da sitopeni patogenezinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Klinik özellikler

İnsanlar, KKKK virüsüne bağlı hastalık bulgularının ortaya çıktığı bilinen tek konaktır. Yapılan bir çalışmada virüsle enfekte her beş kişiden birinde hastalığın görüldüğü bildirilmiştir (41). Hastalığın klinik seyri sırasında inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve iyileşme olmak üzere 4 evresi bulunmaktadır.

İnkübasyon evresi: Kene ısırığını izleyen enfeksiyonda inkübasyon süresi genellikle 3-7 gündür (2,3). Hastalık enfekte kan ya da doku ile temas sonrasında gelişirse inkübasyon süresi ortalama 5-6 gün en fazla 13 gün olabilmektedir (2,42,43).

Prehemorajik evre: Ortalama 3 gün(1-7 gün devam edebilir) süren prehemorajik evrede karakteristik olarak ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, miyalji, baş dönmesi izlenmektedir. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Bazı vakalarda ishal, bulantı ve kusma görülebilir. Yüzde, boyunda, göğüste kızarıklık, sklerada konjesyon ve konjunktivada peteşiler sıklıkla eşlik eder (39).

Hemorajik evre: Genelde hastalığın 3-5. günleri arasında başlar, 2-3 gün kadar kısa sürelidir. Ateşin yüksekliği ile kanamanın başlangıcı arasında ilişki yoktur. Hemorajik bulgular muköz membran ve deride görülen peteşiden geniş hematomlara kadar değişik şekillerde ortaya çıkabilir.

Gövde ve ekstremitelerde ekimozlar oluşabilir. Hastalarda vajinal kanama, dişeti kanaması, serebral kanama gibi vücudun farklı bölgelerinden kanamalar bildirilmiştir.14 Bilinen en sık kanama bölgeleri burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena), uterus (menometroraji), idrar (hematüri) ve solunum yollarıdır (hemoptizi). Hepatomegali ve splenomegali de hastaların üçte birinde izlenebilir (39). Genellikle hepatit görülür, ağır olgularda hepatorenal ve pulmoner yetmezlik meydana gelebilir.

Konvalesan evre: İyileşme dönemi hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra başlar. Yapılan çalışmalarda bu dönemde değişken nabız, taşikardi, geçici saç kaybı, polinörit, solunum zorluğu, görme keskinliğinde azalma, işitme kaybı gibi semptomlar bildirilmiştir (39). Hastalığın izleminde relaps veya bifazik seyir bildirilmemiştir (1). Ölüm daha çok hastalığın ikinci haftasında görülebilmekte ve bu oran %8-80'leri bulabilmektedir.

Laboratuvar bulguları

Trombositopeni hastalığın en önemli bulgusudur. Lökopeni, serum aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), laktatdehidrogenaz (LDH), kreatinfosfokinaz (CPK) düzeylerindeki yükselme dikkat çekicidir. Koagülasyon testlerinden protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrinojen düzeyinde düşme, fibrin yıkım ürünlerinde artış görülmektedir. Ülkemizden bildirilen vakalarda da en sık laboratuvar bulgusu olarak trombositopeni (%93.2), lökopeni (%88.9) ve transaminaz yüksekliği (%85.9) izlenmiştir. Laboratuvar testleri sıklıkla 5-9 gün sonra normal kan düzeylerine döner (1).

Tanı

Hastalığın erken tanısı hastanın yaşamını sürdürmesi, nozokomiyal enfeksiyonları ve toplum içindeki bulaşı engellemek açısından çok önemlidir.

Kesin tanı viral antijenlerin tesbit edilmesi, ajana spesifik IgM grubu antikorların gösterilmesi, ajana spesifik IgG grubu antikorların yada serokonversiyonun gösterilmesi, doku örneklerinin nükleik asit hibridizasyon, immünohistolojik ve elektronmikroskopik yöntemle incelenmesi, kan yada doku örneğinden virüs izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri gibi spesifik virolojik tekniklerle mümkündür.

Virüs izolasyonu tanı için altın standarttır. Erken dönemde viremi gösterilebilir. Erken dönemde alınan serum ya da heparinli kan, idrar, boğaz sürüntüsü, boğaz çalkantı suyu, semen, beyin-omurilik sıvısı ve doku örneklerinden virüs izole edilebilir.

Hastalığa özgü IgM ve IgG antikorlar hastalığın başlangıcından yedi gün sonra ELISA veya immüno Floresan Assay (IFA) yöntemi ile saptanabilir (44). Tanı için basit, hızlı, özgül ve duyarlı bir test yöntemi olan ELISA ve doğrulayıcı test olarak da RTPCR önerilmektedir.

Tedavi

Tedavinin temelini destek tedavisi oluşturur. Destek tedavisi sıvı elektrolit izlemi, kan sayım takibi, gerekirse trombosit, taze donmuş plazma ve kan replasmanını içerir. Potansiyel kanama odakları bilinerek peptik ülseri olan hastalarda H2 reseptör blokörleri verilmeli, intramusküler enjeksiyondan kaçınılmalı, aspirin gibi kanama parametrelerini bozacak ilaçlardan uzak durulmalıdır. KKKA'da tedavi seçenekleri sınırlıdır. Şu ana kadar insanlarda kullanımı onaylanmış spesifik bir antiviral tedavi yoktur (45).

Dünya Sağlık Örgütü ribavirini hastalıkta potansiyel tedavi edici ilaç olarak önermektedir. Ribavirin ribonükleik asit virüslerine karşı gösterilmiş in vitro aktivitesi olan, yapılan in vitro çalışmalarda KKKA virüsüne karşı da etkili olduğu gösterilmiş bir guanozin analogudur (46,47). Literatürde KKKA'da ribavirinin etkinliğinin değerlendirildiği birçok gözlemsel çalışma ve vaka raporu (48,49) olsa da etkinliği halen tartışmalıdır (46).

İran'dan Mardani ve arkadaşları (50) tanısı kesinleşmiş hastalarda oral ribavirin etkinliğini %80, şüpheli hastalarda ise %34 olarak bildirilmiştir. Ribavirinin oral ve intravenöz dozları birçok ülkede bulunmaktadır. Ülkemizde de oral ribavirin bulunmaktadır.

Yakın zamanda ülkemizden Bodur ve arkadaşları(51) tanı almış hastalarda oral ribavirin tedavisinin viral yük ve hastalık ilerlemesi üzerine etkisini araştırılmışlardır. Bu erişkin çalışmasında on gün süre ile oral ribavirin alan on hasta ile, sadece destek tedavisi alan kırk hasta çalışmaya alınmıştır. Viral yük, hematolojik ve biyokimyasal parametreler günlük olarak izlenmiştir. İzlem sonunda hastaların viral yük, ALT ve AST düzeylerindeki düşüş, trombosit sayılarındaki yükseliş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi alan grupta ölüm oranı %20 iken, kontrol grubunda %15 olarak bulunmuştur (p=0.5). Sonuç olarak araştırmacılar oral ribavirinin viral yük ve hastalığın ilerlemesi üzerine etkili olmadığını göstermişlerdir. Literatürde ribavirin kullanımı ile hemolitik anemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi yan etkilerin bildirildiği çalışmalar vardır (42,52). Ancak ülkemizden yapılan çalışmalarda ribavirin tedavisi ile yan etki bildirilmemiştir.

