T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

COVİD-19 VİRÜSÜNÜN SANTRAL İŞİTME SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ KISA VE UZUN VADELİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ODY. AZİZE ARZU KOÇYİĞİT

DANIŞMAN
DOÇ. DR. HAYDAR MURAT YENER

İKİNCİ DANIŞMAN
DR.ÖĞR.ÜYESİ SELMA YILAR

ODYOLOJİ DİL VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI
ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2022

TEZ ONAYI

Bu çalışma 25.05.2022 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Odyoloji Anabilim Dalı, Odyoloji, Dil ve Konuşma Bozuklukları Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Doç. Dr. HAYDAR MURAT YENER
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
TIP FAKÜLTESİ

Dr.Öğr.Üyesi EYÜP KARA
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Prof. Dr. AHMET ATAŞ
Koç Üniversitesi
TIP FAKÜLTESİ

İTHAF

Her şeye rağmen vazgeçmeyenlere...

TEŞEKKÜR

Desteklerini esirgemeyen ve kendisinden çok şey öğrendiğim katan sayın danışmanım Doç.Dr. Haydar Murat YENER'e,

Tez dönemimin her adımında bana çok yardımcı olan ve hep destekleyen ikinci danışmanım Dr. Öğr.Üyesi Selma YILAR'a,

Yüksek lisans öğrenimim boyunca engin deneyimleriyle beni aydınlatan, destekleyen sayın Prof. Dr. Ahmet ATAŞ'a,

Lisans dönemimden beri sadece akademik değil her anlamda yanımda olan değerli hocam Dr. Öğr.Üyesi Handan TURAN DİZDAR'a,

Sevincimi, hüznümü paylaştığım çalışma arkadaşlarım Büşranur TAŞÇI, Saniye Selin DÖĞER, Duygu ARICI DOĞAN, Gülsüme SATIR, Elif ÇELEBİ ve Gizem KAYA'ya,

Tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen başta Selma ÜNAL ve Beyzanur KILIÇ olmak üzere tüm öğrencilerime,

Biriciğim, değerli eşim Ahmet KOÇYİĞİT'e,

Merhameti ve anlayışıyla kalbimde taht kuran babama, fedakarlıklarıyla beni bu günlere getiren anneme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... **İİ**
BEYAN ..... HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF ..... **İİİ**
TEŞEKKÜR ..... **İV**
İÇİNDEKİLER ..... **V**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **Vİİ**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **Vİİİ**
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... **İX**
ÖZET ..... **Xİ**
ABSTRACT ..... **Xİİ**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. İşitme 3
2.1.1. Periferik İşitme Sistemi 3
2.1.2. Santral İşitme Sistemi 5
2.2. Santral İşitsel İşlemleme (Sİİ) 9
2.3. Santral İşitsel İşlemleme Bozukluğu (SİİB) 11
2.4. Covid-19 (SARS-CoV-2) 16
2.4.1. Patogenez 17
2.4.2. Covid-19 ve Santral Sinir Sistemi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM **19**
3.1. Bireyler 19
3.2. Yöntem 21
3.2.1. Standardize Mini Mental Test 21
3.2.2. Demografik Bilgi Formu 21
3.2.3. Saf Ses Odyometri 21
3.2.4. İmmitansmetrik Değerlendirme 21
3.2.5. Diagnostik Otoakustik Emisyon 22
3.2.6. İşitsel Beyinsapı Cevapları (Auditory Brainstem Response/ABR) 22
3.2.7. P300/P3 23

3.2.8. Frekans Patern Test (FPT) 24
3.2.9. Süre Patern Testi (SPT) 25
3.3. İstatistiksel Analiz 26
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 35
6. KAYNAKLAR 43
FORMLAR 59
ETİK KURUL KARARI 63
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 64
ÖZGEÇMİŞ ..... HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri...……. 28

Tablo 4-2. Grup 1 ve Grup 2'de Covid-19 Geçirme Süresi, Tedavi Yeri ve İlaç Kullanma Durumları……...29

Tablo 4-3. Grupların Frekans Patern Test ve Süre Patern Test Skorlarının Karşılaştırılması……..30

Tablo 4-4. 31.1 ve 65.0 Rate'de ABR V. Dalga Latanslarının Karşılaştırılması……30

Tablo 4-5. 31.1 ve 65.0 Rate'de ABR V. Dalga Amplitüdlerinin Karşılaştırılması…...30

Tablo 4-6. 31.1 Rate V. Dalga Amplitüd, 33.1 Rate V. Dalga Latans ve 65.0 Rate V. Dalga Latanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılması……...31

Tablo 4-7. P300 Latanslarının Karşılaştırılması…….32

Tablo 4-8. P300 Amplitüdlerinin Karşılaştırılması……32

Tablo 4-9. Grup 1'in FPT ve SPT Testlerinin ABR Sonuçlarıyla Korelasyonu…….33

Tablo 4-10. Grup 2'nin FPT ve SPT Testlerinin ABR Sonuçlarıyla Korelasyonu…….34

Tablo 4-11. Grup 1'in FPT ve SPT Testlerinin P300 Sonuçlarıyla Korelasyonu……...35

Tablo 4-12. Grup 2'nin FPT ve SPT Testlerinin P300 Sonuçlarıyla Korelasyonu…….35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Dış Kulak, Orta Kulak ve İç Kulak Anatomisi…….. 4

Şekil 2-2. P300'ün Uyaranlar ve Dikkate Göre Oluşumu……..18

Şekil 3-1. ABR ve P300 Elektrot Yerleşimi……...25

Şekil 3-2. 80 dB nHL'de 31.1 ve 65.0 Ratede ABR Kayıt Örneği…….26

Şekil 3-3. P300 Kayıt Örneği……..27

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 / Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
Covid-19	Koronavirüs Hastalığı-19
RNA	Ribonükleik Asit
SSS	Santral Sinir Sistemi
ACE-2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 / Angiotensin-converting Enzyme 2
ABR	Auditory Brainstem Response
Hz	Hertz
KN	Koklear Nükleus
SOK	Superior Olivary Kompleks
LL	Lateral Lemniskus
İK	İnferior Kollikulus
MGC	Medial Genikulat Cisim
DKN	Dorsal Koklear Nükleus
VKN	Ventral Koklear Nükleus
LSO	Lateral Superior Olive
MSO	Medial Superior Olive
AVKN	Anteroventral Koklear Nükleus
ILD	Interaural Loudness Difference
Sİİ	Santral İşitsel İşlemleme
SİİB	Santral İşitsel İşlemleme Bozukluğu
ASHA	American Speech-Hearing Association
AAA	The American Academy of Audiology

cABR	Complex Auditory Brainstem Response
CVs	Dichotic Consonant-Vowels
SSW	The Staggered Spondaic Word Test
SSI-ICM	The Synthetic Sentence Identification Test with Ipsilateral Competing Message
FPT	Frekans Patern Test
SPT	Süre Patern Test
dB	Desibel
SL	Sensation Level/Hissediş Seviyesi
MLD	Maskeleme Seviyesi Farkı/Masking Level Difference
LiSN-S	Listening in Spatialized Noise Test
AMLR	İşitsel Orta Latans Yanıtları/Auditory Middle Latency Response
ALR	Auditory Late Response
MMN	Mismatch Negativity
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome/Orta Doğu Solunum Sendromu
DPOAE	Distortion Product Otoacoustic Emission
PCR	Polymerase Chain Reaction
nHL	Normal İşitme Seviyesi/Normal Hearing Level
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
CMV	Cytomegalovirus
HIV	Human Immunodeficiency
TEOAE	Transient Evoked Otoacoustic Emissions

ÖZET

Köroğlu, A.A. (2022). Covid-19 Virüsünün Santral İşitme Sistemi Üzerindeki Kısa ve Uzun Vadeli Etkilerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Odyoloji Dil ve Konuşma Bozuklukları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Covid-19 virüsü, başta solunum ve dolaşım sistemi olmak üzere santral sinir sistemini de etkileyen bir virüstür. Virüs, Anjiotensin ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girmektedir. Temporal lobta ve beyinsapında yüksek miktarda ACE-2 bulunmaktadır.

Çalışmamızda Covid-19'un santral sinir sistemine kısa ve uzun süreli etkilerini değerlendirmek için; 18-35 yaş arasında son 6 ayda Covid-19 geçiren 21 birey (Grup 1), son 6-12 ay içinde Covid-19 geçiren 21 birey (Grup 2) ve daha önce hiç Covid-19 geçirmemiş 21 birey (Grup 3) çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara ABR, P300, Frekans Patern Test ve Süre Patern Test uygulanmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre gruplar arası Frekans Patern Test ve Süre Patern Test ve P300 sonuçlarında anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p>0,005$). 31.1 rate V. dalga amplitüdü Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek; 31.1 ve 65.0 rate V. dalga latansları Grup 2'de Grup 1'e göre ve Grup 3'te Grup 1'e göre anlamlı olarak daha uzun elde edilmiştir ($p<0,05$). FPT, SPT sonuçları ile, ABR ve P300 amplitüd ve latans değerleri arasında anlamlı korelasyon elde edilmemiştir ($p>0,005$).

Çalışmamızda Covid-19'un santral işitme sistemi üzerine kısa ve uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için yapılan FPT, SPT, ABR ve P300 testlerinde kontrol grubu, kısa ve uzun süreli Covid-19 geçiren gruplar arası anlamlı fark çıkmaması Covid-19'un santral işitme sistemi üzerine kısa ve uzun vadede bir etki yapmadığını göstermektedir. ABR 33.1 rate V. dalga latanslarında meydana gelen kısalma, erken dönemde beyinsapında oluşan hasarı kompanse etmek için daha çok nöral aktivitenin meydana geldiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, santral işitsel işlemleme, ABR, P300, işitme yolakları

ABSTRACT

Köroğlu, A.A. (2022). Evaluation of the Short and Long Term Effects of the Covid-19 Virus on the Central Hearing System. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Audiology Language and Speech Disorders. Master Thesis. İstanbul.

Covid-19 is a virus that affects the central nervous system, especially the respiratory and circulatory system. The virus enters the cell by binding to the Angiotensin ACE-2 receptor. High levels of ACE-2 are found in the temporal lobe and brainstem.

In our study, to evaluate the short and long-term effects of Covid-19 on the central nervous system; 21 individuals between the ages of 18-35 who have had Covid-19 in the last 6 months (Group 1), 21 individuals (Group 2) who have had Covid-19 in the last 6-12 months, and 21 individuals (Group 3) who have never had Covid-19 before. has been included. ABR, P300, Frequency Pattern Test and Duration Pattern Test were applied to the participants.

According to the results obtained, there was no significant difference between the groups in Frequency Pattern Test and Time Pattern Test and P300 results ($p>0.005$). 31.1 rate V. wave amplitude was significantly higher in Group 1 than in Group 2; The 31.1 and 65.0 rate V. wave latencies were obtained significantly longer in Group 2 than in Group 1 and in Group 3 compared to Group 1 ($p<0.05$). There was no significant correlation between FPT, SPT results and ABR and P300 amplitude and latency values ($p>0.005$).

In our study, in the FPT, SPT, ABR and P300 tests performed to evaluate the short and long-term effects of Covid-19 on the central hearing system, there was no significant difference between the control group and the groups that had short and long-term Covid-19 patients. It shows that it has no effect on the short and long term. The shortening of the ABR 33.1 rate V. wave latencies suggests that more neural activity occurs to compensate for the early brainstem damage.

Key Words: Covid-19, central auditory processing, ABR, P300, auditory pathways

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) neden olduğu bulaşıcı viral bir hastalık olan Koronavirus hastalığı 2019 (Covid-19), milyonlarca ölüme neden olarak tüm dünyayı ciddi ölçüde etkilemiştir. 1918 grip salgını döneminden bu yana en önemli küresel sağlık krizi olarak nitelendirilmektedir (Cascella ve ark., 2021). Koronavirus, insanlar ve hayvanlarda farklı şiddetlerde solunum, enterik, karaciğer ve nörolojik sistemleri içeren çeşitli hastalıklara neden olan, tek sarmallı bir RNA (ribonükleik asit) virüsüdür (Chan ve ark., 2013; Zumla ve ark., 2016). Enfeksiyon, semptomatik kişilerde öksürük ve hapşırma sırasında oluşan damlacıklar yoluyla bulaşır, ayrıca asemptomatik kişilerden ve semptomların başlangıcından önce de bulaş meydana gelebilir (Rothe ve ark., 2020). Hastalar, semptomlar devam ederken ve iyileşme sırasında da bulaştırıcı olabilir. Enfekte damlacıklar 1-2 metre yayılabilir ve yüzeylerde birikebilir. Virüs, uygun koşullarda günlerce yüzeylerde yaşayabilir ancak sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit gibi dezenfektanlar ile bir dakikadan daha kısa sürede yok edilebilir (Kampfh ve ark., 2020).

Covid-19 yalnızca solunum, dolaşım sistemine değil, aynı zamanda hemorajik ve iskemik inme, ensefalit, menenjit, ensefalopati, akut dissemine ensefalomiyelit, endoteliyalit ve venöz sinüs trombozu gibi hastalıklara neden olarak santral sinir sistemini (SSS) de etkilemektedir (Co ve ark., 2020; Filatov ve ark., 2020; Moriguchi ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020). 214 Covid-19 hastasıyla yapılan bir araştırma, Covid-19'un neden olduğu nörolojik hasar insidansını %36,4 olarak göstermiştir (Mao ve ark., 2020). Çok faktörlü ve karmaşık patojenik mekanizmalar nedeniyle Covid-19, santral sinir sistemi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Jha ve ark., 2021).

Covid-19 virüsü, bir reseptör olan Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE-2)'ye bağlanarak hücre içine girmektedir (Wrapp ve ark., 2020). Beyinde ve medulla oblongatada yüksek miktarda ACE-2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 / Angiotensin-converting Enzyme 2) reseptörü olduğu bildirilmiştir (Ogier ve ark., 2020). Benzer şekilde temporal lobta da ACE-2 reseptörü bulunmaktadır. Sonuç olarak, Covid-19 virüsünün beyin sapı, santral işitsel yolak ve işitsel korteks düzeyini kolaylıkla etkileyebileceği düşünülmektedir (Román ve ark., 2020). Özellikle sistolik pH düşükse,

ACE-2'de artış olmakta ve bu artış viral yükte de artışa sebep olmakta, bu durum da işitme merkezinde aşırı sitokin artışı nedeniyle hasar oluşturabilmektedir (Cure ve Cure, 2020).

Nörotropik bir virüs olan Covid-19'un, hastalarda erken ve geç dönemde santral işitsel sisteme nasıl bir etki yaptığı araştırılması gerektiği literatürde bildirilmiştir (Özer ve ark, 2020). Literatür incelendiğinde Covid-19 geçiren bireylerde santral işitme sisteminin etkilendiğini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu tez ile, Covid-19 virüsünün kısa ve uzun vadede santral işitsel sisteme olan etkilerinin; ABR (Auditory Brainstem Response), P300, frekans patern ve süre patern testleri ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla, son 6 ayda Covid-19 geçiren, son 6-12 ayda Covid-19 geçiren ve Covid-19 geçmişi olmayan bireylerin ABR, P300, Frekans Patern Test (FPT) ve Süre Patern Test (SPT) verileri karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İşitme

Dış ortamdan gelen akustik uyaranların kulak tarafından elektrokimyasal enerjiye çevrildikten sonra beyinsapı ve beyinde işlemlenip anlamlı hale gelme sürecine işitme denir. 20-20.000 Hz arasındaki sesleri işitebilen insan kulağı, en çok 1.000-2.000 Hz civarındaki seslere hassastır. Konuşma sesleri ise 200-8000 Hz arasındaki frekanslar arasındadır (Meechan, 1999).

Dışarıdan gelen ses kulak kepçesi tarafından toplanıp dış kulak yolu vasıtasıyla timpanik membrana (kulak zarına) iletilir, böylece timpanik membran titreşir. Titreşen timpanik membran, orta kulakta bulunan kemikçiklere mekanik enerjiyi aktarır. Oluşan mekanik enerji iç kulakta elektrokimyasal enerjiye çevrilerek işitme sinirine, ardından beyin sapı ve beyindeki işitsel kortekse iletilir (Martin ve Clark, 2014).

İşitme sistemi temel olarak iki bölüme ayrılmaktadır: periferik (çevresel) işitme sistemi ve santral (merkezi) işitme sistemi. Periferik işitme sistemi bir sensör gibi sesin alınması ve iletilmesinden, santral işitme sistemi ise gelen seslerin fark edilmesi, anlamlandırılması ve işlemlenmesinden sorumludur.

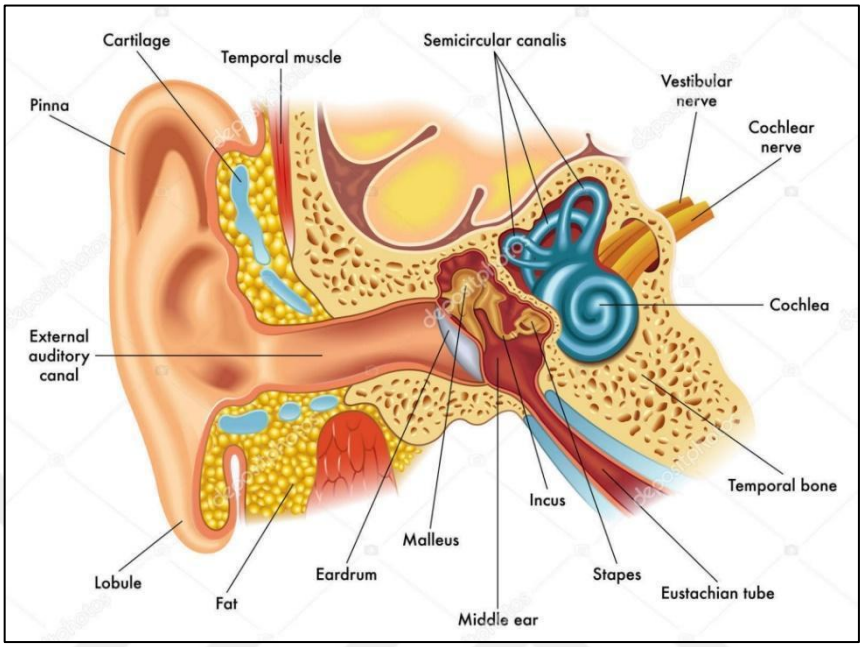
2.1.1. Periferik İşitme Sistemi

Periferik işitme sistemi, temel olarak dış, orta, iç kulak ve işitme sinirinden (VIII. kranial sinir / nervus vestibülokoklearis) oluşur (Şekil 2-1).

Dış kulak, pinna (kulak kepçesi) ve dış kulak kanalı adı verilen iki temel yapıdan oluşur. Dış kulak kanalının en sonunda timpanik membran yer almaktadır ve bu membran orta kulağı dış kulaktan ayırmaktadır. Kulak kepçesi başın yanından 25° ile 35° (ortalama değer 30°) oksipital kafa derisine doğru çıkıntı yapar ve bir ses toplayıcı olarak işlev görür. Kulak kanalı aracılığı ile ses dalgaları timpanik membrana yönelir. Ayrıca kulak kanalı timpanik membranı dış ortamdan (örneğin toz, yabancı cisim, küçük hayvanlar, sıcaklık değişimleri) korur.

