T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA IL-13, GASDERMİN-E SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Gözde ELİHOŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

ŞANLIURFA

2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA IL-13, GASDERMİN-E SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Gözde ELİHOŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

Bu Tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Tarafından 22177 Nolu Proje ile Desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS
TEZ ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR danışmanlığında, Gözde ELİHOŞ' un hazırladığı **"İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA IL-13, GASDERMİN-E SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ"** konulu bu çalışma 14 / 06 /2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

☑ Oybirliğiyle / ☐ Oy çokluğu ile

		İmza
Danışman	Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR	
Üye	Doç. Dr. İsmail Koyuncu	
Üye	Doç. Dr. Mustafa Abdullah YILMAZ	

Bu tezin Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında yapıldığını ve enstitümüz kurallarına göre düzenlendiğini onaylarım.

Prof. Dr. Cemil Sert
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

ÖZET ..... **i**

ABSTRACT ..... **ii**

TEŞEKKÜR ..... **iii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

GRAFİKLER DİZİNİ ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **vii**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Kulak Embriyolojisi 3

2.2. Kulak Anatomi ve Fizyolojisi 4

2.2.1. Dış Kulak 4

2.2.2. Orta Kulak 5

2.2.3. İç Kulak 6

2.3. Santral İşitme Yolları 8

2.4. İşitme Kaybı Nedir ? 10

2.5. İşitme Kaybı Tipleri ve Nedenleri 10

2.5.1. İletim Tipi İşitme Kaybı (İTİK) 10

2.5.2. Sensörinöral Tip İşitme Kaybı (SNİK) 12

2.5.3. Mikst Tip İşitme Kaybı 13

2.5.4. Santral Tip İşitme Kaybı 13

2.5.5. Fonksiyonel (Organik Olmayan Psikojenik) Tip İşitme Kaybı 14

2.5.6. Şiddetine göre İşitme Kayıpları 14

2.6. Odyolojik Değerlendirme 14

2.6.1. Subjektif Odyolojik Değerlendirmede Kullanılan Ayırıcı Tanı Testleri 14
2.6.2. Objektif Odyolojik Değerlendirmede Kullanılan Ayırıcı Tanı Testleri 15
2.7. Gasderminler 17
2.7.1. Gasdermin-A (GSDMA) 17
2.7.2. Gasdermin-B (GSDMB) 17
2.7.3. Gasdermin-C (GSDMC) 18
2.7.4. Gasdermin-D (GSDMD) 18
2.7.5. Gasdermin-E (GSDME) 19
2.7.6. DFNB59 (Pejvakin) 20
2.8. Sitokinler 21
2.8.1. İnterlökin-13 (IL-13) 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. Etik Kurul İzni 27
3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması 27
3.3. Örneklerin Hazırlanması 27
3.4. Değerlendirme Kriterleri 28
3.5. Kullanılan Araç ve Gereçler 28
3.6. Gasdermin-E Analizi 28
3.7. İnterlökin-13 Analizi 30
3.8. İstatiksel Yöntem 31
4. BULGULAR 32
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri 32
4.2. Katılımcıların Sayısal Değişkenlere ait Verileri 32
4.3. Araştırmanın Hipotez Tablo ve Grafikleri 33

4.3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete göre Dağılımı 33

4.3.2. Hasta ile Kontrol Grubunun IL-13, Gasdermin E ve dB HL Seviyelerinin Karşılaştırılması 34

4.3.3. Gasdermin E, IL-13 Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Karşılaştırılması 34

4.3.4. Yaş, IL-13, Gasdermin E ve dB HL arasındaki ilişkiye ait Korelasyon Analizi 37

5. TARTIŞMA 39

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 45

7. KAYNAKLAR.....46

EKLER

EK.1. Etik Kurulu Kararı

EK.2. Orijinallik Raporu ve Beyan Formu

EK.3. İntihal Raporu

EK.4. Tez Veri Giriş Formu

ÖZET

İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA IL-13, GASDERMİN-E SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

Gözde ELİHOŞ

Tıbbı Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

İnsanlar önemli duyularından biri olan işitme sayesinde konuşmayı öğrenerek çevreleriyle iletişim kurabilmektedir. İşitme kaybının hem klinik hem de genetik nedenlere bağlı patoloji çeşitliliği vardır. Sensörinöral işitme kaybı (SNİK), merkezi sinir sistemindeki iç kulak, işitme siniri veya işitsel yolların işlev bozukluğundan kaynaklanabilir. Bu sebeple SNİK hastalarda kandaki Gasdermin-E (GSDME), IL-13 düzeyini ve etkisini biyokimyasal olarak belirlemek hastalığın tanısında ve tedavisinde katkı sağlanması açısından fayda sağlıya bileceği amaçlanmıştır. Çalışmaya 2022-2023 yılları arasındaki Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran SNİK hastalar alındı. Hasta ve kontrol kanları olmak üzere 2 grup oluşturuldu SNİK 40 birey, 40 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Analiz sonucunda kontrol grubuna göre SNİK hasta grubunun GSDME ortalama değerlerinde azalma, IL-13 ortalama değerinde artma gözlenmiştir. GSDME serum seviyesi yapılan testler, istatistik verilerine göre hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, hasta grubunun değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. IL-13 serum seviyesi yapılan testler, istatistik verilerine göre hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, hasta grubunun değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak GSDME serum seviyesinin azalmasının ve IL-13 serum seviyesinin artmasının, işitme kaybındaki dB HL değerlerinin artmasıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızdaki bulgularımızın ileride yapılacak meta analiz çalışmalarına ışık tutacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İşitme Kaybı, GASDERMİN-E, IL-13

ABSTRACT

EXAMINATION OF IL-13, GASDERMİN-E LEVELS IN PATIENTS WITH HEARING LOSS

Gözde ELİHOŞ

Department of Medical Biochemistry, Master's Thesis

Hearing is one of the most important senses through which humans learn to speak and communicate with their environment. Hearing loss has a variety of pathologies due to both clinical and genetic causes. Sensorineural hearing loss (SNHL) can be caused by dysfunction of the inner ear, auditory nerve or auditory pathways in the central nervous system. For this reason, it was aimed to biochemically determine the level and effect of Gasdermin-E (GSDME), IL-13 in the blood of SNH patients in terms of contributing to the diagnosis and treatment of the disease.SNIC patients who applied to Harran University Faculty of Medicine, Otorhinolaryngology outpatient clinic between 2022-2023 were included in the study. Two groups were formed as patient and control bloods. 40 SNIC individuals and 40 healthy individuals were included in the study. As a result of the analysis, a decrease in the mean values of GSDME and an increase in the mean value of IL-13 were observed in the SNIC patient group compared to the control group. GSDME serum level was found to be significantly lower in the patient group compared to the control group according to the tests performed and statistical data. IL-13 serum levels were significantly higher in the patient group than in the control group according to the statistical data. As a result, it shows that the decrease in GSDME serum level and increase in IL-13 serum level may be related to the increase in dB HL values. It is concluded that our findings in our study will shed light on future meta-analysis studies.

Keywords: Hearing Loss, GASDERMIN-E, IL-13

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında tecrübe ve yardımseverliği ile her zaman rehber olan fikirleri, deneyimi ve desteğiyle yol gösterici katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR' a;

Fikirleri ve desteğiyle katkılarından dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı Prof. Dr. İsmail İYNEN' e;

Tezimin uygulama aşamasında katkılarından dolayı yardımlarını esirgemeyen Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarındaki değerli çalışanlara ve Odyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan değerli odyologlara;

Her zaman yanımda olan, sonsuz şefkat ve anlayış gösteren çalışma süresinde her türlü zorluğu aşmamı sağlayan, stresimi benimle yaşayıp, yüksek lisans hayalimi gerçekleştirmeme yardımcı olan canım babam Ali Rıza ELİHOŞ, canım annem Gülseren ELİHOŞ ve abim Fatih ELİHOŞ' a;

En içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Gözde ELİHOŞ

2023

TABLOLAR DİZİNİ **Sayfa No**

Tablo 2.1. İTİK'a Neden Olan Patolojiler……..…..11

Tablo 2.2. Çocuklarda SNİK Nedenleri…….……..12

Tablo 2.3. Erişkinlerde SNİK Nedenleri…….…….13

Tablo 2.4. Şiddetine göre İşitme Kayıpları ve Etkisi……14

Tablo 4.5. Çalışmaya Dahil Olan Tüm Bireylerin Demografik Bilgileri……...…..32

Tablo 4.6. Sayısal Değişkenlere Ait Veriler……...…….33

Tablo 4.7. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Cinsiyet Dağılımı İlişkisi…….…….……33

Tablo 4.8. Hasta ile Kontrol Grubunun Gasdermin-E, IL-13 ve dB HL Seviyelerinin Karşılaştırılması…….……..34

Tablo 4.9. Gasdermin-E, IL-13 Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Karşılaştırılması……..…….35

Tablo 4.10. Gasdermin-E Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Post-Hoc Analizi Sonuçları..……35

Tablo 4.11. IL-13 Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Post-Hoc Analizi Sonuçları..……36

Tablo 4.12. Yaş, IL-13, Gasdermin-E ve dB HL Arasındaki İlişkiye Ait Korelasyon Analizi…….38

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa No**

Şekil 2.1. Sitokin Üreten Ana Hücre Tipleri……...……..23

Şekil 2.2. Sitokinlerin Ailelerine göre Gruplandırılması……..24

GRAFİKLER DİZİNİ **Sayfa No**

Grafik 4.1. Gasdermin-E Serum Seviyesinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Ortalama Grafiği……..37

Grafik 4.2. IL-13 Serum Seviyesinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Ortalama Grafiği……..37

KISALTMALAR

ABR: Auditory Brainstem Response (İşitsel Beyin Sapı Tepkisi)

BCC: Basal Cell Carcinoma (Bazal Hücreli Karsinom)

CMV: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)

DTH: Dış Tüylü Hücre

DKY: Dış Kulak Yolu

GSDM: Gasdermin

HL: Hearing Level (İşitme Seviyesi)

HSV: Herpes Simpleks Virüs

IL: İnterlökin

İTH: İç Tüylü Hücre

KN: Koklear Nukleus

NK: Natural Killer

OAE: Otoakustik Emisyon

SCC: Squamous Cell Carcinoma (Skuamöz Hücre Karsinoması)

SNİK: Sensörinöral İşitme Kaybı

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TH1: T Helper Cells 1 (T Yardımcı Hücreler 1)

TH2: T Helper Cells 2 (T Yardımcı Hücreler 2)

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre şu anda dünyada 1,5 milyardan fazla insan (küresel nüfusun yaklaşık %20'si) bireyin başkalarıyla iletişim kurma yeteneğini kısıtlayıcı yönde etkileyen, işitme kaybıyla yaşıyor. Ayrıca Dünya İşitme Raporu'na göre, dünyada ortalama dörtte bir nüfusun 2050 yılına kadar farklı işitme seviyelerinde işitme kaybı yaşaması tahmin ediliyor. Bu kişilerin en az 700 milyonu, tespit edilip tedbir alınmadığında işitme desteği ve rehabilitasyona gereksinimi olacaktır (1).

Anatomik olarak, kulak dış kulak, orta kulak ve iç kulak olmak üzere üç bölümden meydana gelir. Dış kulak; aurikula, meatus acusticus externus meydana gelir. Orta kulak; membrana tympani, malleus, inkus, stapes, muskulus tensör timpani, muskulus stapedius'dan meydana gelmektedir. İç kulak ise kemik labirent, membranöz labirent, iç kulağın damarlarından oluşur (1).

İşitme kayıpları, patolojinin konumlandığı bölgeye bağlı olarak, iletim tipi, sensörinöral, mikst tip, fonksiyonel, santral; ortaya çıkış zamanına göre prenatal, perinatal, postnatal; etiyolojilerine göre genetik ve çevresel; fenotipik özelliklerine göre sendromik ve non sendromik; şiddetine göre çok hafif, hafif, orta, orta-ileri, ileri ve çok ileri; ve frekensına göre alçak (<500), orta (501-4000), yüksek (>4000) olarak sınıflandırılabilir (2).

İnsanlarda SNİK olmasının sebepleri yaşlanma, yüksek sesten etkilenme, konjenital sebepler, enfeksiyonlar, ani işitme kayıpları, travmalardır. Şu anda SNİK'nın etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da histopatolojik ve fizyopatolojik araştırmalar bu durum hakkında bilgiler sunmaktadır. Literatürde yer alan vaka serilerinde işitme kaybının sebeplerinden bahsederken GSDME ve IL-13'ün etkisinin işitme kaybında değişimlere neden olabileceği araştırılmıştır.

Gasderminler (GSDM'ler) bir tek genomda gen ikilemesiyle oluşmuş ve işlevleri farklılaşmış, benzer genler tarafından kodlanan yakın zamanda belirlenmiş protein ailesidir. GSDME ilk olarak kokleardaki tüylü hücrelerinin kaybına neden olan ve baskın

bir işitme bozukluğu semptomu gösteren, gende değişime uğramış DFNA5 olarak tanımlandı. Neden GDSME ’nin özellikle işitsel hasara sebep olduğu açık değildir (3).

IL-13, T yardımcı 2 (Th2) sitokin ailesine aittir. Sitokinler, hücre yüzeyi reseptörlerini aktive eden, hücre dışı hücre sinyal proteinlerinden oluşan geniş bir kategoridir. Esas olarak lökositler tarafından salgılanır ve birçoğu inflamatuar yanıta aracılık eder (4,5) ve işitme kayıplarında inflamatuar sitokin olarak görev yapar (6).

Amacımız küresel nüfusun yaklaşık %20 'sinde işitme kaybının bu kadar ciddi boyutlarda olmasından dolayı GSDME ve IL-13’ün SNİK hastalardaki bu etkisinin kandaki seviyeleri hangi düzeyde olduğu odyometri değerleri ile beraber değerlendirerek bu biyokimyasal belirteçlerin prognoza etkisini araştırmaktır.

Diğer amacımız SNİK’ da GSDME ve IL-13 düzeylerinin hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki değerleri karşılaştırılarak anlamlı fark olup olmadığına bakmaktır. Böylelikle SNİK etiyolojisinde suçlanan GSDME ve IL-13’ün neden olabileceği durumların, etiyolojideki rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Embriyolojisi

Dış kulak, orta kulak ve iç kulak, embriyolojik olarak farklı kaynaklardan ve embriyonik gelişim sırasında oluşan birinci hücre katmalarından meydana gelir. Dış kulak yolu ve orta kulak, brankial yarık ve ceplerden gelişen endoderm dokusundan türemişken, iç kulak, beyin gelişimi ile ilişkili olan nöral ektodermden kaynaklanır (7).

Kulağın bölümlerinden iç kulak embriyo 2mm boyutunda geldiğinde Rhombencephalonun iki tarafındaki ektodermden oluşmaya başlar ve oluşumunu en önce tamamlar. Üçüncü haftanın bitiminde ektodermin belirginleşmesiyle lamina otika oluşur. Lamina otikadaki dip hücrelerin gelişimi ile içeriye doğru çökme gerçekleşir. Böylece nöral boşluk ve karşılıklı akustiko-fasiyal kabartı meydana gelir. Bu hücrelerin birleşmesiyle iç kulağın şekli oluşmadan yüzey epitelyumdan kopar daha sonra maddeleri depolayan veya taşıyan kapalı zardan oluşan, otik vezikül adında küçük hücre içi bir kese ortaya çıkar. Otik vezikülden ayrılan hücrelerin meydana getirdiği Statoakustik ganglion, embriyonik dönemde beşinci haftada ikiye bölünür. Bu bölünme sonucunda üst bölümde "spiral ganglion" ve alt bölümde "vestibüler ganglion" oluşur. Denge organının işlevi için utrikulus ve duktus semisirkülarisin, işitme organın işlevi için korti organın içine yönelir. Yüzey ektodermi kökenli epitelyal yapının tamamı zar labirenti oluşturur. 8 mm boyutundaki vestibüler ve koklear oluşumların ilk halleri birbirinden bağımsız hale gelir. Ventral tarafta sakkulustan korti organı ve koklea fonksiyonel olurken biyokimyasal değişiklikleri de devam etmektedir. Utrikulus, kanalis semisirkülaris, duktus endolenfatikus ve duktus utrikulosakkularis dorsalde yer alan bölgeden oluşur. Membranöz labirentin oluştuğu otik vezikülün çevresi ilk başta embriyonal hayatta mezodermin farklılaşması sonucu ortaya çıkan ilk bağ dokusu hücreleriyle(mezenşim) bütünleşir. Bir süre sonra farklılaşan mezenşim, ilk olarak kıkırdak oluşturur ve daha sonra bu kıkırdak otik kapsül olarak bilinen kemik labirenti meydana getirir. Embriyonik dönemin 20-22.haftasında iç kulak kemik yapıları, dış tüylü hücreler, VIII. kranial sinirdeki sinapslar, erişkinlerdeki şekil ve büyüklüğüne ulaşır. Embriyonik dönemin başlangıcında, östaki borusu ve orta kulak bölgesi benzer yapıda bulunur. Ancak, gelişim süreci ilerledikçe, 4. haftadan itibaren bu iki yapı ayrışır. Östaki borusu, orijinal yapıdan ayrılarak yutakla bağlantılı hale gelirken, orta kulak bölgesi ise ayrı bir kavite şeklini alır.