Korunma

KKKA'da korunma ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması oldukça önemlidir. Endemik bölgelerde özellikle kenelerin bulunduğu alanlarda kişisel korunma önlemleri alınmalı, deri ve giysiler kene açısından kontrol edilmeli, kene uzaklaştırıcılar kullanılmalıdır. Viremik hayvanların kan ve enfekte dokularına maruz kalan kişiler de cilt temasını önlemek için eldiven ve koruyucu giysiler kullanması gerekmektedir. Sağlık çalışanları da hasta teması sırasında eldiven, maske, yüz koruyucular gibi standart korunma önlemleri ve izolasyon ile etkili korunma sağlanmalıdır (53,54). İğne batma sonrası koruyucu olarak ribavirin kullanan bir sağlık çalışanında hastalığın gelişmediği bildirilmiştir (55). Hastalığın önlenmesinde aşı çalışmaları da gündemde yer almaktadır. İlk kez 1974 yılında endemik bir bölgede sağlık ve askeri çalışanlarına uygulanan aşı ile vaka sayısının ve ölüm oranlarının azaldığı gözlenmiştir (56). Ancak bu konudaki çalışmalar sınırlıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; Nisan- Eylül 2014 tarihleri arasında, Enfeksiyon Hastalıkları AD'da KKKA hastalığı tanısı almış, medikal tedaviyi ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş 30 hasta (Grup KKKA) ve işitme kaybı öyküsü olmayan 30 sağlıklı gönüllü (Grup C) olmak üzere toplam 60 olgu dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın KKKA tanısı tipik klinik ve epidemiyolojik bulgular ve serolojik testler [ELİSA ve/veya reverse transcriptase-polymerase zincir reaksiyonu (RT-PCR)] ile Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde konuldu.

Çalışmaya katılan hastaların tümünün tam bir kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesi yapıldıktan sonra, hastanede yattıkları dönemde saf ses odyometri, otoakustik emisyon, timpanometri ve ASSR ile işitmeleri değerlendirildi. Ayrıca iletim tipi işitme kaybını ekarte etmek için timpanometri testi yapıldı.

Bu araştırma için Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Karar No:2014-05/29 Tarih: 27.05.2014). Çalışmaya katılan hastaların tümü bilgilendirildi ve yazılı olarak onay alındı.

Kulak burun boğaz polikliniğine gelmeyi ve işitme testlerinin yapılmasını kabul etmemek ve çalışmaya katılmak için onay vermemek otolojik hastalık veya operasyon öyküsü olması, mekanik travma, sifiliz, malignite, akut ya da kronik otitis media, konjenital koklear malformasyon, nörolojik hastalıklar (işitme kaybına neden olduğu bilinen), son 1 ay içerisinde herhangi bir ototoksik ilaç alımı, ve karaciğer, böbrek yetmezliği öyküsü gibi işitme kaybına neden olan etyolojik faktörlerin olması ve son 1 ay içerisinde herhangi bir nedenle kemoterapi ya da radyoterapi almış olma çalışma dışı bırakılma kriteri olarak kabul edildi. Ayrıca tedavi sonrası kulak enfeksiyonu bulguları olan hastalar, iletim tipi işitme kaybı olan hastalar, işitme seviyelerinin takiplerine gelmeyen ya da çalışmaya devam etmek istemeyen hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Önceden hazırlanan hasta takip formları ile çalışmaya alınan tüm hastaların detaylı anamnez bilgileri, otoskopik muayene bulguları, saf ses odyogram, otoakustik emisyon, timpanometri, ASSR bulguları kaydedildi.

Hastaların hava ve kemik iletim eşik değerleri, ISO standartlarına göre kalibre edilen klinik odyometri cihazı (INTERACOUSTICS AC 40 Clinical Audiometer) ile ölçüldü. Bütün odyolojik testler diğer kulak maskelenerek yapıldı. 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 ve 12 kHz frekanslarda her bir kulak için saf ses işitme eşikleri ölçüldü. Saf ses işitme eşikleri 0-20 dB'e kadar olanlar normal işitme, 21-40 dB arası olanlar hafif işitme kaybı, 41-60 dB arası olanlar orta derecede işitme kaybı, 61-80 dB arası olanlar şiddetli işitme kaybı, 81-100 dB arası olanlar derin işitme kaybı ve 100 dB'in üzerinde olanlar total işitme kaybı olarak sınıflandırıldı. Ardından tüm hastalara TEOAE cihazı (MAICO ERO-SCAN TEOAE) ile TEOAE testi uygulandı. TEOAE testi ve analizi, çalışmadan önce kalibre edilmiş, ticari bir cihaz (Maico, ERO Scan Analyzer, GmbH Salzufer, 13/14, 10587, Berlin GE) ile yapıldı. Test sırasında kulak kanalını kapamak için tek kullanımlık prop uçları kullanıldı. Test tamamlandığında TEOAE'ye yanıt varsa sonuç ekranda "PASS" olarak görülürken, herhangi bir yanıt alınamayan kulaklarda "REFER" olarak görüldü. "REFER" sonucu alınan kulaklarda tarama testi tekrarlandı. Klik şeklindeki uyarın 0.7-4 kHz frekans aralığında ve 83 dB / SPL (± 3 dB) yoğunluk düzeyinde oluştu. Bu test tüm bireylerde sağ ve sol kulak için ayrı ayrı kaydedildi. Sonuçlar 1,5-4 kHz band aralığında ve TEOAE için 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 ve 4 kHz frekanslarda tek tek kaydedildi. 1,5-4 kHz band aralığında, TEOAE ortalama amplitüdü 6dB altında olması otoakustik emisyonla yanıt olmadığı anlamına gelmekteydi.

ASSR testi Otometrics ICS Chartr EP 200 yazılımı kullanılarak uygulanmıştır. Test uyarınları yumuşak kulak içi prob yoluyla kulağa iletilmiş, kayıt için kullanılan elektrotlar, alına, tepeye ve test kulağında kulak memesine yerleştirilmiştir. Otometrics ICS Chartr EP 200 yazılımında uyanık erişkinler için kullanılan sabit parametreler bu çalışmada da kullanılmıştır. Bu parametreler Tablo I'de verilmiştir. Normal işitenlerde tüm testler aynı günde tamamlanmıştır. Test frekansları 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'dir. ASSR testinin uygulanması bir kulakta yaklaşık 20 dakika sürmektedir. Bu süre içinde bireylerden test koltuğuna rahatça uzanmaları ve test süresince mümkün olduğu kadar hareketsiz durmaları istenmiştir. Teste her frekansta bireylerden elde edilmiş olan saf ses işitme eşiği düzeyinden başlanmıştır. Cevap elde edilmediğinde uyarın 10 dB'lik aralıklarla yükseltilecek

cevap aranmıştır. Cevap elde edildiğinde 5 dB’lik basamaklarla aşağıya inilerek eşik seviyesi saptanmıştır. İki kez cevap alınan en düşük seviye eşik kabul edilmiştir.

Tablo1. Hasta ve kontrol grubunda kullanılan ‘Auditory Steady-State Responses’ (ASSR) parametreleri (ICS Chartr EP 200 yazılımında kullanılan sabit parametreler bu çalışmada kullanılmıştır.)

