



T.C.

KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANNE DİYETİNDEKİ BİOTİN EKSİKLİĞİNİN
YENİDOĞAN İŞİTME YOLAKLARI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ:
HAYVAN MODELİ**

NEVRESTE DİDEM SONBAY YILMAZ
ODYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEKLİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Gör. Bahri GEZGİN

KONYA 2018

T.C.
KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANNE DİYETİNDEKİ BİOTİN EKSİKLİĞİNİN
YENİDOĞAN İŞİTME YOLAKLARI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ:
HAYVAN MODELİ**

NEVRESTE DİDEM SONBAY YILMAZ
ODYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEKLİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Gör. Bahri GEZGİN

KONYA 2018

TEZ ONAY SAYFASI

KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Nevreste Didem SONBAY YILMAZ**'ın "**ANNE DİYETİNDEKİ BİOTİN EKSİKLİĞİNİN YENİ DOĞAN İŞİTME YOLAKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: HAYVAN MODELİ**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 25.07.2018



Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Bahri GEZGİN

KTO Karatay Üniversitesi



Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇEKİÇ KAYA

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi



Dr. Öğr. Üyesi Burak ÖZTÜRK

KTO Karatay Üniversitesi

Yukarıdaki tez, KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../2018 tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

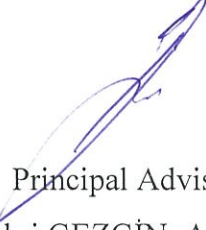


Dr. Öğr. Üyesi Küsun SUNAR

Enstitü Müdür Vekili

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**THE EFFECT of MATERNAL DIETARY BIOTİN DEFİCİENCY on HEARING PATHWAYS: ANIMAL MODEL**” by “*Nevreste Didem SONBAY YILMAZ*” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Master of Science* in the Department of “**Audiology**” Institute of Health Sciences, University of KTO Karatay
KONYA/25.07.2018



Principal Advisor
Bahri GEZGİN, Ass Prof
KTO Karatay University

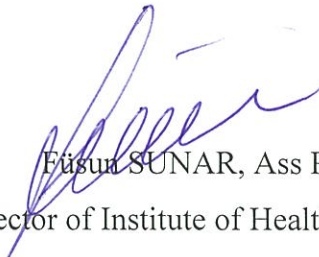


Şule ÇEKİÇ KAYA, Ass Prof
Yıldırım Bayazıt University



Burak ÖZTÜRK; Ass Prof
KTO Karatay University

This thesis has approved for the University of KTO Karatay Institute of Health Sciences.



Füsün SUNAR, Ass Prof
Director of Institute of Health Sciences

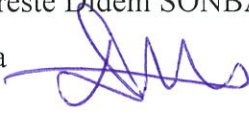
BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

25.07.2018

Nevreste Didem SONBAY YILMAZ

İmza



TEŞEKKÜR

Yüksekisans eğitimim için beni destekleyen ve yüreklendiren sayın başhekimimiz Prof.Dr. Yalçın YÜKSEL'e, tez dönemi boyunca her türlü problemde yanımda olup destek ve tecrübelerini benden esirgemeyen klinik şefimiz Prof. Dr. Mustafa Deniz YILMAZ'a, bu dönem boyunca her türlü klinik bilgi ve tecrübelerini aktaran, bana cesareti, ilkeli ve dürüst olmayı öğreten birlikte çalışmaktan onur duyduğum Doç. Dr. Özer Erdem GÜR'e, çalışkanlığı, cerrahi disiplini ve duruşu ile her zaman bana örnek olan Op.Dr.Nuray ENSARİ'ye, tezim boyunca her türlü yardım ve desteği aldığım, her tökezlediğimde elimden tutan sevgili hocam Biyofizik Anabilim Dalı Öğr. Üy. Prof. Dr. Narin DERİN'e; birlikte omuz omuza çalıştığımız Öğ.Gör. Betül DANIŞMAN'a ve Öğ.Gör. Güven AKÇAY'a, Tüm Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına;