18. haftadan itibaren işitme başlamakta 30. haftadan sonra da orta kulağın gelişimiyle aşağı yukarı tamamlanır (7). Kulak kepçesi ise 20. haftada erişkin şeklini alırken, 9 yaşında ise erişkin çapına ulaşır (8).

2.2. Kulak Anatomi ve Fizyolojisi

İşitme sistemi, santral ve periferik olmak üzere iki farklı bölüme ayrılır. Bu ayrım, işitme sürecinin farklı aşamalarını ve ilgili anatomik yapıları kapsar. Periferik işitme sistemi, anatomik ve fonksiyonel olarak dış (outer), orta (middle) ve iç (inner) kulaktan oluşur (9).

2.2.1. Dış Kulak

Kulak kepçesi (pinna veya auricula) ve dış kulak yolunu (external auditory meatus veya kulak kanalı) oluşturarak iki farklı bölümden meydana gelir. Dış kulak yolunun sonunda, kulak zarı (tympanic membrane veya eardrum) ile orta kulak bölümü başlar (9).

Kulak kepçesi (pinna auricula); ses dalgalarının karşılaştığı ilk organ kulak kepçesidir. Çevredeki sesin lokalizasyonunda, elastik kıkırdaktan oluşan kulak kepçesinin şekli önemlidir. Kulak kepçesinin dış yüzeyinde en derin yere konka denir. Konka bir megafon görevi görüp ses dalgalarını dış kulak yolunda güçlendirir. Kulak kepçesi Helix ve antihelix adı verilen kıkırdak yapılarının oluşturduğu kıvrımlarla şekillidir. Kulak kepçesinin iç kısmında Scaphoid fossa yer alır. Kulak kepçesinin ön tarafında bazı ses dalgalarını yansıtan Tragus kıkırdak yapısı bulunur. Antitragus ise kulak kepçesinin alt kısmında meydana gelir. Kıkırdaksız bir yapı olan bölümü ise Lobul (kulak memesi)dir (9).

Dış kulak yolu (external auditory meatus) veya kulak kanalı (ear canal); dış kulak yolu (DKY), kulak zarı (timpanik membran) tarafından ortada sınırlanmıştır. Dış kulak yolunun iç kısmı, cilt tarafından kaplıdır ve cilt hücreleri, yağ, diğer maddelerin birleşiminden oluşan serumen(earwax) adı verilen bir maddeyle korunur (9). Dış kulak yolunun rezonatör özelliği sayesinde ses kulak zarına iletilirken aynı zamanda ses enerjisi de yükselir (10).

2.2.2. Orta Kulak

Orta kulak, kemik labirent ve kulak zarı arasında bulunan, birbirine eklenmiş haraketli orta kulak kemikçikleri (malleus, inkus, stapes), 2 kas, 4 ligament ve östaki tüpünden oluşan içi hava dolu bir yapıdır (11,12).

Kulak zarı (timpanik membran); dış kulak ve orta kulağın ayrışmasını sağlayan bölge, kulak zarı olarak adlandırılan timpanik membrandır. Ses enerjisi, kulak kepçesi ve kulak kanalı tarafından toplanarak dış kulak yolunda ilerler ve kulak zarına ulaşır. Böylece ses dalgaları yoğunlaşarak kulak zarında titreşir. Kulak zarının kalınlığı ortalama 0,1 mm, uzunluğu 10-11 mm ve genişliği 8-9 mm olup orta kulağın lateral kısmının büyük bir bölümünü oluşturur (11,12).

Orta kulak kemikçikleri; ses dalgalarının meydana getirdiği basınç, kulak zarının titreşmesine yol açarak orta kulaktaki malleus, incus ve stapes adlı üç kemikçiğin aktive olmasını sağlar. Bu kemikçikler, birbirine eklenmiş hareketli yapılar olarak akustik enerjinin kulak zarından iç kulağa geçmesini sağlar. Üç kemikçik içinde dışta ve en büyük olanı malleusdur (9 mm, 25 mg). En önemli iki parçası manubrium mallei ve capitulum malleidir. Malleus, manubrium mallei ile timpanik membrana tutunur. Caput mallei epitimpanumda bulunur, yuvarlaktır ve arka- iç tarafı inkusla eklem yapar. Kemikçik zincirin ortanca kemiği olan incus (30 mg, 7mm) gövde ve iki koldan oluşur. En son ve en küçük kemikçik olan stapes (4 mg, 3.5 mm^2) dir. Stapes'in tabanı oval pencere üzerine oturmuştur (9).

Orta kulaktaki kaslar ve ligamentler; kemikçikleri orta kulak duvarına bağlayan 2 tane çok önemli kas ve 4 tane ligament bulunur. Kemikçiklere yapışık kaslar m. tensor tympani ve m. stapedius'dur. M. stapedius stapesin uç kısmına yapışıktır ve en küçük çizgili kasdır. M. tensor timpani kası, malleusun boynu ve manibriumuyla birleşerek bağlantı sağlar. Tensor timpani kasının görevi kulak zarının titreşimlerini kontrol etmektir. Orta kulaktaki kemik zincirinin duvarlara tutunmasını sağlayan ligamentler, malleusun baş ve boynunu, anterior (malleusun hareketini kısıtlayarak kemik zincirinin stabilitesini sağlar) ve superior (kemik zincirinin doğru bir şekilde çalışmasına yardımcı olur) ligamentler aracılığıyla orta kulağın ön duvarı ve epitimpanumun tavanına bağlar. İncusun posterior ligamenti, incusun kısa prosesine bağlanır ve kemik zincirinin iletim

görevini yerine getirir, superior ligamenti ise epitimpanik çıkıntıya tutunur ve kemik zincirinin stabilitesini, işitme iletimini sağlar (9).

Orta kulakta ses dalgaları atmosferden perilenf sıvısına iletilirken, akustik rezistans atmosferde çok düşük, perilenf sıvısında ise çok yüksek olduğu için ses dalgaları enerji kaybına maruz kalmaktadır. Ortam değiştirme sırasında 30 dB işitme kaybı oluşsa da orta kulak ve kemikçikler ses sinyalinde yaklaşık 30 dB'lik bir dizi vererek perilenf sıvısına iletmektedir. Bu sayede ortam değişikliği sırasında meydana gelen enerji kaybı telafi edilmektedir. Ses titreşimleri pencerelere iki yoldan ulaşır. Kemikçikler yoluyla oval pencereye ve hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşır. Bu durumda, farklı hızlarda ilerleyen iki ses arasında bir faz farkı oluşur. Ses dalgalarının farklı fazlarda iletilmesi durumunda, özelleşmiş parçacıkların belirli frekanslarda daha iyi uyarılması sonucu optimum düzeyde koklear potansiyeller oluşur (13).

Östaki tüpü (eustachi tube); nazofarenks ile orta kulağı birbirine bağlayan piramit şeklinde bir yapıdır. Nazofarenks kavitesine doğru; yukarı, arkaya ve dışa yönelim gösterir. Östaki tüpü, üst bölgesi kemik yapıdan oluşurken, alt bölgesi kıkırdak yapıya sahiptir. Doğal olarak kapalı durumdaki östaki tüpü, çiğneme, yutkunma ve esneme hareketlerinin olabilmesi için levator veli palatini kasını ve tensor veli palatini kasını kasıp açılır. Östaki tüpünün görevi orta kulaktaki basıncın atmosfer basıncına eşitleyip en verimli ses iletimini sağlamaktır (9).

2.2.3. İç Kulak

İç kulak, temporal kemiğin petröz kısmında konumlanmıştır. Kemik (osseöz) labirent ve zar (membranöz) labirentten oluşan iç kulak; işitme organı (cochlea) ve denge organı (vestibular system)'ndan meydana gelmiştir. Kemik labirent; vestibül, koklea, kemik semisirküler kanallar, zar labirent; utrikulus, sakkulus, duktus semisirkülarisler, endolenfatikus duktus ve sak, duktus koklearisden meydana gelir (9).

Kemik (osseöz) labirent 3 bölümden meydana gelir:

Koklea (cochlea); kemik labirent' in vestibulumu önünde konumlanmıştır. Kendi üzerinde 2-3/4 kere sarmal yapıp, çapını giderek azaltarak, salyangoza benzeyen şeklini alan kemik yapıdaki tüptür. Boyu 35 mm olup apeks'de sonlanır. Modiolus, merkezi dikey aksına denk düşen ve iç duvar fonksiyonu gören bir yapıdır (11,12).

Kokleada, üç adet tüp şeklinde içinde sıvı bulunan yapı mevcuttur. Bu yapılar scala vestibuli, scala media (koklear kanal) ve scala tympani olarak adlandırılır. Scala vestibuli ve scala tympani helicotrema olarak adlandırılan birleşim noktasında birleşir. Skala media ise helicotremada sonlanır. Scala vestibuli ve scala tympani, perilenf adı verilen bir sıvı ile doludur. Scala media ise endolenf adı verilen bir sıvıyla doludur. Bu iki yapı iç kulaktaki basınç dengesini sağlama görevini yapar (9,11,12).

Scala media ile scala tympani'yi ‘basilar membran' birbirinden ayrılırken, scala media ile scala vestibuli 'reissner's membran' ile ayrılır. Basilar membran karmaşık bir yapıdır tabana yakın bölgesi, baziler membranın ince, kısa ve gergin yapısından dolayı en yüksek frekanslarda uyarılırken, apekse yakın bölge ise kalın, uzun ve sıkıştırma yapısı nedeniyle en alçak frekanslarda uyarılır (7).

Baziler membran üzerinde "korti organı" nı taşır. Korti organı, içerisinde yer alan özelleşmiş sensoriyel hücreler sayesinde işitsel bilgiyi algılar. Bu sensoriyel hücreler, iç tüylü hücreler (inner hair cells, IHC) ve dış tüylü hücreler (outer hair cells, OHC) olmak üzere iki çeşittir. Tüy hücrelerinin temel fonksiyonu koklea içinde ses dalgalarının mekanik enerjisinin elektrokimyasal enerjiye dönüşmesine neden olur (14).

Vestibül; oval şeklinde ve 4 mm çapında olan en geniş kısım olarak tanımlanmaktadır. Dış duvarı, timpani boşluğuna (orta kulağa) bitişiktir. İç duvarı ise iç kulakta yer alan meatus akustikus internus ile temas halindedir. Bu yapı, iç kulaktan beyine sinir iletilerini taşıyan önemli bir geçiştir. Ön duvarı ise kokleaya (işitme organına) komşudur. Semisirküler kanalların ampulları üst duvara doğru açılırken, posterior semisirküler kanalın ampullası yalnızca sadece arka duvara açılır (15).

Kemik semisirküler kanallar; anterior, posterior ve horizontal olmak üzere utrikulusla bağlantılı 3 tane yarım daire kanalıdır. 1 mm kalınlığında ve kanalların hepsi 90 derece açılarla vestibüle açılır (15).

Zar (membranöz) labirent 4 bölümden meydana gelir:

Zar semisirküler kanallar; dengeyi kontrol etmek için önemli yapılardır. Bu kanallar, vestibüler labirentin bir parçasıdır. Her bir semisirküler kanal, kemik içerisinde

yer alan bir membranöz kanala sahiptir. Boyutu kemik semisirkuler kanallardan 1/4 oranında daha küçük yapıdır. Zar semisirküler kanalların tamamının çıkıntı şeklinde kabarık olan bölümüne krista ampullaris denir. Krista ampullaris nöroepitel tabaka ve jelatinöz tabaka olan kupula ile kaplıdır. Destek hücreleri ve denge hücreleri bulunur (15).

Utrikulus; utrikulus vestibulumun iç yan duvarında bulunan, elips şeklinde olan çukurdaki keseciktir. 5 tanesi semisirküler kanallara açılır ayrıca 1 tanesi de duktus utrikulo sakkülarise açılır. Utrikulusun duvarında horizontal planda dengeyi algılayan hücrelerin olduğu makula bulunur (15).

Sakkulus; vestibülün medial duvarında ferikal reses içinde bulunur. Utrikulusa ait makula ile dik konumlu benzer spesifik hücreleri içeren lineer hareketler ile uyarılan makula sakkuli bulunmaktadır (15).

Duktus koklearis; vestibülümdeki koklear girintiden başlar ve duktus reuniens vasıtası ile sakkulusa bağlanır. Baziller membran tabanını meydana getirir. Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı üçgen bir yapı olarak görülür (15).

2.3. Santral İşitme Yolları

VIII. kranyal sinir, işitme ve dengeyle ilgili önemli bir sinirdir ve dört sinirin birleşimiyle oluşur. Bu dört sinir, koklear sinir, vestibüler sinir, sakküler sinir ve posterior vestibüler sinirdir. Vestibüler sinir iki ayrı bölümle ilişkilidir. İnferior vestibüler sinir ve superior vestibüler sinirdir. Koklear ve vestibüler sinirler, işitme ve denge bilgisini taşırlar ve otik kapsül aracılığıyla iç kulak yollarına ulaşırlar. Bu sinirler, N. Fasialis ve N. İntermedius sinirleriyle birlikte seyrederler. Afferent liflerin hücre gövdeleri spiral ganglionda bulunurken, efferent liflerin hücre gövdeleri superior oliveri kompleks içinde yer alır (16).

Santral işitme yolları, işitme bilgisinin merkezi işleme sürecini içerir. Bu yollar, çeşitli yapıları da içermektedir. Koklear çekirdekler (dorsal ve ventral), superior oliveri kompleks, lateral lemniskus (LL), inferior kollikulus (İK), medial genikulat cisim (MGC) ve işitsel korteks gibi yapılar bu sürecin bir parçasıdır. Bu bilgiler, VIII. kranyal sinirin bileşenleri, işitme ve denge sistemiyle ilişkisi ve santral işitme yollarının temel yapıları hakkında daha detaylı bir anlayış sağlar (16).

Koklear nukleuslar (KN); işitme sinir liflerinin tamamının başlangıç olarak bulunan mecburi istasyonlarıdır. Koklear nükleuslar simetrik şekilde ventral ve dorsal olmak üzere iki alt gruba bölünmüşlerdir. Kokleanın bazal bölgesinden gelen lifler çoğu dorsal etkilerde, apeksten gelenler ise ventral etkilerde sonlanır. Koklear nukleuslardan çıkan hücre aksonları üç demet oluşturur: ventral, orta ve dorsal akustik stria (7).

Superior oliveri kompleks; süperior olivar kompleksi, ponsun gri cevherinin hemen arkasında ve alt kısmında yer alır. Lateral lemniskusa ve inferior kollikulusa çıkan lifler gönderirken, süperior olivar kompleksin aşağıya doğru olan lifleri kortinin hareketli tüylü tüylerine ulaşır (16).

Lateral lemniskus; işitme sisteminin önemli bir bileşenidir ve işitme bilgisini iletmek için kullanılır. Lateral lemniskus, koklear çekirdekleri ve superior oliveri kompleksi ile inferior kollikulus arasında bağlantı sağlar. Lateral lemniskusta üç farklı türde hücre bulunur ve bunlar lateral lemniskusun dorsal, ventral ve intermedya çekirdeklerini oluşturur. Lateral leminiskusta frekans bilgisinin belli bir sıralama ve düzen içinde temsil edildiği bir yapıdır (16).

İnferior kollikulus; mezensefalon (orta beyin) içerisinde bulunan yapılar, işitme sistemiyle ilişkili işlemleri gerçekleştirir. İnferior kollikulus, bu yapılar arasında yer alır ve çift taraflıdır. İşitme sinir liflerinin çıktığı ana hedef noktalardan biridir ve akustik bilgileri üst merkezlere iletmek için önemli bir konaktır. İnferior kollikulus, işitme sinir liflerinden gelen bilgileri işleyerek, sesin yönlendirilmesi, frekans analizi ve işitsel uyaranların özelliklerinin algılanması gibi görevleri yerine getirir. Bu bilgiler daha sonra medial genikulat cisim ve işitme korteksine iletilerek işitme sürecinin devamı sağlanır (16).

Medial genikulat cisim; thalamusta bulunan inferior kollikulus ve işitme korteksi arasında geçiş yapan liflerin uğrak noktası olarak görev yapar. Üç bölümden oluşur: ventral, dorsal ve medial. Bu yapıda, sesin yerini tespit etme ve yanılsamalarını güçlendirme işlevi görülür. Medial genikulat cisimden çıkan sinir lifleri, işitsel uyarıları primer işitme korteksine ileterek işitme bilgisinin oluşmasına katkıda bulunur (16).