Taşıyıcı Frekans	500,1000, 2000, 4000 Hz
Amplitüd modülasyonu	%100
Frekans modülasyonu	%20
Yükseltici kazancı	200K
Yüksek geçirgen filtre	10Hz
Alçak geçirgen filtre	105 Hz ASSR
Uyaran türü	AM/FM
Gürültü eşik seviyesi	0 Db
Test set	>18 yaş uyanık
Maskeleme seviyesi	0 dB
Elektrot empedansları	<5 kOhm

Elde edilen verilerin kaydedilmesinde SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden (Kolmogorof-Simirnov) Man Whitney U Testi, Khikare testi ve korelasyon analizi uygulandı. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı ve yanılma düzeyi 0.05'ten daha küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan Grup KKKA da yer alan 30 olgunun yaş ortalaması $45,53 \pm 14,58$ yıl (min-max: 18-82 yıl) idi. Grup KKKA da yer alan olguların %30'u (n=9) kadın, %70'i (n=21) erkek idi. Grup C de yer alan 30 olgunun yaş ortalaması $39,93 \pm 11,57$ yıl (min-max: 23-61) idi. Grup C de yer alan olguların %53,3'ü (n=16) kadın ve %46,7'si (n=14) erkek idi. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı ($p > 0,005$).

Grup KKKA ve Grup C'de ki olguların sağ ve sol kulaklarının otoakustik emisyon ile yapılan işitme ölçümleri karşılaştırıldığında aradaki farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$) (Tablo2).

Tablo 2. Grup KKKA ve Grup C'de ki olguların sağ ve sol kulaklarının otoakustik emisyon ile yapılan işitme ölçümleri

OAE Sonucu		Grup KKKA (n=30)	Grup C (n=30)	Sonuç
Sağ kulak	GEÇTİ	% 86,7 (n=26)	% 100,0 (n=30)	P=0,112; p>0.05
	KALDI	% 13,3 (n=4)	% ,0 (n=0)	
Sol kulak	GEÇTİ	% 86,7 (n=26)	% 100,0 (n=30)	P=0,112; p>0.05
	KALDI	% 13,3 (n=4)	% ,0 (n=0)	
OAE: Otoakustik emisyon				

Grup KKKA ve Grup C'de ki olguların sağ ve sol kulak 500, 1000, 2000, 4000 Hz deki işitme eşikleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ($p > 0,005$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grup KKKA ve Grup C’de ki olguların farklı frekanslarda sağ ve sol kulakta hava yolu işitme eşikleri

Frekanslar	Sağ kulak		Sonuç
	Grup KKKA (n=30) X ± SD	Grup C (n=30) X ± SD	
500 Hz	17,83 ±7,73	18,33±5,46	p = 0,615
1000 Hz	13,16 ±7,36	12,03±3,96	p = 0,871
2000 Hz	15,33±9,55	13,83±4,85	p = 0,950
4000 Hz	24,83 ±18,21	19,33±6,26	p = 0,739
	Sol kulak		Sonuç
	Grup KKKA (n=30) X ± SD	Grup C (n=30) X ± SD	
500 Hz	17,86±7,73	18,16±4,25	P=0,449
1000 Hz	13,00±7,49	11,83±2,78	P=0,882
2000 Hz	15,50±9,94	12,33±3,65	P=0,430
4000 Hz	24,83±18,54	19,50±6,86	P=0,868

Grup KKKA ve Grup C’de ki olguların sağ kulağa ait ASSR 500 Hz işitme eşik ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel açıdan önemsiz ($p>0,05$) bulunurken; 1000, 2000, 4000 Hz frekanslar arasında ki farklılık istatistiksel açıdan

anlamli idi ($p < 0,05$). Grup KKKA ve Grup C’de ki olgularin sol kulağa ait ASSR 500, 1000, 2000, 4000 Hz de işitme eşik ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel açıdan anlamli idi ($p < 0,05$) (Tablo4).

Tablo 4. Grup KKKA ve Grup C’deki olguların farklı frekanslarda sağ ve sol kulakta ASSR eşik ölçümleri

Frekanslar	Sağ kulak		Sonuç
	Grup KKKA (n=30) X ± SD	Grup C (n=30) X ± SD	
500 Hz	40,33 ±11,29	38,50±10,26	p = 0,205
1000 Hz	39,66 ±13,51	28,16±12,76	*p=0,002
2000 Hz	42,33±15,46	27,83 ±16,90	*p=0,001
4000 Hz	44,33±11,94	34,83±12,42	*p=0,004
Frekanslar	Sol kulak		Sonuç
	Grup KKKA (n=30) X ± SD	Grup C (n=30) X ± SD	
500 Hz	43,00±9,52	37,50±12,91	*p=0,026
1000 Hz	43,00±13,42	33,16±13,22	*p=0,003
2000 Hz	39,66±12,99	29,33±13,56	*p=0,003
4000 Hz	45,33±11,05	30,66±13,56	*p=0,001
* P < 0.05			

Grup KKKA de yer alan olguların sağ kulak 500, 1000, 2000, 4000 Hz'de saf ses eşik ortalaması ve ASSR eşik değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde aynı yönlü korelasyon bulunmakla birlikte bu koreasyonlar istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir [(sırası ile; $r=0,127$; $r=0,167$; $r=0,275$; $r=0,431$) ($p>0,05$)]. Grup C de yer alan olguların sağ kulak 500, 1000, 2000, 4000 Hz'de saf ses eşik ortalaması ve ASSR eşik değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise negatif yönlü korelasyon bulunmakla birlikte bu koreasyonlar istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir [(sırası ile; $r=-0,184$; $r=-0,325$; $r=-0,021$; $r=-0,168$) ($p>0,05$)].

Grup KKKA de yer alan olguların sol kulak 500, 1000, 2000, 4000 Hz'de saf ses eşik ortalaması ve ASSR eşik değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde aynı yönlü korelasyon bulunmakla birlikte bu koreasyonlar istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir [(sırası ile; $r=0,019$; $r=0,079$; $r=0,081$; $r=0,374$) ($p>0,05$)]. Grup C de yer alan olguların sağ kulak 500, 1000, 2000, 4000 Hz'de saf ses eşik ortalaması ve ASSR eşik değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise negatif yönlü korelasyon bulunmakla birlikte bu koreasyonlar istatistiksel olarak zayıf ve önemsizdir [(sırası ile; $r=-0,008$; $r=-0,116$; $r=-0,107$; $r=-0,318$) ($p>0,05$)].