Orta kulak, timpanik kavite (timpanyum) adı verilen havayla dolu bir boşluktur. Timpanyumun duvarları temporal kemiğin parçalarındandır ve mukoza zarı ile kaplanmıştır. Orta kulağın lateral duvarı, timpanik membranı; medial duvar ise orta kulağı anatomik ve fizyolojik olarak iç kulağa bağlayan oval ve yuvarlak pencereler adı

verilen iki pencereyi içerir. Orta kulak boşluğu ile boğazın üst kısmı arasında dış basınç ile orta kulak basıncını dengeleyen ve orta kulağı havalandıran Östaki Tüpü bulunmaktadır.



Şekil 2-1. Dış Kulak, Orta Kulak ve İç Kulak Anatomisi

(https://tr.depositphotos.com, Image ID: 141469224)

Orta kulak boşluğunda malleus, inkus ve stapes adı verilen vücudumuzun en küçük üç kemikçiği bulunur. Bu kemikçikler timpanik membranı oval pencereye bağlayan kemikçik zincir adı verilen bir zincir oluşturur. Kemikçik zincir, orta kulak ligamentleri ve orta kulak kasları (musculus tensör timpani, musculus stapedius) ile boşluk içinde asılı vaziyettedir.

İç kulak, kulağın son ve en kompleks bölümüdür. Orta kulağın medial duvarının arkasında bulunan kemik labirent adı verilen küçük bir kemik boşluğu kapsamaktadır. İç kulak üç ana anatomik elemandan oluşur: semisirküler kanallar, vestibül ve koklea. İç kulağın kemik labirenti yaklaşık 2 cm^3'lük bir hacme sahiptir ve membranöz labirent ile kaplanmıştır (Buckingham ve Valvassordi, 2001). Membranöz labirente labirent arterden uzanan küçük kan damarları ile kan ulaşmaktadır.

Kemik labirent ile membranöz labirent arasındaki boşlukta perilenf adı verilen bir sıvı mevcuttur. Kandaki ve beyni çevreleyen beyin omurilik sıvısındaki kimyasal bileşimine benzer şekilde, perilenfte sodyum oranı yüksek, potasyum oranı düşüktür.

Membranöz labirentin içindeki boşluk, endolenf adı verilen bir sıvı ile doludur. Endolenf içeriğinde sodyum düşük, potasyum yüksektir ve kimyasal olarak hücre içi sıvılara benzer bir sıvıdır. Perilenf ve endolenfin kimyasal bileşimindeki farklılıklar sayesinde iç kulakta bulunan duyu organları fizyolojik aktivitelerini sürdürebilmektedir.

İşitme siniri, işitme ve dengenin periferik organları ile santral sistemi arasında bağlantı sağlamaktadır. İki bölümden oluşur: işitsel sinir (koklear sinir) ve vestibüler sinir. Ses duyusu üreten duyusal sinyaller, işitsel sinir yoluyla iç kulaktan beyinsapına gider. İşitme sinirine ait ascending (çıkan) nöronlar, Corti organında bulunan tüylü hücrelerin inervasyonunu sağlar, habenula perforata yoluyla Corti organından çıkar ve daha sonra modiolusta spiral ganglionu oluşturur. Afferent nöronlar olarak da adlandırılan çıkan nöronlar, tüylü hücrelerden beyne doğru bilgi taşır. Descending nöronlar (efferent nöronlar) ise beyinden tüylü hücrelere ve periferik sinir sisteminde bulunan diğer hücrelere bilgi taşır (Maroonroge ve ark., 2000).

2.1.2. Santral İşitme Sistemi

İşitme siniri, periferik işitme sistemindeki son anatomik yapıdır. Santral işitsel yollar sırasıyla şunlardır: koklear nükleus (KN), superior olivary kompleks (SOK), lateral lemniskus (LL), inferior kollikulus (İK), medial genikulat cisim (MGC) ve işitsel kortekstir.

Koklear Nükleus (KN): İşitme sinirinin lifleri periferden "Santral İşitme Sisteminde" ilk olarak koklear nükleuslara projekte olur. Koklear nucleus (KN), işitme siniri ile işlevsel olarak birçok benzerliğe sahiptir. Başlangıçta işitme sinirinde gerçekleştirilen işitsel bilginin nöral kodlamasını korurken, aynı zamanda bu seviyede bu sinyalin işlemlenmesini geliştirir ve arttırır. Ayrıca, KN, işitsel sistem içinde daha yüksek seviyelerde akustik sinyalin sinirsel temsillerinin hangi aşamalarda işlemleneceğini belirler. Beyinsapındaki diğer işitsel yapılara kesin ve karmaşık girdisi, kişinin bulunduğu akustik ortamda mevcut olan sesleri doğru bir şekilde duyması ve işlemlemesi için kritik öneme sahiptir (Musiek ve Baran, 2018).

Kokleadan gelen sinyaller, inferior serebellar pedinkülün bitişiğindeki ponto-medüller bileşkenin dorsal ve lateral yüzeylerinde yer alan koklear nükleusta ilk olarak yer alır (Young ve Oertel, 2004). Dorsal koklear nükleus (DKN) ve ventral koklear nükleus (VKN) olarak alt bölümlere ayrılmıştır (Birnholz ve Benacerraf, 1983; Sando, 1965). VKN, yatay düzlemde ses lokalizasyonu ve ses uyaranlarından gelen spektral ve

zamansal bilgileri kodlamada görevlidir (Young ve Oertel, 2004). VKN'deki hücreler superior olivary kompleks (SOK), lateral lemniskus (LL), inferior kollikulus (İK) ve talamusa dağılır (Schofield ve ark., 2014). DKN, vertikal düzlemde ses lokalizasyonu ve spektral özelliklerin belirlenip, ses kaynağının tanımlanması ile ilgilidir (Koehler ve Shore, 2013; May, 2000; Wolf ve diğerleri, 1996). DKN'nin nöronları doğrudan inferior kollikulusa yansır. Bu nedenle KN, işitsel yolun bileşenleri içinde önemli bir konuma sahiptir (Sando, 1965; Webster 1980; Saini ve ark., 2019).

Superior Olivary Kompleks (SOK): Santral işitsel sistemin temel işlevlerinden biri, akustik ortamdan gelen sinyalleri yeni bilgiler elde etmek için dönüştürmektir. Superior olivary kompleks (SOK), monaural bilgiyi binaural zaman ve şiddet bilgisine dönüştüren işitsel sistemdeki ilk yerdir, yani, her iki kulaktan gelen işitsel bilgilerin ilk entegre edildiği çekirdek grubudur (Carr, 1993). Santral işitsel sistemin bu seviyesindeki sesin binaural temsili, binaural füzyon, kulaklar arası zaman farklılıklarının algılanması, ses lokalizasyonu ve lateralizasyonunu sağlar. SOK, lateral superior olive (LSO), medial superior olive (MSO) ve trapezoid body'nin medial nükleusunu içerir (Musiek ve Baran, 2018).

Medial Superior Olive (MSO): Disk benzeri bir yapıya sahip olan MSO, her iki taraftaki AVKN (anteroventral koklear nükleus)'lerden doğrudan girdi alır. Hücrelerde ipsilateral ve kontralateral uyarıcılar çakıştığında, hücreler en iyi şekilde yanıt verir. İpsilateral ve kontralateral AVKN'lerden nöral yolların uzunlukları farklılık gösterdiği için uyaran iletim süresinde de farklılıklar meydana gelmektedir. İletim süresindeki ve MSO hücrelerinin distal ve proksimal dendritlerinden gelen etkilerin hızındaki farklılıklar nedeniyle işitsel uyaran önce kontralateral kulağa geldiğinde hücreler optimal yanıt oluşmaktadır (Grothe ve ark., 2010; Golding and Oertel, 2012). Bu, MSO'daki hücrelerin, zamanlamadaki kesin farklılıkları tespit etme yeteneğine dayanan bir seçicilik olan, başın kontralateral tarafındaki ses kaynaklarına tercihli olarak yanıt verdiği anlamına gelir (Pickles, 2015).

Çoğunlukla tonotopik olarak alçak frekansların temsil edildiği MSO, bilateral olarak uyarılır ve dışarıdan gelen sesin azimut durumunu kodlayarak kulaklar arası zaman farklılıklarını saptamada rol oynar (Schofield, 2005).

Lateral Superior Olive (LSO): İnsanlar dahil memelilerde, lateral superior olive çekirdeği (LSO), iki kulaktan gelen akustik bilgilerin alındığı ve ses lokalizasyonu için

ilgili bilgilerin kodlandığı anatomik bölgelerden biridir (Tollin, 2003). LSO'nun ana nöronu, (AVCN) spherical bushy hücrelerinden uyarıcı girdiler alır; bu hücreler, spike paternleri ipsilateral kulağa gelen seslerin zamanlama ve şiddet bilgisini kodlar (Stotler, 1953; Kil ve ark., 1995). LSO nöronu ayrıca trapezoid body'nin ipsilateral medial çekirdeğindeki nöronlardan inhibitör sinaptik girdiler alır, bunlar kontralateral AVKN'deki spherical bushy hücreler tarafından uyarılır (Smith ve ark., 1991; Glendenning ve ark., 1985; Harrison ve Warr, 1962). Bu uyarıcı-inhibitör etkileşimi nedeniyle, LSO nöronları tipik olarak kulaklararası gürlük farkı (Interaural Loudness Difference/ILD) duyarlılık gösterir (Boudreau ve Tsuchitani, 1968; Tsai ve ark., 2010). Yani, bir LSO nöronunun spike hızı, ses kaynağı uzayda ipsilateral kulağa doğru yerleştirildiğinde yüksek, kaynak kontralateral kulağa doğru yerleştirildiğinde düşük olur (Tollin, 2002). Bu şiddet kodlamasına ek olarak, LSO nöronları ses uyaranlarının zamanlamasına da duyarlıdır. (Finlayson ve Caspary, 1991; Joris ve Yin, 1995).

Lateral Lemniskus (LL): Lateral lemniscus tracktı, işitsel sistem için önemli bir beyinsapı yoludur. LL'da iki çekirdek grubu bulunmaktadır; ventral nükleus ve dorsal nükleus. LL tracktı, LSO'nun hemen lateralinde, ipsilateral SOK'tan uzanan liflerle birleşen ve KN'den kaynak alan liflerden oluşur. Bu büyük lif yolu, inferior kollikulusta sonlanmadan önce ponsun lateralinde rostral ve dorsal olarak seyreder. LL, hem afferent hem de efferent lifler içerir ve yetişkin insan beyninde yaklaşık 3 cm uzunluğundadır. Pons'a giden yolun yaklaşık dörtte üçü, LL'un çekirdeklerini birbirine bağlayan Probst Komissürü olarak adlandırılan bir komissürdür. LL'nin ponstaki lateral konumu, VIII. kranial sinir/ nervus vestibulokoklearis, VII. kranial sinir/ nervus facialis ve V. kranial sinir/nervus trigeminalis'den kaynaklanan dış lezyonlara karşı savunmasız hale getirir (Musiek & Baran, 1986; Parent, 1996).

Lateral Lemniskusun Ventral Nükleusu, VKN'dan bilateral girdiler ve trapezoid body'nin medial nükleusundan ipsilateral girdi alır (Oertel ve Wickesberg, 2002). Diğer beyin sapı işitsel çekirdeklerinin çoğunun aksine, lateral lemniskusun ventral nükleusunda net bir tonotopik düzen yoktur (Glendenning ve Hutson, 1998). Bu çekirdeğin çoğu hücresi kontralateral stimülasyon ile uyarılır; birçoğu aynı zamanda ipsilateral stimülasyondan da etkilenir (Batra ve Fitzpatrick, 2002). Bazı hücreler, kulaklar arası zaman farklılıklarına duyarlıdır ancak bu hücreler transient tepkileri nedeniyle MSO hücrelerinden farklıdır (Schofield, 2005).

Lateral lemniskusun dorsal nükleusu, VKN ve SOK'tan bilateral girdi alır. Olivary girdileri, kontralateral LSO'dan ve ipsilateral MSO'dan kaynaklanmaktadır (Pollak ve ark., 2003). Az sayıda hücre binaural olarak uyarılır. Bu nükleus, tonotopik olarak organize edilmiş gibi görünmektedir ancak bu organizasyon diğer nükleuslara göre farklılık gösterebilir. Bu farklılık tonal seslere verilen tepkilerin ya sürekli ya da akustik uyaranın başlangıcındaki geçici bir artışla sınırlı olmasından kaynaklanmaktadır. (Helfert ve Aschoff, 1997). Superior olive çekirdeğine ek olarak, lokalizasyon bilgisinin doğruluğunu artırır (Pecka ve ark., 2010). Girdilerini ipsilateral MSO'dan, her iki tarafın LSO'larından ve kontralateral koklear nükleustan alır. Aynı zamanda her iki tarafın inferior kollikuluslarına ve ayrıca kontralateral dorsal nükleusa büyük ölçüde inhibitör projeksiyon sağlar. Bu çapraz inhibitör girdiler, uzayda farklı yönlerde lokalize olan ses kaynaklarına verilen tepkiler arasındaki nöral kontrastı arttırır (Pickles, 2015).

İnferior Kollikulus (İK): İnferior kollikulus (İK), subkolliküler işitme merkezlerinden çıkan bilgiler için zorunlu bir aktarma merkezi olarak kabul edilir. Birkaç akson işitsel talamusa giderken İK'u atlar (Henkel, 1983; Malmierca ve ark., 2002) ancak lateral lemniskal liflerin çoğu İK'da sonlanmaktadır (Saldaña ve Merchán, 2005). İK, beyin sapının dorsal ve ventral işitsel akışlarının yani ses paterni tanımlama ve ses lokalizasyonu akışlarının primer birleştiği bölgedir. İK, merkezi çekirdekten, eksternal çekirdekten (lateral çekirdek olarak da bilinir) ve İK'un dorsal korteksinden oluşur. Bir taraftaki İK, diğer taraftaki İK'a bağlanır ve bu bağlantılar, iki kulaktaki ses şiddetindeki farklılıklara dayanan yönsel işitme için önem arz etmektedir.

Medial Genikulat Cisim (MGC): İK ve onun brachiumundan sonra ascending işitsel yoldaki bir sonraki ana işitsel yapı, medial genikulat cisimdir. Ascending işitsel sistemin bu seviyesindeki nöronların çoğu işitsel uyaranlara yanıt verse de, çok modlu nöronlar ek olarak diğer (işitsel olmayan) uyaranlara yanıt vererek, merkezi sinir sistemi içindeki işitsel olmayan yapılara çıktılar gönderir veya bunlardan girdiler alır.

Morest (1964) MGC'yi ventral, medial ve dorsal bölümler olmak üzere üç ana bölüme ayırmıştır. Bu anatomik sınıflandırma, başlangıçta bu yapının üç alt bölümünde bulunan hücreler arasında gözlemlenen morfolojik farklılıklara dayanıyordu. Ancak daha sonra, üç alt bölümle ilişkili nöral bağlantıların spesifik tip ve düzenlemelerindeki farklılıkları yansıtacak şekilde değiştirilmiştir (Morest, 1965). MGC'nin ventral

bölümünün orta kesiminde pars ovoidea adı verilen bir alan bulunur ve işitsel uyaranlara en duyarlı olan MGC alanıdır.

MGC'den çıkan sinirsel çıktılar, genel olarak, kaudat ve putamene bağlanan internal kapsülden geçer. MGC'nin ventral kısmı, internal kapsül boyunca yol alır ve daha sonra primer işitsel alana (Heschl's gyrus) lateral yönde ilerler. Bu lif yolu, tüm işitsel lifleri içerir (Waddington, 1984).

İşitsel Korteks: İşitsel korteks, sitoarşitektoniye (hücrenin düzensel ve yapısal şekli), fiber bağlantılara ve fizyolojik özelliklere dayalı olarak, primer işitsel korteks, akustik ve diğer duyusal girdileri alan ilişkili işitsel bölgelere bölünür. İnsanlarda primer işitsel korteks (Brodmann'ın 41 ve 42 alanları) temporal lobun üst kısmında yer alır ve belirli işitsel ve özgün olmayan ilişki alanları ile çevrilidir (Brodmann'ın alanları 22 ve 52). Sitoarşitektonisi histolojik olarak diğer primer kortikal duyusal alanlara benzer. İlişkili alanlar primer korteksi dil, konuşma ve görme alanlarıyla ilgili frontal ve temporoparietal bölgelere bağlar (Luxon, 1981; Santi, & Mancini 1998).

2.2.Santral İşitsel İşlemleme (Sİİ)

Santral işitsel işlemleme (Sİİ), merkezi işitsel sinir sistemindeki işitsel bilgilerin algısal olarak işlemlenmesi ve bu işlemlemenin altında yatan ve elektrofizyolojik işitsel potansiyellere yol açan nörobiyolojik aktivitedir (American Speech Hearing Association/ASHA, 2005). Sİİ, işitsel çevreden gelen bilgileri koruyan, iyileştiren, analiz eden, değiştiren, organize eden ve yorumlayan mekanizmalardan oluşur. Bu mekanizmalar aşağıdaki becerilerin temelini oluşturur:

- İşitsel ayırt etme: Bir sesi diğerinden ayırt etme yeteneğidir.
- İşitsel patern tanıma: Deneyimler ile ses-obje ilişkisi kurulur. Ses paternlerindeki benzerlikleri ve farklılıkları tanımlama yeteneğidir.
- Temporal işlemleme: Zaman içinde akustik uyaranları işlemleme yeteneğidir.
    - Temporal özellikler
        - Temporal entegrasyon: Akustik enerjiyi kısa seslere entegre etme ve zaman içinde bilgi toplama yeteneğidir. Her iki kulaktan gelen seslerin, sıraya konması, birleştirilmesi ve işlemlenmesidir.
        - Temporal çözünürlük: Hızlı değişen sinyallerin algılanmasıdır.

- Temporal sıralama: Zaman içinde gelen sesleri frekansları ve süreleri bakımından çözümleyip sırası ile işlemlemleme yeteneğidir (Rawool, 2006).
- Temporal maskeleme: Bir sesin kendisinden önceki veya sonraki sesi maskeleme yeteneğidir.

➢ Binaural işlemleme

- Ses lokalizasyon ve laterizasyonu: Sesin uzayda nerede meydana geldiğini bilme ve sesin kaynağını belirleme yeteneğidir.
- Başka bir uyaran varlığında işitsel performans: Başka bir sinyal mevcutken konuşmayı veya diğer sesleri algılama yeteneğidir (örn. gürültü veya başka bir konuşma sinyali gibi).
- Bozulmuş akustik sinyallerde işitsel performans: Ses spektrumunun bölümleri, çıkarılan yüksek veya düşük frekanslar veya sesin zaman içinde sıkıştırılması gibi bazı bilgilerin eksik olduğu bir sinyali algılama yeteneğidir.

Bu mekanizmalar ve süreçlerin sadece verbal uyaranlar için değil aynı zamanda non-verbal uyaranlar içinde geçerli olduğu ve dil-konuşma dahil olmak üzere birçok işlev alanını etkilediği varsayılmaktadır. Bu mekanizmaların nörofizyolojik ve davranışsal bağlantıları vardır. Birçok nörokognitif mekanizma, akustik uyaranı tanıma ve ayırt etme görevlerinde devreye girer. Bazı mekanizmalar özellikle akustik sinyallere özelken, diğerleri (örneğin, dikkat süreçleri, uzun vadeli dil temsilleri) değildir. Bu özel olmayan mekanizmalar ve süreçlerle ilgili olarak, "santral işitsel süreçler" terimi özellikle bunların akustik sinyal işlemleme becerisine atıfta bulunur.