İşitme korteksi; işitme korteksi, beyinde işitsel bilgilerin işlendiği ve işitme duyusunun algılandığı bölgedir. İşitme korteksi temporal lobun üst kısmında, lateral fissürün içinde yer alır. İşitsel bilgilerin işlendiği birçok alt bölgeye ayrılmıştır. Bunlar arasında primer işitme korteksi (Brodmann sınıflandırmasına göre 41-42. alanlar), sekonder işitme alanı ve ilişkili sahalar bulunur. Bu bölgeler, işitme bilgisinin analizini, seslerin tanınmasını, dilin işitsel işlemesini ve işitsel hafızayı sağlayan önemli rol oynayan fonksiyonları gerçekleştirir (7,16).

2.4. İşitme Kaybı Nedir?

İnsanlar önemli duyularından biri olan işitme sayesinde konuşmayı öğrenerek çevreleriyle iletişim kurabilmektedir (17).

İşitme kaybı, işitme sisteminin herhangi bir noktasında oluşan anormallikler veya bozukluklar sebebiyle seslerin doğru şekilde algılanmasına engel durumunu ifade eder. Bu durum, işitme organlarından beyin merkezlerine kadar olan her aşamada oluşabilecek çeşitli patolojiler sonucunda ortaya çıkar. İşitme kaybı kişilerin konuşma, anlama kabiliyetlerini, eğitim ve öğretim hayatını, sosyal yaşamını önemli derecede olumsuz etkileyerek problemlere yol açar (17).

2.5. İşitme Kaybı Tipleri ve Nedenleri

Doğuştan gelen etkenlere bağlı olarak oluşan işitme kaybı "konjenital" olarak adlandırılırken, sonradan kazanılan faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan işitme kaybı ise "edinsel" olarak sınıflandırılır. Ayrıca, işitme yollarındaki hastalık tanısına bağlı olarak da işitme kaybı türleri belirlenebilir (18).

Patolojinin lokalizasyonlarına göre işitme kayıpları 5'e ayrılır; iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral işitme kaybı, mikst tip işitme kaybı, santral tip işitme kaybı, fonksiyonel (organik olmayan, psikojenik) tip işitme kaybıdır (18).

2.5.1. İletim Tipi İşitme Kaybı (İTİK)

Klinikte İTİK, dış kulak, orta kulak veya iç kulakta meydana gelen patolojilere bağlı olarak ortaya çıkan bir işitme kaybı tipidir. Dış kulakta yer alan kulak kepçesi, kulak kanalı veya kulak zarında, orta kulakta yer alan orta kulak kemikçikleri veya orta kulak boşluğunda, ya da iç kulakta konumlanmış koklea veya kokleayı besleyen sinirlerdeki

problemler iletim tipi işitme kaybına neden olabilir. İletim tipi işitme kaybında, genellikle hava yolu iletimi daha fazla etkilenirken, kemik yolu iletimi daha az etkilenir. Saf ses ortalaması, iletim tipi işitme kaybının derecesini ifade eder ve genellikle 60 dB HL' yi geçmez (18).

Tablo 2.1. İTİK'a Neden Olan Patolojiler (19).

Dış Kulak Yolu Patolojileri	**Orta Kulak Patolojileri**		**İç Kulak Patolojileri**
Konjenital Anomaliler	Akut Otitis Media	Seroz Otitis Media	Superior Kanal Dehissansı
Enfeksiyon	Otoskleroz	Kolesteatom	Otik Kapsül Erezyonuna Bağlı Fenestrasyon
Serumen	Kronik Otitis Media	Travmalar (temporal kemik fraktürü, baro travma)	
Yabancı cisimler	Tümörler (SCC, BCC)	Spesifik Enfeksiyonlar (tüberküloz)	

2.5.2. Sensörinöral Tip İşitme Kaybı (SNİK)

Sensörinöral işitme kaybı (SNİK), koklear veya retrokoklear kaynaklı olabilir. Kokleardaki sorunlar büyük oranda sensörinöral işitme kaybının nedenleri arasında yer tutmaktadır ve kalıcı işitme kaybıdır (19).

Odyolojik değerlendirmede, kemik ve hava yolları çakışık duruma gelmektedir. Odyogram tipine, hastanın yaşına ve işitme kaybının süresine göre ayırt etme seviyeleri değişmektedir. Sensörinöral işitme kaybı olan kişiler, işitme cihazları veya koklear implantlar gibi cihazlarla tedavi edilebilirler. İşitme kaybı, yaşam güvenliğini ciddi şekilde etkileyebileceği için, erken teşhis ve tedavi önemlidir (19).

Tablo 2.2. Çocuklarda SNİK Nedenleri (19).

Kalıtımsal Sendromik İşitme Kayıpları	**Kalıtımsal Non Sendromik İşitme Kayıpları**	**Kalıtımsal Olmayan İşitme Kayıpları**
Metabolik/endokrin bozukluklarla birlikte olanlar (mukopolisakaridoz, penred)	Otozomal resesif veya dominant geçişli kalıtımsal işitme kayıpları	Enfeksiyonlar (rubella, kabakulak, kızamık, CMV, HSV, sfilis, ınfluenza, varicella zoster)
Sinir sistemi bozuklukları ile görülenler (otozomal dominant geçişli işitsel nöropati)	Otozomal resesif işitsel nöropati	Ototoksik ilaç alımı (antibiyotikler, diüretikler, salisilattar)
Waardenburg sendromu, Okülokuttanöz albinism	İç kulak gelişimsel bozukluklar (michel aplazisi)	Hiperbilirubinemi
İskelet sistemi anomalisi görülenler (stickler)		Prematüre doğum
		Santral sinir sistemi bozuklukları (hidrosefali, hipoksik ensefalopati)
		Menenjit

Tablo 2.3. Erişkinlerde SNİK Nedenleri (19).

Presbiakuzi	Nörolojik nedenler (benign kafa içi basınç artması, migren)	Gürültü kaynaklı işitme hasarı
Otoskleroz	Sistemik kemik hastalıkları (paget hastalığı)	Ototoksik ilaç alımı
Tümörler	Metabolik bozukluklar (hiperlipoproteinemi)	Vasküler hastalıklar
Menier	Endokrin hastalıklar (DM, hipotiroidi, hipoparotiroidi)	

2.5.3. Mikst Tip İşitme Kaybı

SNİK varlığında orta kulak patolojisinin eklenmesi ya da orta kulakta işitme kaybı varlığında iç kulak ve işitme sinirini etkileyen bir patolojinin oluşmasıdır. Yani SNİK beraber İTİK de mevcuttur. Mikst tip işitme kayıpları koklear otoskleroz ve kronik otitis media'dır (20).

2.5.4. Santral Tip İşitme Kaybı

Santral işitme sistemi (SİS) basit sözel olmayan uyaranlar ile lisan gibi komplike uyaranları saptayan ve ayırt eden birçok nöral yollardan meydana gelen sistemdir. Santral tip işitme kaybı koklear nucleusdan kortekse kadar olan bölümde oluşan lezyondur. Belirtileri işitsel ayırt etmede ve işitsel şekil tanımlamasında problem, konuşmayı anlama zorluğudur. Bu nedenle, saf ses odyometresi testinde işitme eşiği normal bulunsa da hastaların seslerin farklılıklarını ayırt etme ve anlama becerileri düşük olabilir (20).

2.5.5. Fonksiyonel (Organik Olmayan Psikojenik) Tip İşitme Kaybı

İşitme organlarının yapısı, işleyişinde herhangi patoloji olmadığı halde kişinin çıkar sağlamaya dayalı ya da psikolojik nedenlerle duyma kaybı şikâyetinin olmasıdır. Kişinin işitmesi hakkında netlik kazandırmak istersek objektif testlerden (ABR, otoakustik emisyon) faydalanıla bilinir. Depresyon, anksiyete fonksiyonel işitme kaybına sebep olabilir (21).

2.5.6. Şiddetine göre İşitme Kayıpları

Tablo 2.4. Şiddetine göre İşitme Kayıpları ve Etkisi (22).

Saf Ses Ortalaması(dB)	İşitme Kaybı Derecesi
10-15 dB HL	Normal işitme
16-25 dB HL	Çok hafif derece işitme kaybı
26-40 dB HL	Hafif derece işitme kaybı
41-55 dB HL	Orta derecede işitme kaybı
56-70 dB HL	Orta-ileri derecede işitme kaybı
71-90 dB HL	İleri derecede işitme kaybı
90 dB ve üzeri	Çok ileri derecede işitme kaybı

2.6. Odyolojik Değerlendirme

2.6.1. Subjektif Odyolojik Değerlendirmede Kullanılan Ayırıcı Tanı Testleri

Saf ses odyometri; işitme kaybının tespit edilmesinde en önemli testtir. Bu test işitme kaybının hangi kulakta olduğu, derecesi ve tipi hakkında bilgi verir. Sağ ve sol kulağın 125-8000 Hertz (Hz) arasında değişik frekanslardaki en az duyma eşiği belirlenir. Veriler sağ kulak kırmızı, sol kulak mavi olacak şekilde odyogram üzerine yazılır. Saf ses odyometride hava yolu ve kemik yolu ölçümleri yapılmaktadır. Hava yolu ölçümleri iletim ve sensörinöral sistem hakkında bilgi verirken, kemik yolu ölçümleri sensörinöral sistem hakkında bilgi verir (23,24).

Pediatrik grubun işitme değerlendirmesi çocuğun yaşına ve gelişim özelliklerine uygun yapılmalıdır. Yapılan bu testler:

0-5 ay davranışsal gözlem odyometrisi (behavioral observation audiometry [BOA]); ses yalıtımlı kabinde serbest alanda hoparlörle ani verilen konuşma sesi (Ling 6 sesleri) uyaranına bebeğin refleks tepkisinin olup olmadığı gözlemlenmesidir. Bu testle eşik düzeyi belirlenmez (25).

6-24 ay görsel pekiştireç odyometrisi (visual reinforcement audiometry [VRA]); ses yalıtımlı kabinde kulaklık veya serbest alanda gönderilen işitsel uyaranlara çocuğun başını çevirme davranımının görsel pekiştireç ile şartlanmasıdır. Görsel pekiştireç, hareketli, aydınlatılmış olmalı ve uyaran olmadığında görünmemelidir. Çocuğun cevabı işitsel uyaranın yönüne başını çevirmesi ya da yönelmesi şeklinde olur. Cevap net ve tekrarlanabilir olduğunda test kabul edilir (25).

Oyun odyometrisi (play audiometry [PA]); bir oyun aktivitesi (çocuğun, sesi duyduğunda küpü yerine koyma veya sepete atma gibi) ile işitme eşiklerinin belirlenmesidir. 2.5-3 yaşından sonra yapılabilir. Bu yöntemle sağ ve sol kulak için ayrı ayrı hava ve kemik yolu iletimi işitme eşikleri belirlenebilir. Tespit ettiğimiz eşikler mutlaka elektro fizyolojik testlerle desteklenmelidir (25).

5 yaş ve daha büyük çocuklarda konvansiyonel odyometri; yetişkinlerle aynı yöntem kullanılarak testin yapılıp işitme eşiklerinin belirlenmesidir. Mutlaka elektro fizyolojik testlerle desteklenmelidir (25).

Konuşma odyometrisi; saf ses işitme eşikleri tespit edildikten sonra hastanın konuşulanları nasıl algıladığını belirlenmesidir. İşitme sistemindeki lezyonların yerinin belirlenmesinde, ayırıcı tanıda saf ses odyometrisini desteklediği için önemli bir testtir. Test yapılırken tek heceli, çok heceli kelime listeleri kullanılır. Ritmik, anlaşılır şekilde okunan kelimeler hasta tarafından tekrar etmesi beklenir (26,27).

Konuşma odyometrisini oluşturan testler konuşmayı algılama eşiği (speech reception thereshold-SRT), konuşmayı ayırt etme skoru (speech discrimination score-SDS), rahatsız edici ses seviyesi (uncomfortable loudness level-UCL)dir (26,27).

2.6.2. Objektif Odyolojik Değerlendirmede Kullanılan Ayırıcı Tanı Testleri

Elektroakustik immitansmetri; kulak zarı, orta kulak, östaki tüpü, iç kulak ve alt beyin sapı fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılır. İmmitansmetre adı verilen alet ve DKY'yi kapayan bir probla test yapılır. Akustik impedans, kulak zarı ve kemikçiklere ulaşan bir ses dalgasının bir ortamdan diğerine geçişinde karşılaşılan direnci veya engeli ifade eden bir terimdir. Akustik admitans ise kulak zarı ve kemikçikleri aşan ses

enerjisinin iç kulağa geçişi sırasında karşılaşılan bir ölçüdür (28,29). Akustik immitansmetri testleri timpanometri, akustik refleks, akustik decay, östaki fonksiyondur (28,29).

Otoakustik emisyonlar (OAE); amacı kokleayı değerlendirmek olup çalışma prensibi ise üretilen akustik enerjinin dış tüylü hücrelere gönderilip oradan alınan yanıtların dış kulak yolundan kaydedilmesidir (30).

Ototoksisite, gürültüye bağlı işitme kaybı, presbiakuzi, konjenital-ailesel işitme kayıpları, meniere hastalığı, ani işitme kayıpları, akustik nörinom tanılarında ve yenidoğan işitme taraması, oyun çocuğu işitme taraması, mesleki işitme kaybı riski olanlarda taraması için OAE kullanılır (30) .

OAE testleri spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), uyarılmış otoakustik emisyonlar (UOAE), transient evoked otoakustik emisyonlar (TEOAE), stimulus frekansı (SFOAE), distorsiyon ürünü (DPOAE)dür (31).

İşitsel beyin sapı yanıtı odyometrisi (auditory brainstem response-ABR); kulağa yerleştirilen prob ile ardışık verilen işitsel uyaranların işitme siniri başlangıcından pons'un en üst bölümüne kadar elektriksel aktivitesinin baş yüzeyindeki belli alanlara yapıştırılan elektrotlarla ölçülmesidir. BERA, BSER, BEAP, BEAR adlandırılmaları da bulunmaktadır (32).

Klinikte ABR'nin ilk 5 dalgası tanı koymak için değerlendirmeye alınır. Değerlendirme de her bir dalganın latansı, dalga amplitüdleri ve morfolojisi, dalgalar arası latans, kulaklar arasındaki latans farkı dikkate alınmaktadır. Kullanılan uyaranın şiddeti, frekansı, tekrarlanma oranı ve polaritesi, kayıtta kullanılan elektrot düzeni, maskeleme ve filtreleme ile yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, vücut ısısı ve teste hazırlık aşaması testi etkileyen faktörler arasındadır (32).

ABR kullanım alanları standart odyolojik testlerin yapılması mümkün olmayan bebek ve çocuklarda, zekâ geriliği ve iletişim bozukluğu gösterenlerde, simülasyon yapanlarda işitme fonksiyonun değerlendirilmesi ve eşik tayini amacıyla yapılır (32).

2.7. Gasderminler

Gasderminler (GSDM'ler) altı paralog gen tarafından kodlanan yakın zaman önce karakterize edilmiş bir protein ailesidir. Gasdermin gastrointestinal sistemden ve dermisten adını almaktadır. Görevi ise kaspazların aktivasyonuyla N-terminal ve C-terminal bölgelerini arasında ayırıp hücre membranında por oluşturmaktır. Oluşan gasdermin poruyla hücrede piroptoz hücre ölümünü gerçekleştirir (33). Farelerde 10, insanlarda 6 çeşit GSDM bulunmaktadır. İnsanlarda; GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD, GSDME ve DFNB59 genleri bulunur (34). GSDM genlerindeki polimorfizmler veya mutasyonlar insanda cilt kusurları, astım ve işitme kaybı hastalıkları ile bağlantılıdır (35,36).

2.7.1. Gasdermin-A (GSDMA)

İlk GSDM ailesi üyesi olan GSDMA 17q21 insan kromozomu üzerindedir (37). Hücre ölüm mekanizmalarıyla ilişkili bir protein ailesidir. GSDMA, başlangıçta piyrototik hücre ölümü olarak adlandırılan bir süreçte rol oynar. Öncül formunda hücrenin sitoplazmasında bulunur. Aktivasyonu, inflammasom adı verilen bir protein kompleksi tarafından tetiklenir. Aktive olan GSDMA, hücre zarını hedef alır ve zarın içerisinde oluşan gözenekler aracılığıyla hücre zarını parçalayarak hücrenin patlamasına neden olur. Bu patlama, proinflamatuar sitokinlerin (örneğin, IL-1β ve IL-18 gibi) salınmasına ve inflamasyonun başlamasına yol açar. Deride ve gastrointestinal sistemde bulunur. GSDMA geninin işlevi bölünmeye bağlı aktivasyonla tutarlı olacak şekilde sadece patojenler veya diğer tehlikeli sinyaller tarafından tehdit edildiğinde belirgin hale gelebilir. GSDMA sistemik skleroz (cilt ve iç organların otoimmün fibrotik hastalığı), inflamatuar bağırsak hastalığı (IBD) ve çocukluk çağı astımı ile ilişkilendirilmiştir (34,37).