TARTIŞMA

Çalışmamızda KKKA hastaların işitme kaybı açısından risk altında olup olmadıklarının belirlenmesi ve işitme kaybı tespit edilir ise bunun koklear ya da retrokoklear kökenli bir kayıp mı olduğunun ayırımının yapılması yanı sıra işitmenin test edilmesinde kullanılan ve yeni bir teknik olan ASSR testi ile elde edilen tahmini işitme eşik seviyelerini saf ses eşik odyogramı ile elde edilen eşik seviyeleriyle karşılaştırarak bu hasta grubunda testin güvenilirliğinin sınanması amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar sağlıklı bireyler ile KKKA hastalarının farklı frekanslarda hava yolu işitme eşikleri ve otoakustik emisyon sonuçları arasında bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte çalışma grupları ASSR testinde tespit edilen işitme eşikleri yönünden karşılaştırıldığında her iki kulakta da 1000-4000 Hz konuşma frekansında kontrol grubuna göre KKKA olan hasta grubunda daha yüksek işitme eşiklerinin olduğunu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan önemli olduğunu göstermektedir. Yine elde ettiğimiz sonuçlara göre KKKA olan olguların her iki kulağında saf ses eşik ortalaması ve ASSR eşik değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde aynı yönlü korelasyon bulunmakla birlikte bu korelasyonların istatistiksel olarak zayıf ve önemsiz olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar erişkin yaş grubunda KKKA ile işitme kaybı arasında bir ilişki olmadığını göstermekle birlikte olgu sayımızın az olması nedeni ile sonuçlarımıza dayanarak kesin bir kanaat bildirmenin doğru olmayacağı kanısındayız. Yine çalışmamızda amaçladığımız bir diğer hedef noktamız olan ASSR eşikleri ile odyometri eşikleri arasında istatistiksel açıdan bir farklılık olmamakla birlikte zayıf aynı yönlü korelasyonun gözlenmesinin bu konuda daha geniş seri çalışmalarının faydalı olabileceğini bize düşündürmüştür.

KKKA, dünyada en yaygın olarak görülen viral kanamalı ateş hastalıklarının başında gelir. Virüs kene aracılığıyla veya infekte insan veya hayvanların kan ve vücut sıvılarına temas sonucunda bulaşır (1). Hastalık, Türkiye’de ilk kez 2002 yılında görülmüştür, 2002 ve 2016 yılları arasında 10 000’i aşkın olgu bildirilmiştir ve ölüm oranı kabaca %5’tir (15,57). Viral kanamalı ateşlerin patogenezi farklılık gösterse de, endotel hasarı ve hemostazın bozulması gibi bulgular ortaktır (58). KKKA’nın patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Ölümcül

seyreden olgularda inflamatuvar mediatörler önemli rol oynamaktadır. İnterlökin-6 (IL-6), IL-12, IL-10 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler KKKA nedeniyle ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir (58,59,60). KKKA'da yaygın damar içi pıhtılaşma erken görülebilen ve belirgin bir özelliştir. Özellikle ölen olgular incelendiğinde erken dönemde dissemine intravasküler koagülasyon geliştiği görülmüştür (2,60). KKKA'da ana hedef endotel hücreleri, mononükleer fagositler ve hepatositlerdir. Endotel hasarı; trombosit agregasyonu ve degranülasyonunun stimülasyonu ile intrinsik koagülasyon kaskadını aktive edip hemostatik yetmezliğe katkıda bulunur (2,60). Endoteldeki hasar intrensek koagülasyon kaskadını aktive eder, trombosit adhezyon ve agregasyonunu artırır. Sonuçta yaygın damar içi pıhtılaşma, perfüzyon bozukluğu ve çoklu organ yetmezlik sendromu ortaya çıkar (61).

Sensörinöral işitme kaybı kokleadan başlayarak işitme merkezine kadar olan geniş bir alanda ki lezyonlardan kaynaklanabilirse de hemen hemen %90'nı koklear kökenlidir. Sensörinöral işitme kaybı etyolojisinde birçok faktör rol almakla birlikte viral enfeksiyonlar sensörinöral işitme kayıplarında etyolojide en sık görülen sebeplerden biridir (62). Viral enfeksiyonun SNİK'na neden olması iki potansiyel mekanizma ile açıklanmaktadır. Birinci mekanizma; kokleanın sıvı aralıklarının veya yumuşak dokularının viral invazyonu (kokleit) veya koklear sinirin viral invazyonudur (nöritis) (4). Sensörinöral işitme kaybına yol açtığı düşünülen virüsler: Herpes Simplex, Varisella Zoster, kabakulak, kızamık, kızamıkçık ve influenza virüsleridir. Kabakulak, kızamıkçık, kızamık, Herpes Zoster ve CMV enfeksiyonları enfeksiyonun aktif fazında kohlea saçlı ve destek hücrelerinde hasara neden olduğu destrükte tektorial membran ve atrofik stria vaskülaris, damar trombozuna ve iç kulak fibrozisine yol açtığı bilinmektedir (63). Sonuç olarak iç kulak hasarında viral enfeksiyonların rolü olduğu bilinmektedir.

Otoimmün iç kulak hastalığı ile ilgili yapılan araştırmalarda meydana gelen koklea hasarının immün yanıtı indükleyerek çeşitli interlökinlerin, proinflamatuvar sitokinlerin ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin salınımını indüklediği bilinmektedir (64,65). Bu immün yanıtların yukarıda bahsettiğimiz gibi KKKA hastalarının etyopatogenezinde ve prognozunda da rol oynadığı

bilinmektedir. Bizde bu noktadan hareket ederek KKKA hastalarında işitme kaybı izlenebileceği hipotezini ortaya koyduk. Çalışmamızı planlarken yaptığımız literatür taramalarımızda bu konun araştırıldığı iki çalışmaya rastladık. Bu çalışmalardan ilki Engin ve arkadaşlarına (16) ait olup erişkin yaş grubunda ki KKKA hastası üzerinde 2008 yılında gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarında elde ettikleri transient otoakustik emisyon sonuçlarını kontrol grubunda ki olgularla karşılaştırdıklarında KKKA hastalığına yol açan virüsün koklea hasarına neden olabileceğine dikkat çekmişlerdir. KKKA ve işitme kaybı arasında ki ilişkiyi inceleyen ikinci çalışma ise Uysal ve arkadaşları (17) tarafından 2011 yılında çocuk yaş grubunda ki KKKA hastaları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada KKKA olan 28 çocuk olgunun işitmeleri transient otoakustik emisyon, timpanometri, akustik refleksler ve saf ses odyometrisi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar KKKA olan çocuk hastalar ile sağlıklı olguların işitmeleri arasında istatistiksel açıdan bir farklılık olmadığını ortaya koymuş ve KKKA neden olan virüsün koklea hasarına neden olmadığına dikkat çekmiştir. Literatürde biz bu konuda yapılmış başka bir çalışmaya ulaşamadık. Elde ettiğimiz sonuçlar ise Uysal ve arkadaşlarının (17) sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak KKKA neden olan virüs koklea hasarına yol açmaz tarzında kesin bir kanaat bildirmenin olgu sayımızın az olması nedeni ile doğru olmayacağı kanısındayız. Ayrıca bu hastalarda hastalığın evresi ve şiddeti gibi değişkenlerinde göz önüne alınmasının elde edilen sonuçların güvenilirliğini etkileyecektir. Hastaların işitme sonuçlarının sadece sağlıklı erişkinlerin işitmeleri ile karşılaştırılmasının yanı sıra hastanın hastaneye yatışı ve tamamen iyileşmesi sonrasında elde edilen sonuçlar ile de karşılaştırılmasının uygun olacağı kanısındayız.