İşitme, üniter bir duyusal-algısal beceri değildir. Santral işitsel sinir sistemi çok sayıda bileşene ve paralel ancak etkileşimli organizasyon seviyelerine sahip karmaşık bir sistemdir. Anatomik olarak korteks ve korpus kollozumun beyin sapı, subkorteks, primer ve asosiasyon alanlarındaki çekirdek ve yolları içerir. Santral işitsel işlemlemeyi oluşturan şeylerin çoğu prekonsiyöz (bilinç öncesi)'dür. Yani, dinleyicinin bilinçli farkındalığından önce gerçekleşir. Dinleyicinin deneyimlediği işitsel bir algı olayıdır (Warren, 1984).

Santral işitsel sinir sistemi (SİİS), konuşulan dilin ve diğer birçok karmaşık sinyalin işlemlenmesi dahil olmak üzere işitsel işlevler için kritik olmasına rağmen, birkaç başka faktör de söz konusudur. En basit işitsel görevler bile dikkat, öğrenme, motivasyon, hafıza ve karar süreçleri gibi modaliteye özgü olmayan daha yüksek düzeydeki faktörlerden etkilenir. Daha yüksek düzeyde bağlamsal bilgi, akustik sinyalin algısal analizini etkiler ve çeşitli bilgi kaynakları, konuşulan dil ve müzik gibi diğer karmaşık akustik sinyallerin işitsel işlemlenmesini etkiler ve destekler (Bregman, 1990). Konuşulan dili anlamak, santral işitsel sinir sistemine akustik girdinin ilk duyusal tespiti ve algısal analizine bağlıdır.

SİİS, akustik uyaranın zaman yapısındaki farklılıklara (örneğin, kulaklar arası zaman farklılıkları, temporal sıralama ve boşluk algılama) duyarlıdır. Temporal bilgi, örneğin lokalizasyon, lateralizasyon, temporal sıralamada kullanılır. SİİS, konuşmayı ve müziği karakterize eden hızla değişen spektrumları algılar ve analiz eder. Bu algıların üretilmesinde yer alan nöronlar kısmen örtüşebilmektedir (Task Force on Central Auditory Processing Consensus Development, 1996).

2.3.Santral İşitsel İşlemleme Bozukluğu (SİİB)

"İşitsel işlemleme bozukluğu", "dil işlemleme bozukluğu" ve "işitsel bilgi işlemleme bozukluğu" olarak da bilinen “santral işitsel işlemleme bozukluğu (SİİB)” işitsel uyaranların nöral işlemlenmesinden kaynaklanan; üst düzey dil, bilişsel veya ilgili faktörlerden kaynaklanmayan bir bozukluktur (ASHA, 2005). SİİB, otizm veya alıcı dil bozuklukları ile karıştırılabilmektedir. Bu bozukluklar arasında yapılması gereken bir ayrım vardır. SİİB'li çocuklar ve yetişkinler, iletişim kurmak ve öğrenmek için işitsel bilgileri kullanmakta güçlük çeken heterojen bir grup insandır (Jerger ve Musiek, 2000). Farklı ve zor dinleme koşullarında, dinleme ortamı daha elverişsiz hale geldikçe işitsel girdiyi işlemlemede sorunlar meydana gelmektedir. Birey, genellikle konuşmayı “dinleme” ve anlamada zorlanmakta ve bunun sonucunda da dili kullanmada, anlamada ve öğrenmede zorluk yaşamaktadır. SİİB, üst düzey dil öğrenme ve iletişimde zorluklara yol açabilir ancak bu bozuklukların sonucunda meydana gelmez.

Kronik otitis media, kalıtsal faktörler, işitsel nöropati ve çevresel etkiler gibi belirli predispozan faktörlerin SİİB’ye sebep olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Erken yaşlarda geçirilen kronik efüzyonlu otitis media öyküsü, daha yüksek öğrenme

güçlüğü, dil ve dikkat bozuklukları insidansı ile ilişkilidir (Haggard & Hughes, 1991). Diğer predispozan faktörler ve nedenlere bakıldığında, SİİB, Alzheimer hastalığı, öğrenme güçlükleri, multipl skleroz, travmatik beyin hasarı, Lyme Hastalığı ve psikiyatrik bozukluklar gibi diğer bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Chermak ve Musiek, 1997).

2.4.1. Diagnostik Test Bataryası

Kapsamlı SİİB değerlendirmesi için iyi bir test bataryası yaklaşımı gereklidir ve odyologlar, SİİB tanı test bataryasını seçme, yönetme ve yorumlama konusunda yetkindirler.

SİİB tanısında kullanılabilecek bir çok test bulunmaktadır ancak her hastaya aynı test bataryasını uygulamak uygun olmayacaktır. SİİB için tanı testleri, test odaklı olmamalıdır. Bunun yerine testler, hastanın şikayetlerine, vaka geçmişi ve tarama sürecinde elde edilen diğer bilgilere göre vaka bazında seçilmelidir. Hastanın gelişim yaşı, bilişsel kapasitesi, linguistik deneyimi, dikkati, hafızası, motivasyonu ve yorgunluğu gibi çeşitli faktörlere özel önem verilmesi gerekir, çünkü bu faktörler seçilen test türlerini, bireyin belirli testlerdeki performansı ve test sonuçlarının yorumlanmasını etkileyebilir (AAA, 2010).

Santral işitsel işlemleme fonksiyonunun değerlendirilmesi için hem davranışsal hem de elektrofizyolojik test ölçümleri önemlidir. Elektrofizyolojik testler, hasta işbirliğine veya davranışsal tepkiye bağlı olmadıklarından, SİİB boyunca sesin anormal nörofizyolojik temsilinin varlığını nesnel olarak göstermede önemli bir rol oynar. SİİB'un değerlendirilmesi, teşhisi ve takibi sırasında cABR'nin (Complex Auditory Brainstem Response) kullanılmasının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (Banai, Nicol, Zecker ve Kraus, 2005; Billiet ve Bellis, 2011).

Elektrofizyolojik testler Sİİ'yi değerlendirirken önemli bilgiler sağlamaktadır ancak bazı SİİB vakalarında elektrofizyolojik bulguların normal olabileceği ve bu tür testler için gerekli ekipmanın SİİB tanı testinin yapıldığı okullarda veya diğer klinik ortamlarda bulunmadığı durumlar olabilmektedir. Ayrıca, elektrofizyolojik araçlar SİİB'da "nöral senkronizasyon indeks"i sağlamaktadır fakat bireyin nöral bilgiyi ne kadar iyi işlemleyebildiğini ve kullanabildiğini açıklayamamaktadır. Elektrofizyolojik anormallik, Sİİ disfonksiyonunun varlığını doğrulayabilir ancak işitsel bozukluğun doğasına çok az ışık tutmaktadır. Bu nedenle, elektrofizyolojik veriler ve davranışsal

test verilerinin birlikte kullanılarak bireyin işlevsel bozukluklarına ilişkin multidisipliner bilgileri içeren bir tanısal test bataryasının oluşturulması en faydalı sonucu verecektir.

2.4.1.1 Davranışsal Testler

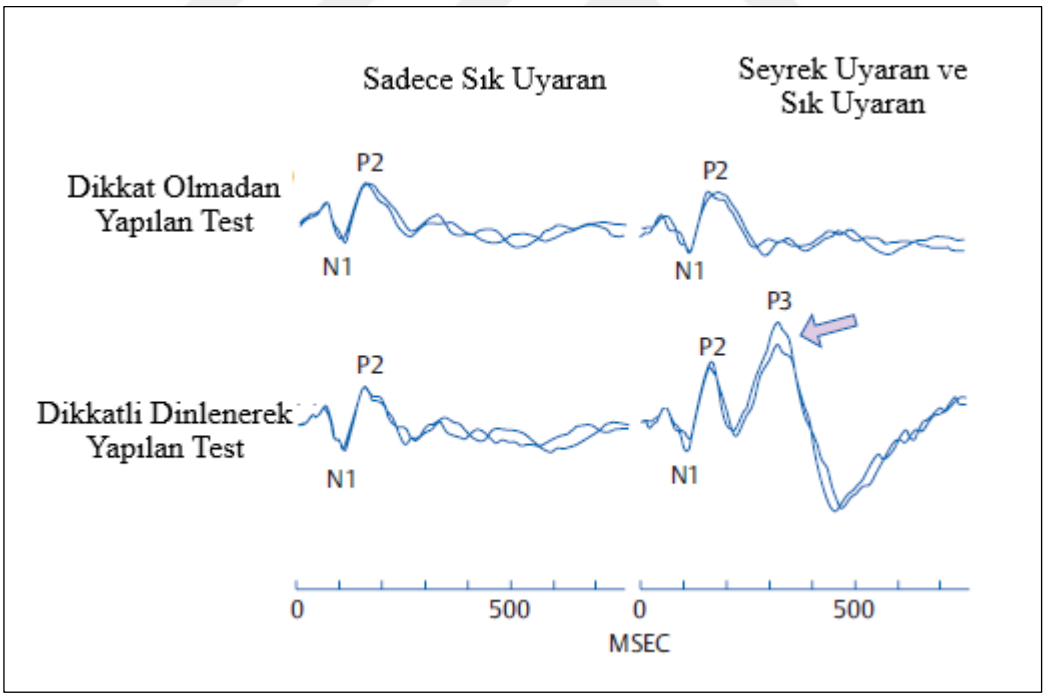
- Dikotik Konuşma Testleri: Her iki kulağa aynı anda farklı uyaranlar verilerek yapılan testtir. Dikotik konuşma testleri, beyin sapı, kortikal ve korpus kallozum disfonksiyonuna duyarlıdır. Genel olarak kullanılan dikotik konuşma testleri şunlardır;
    - Dichotic Digits
    - Competing Sentences Test
    - Dichotic Consonant-Vowels (CVs)
    - The Staggered Spondaic Word Test (SSW)
- Monaural Low-Redundancy Konuşma Testleri: Bozulmuş akustik sinyalin eksik bileşenlerini doldurma yeteneğini değerlendirir. Beyin sapı ve özellikle primer işitsel korteksin işlev bozukluğuna duyarlıdır. Genel olarak kullanılan Monaural Low-Redundancy Konuşma Testleri şunlardır;
    - Low-Pass Filtered Speech
    - Time Compressed Speech
    - The Synthetic Sentence Identification Test with Ipsilateral Competing Message (SSI-ICM)
- İşitsel Temporal İşlemleme ve Modelleme (Patterning) Testleri: Bu testlerde işitsel temporal işlemleme ve patterning testleri, temporal çözünürlük, temporal sıralama, frekans ve süre ayrımı dahil olmak üzere çeşitli işitsel süreçleri değerlendirmek için konuşma dışı uyaranlar kullanılır. Kortikal ve korpus kallozum disfonksiyonuna duyarlıdır. Genel olarak kullanılan testler şunlardır;
    - Gaps-in-Noise / Gürültüde Aralık Tespit Etme
    - Random Gap Detection Test / Rastgele Boşluk Tespit Etme
    - Frekans Patern Test
    - Süre Patern Test

- Binaural Entegrasyon Testleri: Kulaklararası şiddet ve zaman farklılıklara bağlı olan binaural süreçleri değerlendiren testlerdir. Çoğunlukla, bu süreçlere merkezi işitsel beyin sapı yapıları aracılık ettiği için bu testler de beyin sapı düzeyini değerlendirir. Binaural entegrasyon testlerinden bazıları şunlardır;
    - Maskeleme Seviyesi Farkı (Masking Level Difference/MLD)
    - Listening in Spatialized Noise – Sentences (LiSN-S) Test
- İşitsel Ayırt Etme Testleri: Benzer akustik uyaranları ayırt etme yeteneğini değerlendirir. Bu nedenle, işitsel ayırt etme, hemen hemen her merkezi işitsel işlev testini etkileyen başka bir beceridir. İşitsel ayırt etme sorunları, konuşma sesini ayırt etmede olduğu gibi verbal şekilde olabilir veya frekans, süre veya şiddetteki ince farkları saptamak gibi non-verbal olabilir.

2.4.1.2. Elektrofizyolojik Testler

- İşitsel Beyinsapı Yanıtları (Auditory Brainstem Response/ABR): SİİB'nin teşhisi için klik uyaran kullanılarak yapılan ABR sınırlı bilgi sağlayabilmektedir. Davranışsal tekniklerle değerlendirilemeyen kişiler için ABR değerlendirmesi, işitsel sinir ve beyin sapı yollarının bütünlüğü hakkında bilgiler sağlamaktadır. ABR sonuçlarında bozukluklar olan ve SİİB'den şüphelenilen kişilerde otolojik ve nörolojik değerlendirme ve takip gerektirmektedir.
- İşitsel Orta Latans Yanıtları (Auditory Middle Latency Response/AMLR): AMLR, talamo-kortikal yollardan (primer işitsel korteks dahil olmak üzere) kaynaklandığı için SİİB'nin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Son yirmi yılda, AMLR'nin SİİB belirlenmesinde spesifite ve sensivitesini ölçen çalışmalar yapılmıştır (Japaridze, Shakarishvili ve Kevanishvili, 2002; Hall ve Johnston, 2007).
- Diğer Kortikal İşitsel Uyarılmış Potansiyeller: SİİB'nin klinik değerlendirmesinde en etkili olan testler, N1 ve P2 uyarılmış potansiyelleri içeren işitsel geç yanıtlar (Auditory Late Response/ALR) ve P300 yanıtlarıdır. Kortikal işitsel uyarılmış yanıtlar, SİİB olan çocukların ve yetişkinlerin çoğunda işlev bozukluğundan şüphelenilen bölgelerin işlevini yansıtır.

- P3/P300: Kişi atipik bir uyarana dikkat ettiğinde ve ona bilişsel bir tepki gösterdiğinde ~300 ms'de meydana gelen büyük pozitif bir dalgadır (Burkhard ve ark., 2007; Salon, 2007). P300 dalgasının test edilmesi, hedef olmayan "sık" uyaran ve nadir olarak meydana gelen “seyrek” uyaran olmak üzere iki farklı sinyal kullanan bir odd-ball prosedürünü içermektedir. Seyrek uyaran aynı zamanda “odd-ball" olarak da adlandırılır, çünkü sık uyarandan frekans olarak farklıdır. Sık uyaran test koşullarının hepsi aynı olan sinyallere sahiptir. Seyrek uyaranlar, sık uyaranlar arasında rastgele dağıtılır. Hasta test uyaranlarını bilinçli bir şekilde farketmezse, o zaman odd-ball paradigmasının mevcut olup olmadığına bakılmaksızın elde edilen sonuç bir ALR olacaktır. Hasta sinyallere dikkat ederse, özellikle seyrek uyaranları dinlerse net bir P300 dalgası elde edilir (Şekil 2-2).



Şekil 2-2. P300’ün Uyaranlar ve Dikkate Göre Oluşumu

P300'e işitsel olmayan süreçler dahil olmasına rağmen, korteksin işitsel bölgelerindeki lezyonların hem latans hem de amplitüd açısından P300 yanıtlarını etkilediğine dair literatürde araştırmalar mevcuttur (Knight,

Scabini, Woods ve Clayworth, 1989; Musiek ve ark, 1992). P300, SİS bozukluklarına duyarlıdır (Soysal, Ataklı, Atay, Altıntaş, Baybaş ve Arpaci, 1999). P300 cevaplarının, işitsel işlemlemeyi değerlendirmede etkili olduğu bildirilmiştir.

- Mismatch Negativity (MMN): Bebekler de dahil olmak üzere çocuk ve yetişkinlerde işitsel işlemlemenin temel mekanizmalarını yansıtan bir testtir (Näätänen, Paavilainen, Rinne ve Alho, 2007). Bununla birlikte, yanıtları kaydetme güçlükleri ve aynı zamanda tutarlı davranışsal yanıtlar ile MMN arasındaki korelasyon eksikliği göz önüne alındığında, SİİB tanısında rutin klinik uygulama için MMN'nin klinik faydasını belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Martin, Tremblay ve Korczak, 2008).

2.4. Covid-19 (SARS-CoV-2)

SARS-CoV-2, şiddetli solunum sendromuna neden olan tek ve pozitif zincirli bir RNA virüsüdür. Koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı (Covid-19) dünya çapında pandemi ilan edilmiştir. İnsanlarda görülen 7. koronavirüs olan şiddetli akut solunum sendromu SARS-CoV-2, Ocak 2020'de son zamanlarda görülen pnömoni salgını sırasında Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da ortaya çıkmıştır (Zhou ve ark., 2020). SARS-CoV-2'nin yanı sıra SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), sırasıyla %2,9, %9,6 ve ∼%36 ölüm oranıyla ciddi pnömoniye neden olmuştur (Wang ve ark., 2020). Diğer dört insan koronavirüsü, OC43, NL63, HKU1 ve 229E, genellikle hafif semptomlarla kendi kendini sınırlayan hastalığa neden olmaktadır (Corman ve ark., 2018; Ciotti ve ark., 2020).

Koronavirüsler, hem insanlarda hem hayvanlarda solunum, gastrointestinal ve santral sinir sistemi hastalıklarına neden olarak hayati tehlike oluşturmakta ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Li., 2016). Bu virüsler ayrıca mutasyonlar yoluyla yeni bir ortama uyum sağlama kapasitesine sahiptir ve konakçı tropizmini (bir virüsün kolayca enfekte edilebileceği konakçı, hücre veya doku) değiştirmek üzere programlanmıştır; dolayısıyla tehditler sabit ve uzun vadelidir (Li., 2013). SARS-CoV-2 dahil olmak üzere diğer koronavirüsler, insanlara geçerek ölümcül solunum yolu hastalıklarına yol açar. SARS-CoV ilk olarak yarasalarda tanımlanmış ve farklı coğrafi bölgelerdeki diğer hayvanlara yayılmıştır (Yesudhas, Srivastava, & Gromiha., 2021).

2.4.1. Patogenez

Covid-19'un hücreye tutunma ve içine girmede izlediği yol SARS virüsü ile aynıdır. Virüs ACE-2 (Angiotensin dönüştürücü enzim-2) reseptörü vasıtasıyla hücreye tutunur ve TMPRSS2 (hücresel transmembran proteaz serin 2) ile hücreye giriş yapar. Covid-19 virüsünün ACE-2 reseptörüne afinitesi SARS virüsüne göre daha kuvvetlidir, dolayısıyla infektivitesi de daha yüksektir. ACE-2 ve TMPRSS2 molekülleri birçok organda bulunmaktadır. Bu nedenle bu moleküllerin bulunduğu tüm organların ve sistemlerin de enfekte olması olağandır. ACE-2 solunum sistemi, kalp, böbrek, testis, duodenum, ince bağırsak, safra kesesi gibi pek çok organda bulunmakla beraber, en çok ince bağırsakta mevcuttur. TMPRSS2 molekülü de epitelyal hücreler, safra kesesi, kolon, pankreas, ince bağırsak, tükrük bezi, mide, akciğer, meme, yumurtalık, prostatta bulunmaktadır (Heper, 2020).

2.4.2. Covid-19 ve Santral Sinir Sistemi

Covid-19'un primer semptomları kuru öksürük, ateş ve yorgunluktur (Huang, 2020). Fakat Covid-19 teşhisi konan bazı hastalarda, tanı anında bu tipik semptomlar yerine baş ağrısı, halsizlik ve dengesiz yürüme, beyin kanaması, beyin enfarktüsü gibi spesifik olmayan belirtiler yanı sıra diğer nörolojik hastalıklar gibi yalnızca nörolojik semptomlar görülmektedir (Mao, 2020; Alomari, Abou-Mrad, Bydon, 2020).