2.7.2. Gasdermin-B (GSDMB)

17q21 insan kromozomu üzerinde bulunan insan GSDMB geni, GSDMA birlikte sınıflandırılır (37). GSDMB 'nin öncül formu, hücrenin sitoplazmasında bulunur ve apoptotik hücre ölümünü düzenleyen bir faktördür. Aktivasyonu, genellikle hücre stresi, DNA hasarı veya apoptotik sinyallerin varlığı gibi durumlarla ilişkilidir. Aktive olan GSDMB, hücre zarında gözenekler oluşturarak hücrenin apoptozis yoluyla ölmesine neden olur. Bu gözenekler, hücre zarının bütünlüğünü bozar ve hücrenin içeriğinin dışarı

sızmasına ve hücrenin parçalanmasına yol açar. GSDMB özellikle mide, bağırsak epiteli, karaciğer, nöroendokrin ve bağışıklık hücrelerinde, GSMDA'dan daha kapsamlıdır. GSDMB ekspresyonu serviks, meme, gastrointestinal ve hepatik kanserler dâhil olmak üzere çeşitli kanserlerde belirgin şekilde artmıştır ve yüksek ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (38).

2.7.3. Gasdermin-C (GSDMC)

8q2 kromozomu üzerinde bulunan GSDMC, apoptotik sinyale yanıt olarak kaspaz 8 tarafından parçalanır ve pro-inflamatuar sitokinleri, alarminleri serbest bırakan ve hücre lizisine neden olan membran gözeneklerinin oluşumuyla sonuçlanır. GSDMC (Gasdermin C) ifadesi, çeşitli faktörler tarafından düzenlenebilir. Bunlar arasında PD-L1 (Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1), IL-4 (İnterlökin-4) ve IL-13 (İnterlökin-13) gibi moleküller yer alabilir (39). GSDMC trakea, dalak, özofagus, ince bağırsak, çekum, kolon ve cilt keratinositlerinde eksprese edilir. Ekspresyon kalsiyumla tetiklenen NFATc1 sinyali yoluyla UV radyasyonu ile belirgin şekilde artar (34,40,41).

2.7.4. Gasdermin-D (GSDMD)

İnsan 8q2 kromozomu üzerindeki GSDMD, hücre ölümü, sitokin salgılanması ve inflamasyon gibi çeşitli işlevlere sahip olan bir gasdermin protein ailesinin bir üyesidir. GSDMD'nin aktivasyonu, proteinin yapısal değişikliklerine neden olan post-translasyonel modifikasyonlarla gerçekleşir. Bunun yanı sıra, lipidler de GSDMD'nin aktivasyonunu etkileyebilir. Bazı lipidler, GSDMD ile etkileşime girerek proteinin membranla ilişkisini değiştirir ve aktive formun oluşmasını tetikler. GSDMD'nin rolü, enflamatuar hücre ölümü olan piroptozda kilit bir faktör olması nedeniyle birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi inflamasyon ve immün bozukluklarla ilgili olanlar; salmonella, shigella, escherichia coli gibi bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili olanlar; insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet ve karaciğer yağlanması gibi metabolizmayla ilgili olanlardır. Ayrıca bağışıklık hücrelerinde (özellikle makrofajlar ve dendritik hücreler), plasenta, gastrointestinal epitel, özofagus ve mide kanserleri, pankreas kanseri, prostat kanseri, melanom ve tükürük bezi tümörü, Jurkat T ve Ramos B kanser hücre dizileri dâhil olmak üzere çeşitli kanser hastalıklarında ekprese edildiği bilinmektedir (41–43).

2.7.5. Gasdermin-E (GSDME)

İnsan kromozomu 7p15.3 üzerindeki GSDME geni, erken metazoa ve omurgasızlarda bulunan ortologlara sahip en eski gendir. Apoptozis ve pyroptozis adı verilen hücre ölümü süreçlerinde önemli bir rol oynar (44). GDSME, apoptozis sürecindeki rolü; apoptozis, normal bir hücre yaşam döngüsünde hücrelerin kontrollü bir şekilde ölmesini sağlar ve hücrelerin anormal büyümesini ve yayılmasını önler. GDSME genindeki mutasyonlar veya genin işlevinin azalması, apoptozis süreçlerini etkiler ve hücrelerin anormal bir şekilde büyümesine ve yayılmasına yol açar (45).

GSDME ile pyroptozis arasındaki bağlantı, hücre içi sinyal iletim yolları ve inflammasom kompleksi tarafından düzenlenir. Patojenlerin veya diğer uyaranların etkisiyle inflammasom aktive olduğunda, kaspaz enzimleri, GSDME'nin aktive formuna dönüşmesini sağlar. Bu da hücrenin pyroptotik ölümünü tetikler (46).

Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar, GDSME geninin işlevinin kaybedildiği veya azaldığı durumlarda hücre istilasının (hücrelerin başka bölgelere yayılması), koloni sayısının, koloni boyutunun ve hücre büyümesinin arttığı gözlenmiştir (45).

Gasdermin-E'nin işitme üzerindeki etkisi; 1998 yılında ilk kez tanımlanan otozomal dominant bir işitme bozukluğu formudur. Bu bozukluk, kokleardaki tüylü hücrelerin kaybına yol açar ve bir gen mutasyonunu meydana getirir. Bu olay DFNA5 genindeki değişikliklerle ilişkilidir. DFNA5 geni, insanlarda işitme fonksiyonunu düzenleyen bir gen olarak bilinmektedir (3,47).

DFNA5 'deki bu mutasyonlar, ekson 8'in atlanmasına, erken sonlandırılmasına, proteinin C-terminal kısmında değişikliklere neden olur ve GSDME'nin normal aktivasyonunu arttırarak hücre ölümüne yol açar (48). Ekson 8'in RNA'ya yanlış eklenmesi sonucunda apoptoz koklearın tüylü hücresinde hasara neden olur ve sensörinöral işitme kaybını gerçekleştirir. Bu işitme kaybı genellikle ailesel geçiş gösterir ve otozomal dominant yolla aktarılır, yani bir ebeveynden etkilenen geni taşıyan her çocukta bozukluk ortaya çıkma riski vardır. İşitme kaybı genellikle yavaş bir süreçle ilerler ve genellikle başlangıçta yüksek frekanslı işitme kaybı ile kendini gösterir (49).

Gasdermin-E’nin diğer hastalıklar üzerindeki etkisi; GDSME beyin, plasenta ve böbrek cDNA preparasyonların da bulunan 496 amino asitlik bir proteini kodlar ve apoptozis olarak bilinen hücre programlı ölüm sürecini düzenleyen bir gen olarak da işlev görür (48).

GDSME genindeki mutasyonlar, bazı kanser türlerinde de gözlenmiştir. GSDME'nin tümör baskılayıcı bir gen olarak işlev gördüğü düşünülmektedir, yani normalde GSDME proteininin aktive olması, kanser hücrelerinin ölümünü tetikleyerek tümör büyümesini ve yayılmasını kontrol altında tutar. Ancak, GDSME genindeki mutasyonlar, genellikle kanser hücrelerinde anormalliklere ve işlev kaybına neden olur, böylece kanser hücrelerinin daha hızlı büyümesine ve yayılmasına yol açar. GDSME genindeki mutasyonlar, çeşitli kanser türlerinde görülebilir, özellikle meme kanseri, akciğer kanseri, prostat kanseri, kolorektal kanser ve mide kanseri gibi kanserlerde GDSME mutasyonlarının varlığı bildirilmiştir (50). Melanom hücrelerinde yapılan çalışmalar ise GDSME geninin düşük seviyelerde ifade edildiğini ve bu durumun etoposid direnci ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. GDSME geninin düşük seviyelerde ifade edilmesi, hücrelerin apoptozis süreçlerini etkileyebilir ve hücrelerin etoposid gibi kemoterapi ilaçlarına karşı dirençli hale gelmesine yol açabilir (51).

2.7.6. DFNB59 (Pejvakin)

DFNB59 (Pejvakin), bir homolog olmayan CT alanı ile ilişkili uzaktan bir GSDM ailesi üyesidir. Bu protein, beyin, göz, iç kulak, kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, bağırsak ve testiste bulunur. DFNB59 (Pejvakin) özellikle iç kulağın işitme fonksiyonunu desteklemek için önemli bir rol oynar. İç kulağın tüylü hücrelerinde bulunan DFNB59 (Pejvakin) proteininin, işitme sinyallerinin algılanması ve iletilmesi sürecinde görev aldığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu protein iç kulağın yapısal stabilitesini sağlamakta da önemli bir rol oynar. İnsanlarda DFNB59 (Pejvakin) mutasyonları, işitme kaybıyla ilişkilidir ve genellikle ailevi geçiş gösterir. Bu mutasyonlar, ya işitmeyle ilgili dış tüy hücrelerinin işlev bozukluğuna ya da işitsel nöropatiye yol açabilir, bu da işitsel sinyalin nöral iletimini etkileyebilir (52,53).

2.8. Sitokinler

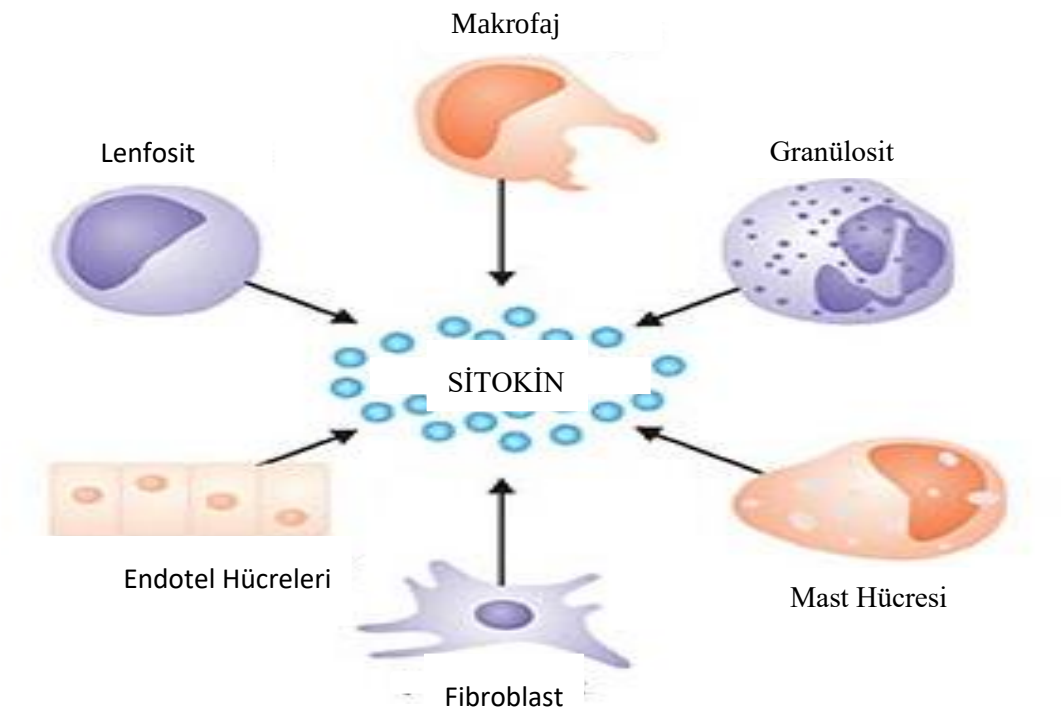
Sitokinler, hücre yüzeyi reseptörlerini aktive eden, hücre dışı hücre sinyal proteinlerinden oluşan geniş bir kategoridir. Esas olarak lökositler tarafından salgılanır, birçoğu immun ve inflamatuar yanıta aracılık eden polipeptitlerdir (4,5). Sitokin terimi büyük bir protein grubunu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir ancak belirli türde sitokinleri tanımlamak için yaygın kullanılan diğer terimler de vardır. Bunlar aşağıdakileri içerir:

Monokinler; tek çekirdekli fagositik hücreler (monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından üretilen sitokinlerdir. Monokinler, diğer immün hücrelerini çekerek enfeksiyon bölgesine hareket etmelerine ve bu bölgedeki immün yanıtı artırmalarına yardımcı olurlar. Monositler ve makrofajlar, antijen sunumu ve fagositoz gibi savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynayan bağışıklık sistemi hücreleridir. Dendritik hücreler ise, antijenlerin algılanması ve işlenmesi, antijen sunumu ve immün yanıtın başlatılması için önemlidirler. Monokinler, enfeksiyon, yaralanma veya inflamasyon gibi durumlarda yükselen sitokinlerdir. İmmün sistemdeki diğer hücrelerle etkileşimde bulunarak, bağışıklık yanıtını düzenlerler ve enfeksiyonların kontrol altına alınmasına yardımcı olurlar. Monokinler arasında farklı türler bulunur. Her biri, farklı bir rol ve işlev için spesifik olarak üretilir (54).

Lenfokinler; çoğunlukla T hücreleri tarafından üretilen sitokinlerdir. Aktive lenfositlerden, özellikle Th (T-helper) hücreleri tarafından üretilirler. Lenfokinler, immün sistemin önemli hücrelerinden biridir ve vücudun enfeksiyonlarla mücadelesinde önemli bir rol oynarlar. Lenfokinler, enfeksiyonların kontrol altına alınmasında, hücresel ve humoral immün yanıtların düzenlenmesinde, T ile B hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu gibi birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde önemlidir. Lenfokinlerin aktivasyonu, lenfositlerin üretimini tetikler ve bu sitokinler, enfeksiyonla mücadelede diğer immün hücreleriyle iş birliği yaparak savunma yanıtının koordinasyonunu sağlar. Lenfokinlerin birçok türü vardır ve her biri farklı bir rol ve işlev için üretilir. Örnek olarak, interferonlar (IFN), tümör nekroz faktörleri (TNF), kemokinler ve büyüme faktörleri gibi sitokinler bulunur (54).

İnterlökinler; immün sistemin hücreleri arasında sinyal iletiminde kullanılan sitokinlerdir. Lökositler arasında mediatör olarak hareket ederler ve birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynarlar. İnterlökinler, hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar yanıtları düzenleyebilirler ve bu nedenle, enfeksiyon, iltihaplanma, alerjik reaksiyonlar ve diğer immünolojik bozukluklar gibi birçok patolojide önemli bir rol oynarlar. İnterlökinler, lökositler tarafından üretilir ve birçok farklı hücre tipinde bulunabilirler. İnterlökin-1 (IL-1), inflamasyonun başlatılmasına katkıda bulunurken, İnterlökin-6 (IL-6), akut faz yanıtının düzenlenmesinde ve B hücrelerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynar. İnterlökin-13 (IL-13) bağışıklık sistemimizin bir hücresel sinyal molekülüdür ve çeşitli fonksiyonları vardır. İnterlökin-10 (IL-10) ise, anti-inflamatuar bir etkiye sahiptir ve inflamasyonu baskılamaya yardımcı olur. Bununla birlikte, her bir interlökinin farklı bir rolü ve işlevi vardır ve enfeksiyonların kontrol altına alınması ve immün sistem yanıtının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar. İnterlökinler, immünolojik bozuklukların tedavisinde de kullanılan hedef moleküllerdir ve immün yanıtın modülasyonu için birçok farklı terapötik strateji geliştirilmiştir (54).

Kemokinler; immün sistemi düzenleyen küçük moleküllerdir ve öncelikle lökositlerin göçünden sorumludurlar. Lökositler, vücudun savunma sistemini oluşturan beyaz kan hücreleridir ve kemokinler, enfeksiyonun olduğu bölgeye veya hasarlı dokuya doğru göç etmelerini sağlar. Kemokinler, birçok farklı hücre tipinde bulunabilir ve özellikle hasarlı dokuda veya enfeksiyonun olduğu bölgede yoğunlaşırlar. Kemokinler, lökositlerin hedef bölgeye yönlendirilmesi için çeşitli işaretler gönderirler ve lökositler de bu işaretlere tepki vererek hedef bölgeye doğru göç ederler. Kemokinlerin birçok farklı türü vardır ve her biri farklı bir rol ve işlev için üretilir. Örneğin, CXC Kemokinleri İnterlökin-8 (IL-8), nötrofillerin hedef bölgeye göç etmesini sağlar ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olur. CC kemokinleri, CX3C kemokinleri, C kemokinleri olmak üzere çeşitli türleri vardır. Kemokinler ayrıca inflamasyon, enfeksiyon, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi birçok patolojik süreçte önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle, kemokinler, immünolojik bozuklukların tedavisinde hedef moleküllerdir ve birçok kemokin reseptörüne yönelik tedavi stratejileri geliştirilmiştir (54).