KKKA bilindiği gibi hemorajik ateş yapan hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu tabloya neden olan diğer viral hastalıklar ve işitme kaybı arasında ilişkinin olabileceğini gösteren literatürde çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Örneğin ebola virüsü ile ilgili olarak 2016 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada olguların %24'de kulak çınlaması, kulakta dolgunluk ve işitme kaybı tespit edilmiştir (66). Yine ebola virüs enfeksiyonunun neden olduğu hastalar üzerinde 2015 de yapılmış olan bir başka çalışmada ise işitme kaybının bu hasta grubunda görülebileceğine dikkat çekilmiştir (67).

Akut hemorajik hastalığa neden olan viral enfeksiyon etkenlerinden biride lassa ateşidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda hastaların üçte birinde akut işitme kaybı geliştiği ve bu hastaların üçte ikisinde de işitme kaybı kalıcı olabildiğine dikkat çekilmiştir (68,69,70). Dünya sağlık örgütünün yaptığı bir çalışmaya göre bu virüsle enfekte olan hastaların %25'inde işitme kaybı izlenmektedir (71). İşitme kaybı tüm frekanslarda izlenmekte ve genellikle de bilateral olma eğilimindedir (72). Bu işitme kaybının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte dolaşımdaki virüs antikorları ile bazal membran ya da kokleadaki dış saçlı hücreleri arasında ki immünolojik reaksiyonun bir sonucudur (73) Ibekwe ve arkadaşlarının (72) 2011 yılında lassa ateşi hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmalarında sensörinöral işitme kaybının insidansının bu hasta grubunda %13,5 olduğunu ve işitme kaybının hastalığın prognozunun kötü olacağına bir göstergesi olabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Arbo virüs enfeksiyonları arasında yer alan Dang humması (Dengue hemorrhagic fever) hastalarında epistaksis, nazal konjesyon, kulak ağrısı, tinnitus ve gingiva kanaması gibi çeşitli kulak burun boğaz semptomları izlenebilir. Bu hastalarda işitme kaybı yaygın görülen bir semptom değildir. Ancak Ribeiro ve arkadaşları (74) bu virüsün neden olduğu dang hummalı 60 yaşında bir erkek hastada ani işitme kaybı gözlemlediklerini 2015 yılında yayınladıkları olgu sunumlarında literatürle paylaşmışlardır.

Hemorajik ateşle seyreden hastalıklarla ilgili olarak literatürde yer alan bu çalışmalarda işitme kaybının virüsler ile iç kulak yapıları arasında ki immünolojik bir reaksiyonun sonucu olabileceğine dikkat çekilmiş olmakla birlikte hiçbirinde etyopatogenez net olarak ortaya konulamamıştır. Bizde çalışmamızı planlarken hemorajik ateşe neden olan KKKA virüsünün iç kulağı etkileyerek işitme kaybına neden olabileceği hipotezinden hareketle bu konuyu araştırmayı amaçladık. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi literatürde bu konu üzerinde yapılmış olan her iki çalışmanın sonuçları bir biri ile uyum göstermemektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları Uysal ve arkadaşlarının (17) çalışmasının sonuçları ile uyumlu olmasına karşın KKKA hastalığı işitme kaybına neden olmaz kanaatine varılması uygun değildir.

“Auditory steady state responses” (ASSR) ölçümü son yıllarda yoğunlukla araştırılan bir tekniktir. Yapılan çalışmalar ASSR'nin kliniklerde işitme kaybının

derecesini frekans spesifik olarak saptamakta kullanılacağına dair ipuçları vermekle birlikte, henüz uluslararası standartlar oluşmamıştır ve yöntemin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

ASSR anlık uyaranlar yerine sürekli uyaranlar kullanılarak elde edilen uyarılmış potansiyellerdir. ASSR ölçülürken uyaran periyodik olarak verilir ve beynin bu uyaranları nasıl 'takip ettiği' veya uyaranın nasıl tepki 'oluşturduğu' izlenir. Bu tepkiler, uyaranın modülasyon frekansının fazına bağlı olarak, beyin sapındaki işitsel nöronların senkronize boşalımını göstermektedir ve devamlı olarak tekrarlanan uyaranın değişmeyen etkilerini taşır (75,76). ASSR ile yapılan çalışmalar, normal işiten ve işitme engelli kişilerden elde edilen saf ses odyometre eşikleri ile ASSR eşikleri arasında da yüksek dereceli bir bağıntı olduğunu göstermektedir. Bazı araştırmacılar buradan yola çıkarak, ASSR eşik seviyelerinin özellikle bebekler ve küçük çocuklarda saf ses işitme eşiklerinin tahmininde kullanılabileceğini öne sürmektedirler (77, 78, 79).

ASSR; bebek, çocuk ve erişkin hastalarda, işitme kaybı varlığında eşik tespit etmede ABR den yaklaşık 10 dB daha duyarlı bir şekilde işitme ölçümü yapmaktadır. Normal işiten bireylerde testin hassasiyeti daha az iken, sensörinöral işitme kaybının şiddeti arttıkça testin eşik belirlemedeki hassasiyeti artar. Frekans spesifik olması ve objektifliği ile klik ABR ye üstünlüğü sağlanırken, çok daha kısa sürede ve objektif olarak sonuç vermesi ile de tone-burst ABR'ye üstün bir işitme ölçüm yöntemidir (80).

Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda işitmenin değerlendirilmesinde ASSR ile davranım odyometrisi arasında iyi bir korelasyon izlendiğine dikkat çekilmektedir (81,82). Bununla birlikte her iki yöntem ile bulunan eşikler arasında 4-34 dB'lik farklılık olabileceğinin unutulmaması gerektiğine dikkat çeken çalışmalarda bulunmaktadır (12,76).

ASSR testi klinik olarak SNİK olan hastaların uygulanan amplifikasyondan fonksiyonel olarak ne kadar yararlanabildiğini belirlemek, koklear implant adaylarının belirlenmesinde ve perinatal beyin hasarı ve işitsel nöropati spektrum hastalığı olan infantlar gibi test yapılması zor olan kişilerin değerlendirilmesinde kullanılabilir (83). Literatürde çeşitli araştırmalarda erişkinlerde SNİK'in derecesi

veya konfigürasyonunun ASSR ile davranışsal işitme eşiklerin tahminindeki etkisi de incelemişlerdir (14, 77). Başlangıçta, Rance ve arkadaşları (77) SNİK ne kadar fazla ise (60 dB HL veya daha fazla), ASSR ile elde edilecek sonuçların o kadar doğru olacağını belirtmişlerdir. Herdman ve Stapells (14) ise SNİK olan erişkinlerde işitme kaybının derecesi ve konfigürasyonunun, multifrekans ASSR ile doğru bir şekilde tahmin edilebileceğini vurgulamışlardır. Araştırmacılar davranışsal saf ses işitme eşikleri ile ASSR işitme eşikleri arasında 500 ile 4000 Hz arasındaki tüm taşıyıcı frekans ses uyarıları için anlamlı bağlantı olduğunu savunmuşlardır. Herdman ve Stapells (14) SNİK'in konfigürasyonunun ASSR işitme eşikleri tahmininin doğruluğunda etkisinin olmadığını veya çok az etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Ahn ve arkadaşlarının (81) 2007 yılında 105 işitme kayıplı olgunun özellikle işitme kaybının izlendiği frekansları temel alarak yaptıkları çalışmalarında pure tone odyometri ve ASSR arasında yüksek korelasyon olduğu sonucuna ulaşmışlardır ($r=0,96$). Beck ve arkadaşları (82) işitme kaybı ya da herhangi bir otolojik hastalık öyküsü olmayan 26 erişkin olgunun 1000-4000Hz frekans aralığında saf ses odyometri ve ASSR ile tespit edilen işitme eşiklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında eşik belirlemede tek başına olmamak kaydı ile ASSR'nin güvenilir bir yöntem olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Komazec ve arkadaşlarının (84) çalışmasında ASSR ve saf ses odyometri yöntemleri ile belirlenen işitme eşikleri arasında olgularının %85'inde 10 dB'den daha az bir fark olduğunu ortaya koymuşlardır. Dört frekansı temel alarak yaptıkları bu çalışmalarında orta derecede işitme kaybı olan bireylerde bu farklılığın yaklaşık 4 dB ve normal işitmesi olan bireylerde ise 7.2 dB olduğunu bildirmişlerdir. Elde ettikleri bu sonuçlar doğrultusunda ASSR testinin güvenilir olmasına karşın tek başına kullanılmaması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır.