SARS-CoV-2 bir solunum yolu patojeni olarak kabul edilse de, kognisyon (biliş), felç ve nöromüsküler bozukluklar dahil olmak üzere birçok nörolojik komplikasyon akut Covid-19 sırasında kendini gösterebilmektedir. Ayrıca, konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı, duyu bozuklukları, depresyon ve hatta psikoz gibi hastalıklar, artık "Uzun Covid (Long Covid)" olarak adlandırılan bir dizi semptomun parçası olarak enfeksiyondan sonra aylarca devam edebilir. Başlangıçta hastalığı hafif olan gençlerde bile akut Covid-19 ve Uzun Covid nöropsikiyatrik sendromlar geliştirebilir. Patofizyolojik mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır ancak çalışmalar esas olarak spesifik olmayan nöroinflamasyon ve antinöral otoimmün düzensizliği dahil olmak üzere immün fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Enfeksiyonu geçirdikten yıllar sonra öngörülemeyen nörolojik sonuçların gelişip gelişmeyeceği belirsizdir. Etkilenen milyonlarca bireyin sinir sistemi komplikasyonları, rehabilitasyon ve iyileşme için halk sağlığı sorunları ve fonksiyonel kapasite kaybı nedeniyle iş gücünde aksamalara neden olacağı düşünülmektedir (Spudich & Nath, 2022).

Devam eden çalışmalara rağmen, SARS-CoV-2'nin nörotropik mekanizması, hastalığın ilerleme şekli ve santral sinir sistemi (SSS), kalp, akciğerler ve diğer ana organlar arasındaki mekanizma hakkındaki bilgiler tam değildir (Chaudhury ve ark., 2021). Bununla birlikte, giderek artan sayıda Covid-19 hastasında, SSS belirtilerinin farklı kombinasyonları gözlenmektedir (Asadi-Pooya & Simani, 2020; Mao ve ark., 2020; Montalvan ve ark., 2020). Koku duyusunda azalmanın meydana gelmesi bile tek başına nörolojik etkilenimi göstermektedir. Covid-19'un SSS'ne erişiminin nasıl olduğu tam bilinmemektedir. Fakat hematojen veya periferik nöronlar vasıtasıyla ulaştığı tahmin edilmektedir. Virüsün hematojen yol ile SSS'ne erişimine dair bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. Nörotropik virüsler motor ya da duyusal nöronları invaze edip antegrad nöral transport ya da retrograd yol ile SSS'e giriş yapabilmektedirler. Covid-19 virüsünün de periferik ya da kranial sinirler vasıtasıyla retrograd yol ile SSS'ne erişebileceği düşünülmektedir. Özellikle olfaktör sinirin, solunum yolu ile bulaşan virüslerin SSS'ne erişebilmesinde rolü olduğu varsayılmaktadır. Olfaktör mukozasında ACE-2 reseptörleri bulunmaktadır. ACE-2 vasıtasıyla hücreye yapışan virüs bu mukozada çoğalmakta ve enflamasyon ile lokal sitokin fırtsınasına yol açabilmektedir. Böylece virüsün Ethmoid kribriform tabakasından geçerek SSS'ne eriştiği düşünülmektedir (Li, Bai, Hashikawa, 2020; Yılmaz, 2020). Temporal lobta da bu enzimin olduğu düşünülürse hem beyin sapında hem de işitme korteksinde Covid-19 virüsünün, santral işitme yollarını etkileyebileceği düşünülmektedir (Roman ve ark., 2020).

Literatüre bakıldığında, Covid-19 hastalarında ensefalit, inme, menenjit ve ensefalopati dahil olmak üzere çeşitli SSS komplikasyonlarının varlığı gösterilmiştir (Zhou ve ark. 2020; Filatov ve ark., 2020). Bu nedenle, bu virüsün SSS üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerinin farklı yönlerine ilişkin farkındalık, Covid-19'un etkileme mekanizmalarını daha anlaşılır kılmaktadır (Nazari ver ark., 2021). 214 Covid-19 hastasıyla yapılan bir araştırma, Covid-19'un neden olduğu nörolojik hasar insidansını %36,4 olarak göstermiştir (Mao ve ark., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan 20.01.2022 tarih 2022/66-2 karar no ile izin alındıktan sonra Biruni Üniversitesi Odyoloji Kliniğinde, Ocak-Mart 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.1.Bireyler

Çalışmanın örneklem büyüklüğü, Massa ve ark.'ın yaptığı çalışma baz alınarak Power analizi yapıldığında, %80 güç ile (α=0,05) her grup için 21 birey, toplamda 63 birey olarak belirlenmiştir. Çalışmaya 18-35 yaş arası üç grup dahil edilmiştir. İlk grupta 0-6 ay içinde Covid-19 geçirenler, ikinci grupta 6-12 ay içinde Covid-19 geçirenler, üçüncü grupta ise daha önce hiç Covid-19 geçirmemiş ve temaslı olmamış bireyler değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışma Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

• 18-35 yaş arasında olmak

• Hava ve kemik yolu işitme eşikleri 125-8000 Hz arasındaki ana oktav frekanslarda 20 dB ve daha iyi olmak

• Bilateral Tip A timpanograma ve bilateral ipsilateral-kontralateral akustik reflekslere sahip olmak

• Bilateral DPOAE (Distortion Product Otoacoustic Emission) elde edilmesi

• Herhangi bir otolojik-nörolojik bir şikayete ve probleme sahip olmamak

• Mini Mental testinden geçmiş olmak

• Değerlendirilmenin yapıldığı tarihten önceki son 6 ay içinde PCR testi pozitif olmak (Birinci grup için)

• Değerlendirilmenin yapıldığı tarihten önceki son 6-12 ay içinde PCR testi pozitif olmak (İkinci grup için)

• Herhangi bir ek engele (görme engeli, bedensel engel, zihinsel engel) sahip olmamak

3.Grup (Kontrol Grubu) Dahil Edilme Kriterleri:

• 18-35 yaş arasında olmak

• Hava ve kemik yolu işitme eşikleri 125-8000 Hz arasındaki ana oktav frekanslarda 20 dB ve daha iyi olmak

• Bilateral Tip A timpanograma ve bilateral ipsilateral-kontralateral akustik reflekslere sahip olmak

• Bilateral DPOAE (Distortion Product Otoacoustic Emission) elde edilmesi

• Herhangi bir otolojik-nörolojik bir şikayete ve probleme sahip olmamak

• Mini Mental testinden geçmiş olmak

• Daha önce Covid PCR testi hiç pozitif çıkmamış olmak ve temaslı olmamak

• Herhangi bir ek engele (görme engeli, bedensel engel, zihinsel engel) sahip olmamak

Çalışmaya alınan bireylere öncelikle demografik bilgi formu (yaş, cinsiyet, Covid-19 geçirilen tarih vb.) doldurtulmuş, ardından işitme eşiklerini saptamak için saf ses odyometrisi; orta kulak durumunu ölçmek için immitansmetrik değerlendirme; iç kulaktaki dış tüylü hücrelerin modilitesini ölçmek için otoakustik emisyon; beyinsapındaki işitsel yolakları değerlendirmek için ABR; santral becerileri değerlendirmek için P300, frekans patern ve süre patern testi yapılmıştır.

Araştırma Soruları:

• Covid-19 hastalığının uzun vadede santral işitme sistemine etkisi var mıdır?

• Covid-19 hastalığının kısa vadede santral işitme sistemine etkisi var mıdır?

• Covid-19 hastalığının uzun ve kısa vadede santral işitme sistemine etkisi farklı mıdır?

• Covid-19 hastalığı geçirmeyenler ile son 6 ayda Covid-19 hastalığı geçirenlerin santral işitsel becerileri arasında fark var mıdır?

• Covid-19 hastalığı geçirmeyenler ile son 6-12 ayda Covid-19 hastalığı geçirenlerin santral işitsel becerileri arasında fark var mıdır?

• Covid-19 hastalığı geçirmeyenler, son 6 ayda Covid-19 hastalığı geçirenler ve son 6-12 ayda Covid-19 hastalığı geçirenlerin santral işitsel becerileri arasında fark var mıdır?

Hipotez:

H1: Covid-19'un santral işitme sistemine kısa süreli bir etkisi yoktur.

H2: Covid-19'un santral işitme sistemine kısa vadeli etkisi vardır.

H3: Covid-19'un santral işitme sistemine uzun süreli bir etkisi yoktur.

H4: Covid-19'un santral işitme sistemine uzun vadeli etkisi vardır.

3.2.Yöntem

Çalışmaya dahil edilen bireylere mental ve odyolojik değerlendirme yapılmıştır. Her üç gruba da standardize mini mental test, saf ses odyometri, immitansmetrik değerlendirme, diagnostik otoakustik emisyon testleri yapılmış ve sonuçları normal olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan bireylere ABR, P300, Frekans Patern Testi ve Süre Patern Testi uygulanmıştır.

3.2.1. Standardize Mini Mental Test

Mental değerlendirme için Standardize Mini Mental test kullanılmıştır (Güngen ve ark., 2022). 24-30 puan arası alan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Test, yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş farklı alt testten oluşmaktadır. Yaklaşık 10 dk sürmektedir.

3.2.2. Demografik Bilgi Formu

Çalışmamıza dahil edilen bireylere ait cinsiyet, yaş, eğitim durumu ve Covid-19 ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

3.2.3. Saf Ses Odyometri

Bireylerin işitme eşiklerini değerlendirmek için Otometrics marka Madsen Astera² model saf ses odyometre cihazı kullanılmıştır. Hava yolu işitme eşikleri ölçümü için TDH-39 supraaural kulaklık kullanarak 125-8000 Hz aralığında; kemik yolu işitme eşikleri ölçümü için Radioear B-71 kemik yolu vibratör kullanılarak 500-4000 Hz'de ascending metod ile ölçüm yapılmıştır. Normal işitmeye sahip olma kriteri olarak saf ses ortalaması (-10) – 25 dB aralığı kabul edilmiştir.

3.2.4. İmmitansmetrik Değerlendirme

Bireylerin orta kulak fonksiyonunu değerlendirmek için Otometrics marka Madsen OTOflex 100 model immitansmetri cihazı kullanılmıştır. Normal orta kulak

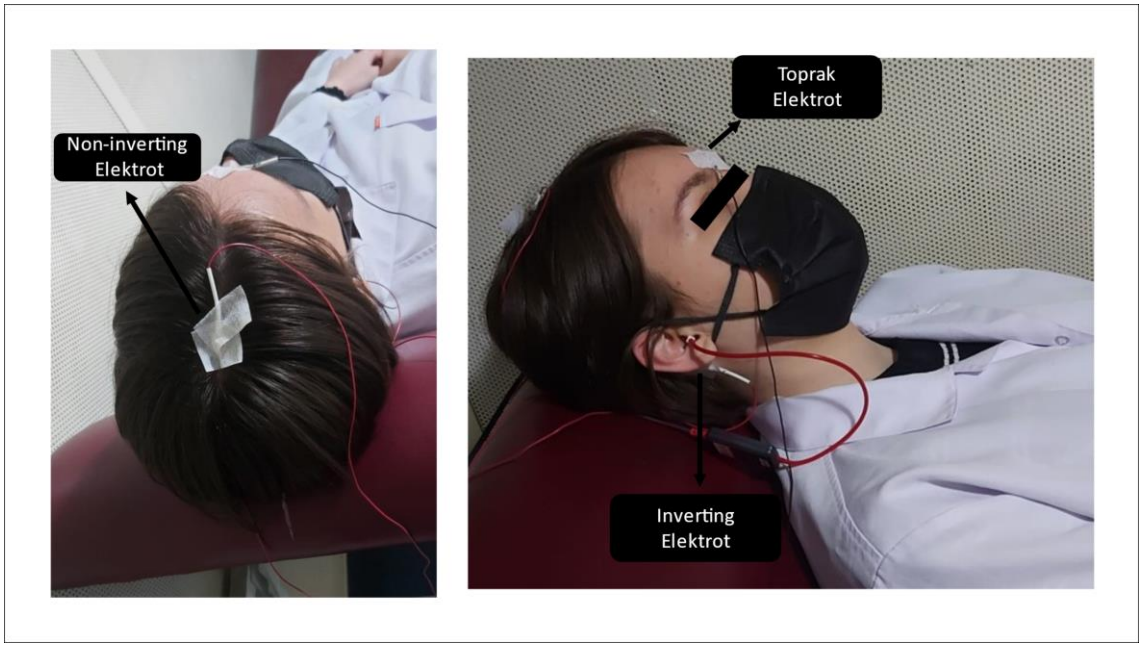
fonksiyonuna sahip olma kriterleri olarak 0,3-1,3 statik komplians, (-100) -(+50) daPa tepe basıncı elde edilmesi belirlenmiştir.

3.2.5. Diagnostik Otoakustik Emisyon

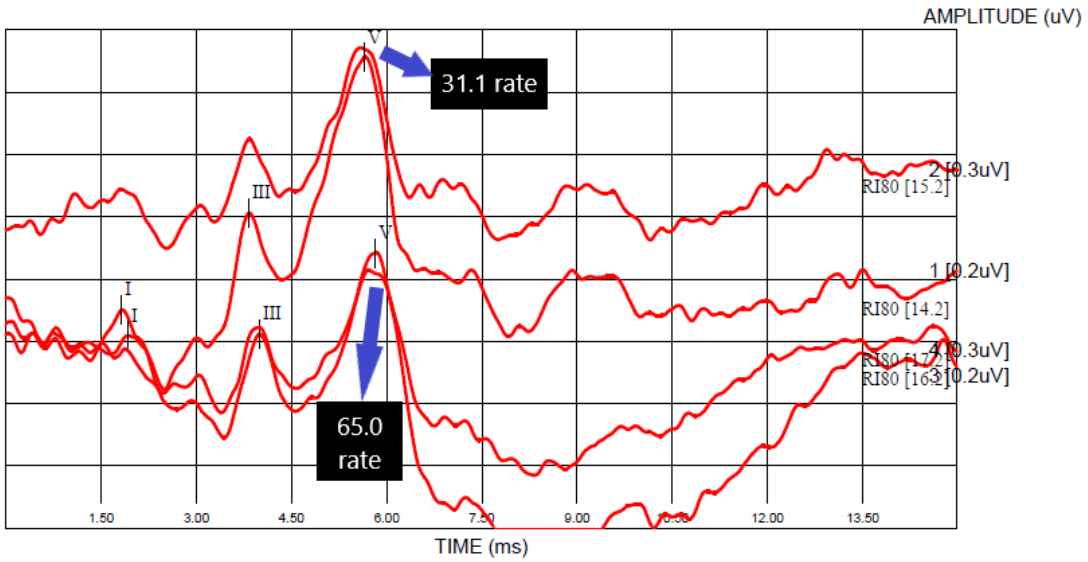
Bireylerin otoakustik emisyon ölçümleri Otometrics marka Madsen Capella model cihaz ile 55dB ve 65dB şiddet düzeylerinde, 996,1416, 2002, 2832, 4004, 5654, 7998 Hz frekanslarında distortion product otoakustik emisyon (DPOAE) yapılmıştır.

3.2.6. İşitsel Beyinsapı Cevapları (Auditory Brainstem Response/ABR)

Bireylerin işitsel beyinsapı düzeyindeki işitmesinin değerlendirilmesinde Otometrics marka ICS CHARTR EP 200 model cihaz kullanılmıştır. Transducer olarak ER-3A insert kulaklık; elektrot türü olarak kaşık elektrot kullanılmıştır. Toprak elektrot FpZ (iki kaş arası), non-inverting elektrot Cz (başın tepe noktası), inverting elektrotlar ise A1 ve A2 (sırayla sol ve sağ mastoid kemikleri) bölgelerine yerleştirilmiştir (Şekil 3-1). Test parametreleri olarak 80 dB nHL'de, klik uyaran, alternating polarite, 2000 sweep, 31.1 rate ve 65.0 rate kullanılarak nörodiagnostik değerlendirme yapılmıştır. Her iki rate'te de çift trase kayıt alınmıştır. Kontrol grubundan 31.1 ve 65.0 ratede alınan kayıt örneği Şekil 3-2'de verilmiştir.



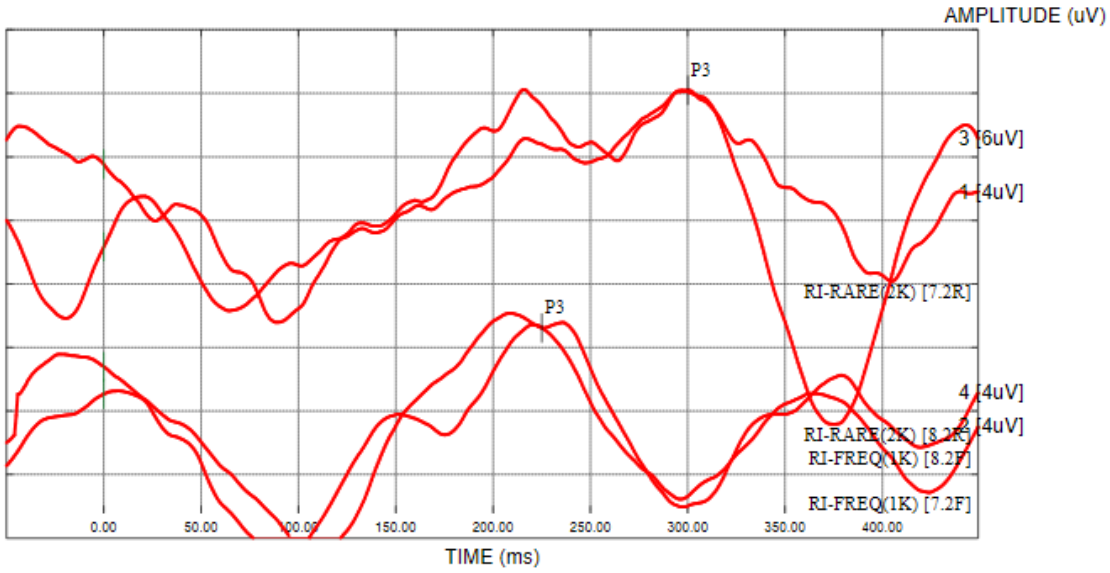
Şekil 3-1. ABR ve P300 Elektrot Yerleşimi



Şekil 3-2. 80 dB nHL'de 31.1 ve 65.0 ratede ABR Kayıt Örneği

3.2.7. P300/P3

P300 bileşeni veya bilişsel potansiyel, seyrek bir uyaranın tanınmasıyla ortaya çıkan pozitif bir potansiyeldir. P300, N1-P2 kompleksinden sonraki en büyük pozitif dalgaya karşılık gelir (Junqueira & Colafemina, 2002). P300 dikkat, ayırt etme ve hafıza gibi bazı yeteneklere bağlı olan kortikal aktiviteyi yansıtır. (Karniski & Blair., 1989). P300 latansı, araştırmalarda olası işitsel işlemleme değişikliklerini anlamak için en yaygın kullanılan parametredir. Test, Otometrics marka ICS CHARTR EP 200 model cihaz kullanılarak uygulanmıştır. Transducer olarak ER-3A insert kulaklık; elektrot türü olarak kaşık elektrot kullanılmıştır. Elektrotlar belirtildiği gibi, sağ veya sol mastoide başın tepe noktasına ve iki kaş arasında yerleştirilmiştir (Hall, 2007). 75 dB nHL'de, 1 kHz standart (sık), 2 kHz deviant (seyrek) uyaran kullanılmıştır. Çalışmamızda normal gruptan kaydedilen bir P300 örneği Şekil 3-3'te verilmiştir.



Şekil 3-3. P300 Kayıt Örneği

3.2.8. Frekans Patern Test (FPT)

Çalışmamızda Sİİ becerilerinin davranışsal değerlendirilmesinde Frekans ve Süre Patern Testleri, objektif değerlendirilmesinde de P300 yanıtları kullanılmıştır.