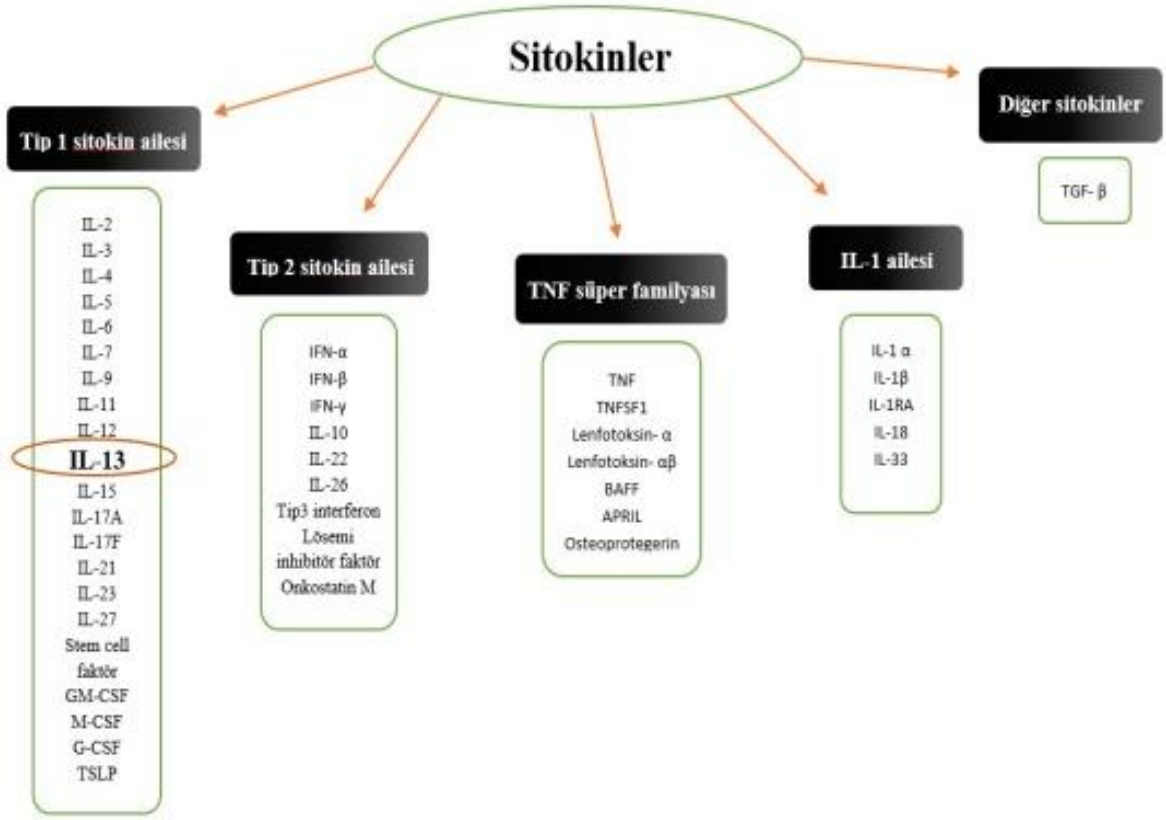


Şekil 2.1. Sitokin Üreten Ana Hücre Tipleri (55).

Sitokinler hücrede önceden depo edilmez ve sentezlendikten sonra hızla salgılanır. Sitokinler tek bir hücreye ortak etkide bulunabilir ya da bir sitokin farklı hücrelere etki edebilir. Sitokin reseptörleri, sitokinlerin hücreler üzerindeki etkilerini iletmek için gereklidir. Bu reseptörler, belirli bir sitokine yanıt vermek için tasarlanmıştır ve genellikle hücre yüzeyinde bulunurlar. Ancak, birçok hücre tipi, benzer sitokin reseptörlerine sahiptir ve bu nedenle birçok sitokin farklı hücre tipleri üzerinde benzer etkilere sahip olabilir (56). Örneğin;

Tip 1 sitokin reseptörleri, IL-2R ailesi olarak bilinen en büyük sitokin reseptörleri ailesidir. IL-2R ailesi, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 gibi sitokinlerin reseptörlerini içerir. Bu aile, IL-2Rα, IL-2Rβ ve γc gibi üyelerden oluşur. Bu reseptörlerin bir kısmı tirozin kinaz bölümlerine sahipken bir kısmı değildir (56).

Tip 2 sitokin reseptörleri IFNR (Interferon ailesi) olarak da bilinir. IFN-α, IFN-β, IFN-γ ve IL-10, tip 2 sitokinlere örnektir ve bu sitokinlerin reseptörleri, IFNR ailesindeki altı alt birimli reseptörleridir. Bu altı alt ünite, ekstraselüler bölge ardışık immünoglobulin benzeri bir çevreye sahiptir. Alt yapılarda tirozin kinaz hücreleri de bulunur ve sitokin çıkışından sonra hücre içi sinyal kontrolünü başlatılır (56).



Şekil 2.2. Sitokinlerin Ailelerine göre Gruplandırılması.

APRIL, proliferasyon indükleyici ligand; BAFF, B hücresi aktive edici faktör; CFU, koloni uyarıcı faktör; TSLP, timik stromal lenfopoetin; IFN, interferon; IgE, immünoglobulin E; MHC, major histokompatabilite kompleksi; TNF, tümör nekroz faktörü; TNFSF, TNF süper ailesi (57).

2.8.1. İnterlökin-13 (IL-13)

İnterlökin-13 (IL-13), bağışıklık sistemimizin bir hücresel sinyal molekülüdür ve çeşitli fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar ilk olarak 1983'te aktive edilmiş farede Th2 hücreleri tarafından salgılanan bir protein olarak tanımlandı ve 1993'te in vivo (canlı organizmada) deney hayvanı araştırmaları, insan biyopsi çalışmaları ve insan hücre kültürü araştırmaları kullanılarak kanıtlanmıştır (58,59).

In vivo deney hayvanı araştırmaları, IL-13'nün vücuttaki etkilerini anlamak için kullanılan bir yöntemdir. Deney hayvanlarında, IL-13'nün immünolojik, inflamatuar ve doku onarımı gibi çeşitli fonksiyonları araştırılmıştır. Örneğin, IL-13'nün astım ve alerjik hastalıklar gibi bağışıklıkla ilgili hastalıklarda rolü, farelerde yapılan deneylerle

gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan bu tür çalışmalar, IL-13'nün biyolojik etkilerini ve mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olmuştur (58,59) .

İnsan biyopsi çalışmaları, IL-13'nün insanlardaki biyolojik etkilerini araştırmak için kullanılan bir yöntemdir. Özellikle inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi kronik inflamasyon durumlarında, IL-13'nün bağırsak dokusundaki aktivitesi biyopsi çalışmalarıyla incelenmiştir. Bu tür çalışmalar, IL-13'nün insan vücudunda hangi dokularda ve hangi mekanizmalarla etkili olduğunu anlamamıza yardımcı olmuştur (60).

İnsan hücre kültürü araştırmaları ise, IL-13'nün insan hücreleri üzerindeki etkilerini incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Hücre kültürü çalışmalarında, IL-13'nün hücrelerin fonksiyonlarını nasıl etkilediği, sinyal yollarını nasıl etkilediği ve hücre davranışlarını nasıl değiştirdiği araştırılmıştır. Bu tür çalışmalar, IL-13'nün hücre düzeyindeki etkilerini ve moleküler mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olmuştur (61).

IL-13, tip 1 dört-α-sarmal yapıda hem pro inflamatuar hem de anti inflamatuar immün yanıtları ortaya çıkaran bir Th2 sitokini temsil eder (62). 10 kd glikozile edilmemiş olgun bir protein olarak parçalanan ve salgılanan 20-amino-asit dizisinden oluşmaktadır (63).

IL-13 ayrıca, alerjik tepkiye daha fazla katkıda bulunan IL-4 ve IL-5 gibi diğer sitokinlerin üretimini de uyarır. IL-4 ile IL-13, amino asit seviyesinde %25 benzer işlevlere sahiptir. IL-13, IL-4 reseptörünün alfa zincirine bağlanarak sinyal iletimini başlatır. Hem IL-13 hem de IL-4 sitokinlerinin daha düşük seviyeleri, NK (doğal öldürücü) hücreler, Th1 (T yardımcı 1) hücreleri, CD8+ T hücreleri, doğal lenfoid tip 2 (ILC2) hücreleri, B lenfositleri, mast hücreleri, makrofajlar, bazofiller ve eozinofiller gibi birçok farklı hücre tarafından salgılanırlar (64,65).

IL-13, hücrelerde çeşitli fonksiyonları yerine getirerek immün sistemin çeşitli inflamatuar ve doku onarım süreçlerine katkıda bulunur. Özellikle, IL-13, mukus üretimini artırarak hava yollarında inflamasyon ve goblet hücrelerinin hiperplazisi gibi süreçlere katkıda bulunur. Ayrıca düz kas hücrelerinin kasılmasını tetikleyerek hava yollarının yeniden şekillenmesine ve hava yolu hiper reaktivitesine yol açar. Bu nedenle,

IL-13, atopik dermatit (egzama), alerjik rinit (saman nezlesi) ve inflamatuar barsak hastalığı (IBD) gibi inflamatuar durumların patogenezinde rol oynar (66).

IL-13 ayrıca doku onarımı, fibrozis ve immün regülasyon gibi süreçlerde de rol oynar. Özellikle, IL-13, doku onarımını teşvik edebilir ve fibrozis süreçlerine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, aşırı veya kronik IL-13 aktivasyonu, dokularda fibrozis ve doku hasarı gibi olumsuz etkilere de yol açar. Sonuç olarak, IL-13, proinflamatuar etkilerinin yanı sıra doku onarımı, fibrozis ve immün regülasyon gibi rolleri olan bir sitokindir ve birçok inflamatuar hastalığın patogenezinde önemlidir (66).

IL-13'ün işitme üzerindeki etkisi; IL-13'nün sistemik inflamatuar faktör olayı, iç kulakta bulunan kan-labirent bariyerinin bozulmasına ve endolenf iyon homeostazının değişmesine neden olabilir. Bu durum, sistematik otoimmün hastalıklarda, özellikle hafif vasküler patolojide bile iç kulağın diğer organlara göre daha hızlı etkilenebileceğini göstermektedir. Özellikle otoimmün hastalıklarda, iç kulakta bulunan stria vascularis kan damarlarının bozulması, %80 kan-labirent bariyerinin bütünlüğünün kaybı gibi kusurları ortaya çıkarır ve işitme kaybına neden olur (67).

Bu durumda kan-labirent bariyerinin bozulması, iç kulaktaki endolenf sıvısının kompozisyonunu ve işitme fonksiyonunu olumsuz etkiler (68,69).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.03.2022 tarihli, 06 nolu oturumda, saat 13.30 kararı ile onayı alındı.

3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniğine 2022-2023 yılları arasında başvuran ve otoskopik muayenesi yapılan 0-18 yaş arasındaki sensörinöral işitme kayıplı kadın, erkek katılımcılı hastalar ve 0-18 yaş arasındaki işitme kayıplı olmayan kadın, erkek katılımcı hastalardan oluşmaktadır. Sensörinöral işitme kayıplı olan hastaların kanları ve işitme kayıplı olmayan hastaların kontrol kanları olmak üzere 2 gruptan oluşturuldu. Sensörinöral işitme kayıplı hastalardan 40 birey, işitme kayıplı olmayan 40 sağlıklı birey çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Çalışma kapsamında klinikte yapılan çalışmanın içeriği, kimlere uygulandığı ve hizmet ettiği amacı hakkında ve çalışma sonucunda ne olabileceği konusunda bilgi verildikten sonra, gönüllük esasına dayalı olarak çalışmaya dâhil edilen bütün olgulara (çalışma ve kontrol grubu) gönüllü olur formu imzalatılıp veriler toplanmıştır.

3.3. Örneklerin Hazırlanması

Tüm hastalara tam bir kulak burun boğaz muayenesi ve ardından iletim tipi işitme kaybını ekarte etmek için timpanometrik incelemede timpanogramı A tipi olmayan hastalar ve odyometride iletim tipi işitme kaybı olanlar çalışmadan çıkartılıp ardından otoakustik emisyon, odyometri, serbest saha odyometrisi ve ABR testi yapılarak sensörinöral işitme kaybı tanısı konulmuştur. Kan örnekleri ise hasta ve kontrol kanları şeklinde toplandı. Alınan kanlar jelli (biyokimya tüpleri) tüpe aktarıldı. Daha sonra kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar İnterlökin 13 (IL-13), Gasdermin-E çalışılmak üzere –80 ° C'de saklandı.

3.4. Değerlendirme Kriterleri

Hastaların işitme kaybı dereceleri, Amerikan Konuşma-Dil ve İşitme Derneği (ASHA) kurallarında belirtilen; normal (0-25dB), hafif (26- 40 dB), orta (41- 55 dB), orta-ileri (56- 70 dB), ileri (71- 90 dB) ve çok ileri (91 dB ve üzeri) işitme kaybı olarak sınıflandırıldı.

3.5. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi:

Biyokimya AR-GE laboratuvarında kullanılan cihazlardan; santrifüj (Hettich Universal 30 RF), spektroflorometre (ThermoFısherScıentıfıc, Fınland), derin dondurucu -80 oC (Thermo), vorteks (Nüve, NM 110 model, Türkiye), otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA), mikroplate washer (BIORAD, Fransa), mıcrı santfirüj (ISOLAB), etüv (Memmert, Germany), 1000, 100, 10 µl'lik pipet makinesi (Brand marka), 300 ve 50 µl'lik çoklu pipet makinesi (Brand marka) yararlanılıp çalışılmıştır.

Odyoloji kliniğinde kullanılan cihazlardan; odyometri clinical audiometer AC40 (Interacoustics marka), timpanometri by ınteracoustics AT235, otodynamics OAE ILOv6, ABR eclipse by ınteracoustics Ep25 yararlanılıp çalışılmıştır.

3.6. Gasdermin-E Analizi

Human Gasdermin-E Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışılmıştır.

Reaktif Hazırlama:

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilip sıvı halde ve kullanıma hazırlandı.
2. Standart 16 ng / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (16 ng / ml) 120µl standart diluent ile sulandırıldı.
3. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verildi.
4. Standart stok solüsyonunu (8ng / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 4 ng / ml, 2 ng / ml, 1ng / ml ve 0.5 ng / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift

standart noktaları hazırlanıp, standart seyreltici, sıfır standart (0 ng / ml) olarak işlev görüldü.

5. Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x de iyonize veya damıtılmış suyla seyreltilip yoğunlaştırılmış kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı.

Testin Prensibi:

1. Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Test için gerekli sayıda şerit belirlendi. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanıldı.
3. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi.
4. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-Gasdermin E antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP ekleyinip (boş kontrol kuyusu değil) iyice karıştırıldı. Plakayı bir mühürleyici ile örtüldü. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Sızdırmazlık maddesini çıkarıp ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyular aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, kuyular yıkama tamponu ile dolduruldu. Plaka bir kâğıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.
6. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklenip ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrate solution B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.
7. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu eklenip, mavi rengin hemen sarıya döndüğü gözlendi.
8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) hemen belirlendi.

3.7. İnterlökin-13 Analizi

Human İnterleukin 13 Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışılmıştır.

Reaktif Hazırlama:

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart 128 ng / L standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (128 ng / L) 120µl standart diluent ile sulandırıp seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verildi.
3. Standart stok solüsyonunu (128 ng / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 64 ng / L, 32 ng / L, 16 ng / L, 8 ng / L solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlanıp standart seyreltici, sıfır standart (0) olarak işlev gördürüldü.
4. Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltip konsantre de kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı.

Testin Prensibi:

1. Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Test için gerekli sayıda şerit belirlendi. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanıldı.
3. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi.
4. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklenip, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-IL-13 antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyusu değil). İyice karıştırılıp, plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Sızdırmazlık maddesini çıkarıp ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyular aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, kuyular yıkama tamponu ile dolduruldu. Plaka bir kâğıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklenip ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrate solution B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.
7. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu eklenip, mavi rengin hemen sarıya döndüğü gözlendi.
8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) hemen belirlendi.