Bilindiği gibi ASSR testi genel olarak işitme seviyesi hakkında bilgi vermekte, ancak elde edilen değerler saf ses odyogram değerleriyle aynı olmamaktadır. Biz de Türkiye de endemik olarak görülen KKKA hastalarında erken dönemde işitme kaybı gerçekleşiyor mu eğer gerçekleşiyorsa erken dönemde neler yapabiliriz diye düşündük ve hastalıkta bilinç kaybı, baş dönmesi gibi klinik tablolarda olabildiğinden beyin hasarları gibi test yapılması zor kişilerde bile yapılabilen ASSR ile işitme eşiklerini değerlendirmek istedik. Çalışmamızdan elde

ettiğimiz sonuçlara göre KKKA olan olguların her iki kulağında saf ses eşik ortalaması ve ASSR eşik değerleri arasında aynı yönlü korelasyon bulunmakla birlikte bu korelasyonların istatistiksel olarak zayıf ve önemsiz olduğu gözlenmiştir. Ancak elde ettiğimiz sonuçları frekans bazında karşılaştırdığımızda; örneğin 500 Hz'de saf ses eşik ortalaması sağ kulakta $17,83 \pm 7,73$ dBHL iken, ASSR eşik ortalaması $40,33 \pm 11,29$ dBHL olarak tespit edilmiş olup fark yaklaşık 23 dBHL'dir. Bu farklılık 1000-4000 Hz'de de izlenmektedir. Aynı şekilde hastaların sol kulaklarında benzer şekilde bu eşik farkı dikkat çekmektedir. Ancak ASSR testi ile elde edilen bu eşikler ile saf ses odyometri testi eşiklerimiz arasında ki farklılık Dimitrijevic ve Picton'nun (12,76) çalışmalarında bahsedilen farklılıkla uyumlu olduğu da unutulmamalıdır.

Sonuç olarak KKKA hastalarının saf ses odyometri testi sonucu normal işitme değeri vermekle beraber, ASSR testinde tespit edilen eşikler bazı frekanslarda hafif bazılarında ise orta derecede bir işitme kaybı ile uyumludur. Bu farklılığın kullanılan parametrelerden, test süresinden ya da test ortamından kaynaklanabileceği kanısındayız. Uyanık erişkinlerde test süresi uzadıkça, gerilim ve rahatsızlığın artması nedeniyle elde edilen cevaplarda kesinliğin azaldığı, uyanıklık derecesinin gürültü seviyesini etkilediği, uyaran türü ve cevap belirleme yönteminin eşik seviyesini etkilediği bilinmektedir (85). Test ortamı hastaların ve kontrol grubunun uyanıklık durumunu etkilemiş olabileceği gibi hasta grubu uzun süre hastanede yatmış olmaları nedeniyle stres oranları kontrol grubuna göre daha fazla olup durumdan daha fazla etkilenmiş bir şekilde reaksiyon vermiş olabilirler.

Bu sonuçlara dayanarak KKKA hastalarının ASSR ve saf ses odyometri eşikleri arasında ilişki vardır ya da yoktur demek doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Ayrıca olgu sayımızın az olması nedeni ile çalışmamızda elde edilen bulgulara dayanılarak, çalışmada kullanılan parametrelerle uygulanan ASSR testinin KKKA hastalarında saf ses odyogram eşik seviyelerini tahmin etmede kullanılamayacağını söylenmesinin de uygun bir yaklaşım olmayacağı kanısındayız. Ancak ASSR testinin bu hasta grubunda işitmenin normal olup olmadığını belirlemede odyolojik test takımının bir parçası olarak kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı kanısındayız.

ASSR testi ile ilgili olarak yaptığımız literatür araştırmalarımızda ulaşabildiğimiz çalışmaların büyük çoğunluğu saf ses odyometri ya da ABR ile tespit edilen eşikler ile ASSR eşiklerinin karşılaştırılması, işitme kayıplılarda eşik tespiti veya işitme kaybı olan ve olmayan olguların test sonuçlarının karşılaştırılması konularında yoğunluk kazanmaktaydı. ASSR'nin işitmeyi etkilediği bilinen viral enfeksiyon hastalıkların da değerlendirme parametresi olarak kullanıldığı bir çalışmaya biz ulaşamadık. KKKA hastalarının işitme eşiklerinin belirlenmesinde literatürde yer alan iki çalışmada ASSR testi kullanılmamış olup bu konunun incelendiği ilk çalışma olması çalışmamızın en güçlü yanıdır.



SONUÇ

ASSR yeni geliştirilen ve kullanımı henüz yaygın olmayan bir test yöntemidir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre bu test yöntemi ile Türkiye 'de endemik bir seyir gösteren KKKK hastalarının işitme eşiklerinin saf ses işitme eşik ortalamalarından yaklaşık 20-25 dB farkla işitme eşiği hakkında bilgi verebileceğini gösterdik. Elde ettiğimiz bu sonuçlara dayanarak KKKK hastalarının ASSR ve saf ses odyometri eşikleri arasında ilişki vardır ya da yoktur demenin olgu sayımızın az olması nedeni ile doğru bir yaklaşım olmayacağı kanısındayız.

Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar KKKK ve sağlıklı bireylerin saf ses eşik ortalamaları ve otoakustik emisyon test sonuçları açısından değerlendirildiğinde bu hasta grubunda kokleanın etkilenmiyor olduğunu göstermektedir. Bu konuda literatürde kısıtlı çalışma bulunmaktadır ve her bir çalışmanın hastaları değerlendirme yöntemi, olgu sayılarının azlığı ve yaş gruplarının farklılığı göz önüne alındığında bu konu üzerinde de kesin bir yargı bildirmenin doğru olmadığı kanısındayız.