Her zaman yoluma kolaylıklar çıkaran ve çok saygı duyduğum sayın tez hocam Dr. Öğ. Gör. Bahri GEZGİN'e, Karatay Üniversitesi Odyoloji Anabilim Dalı başkanı Dr.Öğ.Gör. Burak ÖZTÜRK'e ve tüm bölüm çalışanlarına, odyoloji konusunda benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocalarıma, bu konuda cesaret veren ve her zaman örnek olan Doç. Dr. Özlem Konukseven'e,

Şüphesiz, bu noktaya gelebilmemi sağlayan, her zaman yolumu bulabilmem için ışık saçan çok kıymetli annem Asiye SONBAY, babam Celal SONBAY ve tüm aileme, bütün tez dönemi boyunca çalışmam için hayatımı kolaylaştıran, kızıma yokluğumu hissettirmeyen sevgili ablam Dr. Selma GÖLBAŞI'na; en önemlisi beni bu yoğun çalışma koşullarında fedakarca destekleyen, silah arkadaşım, hayat arkadaşım sevgili eşim Remzi YILMAZ'a, yaşama sevincim sevgili kızım Zeynep Naz YILMAZ'a,

Kısaca hayatıma ve tezime emeği olan herkese; bana destek olan ve yardımda bulunanlara sonsuz teşekkür ederim.

NEVRESTE DİDEM SONBAY YILMAZ

Temmuz 2018

Bu tez, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 17/01/2017 tarih 81266704-869 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER:

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Beyanat</i>	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Özet</i>	<i>x</i>
<i>Abstract</i>	<i>xi</i>
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
<i>2.1.İŞİTME FİZYOLOJİSİ</i>	<i>2</i>
<i>2.1.1.Ses Dalgası ve Özellikleri</i>	<i>2</i>
<i>2.1.2.İşitme</i>	<i>2</i>
<i>2.1.3.Rat Kulağının Özellikleri</i>	<i>6</i>
<i>2.2.ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER</i>	<i>7</i>
<i>2.2.1.Otoakustik Emisyon (OAE)</i>	<i>7</i>
<i>2.2.1.1.OAE Kaydı</i>	<i>7</i>
<i>2.2.1.2.OAE Tipleri</i>	<i>8</i>
<i>2.2.1.3.OAE Testleri Klinik Uygulama Alanları</i>	<i>10</i>
<i>2.2.1.4. Ratlarda OAE Kaydı Alınması</i>	<i>11</i>
<i>2.2.2. İşitsel Beyinsapı Cevapları (ABR)</i>	<i>11</i>
<i>2.2.2.1.ABR'nin Temel Özellikleri</i>	<i>11</i>
<i>2.2.2.2.ABR Dalgalarının Kaynakları</i>	<i>11</i>
<i>2.2.2.3.Cevabın Yorumlanması</i>	<i>12</i>
<i>2.2.2.4.ABR Kaydının İncelenmesi</i>	<i>13</i>
<i>2.2.2.5.ABR'nin Klinik Uygulamaları</i>	<i>14</i>
<i>2.2.2.6.Ratlarda ABR Kaydı</i>	<i>15</i>

2.3.BİOTİN VİTAMİNİ	16
2.3.1.Biotin Vitaminin Temel Özellikleri	16
2.3.2.Biotin Vitaminin Eksikliği	17
2.3.3.Klinik Seyir	18
2.3.4.Biotin ve İşitme Kaybı	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1.Hayvanlar ve Prosedür	20
3.2.Genel Anestezi ve Ötanazi	21
3.3.DPOAE Ölçümü	21
3.4.ABR Ölçümü	22
3.5.İstatistiksel Analiz	23
4.BULGULAR.....	24
4.1.Yavru Ratların Bulguları	24
4.2.DPOAE Bulguları	25
4.3.ABR Bulguları	26
5.TARTIŞMA	29
6.KAYNAKLAR	34
7.EK	36
EK A: Hayvan Etik Kurul Onayı	36
EK B: Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun Ödenek Onayı	37
EK C: Test-Diet ^R Biotin Eksik Diet İçeriği	38

KISALTMALAR LİSTESİ:

Hz: Hertz

dB: Desibel

DKY: Dış Kulak Yolu

TM: Timpanik Membran

DTH: Dış Titrek Tüylü Hücre

İTH: İç Titrek Tüylü Hücre

OAE: Otoakustik Emisyon

SOAE: Spontan Otoakustik Emisyon

EOAE: Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyon

TEOAE: Transient Evoked Otoakustik Emisyon

SFOAE: Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon

DPOAE: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

SPL: Ses Basınç Seviyesi

ABR: İşitsel Beyinsapı Cevapları

BERA: Beyin Sapı Uyarılmış Cevap Potansiyeli

BAEP: Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller

L: Latens Süre

IPL: Tepeler Arası Latensler” (İnterpik Latensler)

A: Amplitüd

ŞEKİLLER LİSTESİ:

Şekil 1: Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi

Şekil 2: İlerleyen Dalga Teorisi

Şekil 3: Tonotopik Organizasyon

Şekil 4: Dış Titrek Tüylü Hücrelerin Uyarılması

Şekil 5: OAE Ölçümü

Şekil 6: ABR Dalgalarının Kaynağı

Şekil 7: ABR Dalgaları

Şekil 8: Ratlarda ABR Dalgaları

Şekil 9: Biotin Döngüsü

Şekil 10: Ratlarda DPOAE Ölçümü

Şekil 11: Ratlarda ABR Ölçümü

Şekil 12: Yavru Wister-Albino Rat Boyu

Şekil 13: 4.Grup ABR Dalgası Latens Sürelerinde Uzama

Şekil 14: 8 kHz ABR Dalgaları Latens Süreleri

Şekil 15: 16 kHz ABR Dalgaları Latens Süreleri

Şekil 16: 8 kHz İPL

ÖZET

T.C. KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANNE DİYETİNDEKİ BİOTİN EKSİKLİĞİNİN YENİDOĞAN
İŞİTME YOLAKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ:
HAYVAN MODELİ
NEVRESTE DİDEM SONBAY YILMAZ
ODYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEKLİSANS TEZİ / KONYA-2018

AMAÇ: Yeni doğanda biotinidaz enzim eksikliğine bağlı ağır biotin eksikliğinde ciddi nörolojik problemler ve işitme kaybı olduğu gösterilmiştir. Ancak gebelikte annenin diyetinde meydana gelen eksikliklerin yenidoğan üzerindeki etkileri net değildir. Bu çalışmada; annenin diyetle aldığı biotinün yenidoğanda nasıl bir etki yarattığını göstermek istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya 16 dişi wister-albino rat ve 4 erkek wister albino rat alınmıştır. Bu hayvanlar 4 gruba ayrılmıştır. Her grupta 2 dişi wister albino rat 1 erkek wister albino ratla aynı kafese konulmuş ve çiftleşmeleri için 3 gün beklenmiştir. Her gruptaki dişi rat hamilelik süreci boyunca grubuna uygun olarak beslendi. Doğum olduktan sonra emzirme döneminde anneler gruplarına göre beslenmeye devam etti. Doğumdan sonra 40. günde her grubun yavru hayvanları DPOAE ve ABR ile değerlendirmeye alındı.

BULGULAR: DPOAE ölçümlerinde 3000, 4000, 6000, 8000 ve 10000 Hz'de sinyal gürültü oranlarında 4 grup arasında 4 frekansta istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). ABR 8 ve 16 kHz'de; 4. Grupta dalgaların latens sürelerinin 1., 2. ve 3. Gruplara göre uzadığı gösterilmiştir. Bu uzama istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 1., 2. ve 3. Gruplar arasında ise dalgaların latens süreleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)

SONUÇ: Biotin; periferik işitme yollarından ziyade santral işitme yollarını etkilemektedir. Bu çalışma göstermektedir ki; annenin biotin düzeyi hem gebelik hem de doğum sırasında işitme yollarının gelişmesi için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Biotin, ABR, DPOAE, İşitme Yolları

ABSTRACT:

T.C. UNIVERSITY OF KTO KARATAY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

THE EFFECT OF MATERNAL DIETARY BIOTIN DEFICIENCY

ON HEARING PATHWAY:

ANIMAL MODEL

NEVRESTE DİDEM SONBAY YILMAZ

DEPARTMENT OF AUDIOLOGY

MASTER OF SCIENCE / KONYA-2018

PURPOSE: Neonatal biotinidase has been shown to cause serious neurological problems and hearing loss in severe biotin deficiencies due to enzyme deficiency. However, the effects of deficiencies on newborns that occur during pregnancy due to the mother's diet are not clear. In our work; we wanted to show how mother's dietary biotin had an effect on the newborn.