3.8. İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram, box plot grafikleri, Skewness ve Kurtosis değerleri ile incelendi. Veriler, normal dağılım varsayımı için shapiro-wilk ve varyansların homojenliği için Levene testleri ile test edilmiştir ($p>0.05$). Normal dağılım gösteren parametler için Bağımsız Örneklem T-Testi (parametrik) test yöntemi ile analize devam edilmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken sayısal değişkenler için min, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri; kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde çapraz tablolar oluşturularak ki-kare ($\chi 2$) testi analizi yapılmıştır. Normal dağılıma uyan sıralı verilerden oluşan ölçeklerin korelasyonunun tespiti için ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametler için Kruskal-Wallis Testi ve Bonferroni Düzeltmeli Post-hoc analiz testleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu kısımda, kazanılan verilerin analizleri sonucunda çıkan değerlendirmelere yer verilmiştir. Bu çalışma işitme kayıplı hastalarının IL-13 ve GSDME değerlerinin çıkan sonuçlara göre hipotez sorularına hizmet edip etmediğini, etkenlerin neler olduğunu belirlemektedir.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Tablo 4.5'te çalışmaya alınan katılımcılara ait kişisel bilgiler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İşitme kayıplı hasta grubu %50 (n=40), kontrol grubu %50 (n=40) kişi olup toplamda 80 birey dâhil edildi. Cinsiyete göre dağılımı ise kadın katılımcı sayısı %43,7 (n=35) ve erkek katılımcı sayısı %56,3 (n=45)' tir. Hasta ve kontrol grubunun yaş aralığı 0-18'dir. Katılımcıların %50'si normal seviye işitme kaybına, %5'i orta seviye işitme kaybına, %16,3'ü orta-ileri seviye işitme kaybına ve %28,7'si ileri seviye işitme kaybına sahiptir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 4.5. Çalışmaya Dâhil Olan Tüm Bireylerin Demografik Bilgileri

		N	%
Grup	Hasta Grubu	40	50,0
	Kontrol Grubu	40	50,0
Cinsiyet	Kadın	35	43,7
	Erkek	45	56,3
İşitme Kaybı Şiddeti	1-Normal	40	50,0
	2-Orta	4	5,0
	3-Orta ileri	13	16,3
	4-İleri	23	28,7

4.2. Katılımcıların Sayısal Değişkenlere ait Verileri

Tablo 4.6'da çalışmaya alınan katılımcılara ait yaş (ay) ortalama ve standart değerleri 70,83±53,15, GSDME ortalama ve standart değerleri 7,83±4,13 ng/ml, IL-13 ortalama ve standart değerleri 82,72±48,45 ng/L ve dB HL ortalama ve standart değerleri 40,31±36,15 olarak saptanmıştır. Skewness ve Kurtosis değerleri -2 ile +2 aralığında yer

almaktadır. Veriler normallik varsayımını karşılamaktadır. Sonuçlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 4.6. Sayısal Değişkenlere ait Veriler

	Yaş (Ay)	Gasdermin- E (ng/ml)	IL-13 (ng/L)	dB HL
Ortalama	70,83	7,83	82,72	40,31
Standart Sapma	53,15	4,13	48,45	36,15
Medyan	72,00	8,03	81,32	25,00
Minimum	2,00	1,12	25,23	5,00
Maksimum	180,00	15,28	147,12	90,00
Skewness	,45	,18	,02	,19
Kurtosis	-,92	-1,19	-1,97	-1,80

4.3. Araştırmanın Hipotez Tablo ve Grafikleri

4.3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete göre Dağılımı

Tablo 4.7'de çalışmaya alınan katılımcılarda işitme kaybı olan katılımcılar ile olmayanların cinsiyete göre homojen dağılıp dağılmadığını test etmek için çapraz tablo oluşturularak Ki-kare ($\chi 2$) analizi yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık tespit edilmedi ($\chi 2(sd=1, n=40) =0.051, p=0.822$).

Tablo 4.7. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Cinsiyet Dağılımı İlişkisi

				Grup			
		N		**Kontrol**	**Hasta**	***χ2***	**p değeri**
Cinsiyet	**Kadın**	**35**	**Sayı**	17	18	0,051	0,822
			Yüzde (%)	42,5	45		
	Erkek	**45**	**Sayı**	23	22		
			Yüzde (%)	57,5	55		

Ki-kare (χ2) Test istatistiği

4.3.2. Hasta ile Kontrol Grubunun IL-13, Gasdermin-E ve dB HL Seviyelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.8'de hasta grubunun serum GSDME seviyesi ortalama 4,23±1,72 ng/ml'dir. Kontrol grubunun serum GSDME seviyesi ortalama 11,43±2,24 ng/ml'dir. Serum GSDME (ng/ml) seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu Bağımsız Örneklem T-Testi ile saptandı. t istatistiği 16,06 idi, df=78 (p<0,001). Hasta grubunun serum IL-13 seviyesi ortalama 130,4±7,6 ng/L'dir. Kontrol grubunun serum IL-13 seviyesi ortalama 34,99±5,02 ng/L'dir. Serum IL-13 seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu Bağımsız Örneklem T-Testi ile saptandı. t istatistiği 66,08 idi, df=78 (p<0,001). Hasta grubunun serum dB HL seviyesi ortalama 74,87±13,93'tür. Kontrol grubunun dB HL seviyesi ortalama 5,75±1,66'dır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre dB HL seviyesi anlamlı olarak yüksek olduğu Bağımsız Örneklem T-Testi ile saptandı. t istatistiği 31,15 idi, df=78 (p<0,001).

Tablo 4.8. Hasta ile Kontrol Grubunun Gasdermin-E, IL-13 ve dB HL Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Gasdermin-E ng/ml	Hasta	40	4,23	1,72	**<0,001***
	Kontrol	40	11,43	2,24	
IL-13 ng/L	Hasta	40	130,44	7,62	**<0,001***
	Kontrol	40	34,99	5,02	
dB HL	Hasta	40	74,87	13,93	**<0,001***
	Kontrol	40	5,75	1,66	

**** Bağımsız Örneklem T-Testi***

4.3.3. Gasdermin-E, IL-13 Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Karşılaştırılması

Tablo 4.9'da İşitme kaybı şiddeti ile GSDME (ng/ml) ve IL-13 (ng/L) seviyeleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmıştır (p<0,001). Farklılığın kaynağının tespiti amacıyla yapılan Post-hoc analizi sonuçları Tablo 4.10 ve Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Gasdermin-E, IL-13 Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Karşılaştırılması

İşitme Kaybı Şiddeti	N	Gasdermın E (ng/ml) Ortalama±Standart Sapma	IL-13 (ng/L) Ortalama±Standart Sapma
Normal	40	11,43±2,24	34,99±5,02
Orta	4	6,08±1,18	132,96±5,42
Orta İleri	13	4,43±1,69	132,06±7,81
İleri	23	3,8±1,64	129,09±7,82
Total		7,83±4,13	82,72±48,45
Kruskal-Wallis H		**60,878**	**59,801**
P değeri		**<0,001***	**<0,001***

Kruskal-Wallis Testi

Tablo 4.10'da GSDME (ng/ml) serumu seviyesinin işitme şiddetine göre anlamlı bir farklılığı olduğu her bir kategoride bulunan gözlem sayısının 30'un altında olması sebebiyle parametrik olmayan bir test olan Kruskal-Wallis testiyle saptandı (p<0,001). GSDME (ng/ml) serumu seviyesinin hangi işitme şiddetine göre farklılık gösterdiğini belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc sonuçlarına göre normal işitme şiddetindeki GSDME (ng/ml) serumu seviyesinin (11,43±2,24) ile ileri işitme şiddetindeki GSDME (ng/ml) serumu seviyesinin (3,8±1,64) ve normal işitme şiddeti (11,43±2,24) ile orta ileri işitme şiddetindeki GSDME (ng/ml) serumu seviyesinin (4,43±1,69) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (düz.p<0,001).

Tablo 4.10. Gasdermin-E Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Post-Hoc Analizi Sonuçları

	Test İstatistiği	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
İleri-Orta İleri	4,741	,557	1,000
İleri-Orta	15,462	,219	1,000
İleri-Normal	43,087	<,001	**<,001**
Orta İleri-Orta	10,721	,420	1,000
Orta İleri-Normal	38,346	<,001	**<,001**
Orta-Normal	27,625	,023	,140

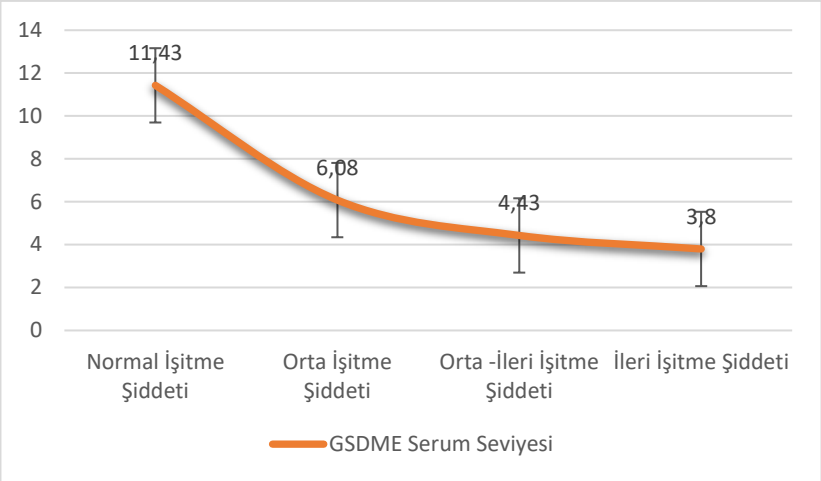
Bonferroni Düzeltmeli Post-hoc

Tablo 4.11'de IL-13 (ng/L) serumu seviyesinin işitme şiddetine göre anlamlı bir farklılığı olduğu her bir kategoride bulunan gözlem sayısının 30'un altında olması sebebiyle parametrik olmayan bir test olan Kruskal-Wallis testiyle saptandı (p<0,001). IL-13 (ng/L) serumu seviyesinin hangi işitme şiddetine göre farklılık gösterdiğini belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc sonuçlarına göre, normal işitme şiddetindeki IL-13 (ng/L) serumu seviyesi (34,99±5,02) ile orta işitme şiddetindeki IL-13 (ng/L) serumu seviyesi (132,9±5,42), orta ileri işitme şiddetindeki IL-13 (ng/L) serumu seviyesi (132,06±7,81) ve ileri işitme şiddetindeki IL-13 (ng/L) serumu seviyesi (129,09±7,82) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Orta, orta ileri, ileri derece işitme şiddetinin değerlerinin normal işitme şiddetinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

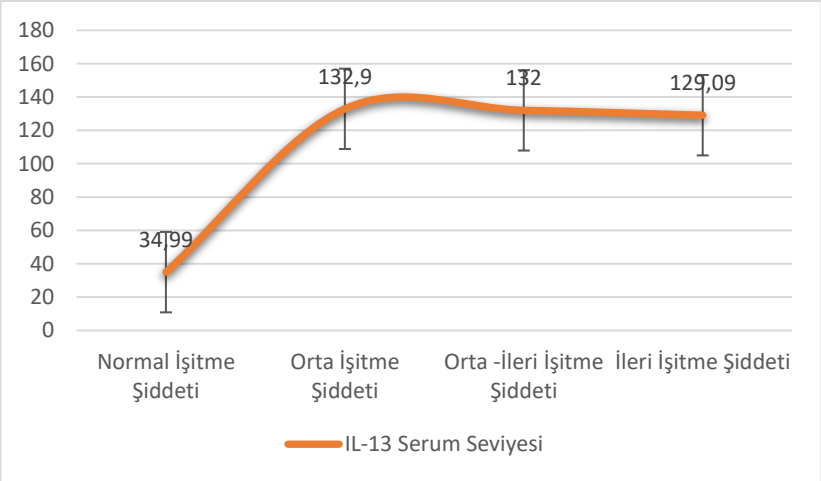
Tablo 4.11. IL-13 Seviyelerinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Post-Hoc Analizi Sonuçları

	Test İstatistiği	p değeri	Düzeltilmiş p değeri
Normal-ileri	-37,739	<,001	**<,001**
Normal-orta ileri	-42,538	<,001	**<,001**
Normal-orta	-44,750	<,001	**,001**
İleri-orta ileri	4,799	,552	1,000
İleri-orta	7,011	,578	1,000
Orta ileri-orta	2,212	,868	1,000

Bonferroni Düzeltmeli Post-hoc



Grafik 4.1. Gasdermin-E Serumu Seviyesinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Ortalama Grafiği



Grafik 4.2. IL-13 Serumu Seviyesinin İşitme Kaybı Şiddetine göre Ortalama Grafiği

4.3.4. Yaş, IL-13, Gasdermin-E ve dB HL arasındaki ilişkiye ait Korelasyon Analizi

Tablo 4.12'de Korelasyon katsayısının 0,0 olması ilişki olmadığı, 0,01-0,29 arasında olması düşük düzeyde ilişki olduğunu, 0,3-0,7 arasında olması orta düzeyde ilişki olduğunu, 0,71-0,99 arasında olması yüksek düzeyde ilişki olduğunu ve 1 olması mükemmel ilişki olduğunu göstermektedir. Scatterplat (nokta dağılım) grafiği ve Person kolerasyon analizi sonuçları incelendiğinde Yaş (Ay) (Ort.=70,83, SS=53,15), IL-13 (Ort.=82,72, SS=48,45) ng/L, GSDME (Ort.= 7,83, SS=4,13) ng/ml, dB HL (Ort.= 40,31, SS=36,15) ölçülmüştür. IL-13 (ng/L) ile GSDME (ng/ml) arasında negatif yönde yüksek

düzeyde ve anlamlı r (78) = -,86 (p<0,001) ilişki olduğu görülmektedir. IL-13 (ng/L) serum değeri arttıkça, GSDME (ng/ml) serum değeri azalmaktadır. IL-13 (ng/L) ile dB HL arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ve anlamlı r (78) = ,945 (p<0,001) ilişki olduğu görülmektedir. IL-13 (ng/L) serum değeri artıkça dB HL değerleri de artmaktadır. IL-13(ng/L) ile yaş arasında düşük düzeyde anlamlı r (78) = -,087 (p=0,440) ilişki görülmemektedir. GSDME (ng/ml) ile dB HL arasında negatif yönde yüksek düzeyde ve anlamlı r (78) = -,869 (p<0,001) ilişki olduğu görülmektedir. GSDME (ng/ml) serum değeri azaldıkça dB HL değerleri artmaktadır. GSDME ile yaş arasında düşük düzeyde anlamlı r (78) = ,117 (p=0,302) ilişki görülmemektedir. Yaş ile dB HL arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı r (78) = -,029 (p=0,802) ilişki görülmemektedir.

Tablo 4.12. Yaş, IL-13, Gasdermin-E ve dB HL Arasındaki İlişkiye Ait Korelasyon Analizi

		Yaş (Ay)	IL-13 (ng/L)	Gasdermin E (ng/ml)	dB HL
Yaş (Ay)	Korelasyon Katsayısı	1	-,087	,117	-,029
	p değeri		,440	,302	,802
	N	80	80	80	80
IL-13 (ng/L)	Korelasyon Katsayısı	-,087	1	**-,860****	**,945****
	p değeri	,440		**<,001**	**<,001**
	N	80	80	80	80
Gasdermin E (ng/ml)	Korelasyon Katsayısı	,117	**-,860****	1	**-,869****
	p değeri	,302	<,001		**<,001**
	N	80	80	80	80
dB HL	Korelasyon Katsayısı	-,029	**,945****	**-,869****	1
	p değeri	,802	**<,001**	**<,001**	
	N	80	80	80	80

Pearson Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Sensöröral işitme kaybı (SNİK), canlılar arasında en yaygın görülen işitme kaybı tiplerinden biridir ve genellikle yüksek frekanslardan alçak frekanslara doğru yönelir (70). Sensörinöral işitme kaybı (SNİK), koklear veya retrokoklear kaynaklı olabilir. Koklear kaynaklı SNİK, iç kulağın koklea bölümündeki koklear tüylü hücreler veya koklear nöronların hasar görmesi sonucu ortaya çıkar. Koklear kaynaklı SNİK, tüm SNİK vakalarının yaklaşık %90'ından sorumludur. Retrokoklear kaynaklı SNİK ise, iç kulağın arkasında yer alan beyin sapı ve beyin omurilik çevresinde bulunan yapılarla ilgili sorunlar sonucu ortaya çıkar (71).

Sensörinöral işitme kayıpları konjenital veya edinilmiş olmak üzere iki gruptan oluşur. Doğuştan (konjenital) sensörinöral işitme kaybı bebeğin doğduğunda veya doğum öncesi dönemde oluşan işitme kaybıdır. Doğuştan sensörinöral işitme kaybının nedenleri genetik faktörler, kromozomal anormallikler, gebelik dönemi boyunca kullanılan bazı ilaçlar veya diğer komplikasyonlar, istenmeyen işitme kaybına neden olabilir. Sonradan (edinilmiş) sensörinöral işitme kaybı doğumdan sonra veya daha sonraki yaşam döneminde ortaya çıkan işitme kaybıdır. Edinilmiş sensörinöral işitme kaybının nedenleri infeksiyonlar, uzun süre yüksek ses seviyelerine maruz kalma, endüstriyel gürültü, patlamalar veya yüksek sesle müzik dinleme, bazı ototoksik ilaçlar, kafa travmaları, otoimmün hastalıklar, yaşlanma, tümörler işitme kaybına neden olabilir. Sensörinöral işitme kaybı, dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir (72,73).