Frekans Patern Testi (Pinheiro & Ptacek, 1971): 1970'lerin başında Paul Ptacek ile Marilyn Pinheiro tarafından deneysel bir prosedür olarak tanıtılan bu test, 200 msn süreli, 150 msn'lik bir interstimulus aralığına ve 10 msn'lik bir yükselme düşme süresine sahip 880 Hz (düşük) ve 1122 Hz (yüksek) tonlardan oluşur. Test adımları sırasıyla aşağıda verilmiştir.

(1) Hastaya yönerge verilir. Art arda üç ses duyacağı, bu seslerin kimilerinin ince kimilerinin daha kalın sesler olacağı bilgisi verilir, hastanın daha iyi anlaması için hem görsel hem de akustik başka örnekler verilir. Hastanın yönergeyi doğru anlaması önemlidir.

(2) Hastanın görevini hem akustik hem de görsel örneklerle anladığından emin olunduktan sonra görsel örnek bırakılır ve yalnızca akustik örnekler ile alıştırma yapılır. Bu noktada hastanın görevi anlayabileceğini ancak paternleri kaçırabileceği göz ardı edilmemelidir. Çok zayıf patern algısı olan bazı kişiler, görsel ipuçları olmadan testi tamamlayamayabilirler.

(3) Hastanın görevi anladığından emin olduktan sonra kulaklık veya hoparlör aracılığıyla testten altı veya yedi uygulama maddesi hastaya uygulanır ve alıştırma yapılır. Hasta testi tam anladığında teste başlanır.

(4) Test hastanın en rahat duyduğu seviyede ve 10-15 dB SL'de yapılır (Musiek 20 dB SL ve 50 dB SL'de yapıldığında fark olmadığını belirtmiştir).

(5) Hastanın paterne yanıt vermesi için gerektiği kadar zaman tanınır. CD versiyonu/kaseti 5 veya 7 saniyelik paternler arası aralığa sahiptir. Bu genellikle hastanın yanıt vermesi için yeterlidir. Ancak bazı durumlarda hastaya daha fazla zaman sağlamak için CD'yi durdurmak gerekebilir.

(6) Test maddelerinin puanlanmasında birkaç faktör akılda tutulmalıdır. İlk olarak, hastaya paterni duyması için yeterli süre verilmedikçe patern tekrarlanmamalıdır. Hasta üç yerine dört cevap veriyorsa, ilk üçü doğru olsa bile, patern yanlış kabul edilir, (örneğin, İİK için İİKK). Hasta bir paterni tersine çevirdiğinde (örneğin, kalıp İKİ olduğunda KİK'ye yanıt verir), yine yanlış kabul edilir. Test kulaklıklar ile yapılıyorsa her bir kulağa 30 patern gönderilir. Hasta ilk 15 maddeden 14 veya 15'ini kaçırırsa veya 14 veya 15'i doğru yaparsa test durdurulabilir. Test serbest alanda yapılıyorsa 40 patern verilmelidir. İlk 20'den 18'i veya daha fazlası eksik veya doğruysa, test durdurulabilir.

(7) Hastanın vereceği birkaç cevap şekli vardır: sözel (örneği tekrarlama), paterni mırıldanma veya ince ve kalın görselleri gösterme (örneğin biri ince biri kalın çizgi gibi). Bir kişi sözlü bir rapor kullanarak kötü puan alıyorsa, ondan paterni mırıldanmasını istemek faydalı olabilir. Bazı hastalar paterni mırıldanarak daha iyi yapabilir, ancak sözlü olarak bildirmeyebilir. Bu, sağ hemisferden sol hemisfere geçişte zorluk veya sol hemisferde bir sorun olduğunu gösterir (Musiek, 2002).

3.2.9. Süre Patern Testi (SPT)

Temporal çözünürlük ve sıralama yeteneklerine duyarlı bir testtir. Bu testte, 300 msn aralıklarla peşpeşe üç kez 1000 Hz saf ses hastaya sunulmaktadır. Sunulan her bir sesin süresi 250 veya 500 ms'dir. İki ses aynı süre, üçüncü ses ise farklı bir süreye sahiptir. Hasta, uzun (U) veya kısa (K) sözcüklerini kullanarak duyduğu seslerin paternini odyoloğa bildirir. Altı olası kombinasyon vardır (UUK, UKU, UKK, KUK, KUU ve KKU). Beynin her iki hemisferi paterni çözmek ve sözlü bir yanıt vermek için bu test sırasında aktiftir. Sağ hemisfer akustik konturları ve kalıpları tanımaktan, sol

hemisfer ise konuşma, dil ve temporal sıralamadan sorumludur. Korpus kallozum defisitleri olan bazı hastalar paternleri mırıldanabilir ancak sözel olarak ifade edemezler (Musiek, 1994; Marshall & Jones, 2017).

Frekans Patern ve Süre Patern Testleri, santral işitme sistemini değerlendiren bir çok farklı çalışmada kullanılmıştır. Temporal lob epilepsisi olan bireylerde (Walker ve ark., 2002), yaşa bağlı santral işitsel işlemleme becerilerinin değerlendirilmesinde (Sharma ve ark., 2006), spordan sonra meydana gelen konfüzyon durumlarında (Han ve ark., 2011); okuma bozukluğu olan yetişkinlerde ve çocuklarda (Turgeon ve ark., 2011; Murphy ve ark., 2018), uyku apnesi olan hastalarda (King, Lombardino, Crandell, Leonard, 2003), gelişimsel disleksi hastalarında (İriz ve ark., 2018), kemiğe implante işitme cihazı kullanan bireylerde kullanıldığı bildirilmiştir (Gürses, Türkyılmaz, Sennaroğlu, 2020).

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi için IBM SPSS Version 22 for Windows 10 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli nicel değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları (X ± SS), minimum ve maksimum değerleri verildi. Nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile saptandı. Nicel değişkenlerin değerlendirmelerinde, gruplar arası farklar değerlendirilirken, normal dağılıma uygun olanlar ANOVA testi ile, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler ise Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildi. ANOVA değerlendirmesi sonrası yapılan post-hoc değerlendirmelerde varyanslar eşit dağılmadığı için Tamhane-T2 testinden faydalanıldı. Sürekli değişkenlerin arasında doğrusal ilişki olup olmadığını araştırırken, normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson Korelasyon Katsayısı hesaplanarak yorumlandı. Doğrusal bir ilişkiden bahsedebilmek için en az %30 ve üzeri bir ilişki saptamak esas alındı. Değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Covid-19'un santral işitme sistemi üzerine kısa ve uzun süreli etkilerini araştırmak için son 6 ayda Covid-19 geçirmiş 18-35 yaş arası, 12 kadın, 9 erkek; son 6-12 ay aralığında Covid-19 geçirmiş 18-35 yaş arası 10 kadın, 11 erkek; kontrol grubu için hiç Covid-19 geçirmemiş 18-35 yaş arası, 13 erkek, 8 kadın katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında her bir grupta 42 kulak olmak üzere toplam 126 kulak değerlendirilmiştir. Grupların Frekans Patern Test, Süre Patern Test, P300 ve ABR test sonuçları karşılaştırılmıştır.

Katılımcıların sosyodemografik bilgileri Tablo 4-1'de gösterilmiştir. Grup 1'in yaş ortalaması 22,33±2,67; Grup 2'nin yaş ortalaması 23,85±3,69; kontrol grubunun yaş ortalaması 21,85±1,65 olarak elde edilmiştir. Katılımcıların eğitim durumları incelendiğinde, 0-6 ay arasında Covid geçiren grupta 20 lisans mezunu (%95,23), 1 yüksek lisans mezunu (%4,27); 6-12 ay arasında Covid geçiren grupta 19 lisans mezunu (%90,47), 2 yüksek lisans mezunu (%9,53) ve kontrol grubunda 21 lisans (%100) mezunu olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4-1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

		Grup 1 (n=21)	**Grup 2 (n=21)**	**Grup 3 (n=21)**
Cinsiyet	**Kadın**	12 (%57,15)	10 (%47,61)	13 (%61,90)
	Erkek	9 (%42,85)	11 (%52,39)	8 (%38,10)
Yaş (Yıl)		22,33±2,67	23,85±3,69	21,85±1,65
Eğitim Durumu	**Lisans**	20 (%95,23)	19 (%90,47)	21 (%100)
	Yüksek Lisans/Doktora	1 (%4,77)	2 (%9,53)	0 (%0)

Grup 1'in virüsü geçirme süresinin 2,09±4,28 ay; Grup 2'nin virüsü geçirme süresinin ise 9,90±4,32 ay olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların tedavi yeri incelendiğinde her iki grupta da yoğun bakımda tedavi olan katılımcı olmamakla beraber; 0-6 ay arasında Covid geçiren katılımcıların tamamının (%100) evde, 6-12 ay

arasında Covid geçirenlerin 20'sinin evde (%95,23), 1'inin hastanede yatarak (%4,77) tedavisinin yapıldığı bildirilmiştir. Grupların ilaç kullanma durumları incelendiğinde Grup 1'deki katılımcıların %19,04'ü ilaç kullandığını, %80,96'sı ilaç kullanmadığını; Grup 2'deki katılımcıların %42,85'i ilaç kullandığını, %57,15'i ilaç kullanmadığını bildirmiştir. Kullanılan ilaçlar T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 için belirlediği ilaçlardır. Covid-19 hastalığı geçiren grupların virüsü geçirme süresi, tedavi yeri ve ilaç kullanma durumları Tablo 4-2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2. Grup 1 ve Grup 2'de Covid Geçirme Süresi, Tedavi Yeri ve İlaç Kullanma Durumları

		Grup 1 (n=21)	**Grup 2 (n=21)**
Covid Geçirme Süresi (Ay)		2,09±4,28	9,90±4,32
Tedavi Yeri	**Evde**	21 (%100)	20 (%95,23)
	Hastanede	0 (%0)	1 (%4,77)
	Yoğun Bakımda	0 (%0)	0 (%0)
İlaç Kullanma Durumu	**Evet**	4 (%19,04)	9 (%42,85)
	Hayır	17 (%80,96)	12 (%57,15)

Grupların Frekans Patern Test ve Süre Patern Test skorları ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo 4-3'de gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre gruplar arasında Frekans Patern Test ve Süre Patern Test skorlarında anlamlı farklılık elde edilmemesine ($p>0,05$) rağmen hem FPT hem de SPT skorları kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksek elde edilmiştir.

Tablo 4-3. Grupların Frekans Patern Test ve Süre Patern Test Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=21)	p
Frekans Patern	63,47±19,54	58,45±22,16	71,63±21,31	0,131
Süre Patern	72,75±15,83	73,33±19,05	78,41±15,87	0,498

Grupların 80 dB nHL'de 31.1 ve 65.0 ratede V. dalga latans değerlerinin Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması Tablo 4-4'te gösterilmiştir. 31.1 rate ve 65.0 rate V. dalga latanslarında gruplar arası anlamlı farklılık elde edilmiştir (p<0,05).

Tablo 4-4. 31.1 ve 65.0 Rate'de ABR V. Dalga Latanslarının Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=21)	X^2	p
	Ort. - S.S.	Ort. - S.S.	Ort. - S.S.		
31.1 Rate Latans	5,46±0,37	5,67±0,24	5,62±0,28	8,440	**0,015***
65.0 Rate Latans	5,73±0,45	5,91±0,24	5,90±0,22	6,867	**0,032***

* p<0,05

31.1 rate ve 65.0 ratedeki V. dalga amplitüdlerinin Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması Tablo 4-5'te gösterilmiştir. 31.1 rate V. dalga amplitüd değerlerinde gruplar arası anlamlı farklılık elde edilirken (p<0,05), 65.0 rate V. dalga amplitüdünde gruplar arası anlamlı farklılık elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-5. 31.1 ve 65.0 Rate'de ABR V. Dalga Amplitüdlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=21)	**Grup 2 (n=21)**	**Grup 3 (n=21)**	***X²***	***p***
	Ortalama - Standart Sapma				
31.1 Rate Amplitüd	0,56±0,30	0,40±0,14	0,49±0,20	10,336	**0,006***
65.0 Rate Amplitüd	0,32±0,10	0,29±0,09	0,30±0,14	2,305	0,316

* p<0,05

31.1 rate'te V. dalga amplitüdünde gruplar arasındaki anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Tamhane-T2, 31.1 ve 65.0 rate V. dalga latanslarındaki farkı belirlemek içinse Tukey posthoc analizi yapılmış olup sonuçlar Tablo 4-6'da gösterilmiştir. Posthoc analiz sonuçlarına göre; 31.1 rate V. dalga amplitüdü Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek; 31.1 ve 65.0 rate V. dalga latansları Grup 2'de Grup 1'e göre ve Grup 3'te Grup 1'e göre anlamlı olarak daha uzun elde edilmiştir (p<0,05). 31.1 rate V. dalga amplitüdünde Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 3; 31.1 ve 65.0 rate V. dalga latanslarında Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-6. 31.1 Rate V. Dalga Amplitüd, 33.1 Rate V. Dalga Latans ve 65.0 Rate V. Dalga Latanslarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Değişken	**Gruplar**	**Ortalama - Standart Sapma**	**Fark**	***p***
31.1 Rate V. Dalga Amplitüd	**Grup 1**	0,56±0,30	0,16429	**0,008*** [a]
	Grup 2	0,40±0,14		
	Grup 1	0,56±0,30	0,13095	0,070 [a]
	Grup 3	0,43±0,20		
	Grup 2	0,40±0,14	0,3333	0,777 [a]
	Grup 3	0,43±0,20		
31.1 Rate V. Dalga Latans	**Grup 1**	5,46±0,37	-0,21214	**0,006*** [b]
	Grup 2	5,67±0,24		
	Grup 1	5,46±0,37	-0,16571	**0,041*** [b]
	Grup 3	5,62±0,28		
	Grup 2	5,67±0,24	0,04643	0,772

	Grup 3	5,62±0,28		
65.0 Rate V. Dalga Latans	**Grup 1**	5,73±0,45	-0,18571	**0,028*** [b]
	Grup 2	5,91±0,24		
	Grup 1	5,73±0,45	-0,17071	**0,047*** [b]
	Grup 3	5,62±0,28		
	Grup 2	5,91±0,24	0,0150	0,976 [b]
	Grup 3	5,62±0,28		

* p<0,05, [a] Tamhane T2 Test, [b] Tukey Test

Grupların P300 latansları Tek Yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır ve sonuçlar Tablo 4-7'de gösterilmiştir. Sonuçlara göre gruplar arası P300 latansları arasında anlamlı farklılık elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-7. P300 Latanslarının Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=21)	**Grup 2 (n=21)**	**Grup 3 (n=21)**	***p***
P300 Latans	318,26±24,84	317,74±21,40	315,83±20,23	0,126

Gruplar arası P300 amplitüdlerinin Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması Tablo 4-8'de gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre gruplar arası P300 amplitüdlerinde anlamlı farklılık elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-8. P300 Amplitüdlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=21)	**Grup 2 (n=21)**	**Grup 3 (n=21)**	***X²***	***p***
	Ortalama - Standart Sapma				
P300 Amplitüd	4,54±1,53	4,57±1,41	4,33±1,39	0,885	0,642

Grup 1'in Frekans Patern Test ve Süre Patern Testlerinin ABR test sonuçlarıyla Pearson korelasyonu Tablo 4-9'da gösterilmiştir. Korelasyon analizlerine göre anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-9. Grup 1'in FPT ve SPT Testlerinin ABR Sonuçlarıyla Korelasyonu

			FPT	SPT
Sağ Kulak	**31.1 Rate Latans**	**r**	-0,147	-0,111
		p	0,524	0,631
	31.1 Rate Amplitüd	**r**	-0,047	0,226
		p	0,839	0,263
	65.0 Rate Latans	**r**	-0,124	-0,077
		p	0,593	0,740
	65.0 Rate Amplitüd	**r**	-0,191	-0,068
		p	0,406	0,768
Sol Kulak	**31.1 Rate Latans**	**r**	-0,292	0,203
		p	0,199	0,376
	31.1 Rate Amplitüd	**r**	-0,365	-0,286
		p	0,104	0,209
	65.0 Rate Latans	**r**	-0,352	0,114
		p	0,118	0,623
	65.0 Rate Amplitüd	**r**	-0,140	-0,304
		p	0,546	0,180

6-12 ay arasında Covid-19 geçiren grubun Frekans Patern Test ve Süre Patern Testlerinin ABR test sonuçlarıyla Pearson korelasyonu Tablo 4-10'da gösterilmiştir. Korelasyon analizlerine göre anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4-10. Grup 2'nin FPT ve SPT Testlerinin ABR Sonuçlarıyla Korelasyonu

			FPT	SPT
Sağ Kulak	31.1 Rate Latans	r	-0,043	-0,306
		p	0,852	0,178
	31.1 Rate Amplitüd	r	0,174	-0,185
		p	0,451	0,422
	65.0 Rate Latans	r	0,024	-0,244
		p	0,918	0,286
	65.0 Rate Amplitüd	r	0,196	-0,144
		p	0,396	0,534
Sol Kulak	31.1 Rate Latans	r	-0,158	-0,141
		p	0,495	0,533
	31.1 Rate Amplitüd	r	0,204	0,103
		p	0,376	0,658
	65.0 Rate Latans	r	0,072	-0,194
		p	0,756	0,400
	65.0 Rate Amplitüd	r	-0,179	-0,024
		p	0,438	0,917

0-6 ay arasında Covid-19 geçiren grubun Frekans Patern Test ve Süre Patern Testlerinin P300 test sonuçlarıyla korelasyonu Tablo 4-11'de gösterilmiştir. Korelasyon analizlerine göre Frekans Patern Testi ile sağ kulak P300 latansı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki elde edilmiştir ($p<0,05$). Diğer veriler arası anlamlı ilişki elde edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4-11. Grup 1'in FPT ve SPT Testlerinin P300 Sonuçlarıyla Korelasyonu

		FPT	SPT
Sağ Kulak P300 Latans	**r**	**0,557**	-0,213
	p	**0,009***	0,353
Sağ Kulak P300 Amplitüd	**r**	0,244	0,256
	p	0,287	0,263
Sol Kulak P300 Latans	**r**	0,007	-0,275
	p	0,977	0,228
Sol Kulak P300 Amplitüd	**r**	0,013	0,383
	p	0,957	0,087

Grup 2'nin Frekans Patern Test ve Süre Patern Testlerinin P300 test sonuçlarıyla korelasyonu Tablo 4-12'de gösterilmiştir. Korelasyon analizlerine göre anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4-12. Grup 2'nin FPT ve SPT Testlerinin P300 Sonuçlarıyla Korelasyonu

		FPT	SPT
Sağ Kulak P300 Latans	**r**	-0,225	0,045
	p	0,326	0,847
Sağ Kulak P300 Amplitüd	**r**	-0,30	-0,225
	p	0,897	0,326
Sol Kulak P300 Latans	**r**	-0,055	-0,077
	p	0,814	0,739
Sol Kulak P300 Amplitüd	**r**	0,063	0,080
	p	0,787	0,732

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Covid-19 salgınını, 30 Ocak 2020'de dünya çapında pandemi ilan etmiştir (Cascella, 2020). Yeni bir CoV ailesi üyesi olan Covid-19, grip benzeri semptomlar göstermektedir. Hastalık spesifik olmayan semptomları içermekle beraber, hiç semptom göstermeyen vakalar olduğu gibi şiddetli zatürre ve ölüme kadar uzanan belirtilerle de seyredebilmektedir (Guan ve ark., 2020; Yuki, Fujiogi ve Koutsogiannaki., 2020).