Ancak hemorajik ateşle seyreden farklı viral kökenli hastalıklarda koklear etkilenimin söz konusu olduğu ve buna bağlı sensörinöral işitme kaybı gelişiminin sık izlendiği ve KKKK hastalığına neden alan virüsünde bu grupta yer aldığı noktasının unutulmaması gerektiğine dikkat çekmek isteriz. Bu nedenle gelecekte endemiler ile seyreden bu hastalıkta koklear etkilenim yoktur ya da vardır diyebilmek için daha çok sayıda olgunun kullanıldığı, literatürde yer alan bu konuda ki her yaş grubunu ve değerlendirme yöntemini içeren ve hastalığın şiddeti ile evresinin de göz önünde bulundurulduğu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-214.
2. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo Hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 4): 794-800.
3. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 120-132.
4. Koç C: Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İkinci baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 2013, s.193-201
5. Katz J. *Handbook of Clinical Audiology*. Baltimore USA Lippicott Williams&Wilkins . 2002, 5.th ed, 440-451.
6. Canalis RF, Lampert PR (Ed): *The Ear Comprehensive Otolaryngology*. LWW Publishers, Philadelphia 2000, pp 157-295.)
7. Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ (eds) *Otoacoustic emissions*. 2nd ed., New York : Thieme Medical Publishers Inc., 2002 ; 1-47
8. Job A., Nottet JB. DPOAE' s in young-normal hearing subjects with histories of otitis media: evidence of sub-clinical impairments. *Hearing res*. 2002; 167: 28-33
9. Hall JW., Bear JE., Chase PA., Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110: 22-8
10. Plinkert PK., Bootz F., Vossieck T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251:95-9.
11. Cone-Wesson B, Dowell RC, Tomlin D, Rance G, Ming WJ. The auditory steady-state response: comparisons with auditory brainstem response. *J Am Acad Audiol* 2002;13(4):173-87; quiz 225- 6.

12. Dimitrijevic A, John MS, Van Roon P, Purcell DW, Adamonis J, Ostroff J, et al. Estimating the audiogram using multiple auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol* 2002; 13(4):205-24 PubMed PMID: 12025896.
13. Lins OG, Picton TW, Boucher BL, Durieux-Smith A, Champagne SC, Moran LM, et al. Frequency-specific audiometry using steady-state responses. *Ear Hear* 1996;17(2):81-96.
14. Herdman AT, Stapells DR. Auditory steady-state response thresholds of adults with sensorineural hearing impairments. *Int J Audiol* 2003;42(5):237-48
15. Karti SS, Odabasi Z, Korten V. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-1384.
16. Engin A, Yildirim A, Kunt T, Bakir M, Dokmetas I, Ozdemir L. Clinical investigation of the transient evoked otoacoustic emission test in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2008 Mar;12(2):162-5. Epub 2007 Aug 21. PubMed PMID: 17714968.
17. Uysal İÖ, Kaya A, Güven AS, Altuntaş EE, Müderris S. Evaluation of cochlear involvement by transient evoked otoacoustic emission test in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Jun;75(6):858-60. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.03.027. Epub 2011 Apr 27. PubMed PMID: 21524804.
18. Bilgin E. İşitme fizyolojisi Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* Güneş Kitapevi. Ankara: 63-71. 2004
19. Belgin E., Böke B., Dalgıç G. Farklı Yaş Gruplarında Yüksek Frekans Odyometri Bulguları. *KBB* 1994 2: 40-44.
20. Korkmaz H. Hiperlipoproteinemili Hastalarda işitme Fonksiyonunun Yüksek Frekans Odyometresi ile incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi, 1992, Ankara.
21. Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ (eds) *otoacoustic emissions.* 2nd ed., New York : Thieme Medical Publishers Inc., 2002 ; 1-47

22. Hall JW., Bear JE., Chase PA., Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaringol Head Neck Surg* 1994;110: 22-8
23. Kayıkçı E. Tinnituslu Hastalarda Otoakustik Emisyon Cevaplarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi, 2000, Ankara.
24. Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from within the Human Auditory System. *Acoustical Society of America*. 1978, 64 (55): 1386-1391.
25. Glatke TJ., Kujawa SG. (1991). Otoacoustic Emissions. Department of Speech and Hearing Sciences University of Arizona, Tucson,29-37.
26. Dağlı Ş. Distortion Product Otoakustik Emisyonlar (Uyarı/Cevap Eğrileri). *K.B.B ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 4: 2-140-142.
27. Cohen LT, Rickards FW, Clark GM. A comparison of steady state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans. *J Acoust Soc Am* 1991; 90: 2647-2679.
28. Stapells DR, Galambos R, Costello JA, Makeig S. Inconsistency of auditory middle latency and steady-state responses in infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71: 289-295.
29. Aoyagi M, Kiren T, Furuse H, Fuse T, Suzuki Y, Yokota M, Koike Y. Effects of aging on amplitude-modulation following response. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1994; 511: 15-22.
30. Rickards FW, Tan LE, Cohen LT, Wilson OJ, Drew JH, Clark GM. Auditory steady-state evoked potentials in newborns *Br J Audiol* 1994; 28: 327-337.
31. Lins OG, Picton TW, Boucher BL, Durieux-Smith A, Champagne SC, Moran LM, Perez-Abalo MC, Martin V, Savio G. Frequency specific audiometry using steady-state responses. *Ear Hear* 1996; 17: 81-96.
32. Lasky RE. A developmental study on the effect of stimulus rate on the auditory brainstem evoked response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59: 411-419.
33. Yoshinago-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998; 102: 1161-1171.

34. Luts H, Desloovere C, Kumar A, Vandermeersch E, Wouters J. Objective assesment of frequency-specific hearing threshold in babies. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2004; 68: 915-926.
35. Vander Werff KR, Brown CJ, Gienapp BA, Schmidt Clay KM. Comparison of auditory steady-state response and auditory brainstem response thresholds in children. *J Am Acad Audiol* 2002; 13: 227-235.
36. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepperd RK, Dowel RC, King AM, Rickards FW, Clark GM. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 1999; 20: 238-252.
37. Kosmider D. Auditory brainstem response and the steady-state evoked potential as predictors of the behavioral audiogram. Unpublished master's thesis. The University of Melbourne, Department of Otolaryngology, Audiology and Speech Sciences 1997.
38. Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 380-386.
39. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417.
40. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 2004; 10: S110-S121.
41. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 260-264.
42. World Health Organization. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Fact Sheet No. 208. www.who.int/inf-fs/en/fact208.html.
43. Capua I. Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: a public health risk for countries of the European Union? *Avian Pathol* 1998; 27: 117-120.
44. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S801-S806.
45. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64: 145-160.

46. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 581-585.
47. Bray M. Highly pathogenic RNA viral infections: challenges for antiviral research. *Antiviral Res* 2008; 78: 1-8.
48. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006; 52: 207-215.
49. Jabbari A, Besharat S, Abbasi A, Moradi A, Kalavi K. Crimean-Congo hemorrhagic fever: case series from a medical center in Golestan province, Northeast of Iran (2004). *Indian J Med Sci* 2006; 60: 327-329.
50. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of CrimeanCongo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1613-1618.
51. Bodur H, Erbay A, Akinci E, et al. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e44-e47.
52. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1139-1142.
53. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, et al. CrimeanCongo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 471-473.
54. Kara A. Kırım Kongo hemorajik ateşi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 175-184.
55. Smego RA Jr, Sarwari AR, Siddiqui AR. Crimean-Congo hemorrhagic fever: prevention and control limitations in a resource-poor country. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1731-1735.
56. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, Papadimitriou E, Pelemis M, Antoniadis A. Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 852-854.

57. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vaha- boglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.* 2005; 54(4): 385-9.).
58. Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, *ANKEM Derg* 2009; 23 (Ek 2): 234-240.).
59. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 (6): 551-4.
60. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006; 193: 941-4.
61. Ergönül Ö. Viral Kanamalı Ateşler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri* 2008; 1: 1251-1265.).
62. McKenna MJ. Measles, mumps and sensorineural hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1997;830:291–8.
63. C.A. Buchman, J.D. Levine T.J. Balkany, Infections of the ear, in: K.J. Lee (Ed.), *Essential Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2003, pp. 462-511.
64. Quaranta N, Ramunni A, De Luca C, Brescia P, Dambra P, De Tullio G, Vacca A, Quaranta A. Endothelial progenitor cells in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2011 Apr;131(4):347-50. doi: 10.3109/00016489.2010.536990. Epub 2010 Dec 20. PubMed PMID: 21171834.
65. Farhadi M, Noorbakhsh S, Tabatabaei A, Daneshi A, Darestani SG, Jomeh E. Evaluation of the endothelial cell antibodies in serum and perilymphatic fluid of cochlear implanted children with sensorineural hearing loss. *Basic Clin Neurosci.* 2013 Summer;4(3):244-9. PubMed PMID: 25337353; PubMed Central PMCID: PMC4202569.

66. Mattia JG, Vandy MJ, Chang JC, Platt DE, Dierberg K, Bausch DG, Brooks T, Conteh S, Crozier I, Fowler RA, Kamara AP, Kang C, Mahadevan S, Mansaray Y, Marcell L, McKay G, O'Dempsey T, Parris V, Pinto R, Rangel A, Salam AP, Shantha J, Wolfman V, Yeh S, Chan AK, Mishra S. Early clinical sequelae of Ebola virus disease in Sierra Leone: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Mar;16(3):331-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00489-2. Epub 2015 Dec 23. PubMed PMID: 26725449.).
67. Qureshi AI, Chughtai M, Loua TO, Pe Kolie J, Camara HF, Ishfaq MF, N'Dour CT, Beavogui K. Study of Ebola Virus Disease Survivors in Guinea. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 1;61(7):1035-42. doi: 10.1093/cid/civ453. Epub 2015 Jun 9. PubMed PMID: 26060289.).
68. Cummins D, McCormick JB, Bennett D, Samba JA, Farrar B, Machin SJ, Fisher-Hoch SP. 1990. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. *JAMA* 264:2093–2096.
69. Rybak LP. 1990. Deafness associated with Lassa fever. *JAMA* 264:2119–2119.
70. Yun NE, Ronca S, Tamura A, Koma T, Seregin AV, Dineley KT, Miller M, Cook R, Shimizu N, Walker AG, Smith JN, Fair JN, Wauquier N, Bockarie B, Khan SH, Makishima T, Paessler S. Animal Model of Sensorineural Hearing Loss Associated with Lassa Virus Infection. *J Virol.* 2015 Dec 30;90(6):2920-7. doi:10.1128/JVI.02948-15. PubMed PMID: 26719273; PubMed Central PMCID: PMC4810655.).
71. WHO. Lassa fever Fact sheet N°179; 2005.).
72. Ibekwe TS, Okokhere PO, Asogun D, Blackie FF, Nwegbu MM, Wahab KW, Omilabu SA, Akpede GO. Early-onset sensorineural hearing loss in Lassa fever. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Feb;268(2):197-201. doi: 10.1007/s00405-010-1370-4. Epub 2010 Sep 1. PubMed PMID: 20809263.)
73. Okokhere PO, Ibekwe TS, Akpede GO. Sensorineural hearing loss in lassa fever: two case reports. *J Med Case Reports.* 2009;3:36.).
74. Ribeiro BN, Guimarães AC, Yazawa F, Takara TF, de Carvalho GM, Zappellini CE. Sensorineural hearing loss in hemorrhagic dengue? *Int J Surg*

- Case Rep. 2015;8C:38-41. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.10.057. Epub 2014 Dec 11. PubMed PMID:25625489; PubMed Central PMCID: PMC4353986.)
75. Perez-Abalo MC, Savio G, Torres A, Martin V, Rodriguez E, Galan L. Steady state responses to multiple amplitude modulated tones: an optimized method to test frequency specific thresholds in hearing impaired children and normal hearing subjects. *Ear Hear* 2001; 22: 200-211.
 76. Picton TW, John SM, Dimitrijevic A, Purcell D. Human auditory steady state responses. *Int J Audiol* 2003; 42: 177-219 PubMed PMID: 12790346.
 77. Rance G, Rickards FW, Cohen LT, DeVidi S, Clarke GM. The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials. *Ear Hear* 1995;16(5):499-507.
 78. Cone-Wesson B, Dowell RC, Tomlin D, Rance G, Ming WJ. The auditory steady state responses: comparisons with the auditory brainstem response. *J Am Acad Audiol* 2002; 13: 260-269.
 79. Stueve MP, O'Rourke CA. Estimation of hearing loss in children: comparison of auditory steady state responses, auditory brainstem response and behavioral test methods. *Am J Audiol* 2003; 12: 125-136.
 80. Fırat Y, Senneroğlu G, Belgin E. İşitsel devamlı-durumda uyarım yanıtları ve klinik kullanımı. *KBB Forum*. 2007; 6: 2
 81. Ahn JH, Lee HS, Kim YJ, Yoon TH, Chung JW. Comparing pure-tone audiometry and auditory steady state response for the measurement of hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Jun;136(6):966-71. PubMed PMID: 17547989.
 82. Beck RM, Ramos BF, Grasel SS, Ramos HF, Moraes MF, Almeida ER, Bento RF. Comparative study between pure tone audiometry and auditory steady-state responses in normal hearing subjects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014 Jan-Feb;80(1):35-40. doi: 10.5935/1808-8694.20140009. English, Portuguese. PubMed PMID: 24626890
 83. Santiago-Rodriguez E, Harmony T, Bernardino M, Porras-Kattz E, Fernandez-Bouzas A, Fernandez T, et al. Auditory steady-state responses in infants with perinatal brain injury. *Pediatr Neurol* 2005;32(4):101-12.

84. Komazec Z, Lemajić-Komazec S, Jović R, Nadj C, Jovancević L, Savović S. Comparison between auditory steady-state responses and pure-tone audiometry. *Vojnosanit Pregl.* 2010 Sep;67(9):761-5. PubMed PMID: 20949876.
85. Luts H, Wouters J. Hearing assessment by multiple auditory steady-state responses. *Int J Audiology* 2004; 43: 471-478



ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Tuba DOĞAN KARATAŞ

Doğum yeri : AKÇADAĞ

Doğum tarihi : 15.09.1987

Medeni hali : Evli

Telefon : 0 505 493 71 72

E-posta : tuba44dogan@gmail.com

Eğitim:

İlköğretim : 30 Ağustos İlkokulu

Ortaöğretim : Malatya Anadolu İmam Hatip Lisesi

Lise : Elazığ Kaya Karakaya Fen Lisesi

Üniversite :Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı dil : İngilizce

EKLER

Ek-1:

Tarih :

Ad Soyad :

Yaş :

Cinsiyet :

Dosya No :

Telefon :

Otoskopi :

Özgeçmiş :

	KKKA	KONTROL
Saf Ses Odyometri		
Tympanometri		
ASSR		
Otoakustik Emisyon		