Sensörinöral işitme kaybının GSDME ve IL-13 serumundaki seviyesini belirlemek amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmada ilgili literatüre bakılmıştır. Literatür gözden geçirilmiş olup, hastalıklarda GSDME ve IL-13 serumlarının seviyesi ile ilgili çalışmaların devam ettiği ve çalışmaların gün geçtikçe arttığı gözlemlenmiştir.

Bizim yaptığımız araştırma kapsamında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi odyoloji kliniğin de hastaya otoakustik emisyon, odyometri, serbest saha odyometrisi ve ABR testi yapılarak sensörinöral orta, orta ileri, ileri derece şiddetlerinde işitme kaybı tespit edilen, yaşları 0-18 arasında değişen 40 birey ile normal işitmeye sahip yaşları 0-18 arasında değişen 40 birey dahil edilmiştir. SNİK'e sahip bireylerin bilateral

işitme kaybına sahip olmasına özen gösterilmiştir. Çalışmamızda kişilerin hasta ve kontrol grubunda erkek katılımcı sayısı kadın katılımcı sayısından daha yüksek bulunmuştur. Katılımcılar cinsiyete göre gruplar arasında homojen dağılım göstermiştir (Tablo 4.5, Tablo 4.7).

GDSME, programlanmış hücre ölümünün (PCD) iki formu olan apoptozu ve piroptozu düzenleyen gözenek oluşturucu kompleksler üreten gasdermin protein ailesinin bir parçasıdır. GSDME, koklear tüylü hücrelerde eksprese edilir (48).

Literatürler incelendiğinde sensörinöral işitme kayıplı hastalarda henüz GSDME seviyesinin belirlenmesine ait çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak GSDME' nin kanser, gen mutasyonlarında ve nörolojik hastalıklarda değişikliğe uğradığı bilinmektedir. Literatür taramasında bulunan veriler ışında GSDME seviyesinin sensörinöral işitme kayıplı bireylerde de değişimde bulunabileceği olasılığını güçlendirmiştir

Yapılan literatür taramasında Hong Yang ve ark. (74), yaptıkları çalışmada GSDME geninde, toplamda on bir farklı ailede yedi farklı varyasyon tanımlanmıştır. Bu varyasyonların hepsi, ekson 8'in atlanmasına neden olmuştur. İşitme kaybının GSDME varyasyonlarının işlev kazanma mekanizması hipotezi GSDME genin nakavt farelerde önemli bir işitme kaybına yol açmadığı, ancak mutant farelerin dış tüy hücrelerinde bozulma gözlendiği görülmüştür. Mutant GSDME geni, memeli hücre ve maya hücrelerine transfekte edildiğinde hücre ölümünün gerçekleştiği bulgularına dayanmaktadır. GSDME ile ilişkili işitme kaybının başlangıç yaşı, 0 ile 50 yaş arasında değişmektedir. Hollandalı bir ailede doğuştan işitme kaybı görülürken, diğer ailelerde genellikle geç başlangıçlı işitme kaybı rapor edilmiştir. Yaptıkları çalışmada, etkilenen bireylerin başlangıç yaşı, 30 ila 40 yaş arasında yoğunlaşmıştır. RT-PCR analizleri, etkilenen vakalarda normal grubun kontrol grubuna göre GSDME geni ifadesinin yarıdan daha az olduğunu ortaya koymuştur, bu da genin işitme bozukluğunda işlev kazanımı rolü oynayabileceğini düşündürmektedir.

Otozomal dominant kalıtsal bir işitme kaybında yer alan GSDME, ilk olarak kansere ilişkisi 1998'de bir çalışmada bulunmuştur. GSDME bir tümör baskılayıcısıdır, tümör hücrelerinin enflamatuvar ölümüne aracılık eden ve anti-tümör tedavisi lehine immün yanıtları aktive eden bir tümör biyobelirteç olarak muazzam bir potansiyele

sahiptir. GSDME'nin genlerin transkripsiyonunu başlatan, DNA ‘parçasının hiper metilasyonu nedeniyle birçok tümör tipinde hiç veya çok az ifade görüldüğü gözlemlenmiştir. Bu da kanser hücrelerindeki hücre ölümünü azaltarak kanser gelişimini kolaylaştırdığı yani kanser hücrelerinin kemoterapiye ve immun terapiye direnç göstermesine neden olabildiğini göstermektedir (79–81).

Lu Xia ve ark. (82), yaptıkları çalışmada biyoinformatik kullanarak piroptoz sinyal molekülleri ve epilepsi arasındaki ilişkiyi analiz etmektir. Çalışmalarında, hayvan epilepsi modelleri kullanılarak epilepsi patogenezinde piroptozun rolünü daha fazla aydınlatmak ve antiepileptik ilaçlar için yeni terapötik hedefler bulmaya yönelik fikirler sağlamak için piroptozda yer alan anahtar moleküllerin ekspresyonundaki değişiklikler doğrulanmıştır. GSDME farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da status epileptikus’dan sonra ekspresyonu hafif bir düşüş eğilimi gösteren tek molekül olduğunu tespit etmişlerdir. WB sonuçlarına bakılarak status epileptikus’dan sonra GSDME'nin azaldığını ve GSDME-N-terminalinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. GSDME'nin transkripsiyon seviyesinin status epileptikus’dan sonra önemli ölçüde etkilenmediğini rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunun GSDME seviyesi ortalama 4,23±1,72 ng/ml, kontrol grubunun GSDME seviyesi ortalama 11,43±2,24 ng/ml olup GSDME serum seviyesi yapılan testler, istatistik verilerine göre hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olması anlamlı olarak bulunmuştur (Tablo 4.8). GSDME serum seviyesinde bireylerin demografik özelliklerinden yaş değişimine bağlı anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Tablo 4.12). Bu durum bize SNİK hastalarda GDSME seviyesinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

Mei-Na Li-Yang ve ark. (3), yaptıkları çalışmada işitme kaybı 8 ila 30 yaşları arasında başlamış ve ilerleyici bir şekilde artmıştır. İşitme kaybı genellikle nonsendromik olarak kendini göstermiştir, yani diğer organ ve sistemlerde herhangi bir belirti veya semptom görülmemiştir. Sekiz hastanın saf tonlu odyogramları incelendiğinde, her iki kulakta orta ve ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olduğu görülmüştür. Sol kulakta kronik süpüratif orta kulak iltihabı nedeniyle III-9 hastasında işitme kaybı asimetrik olarak bulunmuştur, diğer hastalarda ise her iki kulak benzer şekilde etkilenmiştir. İşitme kaybı genellikle en yüksek frekanslarda şiddetliydi ve aşağı doğru eğimli bir odyometrik

konfigürasyon göstermiştir. Hastalarda genişletilmiş odyolojik incelemeler yapıldığında, 2 hastada koklear tutulumu ortaya çıkaran immitans, ABR ve DPOAE gibi testler sonucunda belirgin bulgular saptanmıştır. Hastaların fenotipik olarak diğer organ ve sistemler açısından normal olduğu ve vestibüler semptomlardan şikâyet etmedikleri belirtilmiştir. Yapılan ortak ayrışma analizi ve birleştirilmiş hedeflenen yeni nesil dizileme sonucunda, intron 8'in birleşme bölgesinde yer alan yeni bir GSDME mutasyonu olan IVS8+1 delG mutasyonunu tanımlamışlardır.

Bizim çalışmamızda normal işitme şiddetinin GSDME serum seviyesi (11,43±2,24 ng/ml), orta işitme şiddetindeki GSDME serum seviyesine (6,08±1,18 ng/ml), orta ileri işitme şiddetindeki GSDME serum seviyesine (4,43±1,69 ng/ml) ve ileri işitme şiddetindeki GSDME serum seviyesine (3,8±1,64 ng/ml) göre karşılaştırdığımızda normal işitme şiddetinin diğer şiddetlere göre GSDME serum seviyesi daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bize GSDME serum seviyesinin azalmasının, işitme kaybındaki dB HL değerlerinin artışıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Ek olarak orta, orta ileri, ileri derece işitme şiddetlerindeki GSDME serum seviyesi değerlerinin ortalamaları birbirine yakın olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9, Tablo 4.10, Grafik 4.1).

Literatürler incelendiğinde sensörinöral işitme kayıplı hastalarda henüz IL-13 seviyesinin belirlenmesine ait çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak IL-13'nin efüzyonlu otitis media, astım, atopik dermatit hastalıklarında değişikliğe uğradığı bilinmektedir. Literatür taramasında bulunan veriler ışında IL-13 seviyesinin sensörinöral işitme kayıplı bireylerde de değişimde bulunabileceği olasılığını güçlendirmiştir.

Efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulak yarığının aşırı müsin üretimi ve viskoz efüzyonlarının birikimi ile karakterize enflamatuar bir durumudur (75). Marina G. Smirnova ve ark. (76), çalışmasında orta kulağı efüzyonlu 27 hasta (5/11 yaş arası çocuklar) seçilmiştir. İlk miringotomileri ve ventilasyon tüpü yerleştirilmeleri kalıcı olarak teşhis edilmiş olan hastalarda muhtemelen alerjik enflamasyonun başlangıcı olan Th2-aracılı kronik enflamatuvar yanıt belirtileri gösterilmiştir. Th2 sitokinlerinden IL-13 efüzyonlu hastalarda en yüksek seviyelerinde gözlenmiştir. CD4 T-yardımcı hücreleri ve eozinofil miktarları ölçülen en yüksek değer bulunmuştur ve nötrofil sayısı ölçülen en düşük değer olarak bulunmuştur. Efüzyonlu hastaların verileri alerjik olan iki hasta deri

prick testine göre efüzyonlarda en yüksek IL-13 ve eozinofil seviyeleri mevcuttur. Bu gruptaki diğer beş hasta için testler sonucunda alerjik olmadığı (iki ailede alerjiye yatkınlık varsa) ortaya çıksa da lokal alerjik inflamasyonu göz ardı edilmemiştir.

IL-13, atopik dermatitte önemli bir rol oynayan bir sitokindir. İmmun sistem hücreleri olan T hücreleri tarafından üretilen IL-13, ciltteki inflamasyonu önleyici ve koruyucu etkileri bozmaktadır. IL-13, ciltteki keratinositler, fibroblastlar, mast hücreleri ve dendritik organları dahil olmak üzere birçok hücre tipinde etki gösterir. Sipahi (77), yaptığı derlemede atopik dermatitli hastaların ciltlerinde yüksek düzeyde IL-13 bulunduğu ve bu nedenle, IL-13'ün atopik dermatitin patogenezinde önemli bir rol oynadığı, atopik dermatit tedavisinde hedeflenen sitokin olduğunu belirtmiştir.

IL-13, parazit veya alerjen kaynaklı inflamatuar yanıtta önemli bir rol oynayan bir sitokin olarak bilinmektedir. Bu sitokin, B hücresi olgunlaşması ve farklılaşması aşamalarında görev yapar ve ayrıca alerjik hava yolu hastalığı, fibrozis ve renal hücreli karsinom gibi diğer hastalıkların patogenezinde de rol oynayabilir. (78). Astım değişik uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır (79). Karaman ve ark. (80), çocukluk çağında astım makalesinde astımlı çocuklarında yüksek düzeyde IL-13 bulunduğunu belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunun IL-13 serum seviyesi ortalama 130,4±7,6 ng/L, kontrol grubunun IL-13 serum seviyesi ortalama 34,99±5,02 ng/L olup IL-13 serum seviyesi yapılan testler, istatistik verilerine göre hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması anlamlı olarak bulunmuştur (Tablo 4.8). IL-13 serum seviyesinde bireylerin yaş değişimine bağlı anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Tablo 4.12). Bu durum bize SNİK hastalarda IL-13 seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Ayrıca yaptığımız çalışmada normal işitme şiddetinin IL-13 serum seviyesi (34,99±5,02 ng/L), orta işitme şiddetindeki IL-13 serum seviyesine (132,9±5,42 ng/L), orta ileri işitme şiddetindeki IL-13 serum seviyesine (132,06±7,81 ng/L) ve ileri işitme şiddetindeki IL-13 serum seviyesine (129,09±7,82 ng/L) göre karşılaştırdığımızda normal işitme şiddetinin diğer şiddetlere göre IL-13 serum seviyesi daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bize IL-13 serum seviyesinin artmasının, işitme kaybındaki dB HL

değerlerinin artışıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Ek olarak orta, orta ileri, ileri derece işitme şiddetinin değerlerinin ortalamaları birbirine yakın olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9, Tablo 4.11, Grafik 4.2).

Çalışmamız kapsamında literatürler incelendiğinde; yaptığımız araştırmayı destekler nitelikte benzer çalışmalar olduğu, hipotez sorularına cevap veren ve bu cevaplar ile benzerlik ifade eden bilimsel verilerin var olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastalıkların etiyolojisi ve patogenezini anlamak için araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Bu araştırmalar, yeni yöntemlerin geliştirilmesiyle birlikte, hastalıkların nedenlerini ve nasıl geliştiğini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bu da hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu nedenle, işitme kaybı artık insanların karşılaşabileceği bir duyu kaybı olmaktan çıkmaktadır. Yaptığımız çalışma 2022-2023 yılları arasındaki Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran 0-18 yaş arası 40 sensörinöral işitme kayıplı hasta ve 40 normal işitmeye sahip bireyden meydana gelmektedir. Çalışmada hastaların GSDME, IL-13 düzeyleri incelenmiştir. Araştırma sonucunda elde edilen veriler şu şekildedir:

Araştırmamızda kişilerin hasta ve kontrol grubunda erkek katılımcı sayısı, kadın katılımcı sayısından daha yüksek bulunmuştur. Araştırmaya dahil edilen katılımcıların yaş ile cinsiyet değişkenlerinin GSDME ve IL-13 serum seviyesi arasında bir bağlantısı olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre sensörinöral işitme kayıplı hasta grubunun GSDME ortalama değerlerinde azalma, IL-13 ortalama değerinde artma gözlenmiştir. Ayrıca normal işitme şiddetinin, orta işitme şiddeti, orta ileri işitme şiddeti, ileri işitme şiddetine göre seviyeleri daha yüksek olduğu tespit edilmiş bu da GSDME serum seviyesinin azalmasının, işitme kaybındaki dB HL değerlerinin artışıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak orta, orta ileri, ileri derece işitme şiddetinin değerlerinin ortalamaları birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Normal işitme şiddetinin, orta işitme şiddeti, orta ileri işitme şiddeti, ileri işitme şiddetine göre seviyeleri daha düşük olduğu tespit edildi bu da IL-13 serum seviyesinin artmasının, işitme kaybındaki dB HL değerlerinin artışıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir Ek olarak orta, orta ileri, ileri derece işitme şiddetinin değerlerinin ortalamaları birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma bulgularımızın ilerideki meta analiz çalışmalarında yer alacağını düşünmekteyiz. Daha fazla yapılan çalışmalar ve meta analizler, sensörinöral işitme kaybının altında yatan moleküler mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlayabilmektedir. Bu, hastalığın tedavisinde yeni fırsatlar sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Kepekçi AH, KÖKER MY. Kök Hücre Nakli ve Sensorinöral İşitme Kaybında Kullanımı ile İlgili KBB Doktorlarına Uygulanan Bilgi Sorgulama Anket Sonuçları. Çağdaş Tıp Dergisi, 2018; 8(4):339–44.

2. Kulak EKCKB. Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Burun ve Paranazal Sinüs Tümörleri. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.745 69.

3. Li-Yang MN, Shen XF, Wei QJ, Yao J, Lu YJ, Cao X, et al. IVS8+1 DelG, a Novel Splice Site Mutation Causing DFNA5 Deafness in a Chinese Family. Chin Med J (Engl). 2015. 128(18):2510–5.

4. Valizadeh A, Khosravi A, Zadeh LJ, Parizad EG. Role of IL-25 in Immunity. J ClinDiagnRes.2015. 9(4):OE01.

5. Cao Q, Wang C, Zheng D, Wang Y, Lee VWS, Wang YM, et al. IL-25 Induces M2 Macrophages and Reduces Renal Injury in Proteinuric Kidney Disease. J Am Soc Nephrol.2011. 22(7):1229.

6. Trune DR, Nguyen-Huynh A. Vascular Pathophysiology in Hearing Disorders. In: Seminars in Hearing. Thieme Medical Publishers; 2012. p. 242–50.

7. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. s. 77–128.

8. Gulya AJ. Developmental Anatomy of the Temporal Bone and Skull Base. Surgery of the Ear 6th ed Beijing, PR China: People's Medical Publishing House. 2010. 3–27.