Covid-19 virüsünün ACE-2 reseptörü vasıtasıyla hücreye tutunup doku ve sistemlere etki etmekle beraber olfaktör sinirin virüs ile teması sonucunda virüsün SSS'ne erişim imkanı doğmaktadır. Bu nedenle Covid-19 SSS'ne de etkilemektedir (Karadeli ve Keskin, 2020). Literatür incelendiğinde Covid-19'un santral işitsel sisteme etkilerine dair açık ve net bilgiler ortaya koyan çalışmalar bulunmadığı ancak beyne etkileri hakkında araştırmalar olduğu görülmektedir. Bu araştırmalar ve diğer santral etkilenmenin olduğu hastalıklardaki Santral İşitsel İşlemleme araştırmaları ışığında Covid-19'un santral işitsel sisteme etkisini araştırmak için çalışmamız dizayn edilmiştir. Bu amaçla 0-6 ay arasında Covid-19 geçiren 21 birey, 6-12 ay arasında Covid geçiren 21 birey ve kontrol grubunda hiç Covid-19 geçirmemiş 21 birey dahil edilerek ABR, P300, Frekans Patern Test ve Süre Patern Testi uygulanmıştır.

Literatürde pozitif viral pnömoni olan bir hastada ensefalit gelişmesi üzerine beyin omurilik sıvısı örneği alınmış, herhangi bir viral ya da bakteriyel ajana rastlanmamıştır. Virüsün etkisinin kısa süreli olduğu ve ensefalit görülmesinin Covid-19 ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (Ye, Ren, Lv., 2020). Covid-19'un diğer önemli komplikasyonunun serebrovasküler hastalıklar (SVH) (Mao ve ark., 2020) olduğu, SVH'nin çoğunlukla enfeksiyonu ağır atlatan hastalarda ortaya çıktığı, Covid-19'da en sık görülen bulgu olduğu (Armocida ve ark., 2020) ve daha çok iskemik karakterli (Helms ve ark., 2020) olduğu bildirilmiştir. Covid-19'lu bireylerin %7-14,8'inde konfüzyon geliştiği, prognozunun kötü olduğu ve bilinç bulanıklığı şikayeti ile hastaneye başvuran kişilerin %22'sinin hayatını kaybettiği tespit edilmiştir (Chen ve ark., 2020).

Beyinde ve medulla oblongatada ACE-2 reseptörü olması, Covid-19 virüsünün hem beyinsapında hem de işitme korteksinde, santral işitme yollarını etkileyebileceğini düşündürmüştür (Roman ve ark., 2020; Ogier ve ark., 2020).

Santral işitsel işlemleme bozukluğu, beynin işitsel alanlarını etkileyen bir bozukluktur. SİİB olan çocuk ve yetişkinler, ideal olmayan dinleme ortamlarında (örn: trafik, gürültü, yankı vb) işitmede güçlük çektiklerinden şikayet etmektedirler. SİS'de yaşa bağlı değişikliklerin meydana gelmesi, genetik yatkınlık, nörolojik bozukluklar (kafa travması, menenjit, serebrovasküler hastalıklar, dejeneratif hastalıklar, ağır metal, organik solvent gibi nörotoksinlere maruziyet, SSS'deki lezyonlar), işitme kaybına sekonder nöromaturasyonel gecikmeler, otolojik bozukluklar (örn: rekürren otitis mediaya sekonder işitsel deprivasyon), prenatal faktörler (anoksi/hipoksi, sitomegalovirüs, hiperbilirubinemi, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, prenatal ilaç maruziyeti) SİİB'na sebep olmaktadır (ASHA, Erişim adresi: https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/central-auditory-processing-disorder/#collapse_3).

SİİB'nun elektrofizyolojik değerlendirilmesinde kullanılan ABR ve P300 testlerinin nörolojik bozuklukların değerlendirilmesinde de etkin olduğu yapılan araştırmalarla da ortaya konmuştur. Epilepsi/temporal lob epilepsi tanısı almış vakalarda P300 sonuçları normal bireyler ile karşılaştırılmış ve P300 dalga latanslarının uzadığı (Ozmenek, Nazliel, Leventoglu, Bilir, 2008; Yao ve ark., 2014) amplitüdlerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Yao ve ark., 2014). Multiple sklerozu (MS) olan bireylerde de P300 ve ABR latanslarında uzama (Ivica, Titlic, Pavelin, 2013; Matas, Matas, Oliveira, Gonçalves, 2010) ve amplitüdlerinde bozulmalar olduğu (Ivica, Titlic, Pavelin, 2013) bildirilmiştir (Sundgren, 2015). Benzer bulgular, hepatik ensefalopatili sirozda da gözlenmiştir (Elzefzafy, AboulEla, Maabady, Shahin., 2013). Bunun yanında Lewy cisimcikli demans hastalarında Alzheimer hastalarına göre daha uzun P300 latansı ve daha düşük amplitüd düzeyleri saptanmıştır. P300 testinin Alzheimer ve Lewy Cisimcikli Demansı ayırt etmede kullanılabilecek bir araç olduğu sonucuna varılmıştır (Bonanni ve ark., 2010). Hafif kognitif bozuklukta (Irimajiri, Golob, Starr, 2005) ve Alzheimer tipi senil demansta (Wang ve ark., 2003) ABR bulgularında farklılık gözlenmemiştir. Myasthenya graviste ABR'de V. dalga latanslarında uzuma olduğu (Dziadkowiak ve ark., 2021), P300 dalga latanslarında uzama, amplitüdlerinde

azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Hamed, Youssef, ElHameed, Mohamed, Elattar, 2014). Hepatit C'de P300 latansında anlamlı uzama ve amplitüd azalması elde edilmiştir (Esmael ve ark., 2022).

Elektrofizyolojik ölçümlerle birlikte SİİB'nun değerlendirilmesinde davranışsal testlerde birçok patolojinin değerlendirilmesinde sıkça kullanılmaktadır. İnsula ve komşu alanlarında meydana gelen inmelerin merkezi işitsel fonksiyonları etkilediği ve temporal testlerde (frekans patern test, süre patern test ve gürültüde boşluk algılama) anormal bulgular elde edildiği rapor edilmiştir (Bamiou, 2006). Temporal lob epilepsi (Meneguello, Leonhardt, Pereira, 2006) ve medial temporal lob epilepside süre patern testinde (Rajasekaran ve ark., 2021), sentro-temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepside gürültüde boşluk tespit etme ve süre patern testinde (Amaral ve ark., 2015) daha kötü performans görüldüğü bildirilmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromunda, frekans patern testi ve süre patern testinde bozulma tespit edilmiştir (İriz ve ark., 2018).

Ek olarak, literatüre bakıldığında birçok virüsün de santral işitsel sistemi etkilediği görülmektedir. Özellikle kızamık (rubeola) (Karosi, Konya, Petko ve Sziklai, 2005; Olajuyin ve ark., 2021), kızamıkçık (rubella) (Zagolski, 2009), Varicella Zoster (Wayman, Pham, Byl, Adour., 1990; Saransh, George, Sam., 2014), Kabakulak (Hashimoto, Fujioka, Kinumaki, 2009; Kanra ve ark., 2002), Lymphocytic Choriomeningitis Virus (Anderson ve ark., 2013), İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) (Papas, Chandra, Lim ve Hillman, 1994; Grimaldi ve ark., 1993; Rarey, 1990), Cytomegalovirus, (CMV) (Connolly ve ark., 1992) gibi virüsler en çok bilinenlerdir. HIV virüsünün SİİB'ye sebep olduğu (Pagano ve ark., 1992; Matas, Silva, de Marcon, 2010; Zhan ve ark., 2017), HIV+ ile yaşlanmada, daha fazla nörobilişsel bozukluk görüldüğü ve P300 latanslarının uzadığı bildirilmiştir (Diniz, Tupinambs, Labanca, Barbara, Souza, 2016). Özellikle Herpes Virüs ailesinin üyelerinden CMV'nin, çocukluk çağı sensörinöral işitme kayıplarının önde gelen nedenlerinden biri olduğu ve hem periferik hem de santral işitme sistemini etkilediği, ABR ve dikotik testlerde işitsel işlemleme becerilerinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Connolly ve ark., 1992).

Literatürde Covid-19 virüsü ile yapılan çalışmalara bakıldığında ise, kulak ağrısı ve tinnitus şikayeti ile gelen bir vakada, timpanik membranda hiperemi ve şişlik tespit edilmiş, sağ kulakta Tip B timpanogram ve iletim tipi işitme kaybı gözlenmiş ve Covid-

19’un işitsel semptomlarla da ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (Fidan, 2020). 18 yaşında başka bir vakada, 7 haftadır devam eden bilateral işitme kaybı, aralıklı bilateral aural dolgunluk, bulantı, kusma ve vertigo şikayeti ile başvuran hastaya ani işitme kaybı tanısı koyulmuştur. Hastaya uygulanan intratimpanik steroid tedavisi sonrası hastanın işitmesinde ve vestibüler semptomlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir (Chern, Famuyide, Moonis, Lalwani, 2021). Covid-19 esnasında gelişen ani işitme kaybının insidansını belirlemek için yapılan bir çalışmada ise ani işitme kayıplı 11'i (%68.75) erkek ve 5'i (%31.25) kadın olan 38-72 yaş aralığındaki 16 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 14'ünde (%87.50) unilateral, 2'sinde (%12.50) bilateral ani işitme kaybı tespit edilmiştir. Dokuz hastanın (%56.25) sol kulağında, 5 hastanın (%31.25) sağ kulağında ani işitme kaybı olduğu belirlenmiştir. Hastalardan 3'ünün (%18.75) işitme kaybı dışında tamamen asemptomatik olduğu gözlenmiştir. 16 hastanın 9'unun (%56.25) uygun ve hızlı tedavi ile düzeldiği bildirilmiştir (Swain, Das, Lenka., 2021).

Başka bir çalışmada, asemptomatik Covid-19 PCR pozitif vakalar ve normal enfekte olmayan kişiler arasındaki Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonların (Transient Evoked Otoacoustic Emissions/TEOAE) amplitüdü ve saf ses odyometri eşikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 20-50 yaş arasında toplam 40 kişi (20 kontrol grubu, 20 çalışma grubu) dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda asemptomatik Covid-19 geçiren grupta yüksek frekans işitme eşiklerinin daha yüksek, TEOAE amplitüdlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Mustafa, 2020). Sun ve ark. (2020)’nın yaptığı çalışmada ise Covid-19 esnasında gelişen bilateral sensörinöral işitme kaybı olan bir olgu bildirilmiştir ancak bunun önceden var olan bir semptom olup olmadığının net olmadığı belirtilmiştir.

Covid-19 geçiren vakaların bazılarında tinnitus görüldüğü literatürde yer almaktadır. Kulak Burun Boğaz hekimlerinin Covid-19 hastaları ile deneyimlerinin araştırıldığı bir derleme çalışmasında, 32-72 yaş arasında, 20 Covid-19 hastasının 3’ünde tinnitus şikayeti olduğu belirtilmiştir (Cui ve ark., 2020). Hafif/orta şiddette Covid-19 enfeksiyonu olan hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerini araştırıldığı başka bir çalışmada, Covid-19 geçirmiş 1566 hastanın verileri değerlendirilmiş ve hastaların sadece 5’inde tinnitus şikayeti saptanmıştır (Lechien ve ark., 2020). Ancak çalışmalarda tinnitusun özellikleri ve birey üzerindeki etkisi bildirilmemiştir. Yine Covid-19 pandemisi ile iki çocuk vakada vestibuler nörit ve 54 yaşında bir vakada da

Covid-19 aşısı sonrası 3 gün içinde gelişen vestibuler nörit bildirilmiştir (Mat ve ark., 2021; Giannantonio, Scorpecci, Montemurri, Marsella, 2021; Jeong, 2021). Başka bir derlemede ise Covid-19 vakalarında yaşamı tehdit eden endişelerden dolayı odyo-vestibüler semptom çalışmalarının az olduğu; ilerleyen zamanlarda, odyo-vestibüler disfonksiyonla ilgili sonuçların ortaya konulacağı belirtilmiştir (Almufarrij, Uus, Munro, 2020). Daha önceki koronavirüs türlerinde (SARS ve MERS) odyo-vestibüler semptom bulgularına rastlanmadığı rapor edilmiştir (Almufarrij, Uus, Munro., 2020).

Covid-19'dan etkilenen hastalar bir çok farklı semptom göstermektedir. Bu semptomlardan bazıları yaygın olmasına rağmen, bazıları daha nadir görülmektedir. İşitsel semptomların görülme sıklığı nispeten azdır. İşitme bozukluğunun periferik ya da santral işitsel yolların tutulumu ile ilgili olabileceği ve özellikle tromboz gelişmesinin nedenlerden biri olabileceği belirtilmektedir. Nadiren de olsa, Covid-19 hastalarında işitme bozukluğunun ortaya çıkabileceği ve her zaman erken tedavi ve santral sinir sistemi tutulumunun potansiyel göstergeleri için araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (De Luca ve ark., 2021).

Mevcut literatürdeki Covid-19 ve beyin ile ilgili araştırmalar incelenmiştir. Bir çalışmada 18-55 yaş arası Covid-19 geçiren 2696 bireye, hastalığı geçirdikten 3 ay sonra beyin sisi durumlarını incelemek için anket yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre 192 birey beyin sisi olduğunu bildirmiştir. Covid sonrası gelişen beyin sisinin kadınlarda ve yoğun bakım ünitesinde tedavi görenlerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (Asadi-Pooya ve ark., 2022). Covid-19'a bağlı olarak gelişen bir başka nörolojik durum ise baş ağrısıdır. Hastaların %6,5-34'ünün baş ağrısından şikayetçi olduğu bildirilmiştir (Islam ve ark., 2020). Covid-19 sonrası 9 ay boyunca nörolojik takipleri yapılan 905 hastanın ortalama baş ağrısı süresinin iki hafta olduğu ve bu hastaların beşte birinde baş ağrısının kalıcı hale geldiği bildirilmiştir (Garcia ve ark., 2022). Anosmi, hipozmi, aguzi ve hipoguzi gibi kemosensör bozukluklar da Covid-19'a bağlı olarak gelişen nörolojik bozukluklardır. Covid-19'un koku ve tat reseptörlerine doğrudan zarar verdiği düşünülmektedir (Vaira, Salzano, Deiana, De Riu, 2020). Diğer bir nörolojik problem ise akut inme/serebrovasküler hastalıktır. Covid-19 ile enfekte 219 hastadan oluşan bir vaka serisinde, bunların %4,6'sında iskemik inme geliştiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2020). Akut beyin iltihabı (ensefalit) olan Covid-19 vakaları da literatüre girmiştir. Klinik meningoensefaliti olan bir hastada, beyin omurilik sıvısında

Covid-19'un genetik materyaline rastlandığı bildirilmiştir (Moriguchi ve ark., 2020). Ayrıca ensefalitin varlığının Covid-19 hastasının değişen zihinsel durumla bağlantılı olduğu bulunmuştur (Poyiadji ve ark., 2020; Bhola ve ark., 2022).

Yukarıdaki literatürden anlaşıldığı gibi Covid-19 virüsünün santral sinir sistemini etkilediği aşikardır ancak virüsün direkt santral işitme sistemine etkisi bilinmemektedir. Bu eksiklikten yola çıkılarak dizayn edilen çalışmamızda virüsün özellikle santral işitme sistemine herhangi bir etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Bu amaçla biri kontrol grubu olmak üzere üç grup belirlenmiş; kontrol grubu, 0-6 ay ve 6-12 ay içinde Covid-19 geçiren çalışma grubundaki bireylere FPT, SPT, ABR ve P300 testleri uygulanmıştır. Elde edilen verilere göre FPT, SPT ve P300 testlerindede gruplar arası anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p>0,05$). FPT ve SPT testleri ile ABR ve P300 amplitüd ve latansları arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Covid-19 geçiren 5-17 yaş arasındaki 87 çocukla yapılan bir çalışmada, 80 çocuğun (%92) otoskopik muayenesinin normal olduğu belirlenmiştir. Tüm çocuklarda Tip A timpanogram gözlenmiş olup; akustik refleksler 49 çocukta (%56) tüm frekanslarda, 27 (%31) çocukta 1-2 frekansta, 11 (%13) çocukta ise sadece 1 frekansta elde edildiği veya hiç kaydedilmediği bildirilmiştir. Otoakustik emisyonlar ise 83 (%95) çocukta elde edilmiştir. Tüm çocuklarda odyometrik eşiklerin normal aralıkta olduğu tespit edilmiştir. Çocukların büyük çoğunluğunda sessiz ve gürültülü ortamlarda konuşma anlaşılırlığı herhangi bir patolojiyi işaret etmezken, konuşma anlaşılırlığı zayıf veya Fisher anketi sonuçları düşük olan 7 çocuk kapsamlı incelemeye alınması planlanmıştır. Binaural füzyon konuşma testi, dikotik test, RuMatrix testi, boşluk algılama testi verilerine göre, Covid-19'un santral işitsel işleme bozukluğuna sebep olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Tufatulin ve ark., 2021). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamıza benzerdir. Mevcut literatürde Covid-19 geçiren yetişkinlerin santral işitsel işlemleme becerilerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yaşın P300 ölçümlerini etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir. P300 ve yaş faktörünün incelendiği 32 çalışmanın meta-analizinde, yaş ile P300 latansı arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (Polich, 1996). Yaşla beraber P300 latansının uzadığı, amplitüdünde düşme meydana geldiği bildirilmiştir (Polich, Howard, Starr, 1985; Anderer, Semlitsch, Saletu, 1996; Fjell & Walhovd, 2001; Schiff ve ark., 2008; Cóser ve ark., 2010). Latans uzamasının daha düşük nörobilişsel işlevlerin bir

sonucu olarak bilgi işlemlemenin yavaşlaması; amplitüd düşüşünün ise verilen görev için daha az bilişsel kaynağın mevcut olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (Salthouse, 2000a, 2000b). P300 yanıtının en kısa latans değerlerine erken ve orta ergenlik yıllarında ulaştığı (Bellis, 2011), 65 yaş ve üzerindeki bireylerde ise P300 latanslarında anlamlı artışlar olduğu bildirilmiştir (Beynon, 2005). P300 latansı, 10-90 yaş arasında her sene 1-1.5 msn uzamaktadır (Hall, 1992). Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların tamamını genç ve eğitim düzeyi yüksek bireyler oluşturmuştur ve bu bireylerin daha öncesinde santral işitsel işlemleme bozukluğuna yönelik herhangi bir şikayetleri olmadığı kendileri tarafından beyan edilmiştir. Çalışmamızdaki bireylerin yaş ve bilişsel fonksiyonlarının en iyi olduğu dönemde yer alması nedeniyle elde edilen P300 cevaplarının sonuçlarımızda gruplar arasında anlamlılık çıkmamasına faktör olabileceği düşünülmektedir.

Covid-19 virüsünün santral işitme sistemi üzerine herhangi bir etkisinin olmamasının diğer bir nedeni, santral işitme sistemine etki eden virüslerin patofizyolojisinden farklı bir patolofizyolojiye sahip olması olabilir. Literatür incelendiğinde, Covid-19'un santral sinir sistemi üzerindeki patofizyolojisinin tam olarak açıklanamadığı görülmektedir (Spudich & Nath, 2022).

Çalışmamızda 31.1 rate ve 65.0 rate V. dalga latanslarında gruplar arası anlamlı farklılık elde edilmiştir. 0-6 ay içinde Covid-19 geçiren grubun ABR latanslarının kontrol grubu ve 6-12 ay içinde Covid-19 geçiren gruba göre anlamlı olarak daha kısa olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Bu sonuç oldukça ilgi çekicidir. Yapılan çalışmalarda Covid-19 virüsünün beyinsapında bozukluklara yol açtığı ve iyileşen hastalarda beyinsapının değerlendirmelerinin yapılması gerektiği bildirilmektedir (Ogier ve ark., 2020; Bocci ve ark., 2021; Jensen ve ark., 2021; Bulfamante ve ark., 2021). Latanslarda meydana gelen kısalma, erken dönemde (Grup 1'de) beyinsapında oluşan hasarı kompanse etmek için daha çok nöral aktivitenin meydana geldiğini düşündürmektedir. Ancak örneklem büyüklüğünün arttırılarak daha geniş gruplarda araştırılması önerilmektedir.

Çalışmamızın en temel sınırlılıklarından biri Covid-19 geçiren bireylerin Covid-19 geçirmeden önceki santral işitsel işlemleme becerilerinin değerlendirilmesi mümkün olmadığından Covid-19'dan önceki ve sonraki işitsel becerileri karşılaştırılamamıştır. Diğer sınırlılık ise Covid-19'un asemptomatik olarak geçirilmesi sebebi ile, kontrol

grubuna alınan vakaların Covid-19 geçirip geçirmediğinin bilinememesidir. Ancak seçim kriterlerinde hiçbir belirti vermedikleri, daha önce hiç temaslı olmadıkları ve PCR testleri hiç pozitif çıkmadığı için kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Covid-19'un santral işitme sistemi üzerine kısa ve uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için yapılan FPT, SPT, ABR ve P300 testlerinde kontrol grubu, kısa ve uzun süreli Covid-19 geçiren gruplar arası anlamlı fark çıkmaması ve testler arasında korelasyon elde edilmemesi, Covid-19'un santral işitme sistemi üzerine kısa ve uzun vadede bir etki yapmadığını göstermektedir. Bu konuda literatürde oldukça sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Katılımcı sayısını artırarak, daha detaylı elektrofizyolojik (konuşma uyaranı ile testleri yapmak gibi) ve davranışsal testler ile Covid-19'un etkilerinin araştırılması gereklidir. Ayrıca Covid-19 sonrası işitme ile ilgili problemleri olan hastaların santral işitsel işlemleme becerilerinin değerlendirilmesinin de önemli olacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

AAA. Clinical Practice Guidelines: Diagnosis, treatment, and management of children and adults with central auditory processing disorder. 2010 Retrieved 08/16/17, from https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/CAPD Guidelines 8-2010.pdf_539952af956c79.73897613.pdf.

Almufarrij, I., Uus, K., & Munro, K. J. (2020). Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. International journal of audiology, 59(7), 487-491.

Alomari, S. O., Abou-Mrad, Z., & Bydon, A. (2020). COVID-19 and the central nervous system. Clinical neurology and neurosurgery, 198, 106116.

Amaral, M. I. R., Casali, R. L., Boscariol, M., Lunardi, L. L., Guerreiro, M. M., & Colella-Santos, M. F. (2015). Temporal auditory processing and phonological awareness in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. BioMed Research International, 2015.

American Academy of Audiology. (2010). Guidelines for the diagnosis, treatment, and management of children and adults with central auditory processing disorders. Available from http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/Documents/CAPDGuidelines 8-2010.pdf

American Speech Hearing Association (ASHA), https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/central-auditory-processing-disorder/#collapse_3, Erişim adresi: 23.02.2022

American Speech-Language-Hearing Association. (2005). (Central) auditory processing disorders—the role of the audiologist

Anderer, P., Semlitsch, H. V., & Saletu, B. (1996). Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 99(5), 458-472.

Anderson, J. L., Levy, P. T., Leonard, K. B., Smyser, C. D., Tychsen, L., & Cole, F. S. (2013). Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: When to consider the diagnosis. Journal of Child Neurology, 29(6), 837–842.

Armocida D, Palmieri M, Frati A, Santoro A, Pesce A. How SARS-CoV-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of Sapienza University, Italy. J Clin Neurosci. 2020; 79: 231-6.

Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. Journal of the Neurological Sciences, 413, 116832.

Asadi-Pooya, A. A., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Nemati, H., ... & Shahisavandi, M. (2022). Long COVID syndrome-associated brain fog. Journal of medical virology, 94(3), 979-984.

Bamiou, D. E., Musiek, F. E., Stow, I., Stevens, J., Cipolotti, L., Brown, M. M., & Luxon, L. M. (2006). Auditory temporal processing deficits in patients with insular stroke. Neurology, 67(4), 614-619.

Banai, K., Nicol, T., Zecker, S., & Kraus, N. (2005). Brainstem timing: Implications for cortical processing and literacy. Journal of Neuroscience 25(43), 9850–9857.

Batra R and Fitzpatrick DC (2002) Processing of interaural temporal disparities in the medial division of the ventral nucleus of the lateral lemniscus. Journal of Neurophysiology 88:666–675.

Bellis, T. J. (2011). Assessment and management of central auditory processing disorders in the educational setting: From science to practice. Plural Publishing.

Beynon AJ. (2005). Electrically evoked auditory cortical event-related potentials in cochlear implant patients: the P300 potential. Thesis University of Nijmegen, Chapter 1:3-16.

Bhola, S., Trisal, J., Thakur, V., Kaur, P., Kulshrestha, S., Bhatia, S. K., & Kumar, P. (2022). Neurological toll of COVID-19. Neurological Sciences, 1-16.

Billiet, C. R., & Bellis, T. J. (2011). The relationship between brainstem temporal processing and performance on tests of central auditory function in children with reading disorders. Journal of Speech, Language and Hearing Research, 54, 228–242.

Birnholz, J., Benacerraf, B., 1983. The development of human fetal hearing. Science 222, 516–518.

Bocci, T., Bulfamante, G., Campiglio, L., Coppola, S., Falleni, M., Chiumello, D., & Priori, A. (2021). Brainstem clinical and neurophysiological involvement in COVID-19. Journal of Neurology, 268(10), 3598-3600.

Bonanni, L., Franciotti, R., Onofrj, V., Anzellotti, F., Mancino, E., Monaco, D., ... & Onofrj, M. (2010). Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: early

dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD). Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 40(5-6), 255-265.

Boudreau JC, Tsuchitani C. Binaural interaction in the cat superior olive S segment. J Neurophysiol. 1968; 31: 442–454.

Buckingham, R., and Valvassordi, G. (2001). Inner fluid volumes and resolving power of magnetic resonance imaging: Can it differentiate endolymphatic structures? Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 110, 113-117.

Bulfamante, G., Bocci, T., Falleni, M., Campiglio, L., Coppola, S., Tosi, D., ... & Priori, A. (2021). Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung. Journal of Neurology, 268(12), 4486-4491.

Carr CE. 1993. Processing of temporal information in the brain. Ann Rev Neurosci 16:223–244.

Cascella C, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls; 2020.

Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S., & Di Napoli, R. (2021). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). StatPearls.

Center for Diseases Control and Prevention. Complications of Measles. Available from: https://www.cdc.gov/measles/about/complications.html. [Last accessed on 2018 Dec 29].

Chan, J. F. W., Lau, S. K. P., & Woo, P. C. Y. (2013). The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: the “knowns” and “unknowns”. Journal of the Formosan Medical Association, 112(7), 372-381.)

Chaudhury, S. S., Sinha, K., Majumder, R., Biswas, A., & Mukhopadhyay, C. D. (2021). COVID-19 and central nervous system interplay: A big picture beyond clinical manifestation. Journal of Biosciences, 46(2), 1-12.

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507-13.

Chermak, G. D., & Musiek, F. E. (1997). Central auditory processing disorders: New perspectives. San Diego, CA: Singular.

Chern, A., Famuyide, A. O., Moonis, G., & Lalwani, A. K. (2021). Bilateral sudden sensorineural hearing loss and intralabyrinthine hemorrhage in a patient with COVID-19. Otology & Neurotology, 42(1), e10.

Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 57(6), 365-388.

Co, C. O. C., Yu, J. R. T., Laxamana, L. C., & David-Ona, D. I. A. (2020). Intravenous thrombolysis for stroke in a COVID-19 positive Filipino Patient, a case report. Journal of Clinical Neuroscience, 5868(920), 234– 236.

Connolly, P. K., Jerger, S., Williamson, W. D., Smith, R. J., & Demmler, G. (1992). Evaluation of higher-level auditory function in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. The American journal of otology, 13(2), 185-193.

Cóser, M. J. S., Cóser, P. L., Pedroso, F. S., Rigon, R., & Cioqueta, E. (2010). P300 auditory evoked potential latency in elderly. Brazilian journal of otorhinolaryngology, 76, 287-293.

Corman VM, Muth D, Niemeyer D, et al. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. Adv Virus Res. 2018;100:163–188.

Cui, C., Yao, Q., Zhang, D., Zhao, Y., Zhang, K., Nisenbaum, E., ... & Liu, X. (2020). Approaching otolaryngology patients during the COVID-19 pandemic. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 163(1), 121-131.

Cure, E., & Cure, M. C. (2020). Comment on “Hearing loss and COVID-19: a note”. American Journal of Otolaryngology, 41(4), 102513.

De Luca, P., Scarpa, A., Ralli, M., Tassone, D., Simone, M., Cassandro, C., & Di Stadio, A. (2021). Auditory Disturbances and SARS-CoV-2 infection: brain inflammation or cochlear affection? Systematic review and discussion of potential pathogenesis. Frontiers in Neurology, 12, 1234.

Diniz, J. L. C. P., Tupinambs, U., Labanca, L., Barbara, S. M., & Souza, O. (2016). The Cognitive Impairment of Elderly Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Cross-Sectional Study about the Role of Viral Neurotoxicity. J Neuroinfect Dis, 7, 224.

Dziadkowiak, E., Waliszewska-Prosół, M., Wieczorek, M., Bladowska, J., Budrewicz, S., & Ejma, M. (2021). Myasthenia Gravis—An Analysis of Multimodal Evoked Potentials. Brain Sciences, 11(8), 1057.

Elzefzafy, W. M., AboulEla, A., Maabady, M. H., & Shahin, R. S. (2013). Role of tumor necrosis factor alpha, Ghrelin, evoked potentials in hepatic encephalopathy. The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 53(1), 846-854.

Esmael, A., Belal, T., Amer, I. F., Samra, E., Elmongui, A., & Shawki, S. (2022). Predictive value of P300 event-related potential component in early cognitive impairment in patients with uncomplicated newly diagnosed hepatitis C virus. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 58(1), 1-9.

Fidan, V. (2020). New type of corona virus induced acute otitis media in adult. American journal of otolaryngology, 41(3), 102487.

Filatov, A., Sharma, P., Hindi, F., & Espinosa, P. S. (2020). Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. Cureus, 12(3), e7352.

Finlayson PG, Caspary DM. Low-frequency neurons in the lateral superior olive exhibit phase-sensitive binaural inhibition. J Neurophysiol. 1991; 65: 598–605.

Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2001). P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. Brain Topography, 14(1), 25-40.

Garcia-Azorin, D., Layos-Romero, A., Porta-Etessam, J., Membrilla, J. A., Caronna, E., Gonzalez-Martinez, A., ... & Pozo-Rosich, P. (2022). Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. Cephalalgia, 03331024211068074.

Giannantonio, S., Scorpecci, A., Montemurri, B., & Marsella, P. (2021). Case of COVID-19-induced vestibular neuritis in a child. BMJ Case Reports CP, 14(6), e242978.

Glendenning KK and Hutson KA (1998) Lack of topography in the ventral nucleus of the lateral lemniscus. Microscopy Research and Technique 41:298–312.

Glendenning KK, Hutson KA, Nudo RJ, Masterton RB. Acoustic chiasm II: anatomical basis of binaurality in lateral superior olive of cat. J Comp Neurol 1985; 232:261–285.

Golding NL, Oertel D (2012). Synaptic integration in dendrites: exceptional need for speed. J Physiol 590: 5563–5569.

Grimaldi, L. M., Luzi, L., Martino, G. V., Furlan, R., Nemni, R., Antonelli, A., Pozza, G. (1993) Bilateral eighth cranial nerve neuropathy in human immunodeficiency virus infection. Journal of Neurology 240(6): 363–366.

Grothe B, Pecka M, McAlpineD (2010). Mechanisms of sound localization in mammals. Physiol Rev 90: 983–1012.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Eng J Med 2020; 382:1708–20.

Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R., & Engin, F. (2002). Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. Turk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry, 13(4), 273-281.

Gürses, E., Türkyılmaz, M. D., & Sennaroğlu, G. (2020). Evaluation of auditory temporal processing in patients fitted with bone-anchored hearing aids. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 277(2), 351-359.

Hall JW III. (1992). Handbook of Auditory Evoked Responses. Allyn and Bacon, Massachusetts, 3-40.

Haggard, M. P., & Hughes, E. A. (1991). Screening children's hearing: A review of the literature and implications of otitis media. London, UK: HMSO.

Hall, J.W. (2007). New Handbook of Auditory Evoked Responses. Pearson Picton, T. (1992) The P300 wave of the human event-related potential. Journal of Clinical Neurophysiology 9 (4) 456-479.

Hall, J.W., & Johnston, K.N. (2007). Electroacoustic and electrophysiologic auditory measures in the assessment of (central) auditory processing disorder. In F.E. Musiek & G.D. Chermak (Eds.), Handbook of (central) auditory processing disorder: Auditory neuroscience and diagnosis (Vol. 1, pp. 287-317). San Diego, CA: Plural Publishing.

Hamed, S. A., Youssef, A. H., ElHameed, M. A. A., Mohamed, M. F., & Elattar, A. M. (2014). Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis. Neuroimmunology and Neuroinflammation, 1, 141-146.

Han, M. W., Ahn, J. H., Kang, J. K., Lee, E. M., Lee, J. H., Bae, J. H., & Chung, J. W. (2011). Central auditory processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy & Behavior, 20(2), 370-374.

Harrison JM, Warr WB. 1962. A study of the cochlear nuclei and ascending auditory pathways of the medulla. J Comp Neurol. 1962; 119: 341–379.

Hashimoto, H., Fujioka, M., Kinumaki, H. (2009) An office-based prospective study of deafness in mumps. The Pediatric Infectious Disease Journal 28(3): 173–175.

Helfert RH and Aschoff A (1997) Superior olivary complex and nuclei of the lateral lemniscus. In: Ehret G and Romand R (eds). The Central Auditory System. Oxford University Press, New York, pp. 193–258.

Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020; 382(23): 2268-70.

Henkel CK (1983) Evidence of sub-collicular auditory projections to the medial geniculate nucleus in the cat: an autoradiographic and horseradish peroxidase study. Brain Research 259:21–30.

Heper, Y. (2020). Covid-19 Genel Bakış. Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp eğitimi Pandemi Kitabı. Bursa Tabip Odası Yayınları. Ed. Cem Heper. Temmuz 2020. Bursa. pp:68-80

Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.

Irimajiri, R., Golob, E. J., & Starr, A. (2005). Auditory brainstem, middle-and long-latency evoked potentials in mild cognitive impairment. Clinical neurophysiology, 116(8), 1918-1929.

İriz, A., Düzlü, M., Köktürk, O., Kemaloğlu, Y. K., Eravci, F. C., Küçükünal, I. S., & Karamert, R. (2018). The effect of obstructive sleep apnea syndrome on the central auditory system. Turkish Journal of Medical Sciences, 48(1), 5-9.

Islam MA, Alam SS, Kundu S et al (2020) Prevalence of headache in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 14,275 patients. Front Neurol 11:562634. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562634

Ivica, N., Titlic, M., & Pavelin, S. (2013). P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. Acta Informatica Medica, 21(3), 205.

Japaridze, G., & Shakarishvili, R., & Kevanishvili, Z. (2002). Auditory brainstem, middle-latency, and slow cortical responses in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavia, 106(1), 47-53.

Jensen, M. P., Le Quesne, J., Officer-Jones, L., Teodòsio, A., Thaventhiran, J., Ficken, C., ... & Allinson, K. S. J. (2021). Neuropathological findings in two patients with fatal COVID-19. Neuropathology and applied neurobiology, 47(1), 17-25.

Jeong, J. (2021). Vestibular neuritis after COVID-19 vaccination. Human vaccines & immunotherapeutics, 1-3.

Jerger, J., & Musiek, F. (2000). Report of the Consensus Conference on the diagnosis of auditory processing disorders in school aged children. Journal of the American Academy of Audiology, 11, 467–474.

Jha, N. K., Ojha, S., Jha, S. K., Dureja, H., Singh, S. K., Shukla, S. D., ... & Dua, K. (2021). Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: A review on neurological impairments and manifestations. Journal of Molecular Neuroscience, 1-18.

Joris PX, Yin TCT. Envelope coding in the lateral superior olive. I. Sensitivity to interaural time differences. J Neurophysiol. 1995; 73: 1043–1062.

Junqueira CA, Colafemina JF. Investigação da estabilidade inter e intra-examinador na identificação do P300 auditivo: análise de erros. Rev Bras Otorrinolaringol. 2002;68(4):468–478.)

Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020

Kanra, G., Kara, A., Cengiz, A. B., Isik, P., Ceyhan, M., Atas, A. (2002) Mumps meningoencephalitis effect on hearing. Pediatric Infectious Disease Journal 21(12): 1167–1169.

Karadeli, H. H., & Keskin, N. (2020). Covid-19 ve Nörolojik Belirtiler. Medical Research Reports, 3(Özel Sayı), 51-58.

Karniski W, Blair RC. Topographical and temporal stability of the P300. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1989;72(5):373–383.

Kaya, Y., Kara, S., Akinci, C., & Kocaman, A. S. (2020). Transient cortical blindness in COVID-19 pneumonia; a PRES-like syndrome: case report. Journal of the neurological sciences, 413, 116858.

Kil J, Kageyama GH, Semple MN, Kitzes LM. Development of ventral cochlear nucleus projections to the superior olivary complex in gerbil. J Comp Neurol. 1995; 353: 317–340

King, W. M., Lombardino, L. J., Crandell, C. C., & Leonard, C. M. (2003). Comorbid auditory processing disorder in developmental dyslexia. Ear and hearing, 24(5), 448-456.

Knight, R.T., Scabini, D., Woods, D.L., & Clayworth, C.C. (1989). Contributions of the temporal-parietal junction to human auditory P3. Brain Research, 502(1), 109-116.

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q., ... & Cantarella, G. (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. Journal of internal medicine, 288(3), 335-344.

Li Y, Li M, Wang M et al (2020) Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol 5(3):279–284. https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431

Luxon, L. M. (1981). The Anatomy and Pathology of the Central Audiotory Pathways. British Journal of Audiology, 15(1), 31-40.

Malmierca MS, Mercha´n MA, Henkel CK, and Oliver DL (2002) Direct projections from cochlear nuclear complex to auditory thalamus in the rat. Journal of Neuroscience 22: 10891–10897.

Mao L. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. China: retrospective case series study. 2020

Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y. U., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. O. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, 77(6), 683.

Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y. U., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. O. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, 77(6), 683.

Maroonroge, S., Emanuel, D. C., & Letowski, T. R. (2000). Basic anatomy of the hearing system. Helmet-Mounted Displays: Sensation, Perception and Cognition Issues. Fort Rucker, Alabama: US Army Aeromedical Research Laboratory, 279-306.

Marshall, E. K., & Jones, A. L. (2017). Evaluating test data for the duration pattern test and pitch pattern test. Speech, Language and Hearing, 20(4), 241-246.