9. Moller AR. Hearing: İts Physiology and Pathophysiology. Academic Press; 2000.

10. Belgin E. Odyolojik Değerlendirme (21. Bölüm). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kitabı, Akademisyen Tıp Kitapevi; 2014.

11. Seikel JA, King DW, Drumright DG. Anatomy & Physiology for Speech. Language and Hearing, Fourth Edition, Delmar. 2010.

12. Lee KJ. Essential otorhinolaryngology. Head and Neck Surgery, Audiology, Tenth Edition, McGraw-Hill Companies; 2012. p.24–65.

13. Esmer N, Akıner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. Klinik Odyoloji; Özışık Matbaacılık, 1995. s.17–43.

14. Kim DO. Functional Roles of the İnner and Outer-Hair-Cell Subsystems in the Cochlea and Brainstem. Hearing Science. 1985. p.241–62.

15. Sancak B., Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi. Vol. 3. Metu Pres Yayınevi; 2000. s. 85–107.

16. Belgin E. Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi (Bölüm 3), Editörler: Belgin E, Şahlı AS. Temel Odyoloji Güneş Tıp Kitabevi; 2014. s.19–27.

17. Ceylan A. Tele Odyoloji Uygulamalarının Okul Çağı İşitme Taramalarına Adaptasyonu.2020.URL: http://acikerisim.iuc.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12831/4622. 2020.

18. Daroff RB, Aminoff MJ. Encyclopedia of the Neurological Sciences. Academic Press; 2014.

19. Erol B, Sanem Ş. Temel Odyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2015. s. 258–259.

20. Jerger J. Clinical Experience with İmpedance Audiometry. Arch Otolaryngol. 1970. 92(4):311–24.

21. Kiang NYS. LIV A Survey of Recent Developments in the Study of Auditory Physiology. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology; 1968. 77(4):656–75.

22. Clark JG. Uses and Abuses of Hearing Loss Classification. ASHA. 1981. 23(7):493–500.

23. Heinrich A, Ferguson MA, Mattys SL. Effects of Cognitive Load on Pure-Tone Audiometry Thresholds in Younger and Older Adults. Ear Hear. 2020. 41(4):907.

24. KARTAL E. Çocuklar için Gürültüde Konuşmayı Anlama Testi'nin Türkçe Yaşa Özgü Normlarının Belirlenmesi. 2019.

25. Şahlı A.S. Pediatrik Odyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2021. s. 167–175.

26. Ondáš S, Kiktová E, Pleva M, Oravcová M, Hudák L, Juhár J, et al. Pediatric Speech Audiometry Web Application for Hearing Detection in the Home Environment. Electronics (Basel). 2020. 9(6):994.

27. Rouev P, Mumdzhiev H, Spiridonova J, Dimov P. Universal Newborn Hearing Screening Program in Bulgaria. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004. 68(6):805–10.

28. Katz J, Chasin M, English KM, Hood LJ, Tillery KL. Handbook of Clinical Audiology (Vol. 428); Williams & Wilkins Baltimore; 1978.

29. Şentürk M. Orta Kulak Patolojilerinin Geniş Bant Timpanometri ve Absorbans Sonuçlarına Etkileri. 2019.

30. Al-Maamury AMA, Al-Rawi FQ, Al-Rubaiee AA. The Effect of the Basilar Membrane Roughness on the Otoacoustic Emissions. Indian J Public Health Res Dev; 2019. 10(5).

31. Atar Y, Topaloğlu İ, Saltürk Z, Uğraş H. Sağlıklı Erişkin Sıçanlarda İşitmenin Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Ölçüm Yöntemiyle Değerlendirilmesi. Genel Tip Dergisi, 2011. 21(4).

32. Hall JW. Handbook of Auditory Evoked Responses. Allyn & Bacon; 1992.

33. Ding J, Wang K, Liu W, She Y, Sun Q, Shi J, et al. Pore-forming Activity and Structural Autoinhibition of the Gasdermin Family. 2016. 535(7610):111–6.

34. Tamura M, Tanaka S, Fujii T, Aoki A, Komiyama H, Ezawa K, et al. Members of A Novel Gene Family, Gsdm, are Expressed Exclusively in the Epithelium of the Skin and Gastrointestinal Tract in A Highly Tissue-Specific Manner. 2007. 89(5):618–29.

35. Chao KL, Kulakova L, Herzberg O. Gene Polymorphism Linked to İncreased Asthma and IBD Risk Alters Gasdermin-B Structure, a Sulfatide and Phosphoinositide Binding Protein. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2017. 114(7):E1128–37.

36. Wu H, Romieu I, Sienra-Monge J, Li H, del Rio-Navarro BE, London SJ. Genetic Variation in ORM1-like 3 (ORMDL3) and Gasdermin-like (GSDML) and Childhood Asthma. Allergy. 2009. 64(4):629–35.

37. Yu J, Kang M, Kim B, Kwon J, Song Y, Choi W, et al. Polymorphisms in GSDMA and GSDMB are Associated with Asthma Susceptibility, Atopy and BHR. Pediatr Pulmonol. 2011. 46(7):701–8.

38. Hergueta-Redondo M, Sarrió D, Molina-Crespo Á, Megias D, Mota A, Rojo-Sebastian A, et al. Gasdermin-B Promotes İnvasion and Metastasis in Breast Cancer Cells. PLoS One. 2014. 9(3): e90099.

39. Hou J, Zhao R, Xia W, Chang CW, You Y, Hsu JM, et al. PD-L1-mediated Gasdermin C Expression Switches Apoptosis to Pyroptosis in Cancer Cells and Facilitates Tumour Necrosis. Nat Cell Biol; 2020. 22(10):1264–75.

40. Kusumaningrum N, Lee DH, Yoon H, Park C, Chung JH. Ultraviolet Light-İnduced Gasdermin C Expression is Mediated Via TRPV1/Calcium/Calcineurin/NFATc1 Signaling. Int J Mol Med; 2018. 42(5):2859–66.

41. Liu X, Xia S, Zhang Z, Wu H, Lieberman J. Channelling İnflammation: Gasdermins in Physiology and Disease. Nat Rev Drug Discov; 2021. 20(5):384–405.

42. Fujii T, Tamura M, Tanaka S, Kato Y, Yamamoto H, Mizushina Y, et al. Gasdermin D (Gsdmd) is Dispensable for Mouse intestinal epithelium development. Genesis; 2008. 46(8):418–23.

43. Liu X, Lieberman J. Knocking'em Dead: Pore-Forming Proteins in İmmune Defense. Annu Rev Immunol; 2020. 38:455–85.

44. Wang J, Ye T, Wang S, Wang J, Jin Y. Molecular Mechanisms and Therapeutic Relevance of Gasdermin E in Human Diseases. Cell Signal; 2022. 90:110189.

45. Thompson DA, Weigel RJ. Characterization of a Gene That is İnversely Correlated with Estrogen Receptor Expression (ICERE-1) in Breast Carcinomas. Eur J Biochem. 1998. 252(1):169–77.

46. Dong S, Shi Y, Dong X, Xiao X, Qi J, Ren L, et al. Gasdermin E is Required for İnduction of Pyroptosis and Severe Disease During Enterovirus 71 İnfection. Journal of Biological Chemistry. 2022. 1;298(5).

47. Op de Beeck K, Van Laer L, Van Camp G. DFNA5, A Gene İnvolved in Hearing Loss and Cancer: A Review. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2012. 121(3):197–207.

48. Laer L Van, Huizing EH, Verstreken M, Zuijlen D van, Wauters JG, Bossuyt PJ, et al. Nonsyndromic Hearing İmpairment is Associated with A Mutation in DFNA5. Nat Genet. 1998. 20(2):194–7.

49. Booth KT, Azaiez H, Kahrizi K, Wang D, Zhang Y, Frees K, et al. Exonic Mutations and Exon Skipping: Lessons Learned From DFNA5. Hum Mutat. 2018. 39(3):433–40.

50. Yokomizo K, Harada Y, Kijima K, Shinmura K, Sakata M, Sakuraba K, et al. Methylation of the DFNA5 Gene is Frequently Detected in Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2012. 32(4):1319–22.

51. Lage H, Helmbach H, Grottke C, Dietel M, Schadendorf D. DFNA5 (ICERE-1) Contributes to Acquired Etoposide Resistance in Melanoma Cells. FEBS Lett. 2001. 494(1–2):54–9.

52. Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V, Leibovici M, Aghaie A, Ron U, et al. Mutations in the Gene Encoding Pejvakin, A Newly İdentified Protein of the Afferent Auditory Pathway, Cause DFNB59 Auditory Neuropathy. Nat Genet. 2006. 38(7):770–8.

53. Delmaghani S, Defourny J, Aghaie A, Beurg M, Dulon D, Thelen N, et al. Hypervulnerability to Sound Exposure Through İmpaired Adaptive Proliferation of Peroxisomes. Cell; 2015. 163(4):894–906.

54. Sitokinler ve İmmünoregülasyon. URL: https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm 31.03.2016.

55. What Cells Release Cytokines? URL: https://www.cusabio.com/cytokines/What-Cells-Release-Cytokines.html.

56. Abbas AK., Lichtman AH., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 2016.

57. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular İmmunology E-book. Elsevier Health Sciences; 2014.

58. Walter DM, McIntire JJ, Berry G, McKenzie ANJ, Donaldson DD, DeKruyff RH, et al. Critical role for IL-13 in the Development of Allergen-induced Airway Hyperreactivity. The Journal of Immunology. 2001. 167(8):4668–75.

59. McGee HS, Agrawal DK. TH 2 Cells in the Pathogenesis of Airway Remodeling: Regulatory T Cells a Plausible Panacea for Asthma. Immunol Res. 2006. 35:219–31.

60. Giuffrida P, Caprioli F, Facciotti F, Di Sabatino A. The Role of İnterleukin-13 in Chronic İnflammatory İntestinal Disorders. Autoimmun Rev. 2019. 18(5):549–55.

61. Trosan P, Cabral JV, Smeringaiova I, Studeny P, Jirsova K. Interleukin-13 İncreases the Stemness of Limbal Epithelial Stem Cells Cultures. PLoS One. 2022. 17(8):e0272081.

62. Eisenmesser EZ, Horita DA, Altieri AS, Byrd RA. Solution Structure of İnterleukin-13 and İnsights İnto Receptor Engagement. J Mol Biol. 2001. 310(1):231–41.

63. Mueller TD, Zhang JL, Sebald W, Duschl A. Structure, Binding, and Antagonists in the IL-4/IL-13 Receptor System. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2002. 1592(3):237–50.

64. Chomarat P, Banchereau J. Interleukin-4 and lnterleukin-13: Their Similarities and Discrepancies. Int Rev Immunol; 1998. 17(1–4):1–52.

65. Wills-Karp M, Finkelman FD. Untangling the Complex Web of IL-4–and IL-13–Mediated Signaling Pathways. Sci Signal; 2008. 1(51):pe55–pe55.

66. Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. Significance of İnterleukin (IL)-4 and IL-13 in İnflammatory Arthritis. Cells; 2021. 10(11):3000.

67. Hilger JA. The common ground of allergy, autonomic dysfunction and endocrine imbalance. Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. 1953. 57(3):443–6.

68. Lin DW, Trune DR. Breakdown of Stria Vascularis Blood-labyrinth Barrier in C3H/lpr Autoimmune Disease Mice. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1997. 117(5):530–4.

69. Trune DR, Kempton JB. Aldosterone and Prednisolone Control of Cochlear Function in MRL/MpJ-Faslpr Autoimmune Mice. Hear Res. 2001. 155(1–2):9–20.

70. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.

71. Çelik O, MB Ş. Otoloji ve Nöro-Otolojide Öykü, Muayene ve Değerlendirme. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık; İstanbul: 2002.1:29.

72. Parving A, Newton V. Guidelines for Description of İnherited Hearing Loss. J Audiol Med. 1995.4:2–5.

73. Clark JG. Uses and Abuses of Hearing Loss Classification. ASHA. 1981.23(7):493–500.

74. Wang H, Guan J, Guan L, Yang J, Wu K, Lin Q, et al. Further Evidence for "Gain-of-Function" Mechanism of DFNA5 Related Hearing Loss. Sci Rep; 2018. 8(1):8424.

75. Kubba H, Pearson JP, Birchall JP. The Aetiology of Otitis Media with Effusion: A review. Clin Otolaryngol Allied Sci; 2000.25(3):181–94.

76. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. Evidence of T-helper Cell 2 Cytokine Regulation of Chronic Otitis Media with Effusion. Acta Otolaryngol. 2005. 125(10):1043–50.

77. SİPAHİ Uzm. Dr. S. Atopik Dermatit: Klinik, Tanı ve Fizyopatoloji. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2017;9(2):95–102. URL:https://dergipark.org.tr/en/pub/ktpd/issue/47778/596189. 15.03.2017.

78. Aarafi H, Yadegari A, Dastgheib SA, Bahrami R, Shajari A, Nafei Z, et al. Association of+ 1923C> T,-1112C> T and+ 2044A> G Polymorphisms in IL-13 Gene with Susceptibility to Pediatric Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. Fetal Pediatr Pathol; 2022.41(2):259–77.

79. Spahn J, Covar R, Stempel DA. Asthma: Addressing Consistency in Results from Basic Science, Clinical Trials, and Observational Experience. Journal of Allergy and Clinical İmmunology. 2002.109(5):S490–502.

80. KARAMAN Ö, BABAYİĞİT A, ÖLMEZ D. Çocukluk Çağında Astım. The Journal of Current Pediatrics. 2006. 4(3):56–62. URL: https://dergipark.org.tr/en/pub/pediatri/issue/51329/667706. 01.09.2006.

EKLER

EK.1. Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
TARİH OTURUM SAAT	: 21.03.2022 : 06 : 13.30

HRÜ.22/06/07	**Karar:** Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR'ın yürütücüsü olduğu **"İşitme Kayıplı Hastalarda IL-13, Gasdermin E Seviyelerinin İncelenmesi"** başlıklı çalışmasına etik kurul onayı verilmesine. Oybirliğiyle/Oy çokluğuyla karar verilmiştir. ASLI GİBİDİR **Prof. Dr. Mehmet Ali EREN** **Kurul Başkanı**

EK.2. Orijinallik Raporu ve Beyan Formu

	T.C. HARRAN ÜNİVERSİTESİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS ORİJİNALLİK RAPORU ve BEYAN FORMU	Doküman No : HRÜ-KYS-FRM-015 Yayın Tarihi : ..../..../.20... Revizyon No : RevizyonTarihi : Sayfa No : 1 / 1

ÖĞRENCİNİN	
Öğrenci No	215302011
Adı / Soyadı	Gözde ELİHOŞ
Anabilim Dalı/Programı	TIBBİ BİYOKİMYA / TEZLİ YÜKSEK LİSANS
Tez Konusu	İşitme Kayıplı Hastalarda IL-13, Gasdermin E Seviyelerinin İncelenmesi

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İşitme Kayıplı Hastalarda IL-13, Gasdermin E Seviyelerinin İncelenmesi çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 64 sayfalık kısmına ilişkin, 26.05.2023 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 15'tir. İşitme Kayıplı Hastalarda IL-13, Gasdermin E Seviyelerinin İncelenmesi çalışması hiçbir blok kopyalama içermemektedir.

Uygulanan filtrelemeler:

1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
2- Kaynakça hariç
3- Alıntılar hariç/dâhil
4- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini ve Harran Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü İşitme Kayıplı Hastalarda IL-13, Gasdermin E Seviyelerinin İncelenmesi çalışması Orijinallik Raporu alınması ve kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Etik ihlal tespiti halinde, Enstitü yönetim kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

29/05/2023
Gözde ELİHOŞ

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 26/05/2023
Danışman
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

EK.3. İntihal Raporu

İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA IL-13, GASDERMİN-E SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%15	%13	%2	%7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	%1
3	acikerisim.harran.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	acikerisim.gelisim.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	%1
6	vs1.doczz.fr İnternet Kaynağı	%1
7	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1

EK.4. Tez Veri Giriş Formu

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

[Ljava.lang.String;@25addeee

Referans No	10550926
Yazar Adı / Soyadı	GÖZDE ELİHOŞ
Orcid	0009-0003-4645-303X
T.C.Kimlik No	32921313778
Telefon	5385057205
E-Posta	gozdeelihos@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA IL-13, GASDERMİN-E SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	EXAMINATION OF IL-13, GASDERMİN-E LEVELS IN PATIENTS WITH HEARING LOSS
Konu	Biyokimya = Biochemistry
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ana Bilim Dalı	Biyokimya Ana Bilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2023
Sayfa	60
Tez Danışmanları	DOÇ. DR. NİHAYET BAYRAKTAR
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	İşitme Kaybı, GASDERMİN-E, IL-13

21.06.2023

İmza:.....