Martin, B.A., Tremblay, K.L., & Korczak, P. (2008). Speech evoked potentials: From the laboratory to the clinic. Ear and Hearing, 29(3), 285-313.

Martin, F. N., & Clark, J. G. (2014). Sound and its measurement. Introduction to Audiology (Twelfth edition) (pp. 30-67) United States of America: Pearson Education.

Mat, Q., Noël, A., Loiselet, L., Tainmont, S., Chiesa-Estomba, C. M., Lechien, J. R., & Duterme, J. P. (2021). Vestibular neuritis as clinical presentation of COVID-19. Ear, Nose & Throat Journal, 0145561321995021.

Matas CG, Silva SM, de Marcon BA, Goncalves IC. Electrophysiological manifestations in adults with HIV/AIDS submitted and not submitted to antiretroviral therapy. Pro-fono. 2010;22:107–113.

Matas, C. G., Matas, S. L. D. A., Oliveira, C. R. S. D., & Gonçalves, I. C. (2010). Auditory evoked potentials and multiple sclerosis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 68(4), 528-534.

Meneguello, J., Leonhardt, F. D., & Pereira, L. D. (2006). Auditory processing in patients with temporal lobe epilepsy. Brazilian journal of otorhinolaryngology, 72(4), 496-504.

Montalvan, V., Lee, J., Bueso, T., De Toledo, J., & Rivas, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clinical Neurology and Neurosurgery, 194, 105921.

Morest, D. K. (1964). The neuronal architecture of the geniculate body of the cat. Journal of Anatomy, 98, 611–630.

Morest, D. K. (1965a). The laminar structure of the medial geniculate body of the cat. Journal of Anatomy, 99, 143–160.

Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. International Journal of Infectious Diseases, 94, 55– 58.

Murphy, C. F., Rabelo, C. M., Silagi, M. L., Mansur, L. L., Bamiou, D. E., & Schochat, E. (2018). Auditory processing performance of the middle-aged and elderly: auditory or cognitive decline?. Journal of the American Academy of Audiology, 29(01), 005-014.

Musiek, F. E. (2002). The frequency pattern test: a guide. The Hearing Journal, 55(6), 58.).

Musiek, F. E., & Baran, J. A. (1986). Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part I: Brain stem. Ear and Hearing, 7, 207–219.

Musiek, F. E., & Baran, J. A. (2018). The auditory system: Anatomy, physiology, and clinical correlates. Plural Publishing.

Musiek, F.E., Baran, J.A., & Pinheiro, M.L. (1992). P300 results in patients with lesions of the auditory areas of the cerebrum. Journal of the American Academy of Audiology, 3(1), 5-15

Mustafa, M. W. M. (2020). Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. American Journal of Otolaryngology, 41(3), 102483.

Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. Clinical Neurophysiology, 118(12), 2544-2590.

Nazari, S., Azari Jafari, A., Mirmoeeni, S., Sadeghian, S., Heidari, M. E., Sadeghian, S., ... & Dalvand, S. (2021). Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Brain and Behavior, 11(5), e02025.

Oertel D and Wickesberg RE (2002) Ascending pathways through ventral nuclei of the lateral lemniscus and their possible role in pattern recognition in natural sounds. In: Oertel D, Fay RR, and Popper AN (eds). Springer Handbook of Auditory Research, Volume 15: Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway. Springer-Verlag, New York, pp. 207–237.

Ogier, M., Andéol, G., Sagui, E., & Dal Bo, G. (2020). How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. Brain, Behavior, & Immunity-Health, 5, 100081.

Olajuyin, O. A., Olatunya, O. S., Olajuyin, A. B., Olajuyin, A. A., & Olajide, T. G. (2021). Measles-induced Hearing Loss: Pattern, Diagnosis, and Prevention among Children in Ekiti State, Southwest Nigeria. Saudi Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 23(2), 1-6.

Özer, F., Özer, C., & Yavuz, H. (2020). COVID-19 ve Odyovestibüler Sistem. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi, 28(2), S56-S60.

Ozmenek, O. A., Nazliel, B. İ. J. E. N., Leventoglu, A., & Bilir, E. (2008). The role of event related potentials in evaluation of subclinical cognitive dysfunction in epileptic patients. Acta neurologica belgica, 108(2), 58.

Pagano MA, Cahn PE, Garau ML, Mangone CA, Figini HA, et al. Brain-stem auditory evoked potentials in human immunodeficiency virus-seropositive patients with and without acquired immunodeficiency syndrome. Arch Neurol. 1992;49:166–169.

Pappas, D. G., Chandra, H. K., Lim, J., Hillman, D. E. (1994) Ultrastructural findings in the cochlea of AIDS cases. American Journal of Otolaryngology 15(4): 456–465.

Parent, A. (1996). Carpenter's human neuroanatomy (9th ed.). Baltimore, MD: Williams & Wilkins.

Pecka M, Siveke I, GrotheB et al. (2010). Enhancement of ITD coding within the initial stages of the auditory pathway. J Neurophysiol 103: 38–46.

Pickles, J. O. (2015). Auditory pathways: anatomy and physiology. Handbook of clinical neurology, 129, 3-25.

Pinheiro, M. L., & Musiek, F. E. (1985). Sequencing and temporal ordering in the auditory system. In M. L. Pinheiro & F. E. Musiek (Eds.), Assessment of central auditory dysfunction: Foundations and clinical correlates (pp. 219–238). Baltimore: MD: Williams & Wilkins.

Polich, J., Howard, L., & Starr, A. (1985). Effects of age on the P300 component of the event-related potential from auditory stimuli: peak definition, variation, and measurement. Journal of Gerontology, 40(6), 721-726.

Pollak GD, Burger RM, and Klug A (2003) Dissecting the circuitry of the auditory system. Trends in Neurosciences 26:33–39.

Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D et al (2020) COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. Radiology 296(2):E119–E120. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187

Rajasekaran, A. K., Shivashankar, N., Sinha, S., Saini, J., Subbakrishna, D. K., & Satishchandra, P. (2021). Auditory Temporal Ordering in Patients with Medial Temporal Lobe Epilepsy with and without Hippocampal Sclerosis. Neurology India, 69(2), 414.

Rarey, K. E. (1990) Otologic pathophysiology in patients with human immunodeficiency virus. American Journal of Otolaryngology 11(6): 366–369.

Román, G. C., Spencer, P. S., Reis, J., Buguet, A., Faris, M. E. A., Katrak, S. M., ... & Wasay, M. (2020). The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to

implement international neurological registries. Journal of the Neurological Sciences, 414, 116884.

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019- nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med. 2020.

Saini, S., Kaur, C., Pal, I., Kumar, P., Jacob, T. G., Thakar, A., Roy, T. S. (2019). Morphological development of the human cochlear nucleus. Hearing research, 382, 107784.

Saldaña, E., & Merchán, M. A. (2005). Intrinsic and commissural connections of the inferior colliculus. In The inferior colliculus (pp. 155-181). Springer, New York, NY.

Salthouse, T. A. (2000a). Aging and measures of processing speed. Biological Psychology, 54, 35–54.

Salthouse, T. A. (2000b). Pressing issues in cognitive aging. In D. Park & N. Schwarz (Eds.), Cognitive aging: A primer. Philadelphia: Psychology Press.

Sando, I., 1965. The anatomical interrelationships of the cochlear nerve fibers. Acta oto-laryngologica 59, 417–436.

Saransh, J., George, S., & Sam, S. A. (2014). Auditory processing deficit in a patient with Ramsay Hunt syndrome. Hearing, Balance and Communication, 12(4), 189-197.

Schiff, S., Valenti, P., Andrea, P., Lot, M., Bisiacchi, P., Gatta, A., & Amodio, P. (2008). The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. Clinical Neurophysiology, 119(8), 1795-1802.

Schofield, B. R. (2005). Superior olivary complex and lateral lemniscal connections of the auditory midbrain. In The inferior colliculus (pp. 132-154). Springer, New York, NY.

Schofield, B.R., Motts, S.D., Mellott, J.G., Foster, N.L., 2014. Projections from the dorsal and ventral cochlear nuclei to the medial geniculate body. Front. Neuroanat. 8:10.

Sharma, M., Purdy, S. C., Newall, P., Wheldall, K., Beaman, R., & Dillon, H. (2006). Electrophysiological and behavioral evidence of auditory processing deficits in children with reading disorder. Clinical neurophysiology, 117(5), 1130-1144.

Smith PH, Joris PX, Carney LH, Yin TCT. Projections of physiologically characterized globular bushy cell axons from the cochlear nucleus of the cat. J Comp Neurol. 1991; 304:387–407.

Soysal, A., Atakli, D., Atay, T., Altintas, H., Baybas, S., & Arpaci, B. (1999). Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. Seizure, 8(2), 107-110

Spudich, S., & Nath, A. (2022). Nervous system consequences of COVID-19. Science, 375(6578), 267-269.

Stotler WA. An experimental study of the cells and connection of the superior olivary complex of the cat. J Comp Neurol. 1953; 98: 401–431.

Sun, R., Liu, H., & Wang, X. (2020). Mediastinal emphysema, giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 pneumonia. Korean Journal of Radiology, 21(5), 541.

Sundgren, M., Nikulin, V. V., Maurex, L., Wahlin, Å., Piehl, F., & Brismar, T. (2015). P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing–remitting multiple sclerosis. Clinical Neurophysiology, 126(4), 689-697.

Swain, S. K., Das, S., & Lenka, S. (2021). Sudden Sensorineural hearing loss among covid-19 patients-our experiences at an indian teaching hospital. Siriraj Medical Journal, 73(2), 77-83.

Task Force on Central Auditory Processing Consensus Development. (1996). Central auditory processing: Current status of research and implications for clinical practice. American Journal of Audiology, 5(2), 41-52.

Tollin DJ, Yin TCT. The coding of spatial location by single units in the lateral superior olive of the cat. I. Spatial receptive fields in azimuth. J Neurosci. 2002; 22: 1454–1467.

Tollin DJ. The lateral superior olive: a functional role in sound source localization. Neuroscientist. 2003; 9: 127–143

Tsai JJ, Koka K, Tollin DJ. Varying overall sound intensity to the two ears impacts interaural level difference discrimination thresholds by single neurons in the lateral superior olive. J Neurophysiol. 2010; 103: 875–886.

Tufatulin, G. S., Boboshko, M. Y., Garbaruk, E. S., Artyushkin, S. A., Alieva, D. I., Kreisman, M. V., ... & Samoylova, E. V. (2021). Hearing function in children after new coronavirus infection (COVID-19). Vestnik Otorinolaringologii, 86(5), 28-34.

Turgeon, C., Champoux, F., Lepore, F., Leclerc, S., & Ellemberg, D. (2011). Auditory processing after sport-related concussions. Ear and hearing, 32(5), 667-670.

Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G (2020) Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. Laryngoscope 130(7):1787. https://doi.org/10.1002/lary.28692

Waddington, M. M. (1984). Atlas of human intracranial anatomy. Rutland VT: Academy Books

Walker, M. M., Shinn, J. B., Cranford, J. L., Givens, G. D., & Holbert, D. (2002). Auditory temporal processing performance of young adults with reading disorders.

Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020;395(10223):470–473.

Wang, N. Y., Yang, H. J., Su, J. F., Kong, F., Zhang, M. X., Yan, B., ... & Han, D. M. (2003). Hearing impairment in senile dementia of Alzheimer's type. Zhonghua er bi yan hou ke za zhi, 38(3), 198-201.

Wayman, D. M., Pham, H. N., Byl, F. M., Adour, K. K. (1990) Audiological manifestations of Ramsay Hunt syndrome. The Journal of Laryngology & Otology 104(2): 104–108.

Webster, D.B., Webster, M., 1980. Mouse brainstem auditory nuclei development. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology 89, 254–256.

Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367(6483), 1260-1263.

Yao, X., Yu, Q., Yang, E., Ouyang, H., Chen, Y., Yang, W., ... & Wang, Z. (2014). Executive dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and its correlation with P300. Zhonghua yi xue za zhi, 94(7), 521-524.

Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. Brain Behav Immun. 2020 Apr 10. pii: S0889- 1591(20)30465-7.

Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Infection, 49(2), 199-213.

Yılmaz, E. (2020). Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19. SSS ve Nörolojik Tutulum. Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp eğitimi Pandemi Kitabı. Bursa Tabip Odası Yayınları. Ed. Cem Heper. Temmuz 2020. Bursa. pp:68-80

Young, E.D., and Oertel, D. (2004). Cochlear Nucleus. The Synaptic organisation of the Brain (New York; Oxford University Press).

Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. Clin Immunol 2020;215:108427.

Zagolski, O. (2009). Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric tests in infants with congenital rubella. Acta oto-rhino-laryngologica belgica, 5(1), 7.

Zhan, Y., Buckey, J. C., Fellows, A. M., & Shi, Y. (2017). Magnetic Resonance Imaging Evidence for Human Immunodeficiency Virus Effects on Central Auditory Processing: A Review. Journal of AIDS & clinical research, 8(7), 708.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–273

Zhou, L., Zhang, M., Wang, J., & Gao, J. (2020). Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. Travel Medicine and Infectious Disease, 36, 101642.

Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. Nature reviews Drug discovery, 15(5), 327-347.

FORMLAR

Form 1. Standardize Mini Mental Test

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**
Eğitim (yıl): **Meslek:** **Aktif El:**
T. Puan:

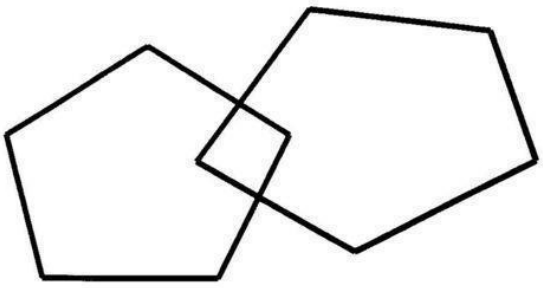
YÖNELİM (Toplam puan 10)
Hangi yıl içindeyiz..... ( )
Hangi mevsimdeyiz ..... ( )
Hangi aydayız ..... ( )
Bu gün ayın kaçı ..... ( )
Hangi gündeyiz ..... ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz ..... ( )
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ..... ( )
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ..... ( )
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ..... ( )
Şu an bu binada kaçıncı kattasınız ..... ( )

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

HATIRLAMA (Toplam puan 3)
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

LİSAN (Toplam puan 9)
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
..... ( )
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar
edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ( )
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi
yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere
bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ( )
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ( )
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ( )
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ..... ( )



Form 2. Demografik Bilgi Formu

Sayın katılımcı, "**Covid-19 Virüsünün Santral İşitme Sistemi Üzerindeki Kısa ve Uzun Vadeli Etkilerinin Değerlendirilmesi"** konulu tez çalışmamız kapsamında aşağıdaki bilgileri eksiksiz ve doğru doldurmanızı rica ediyoruz. Verdiğiniz bilgiler sadece çalışma amacı ile kullanılacak olup, kesinlikle üçüncü kişilerle paylaşılmayacaktır.

Ad Soyad	
Yaş/Doğum Tarihi	
Cinsiyet	
Eğitim Durumu	
Yaşadığınız Şehir	
Daha önce işitme ve kulak ile ilgili herhangi bir problem yaşadınız mı? Cevabınız evet ise hangi problemi yaşadığınızı belirtiniz.	
İşitme kaybınız var mı?	
İşitme kaybı şikayetiniz varsa tek kulakta mı iki kulakta mı?	
Nörolojik bir hastalık geçirdiniz mi? Cevabınız evet ise hangi problemi yaşadığınızı belirtiniz.	
Mevcut nörolojik bir hastalığınız var mı?	
Covid-19 geçirdiniz mi?	
Temaslı oldunuz mu?	
Covid-19 tanısını ne kadar süre önce aldınız?	
Covid-19 tedaviniz nerede devam etti?	☐ Evde ☐ Hastanede ☐ Yoğun bakımda
Covid-19 tedavisi sırasında ilaç kullandınız mı?	☐ Evet ☐ Hayır
Covid-19 tedavisi esnasında hangi ilaçları kullandınız?	
Covid-19'dan sonra sizi en çok rahatsız eden kalıcı belirti nedir?	
Covid-19 geçirdikten sonra işitmenizde azalma meydana geldi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
Kronik bir rahatsızlığınız var mı? Varsa belirtiniz.	
Düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz? Varsa belirtiniz.	
Ailenizde işitme kayıplı birey var mı?	
Covid geçirmeden önce gürültülü ortamlarda karşınızdaki kişinin söylediklerini anlamada güçlük yaşıyor muydunuz?	☐ Evet ☐ Hayır
Covid geçirdikten sonra gürültülü ortamlarda karşınızdaki kişininin söylediklerini anlamada güçlük yaşamaya başladınız mı?	☐ Evet ☐ Hayır

Form 2. Frekans Patern Test

FREKANS PATERN TEST

Ad-Soyad: **Tarih:** **Doğum Tarihi:** **Kulak:**

SES	CEVAP	SES	CEVAP	SES	CEVAP
1-İİK		21-İKİ		41-KKİ	
2-İKK		22-KKİ		42-İKK	
3-KİK		23-İİK		43-İKK	
4-Kİİ		24-İKİ		44-KİK	
5-Kİİ		25-İİK		45-İKİ	
6-KKİ		26-İKİ		46-Kİİ	
7-KKİ		27-İKİ		47-KKİ	
8-İKİ		28-KİK		48-İKK	
9-İİK		29-Kİİ		49-İKK	
10-Kİİ		30-İİK		50-KİK	
11-İKK		31-KKİ		51-İİK	
12-KİK		32-KKİ		52-İKK	
13-İİK		33-İİK		53-KKİ	
14-İİK		34-KİK		54-KİK	
15-İKİ		35-Kİİ		55-KİK	
16-KİK		36-İKİ		56-İKK	
17-Kİİ		37-İKİ		57-İKK	
18-KKİ		38-İKK		58-Kİİ	
19-İKİ		39-İİK		59-Kİİ	
20-KKİ		40-Kİİ		60-KİK	

Doğru Cevap Sayısı:

Yanlış Cevap Sayısı:

Form 3. Süre Patern Test

SÜRE PATERN

Ad-Soyad: **Tarih:** **Doğum Tarihi:** **Kulak:**

SES	CEVAP	SES	CEVAP	SES	CEVAP
1-UKU		23-KUK		45-KUK	
2-UUK		24-UUK		46-KKU	
3-KUU		25-UUK		47-UKK	
4-UUK		26-UKU		48-UUK	
5-KKU		27-KKU		49-KUU	
6-KUU		28-UKK		50-UKU	
7-UUK		29-KUK		51-UKK	
8-UKK		30-UKU		52-UKU	
9-KKU		31-KUK		53-KUK	
10-KUU		32-KKU		54-KUK	
11-KKU		33-KUK		55-KKU	
12-UKK		34-KKU		56-KKU	
13-KUU		35-KUK		57-KUK	
14-UKU		36-UKU		58-UKU	
15-UKK		37-KUU		59-UKU	
16-UUK		38-UKK		60-KUK	
17-UKK		39-KKU		61-UUK	
18-KUK		40-UKU		62-UKK	
19-UUK		41-UUK		63-UKU	
20-UUK		42-KUU		64-UKK	
21-KKU		43-UKK		65-KUU	
22-KUU		44-KUU		66-KUU	

Doğru Cevap Sayısı:

Yanlış Cevap Sayısı:

ETİK KURUL KARARI

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

COVİD-19 VİRÜSÜNÜN SANTRAL İŞİTME SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ KISA VE UZUN VADELİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%13	%12	%4	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
3	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	<%1
6	slidetodoc.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to KTO Karatay Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080