MATERIAL and METHODS: Sixteen female wister-albino rats and four male wister albino rats were included in the study. These animals are divided into 4 groups. In each group, 2 female wister albino rats were placed in the same cage with a male wister albino rats and expected to mate for 3 days. Female rats in each group were fed according to their group during the pregnancy period. After birth, she continued to feed according to her mother groups during the breastfeeding period. On the 40th day after birth, each group of puppies was evaluated with DPOAE and ABR.

RESULT: In DPOAE measurements, there were no statistically significant differences in signal noise ratios of 3000, 4000, 6000, 8000 and 10000 Hz in 4 groups among 4 groups ($p > 0.05$). ABR at 8 and 16 kHz; In group 4 latencies of the waves were shown to be longer than in groups 1, 2 and 3. This prolongation was statistically significant ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference group 1, 2 and 3 between the latency periods of the waves ($p > 0.05$)

CONCLUSION: Biotin; the central hearing pathways. This study shows that; The maternal biotin level is very important for the development of both the pregnancy and breastfeeding hearing pathways.

Keywords: Biotin, ABR, DPOAE, Hearing Pathways

1.GİRİŞ ve AMAÇ:

Biotin B7 ve vitamin H veya güzellik vitamini olarak adlandırılan suda znen B vitaminidir. Biotinin özellikle protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında görevli karboksilaz enziminin önemli bir kofaktördür (Pindolia ve ark, 2011). Biotin; karboksilaz aktivitesi sonrasında meydana gelen proteolitik yıkım ürünlerinden biotidinaz enzim aktivitesi ile serbestleştirilip yeniden kullanılır ve böylece biotin döngüsü meydana gelir (Wolf ve ark, 2002). Biotin vitaminin işitme kaybı ile ilişkisi ilk kez otozomal resesif olarak geçen biotidinaz enzim eksikliği olan çocuklarda saptanmıştır (Wolf ve ark, 1983). Biotin eksikliği nörolojik problemler başta olmak üzere cilt lezyonları, işitme kaybı ve optik atrofiye neden olabilir (Wolf 2001). Biotin replasman tedavisi ile nörolojik ve kutanöz semptomlar haftalar içerisinde düzelirken işitme kaybı ve optik atrofi kalıcıdır. Bu nedenle yenidoğan tarama programı sayesinde işitme kaybı gelişmeden tanı konulup vakit kaybetmeden replasman tedavisine başlanmalıdır (Wolf 1991).

Biotinin işitme kaybı üzerine etkisini araştırmak için yapılan çalışmalar genellikle biotidinaz enzim eksikliği nedeniyle biotin vitamin düzeyleri çok düşük çocuklar üzerinde yapılmıştır. Erişkinde eğer biotin döngüsünü bozacak bir enzim eksikliği yoksa özellikle hamilelik, emzirme gibi metabolik ihtiyacın arttığı durumlarda veya malnutrisyonda karşımıza çıkar. Ancak belirtiler genellikle tırnak bozuklukları, sa dökülmeleri gibi hafif semptomlardır. Erişkinde meydana gelen biotin eksikliğinde nörolojik semptomlar veya işitme kaybı saptanmamıştır (Pindolia 2011). Biotin özellikle nörolojik maturasyonun çok hızlı olduğu fetal dönem ve yenidoğan döneminde ise oldukça önemlidir. Bu nedenle fetal dönemde biotin eksikliği ciddi nrokutanoz semptomlara yol açar. Annedeki biotin eksikliğinin bu iki kritik dönemde yenidoğan işitme yolakları üzerinde nasıl bir etki yarattığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada biz; annede diyetle biyotin eksikliği meydana getirerek hamilelik ve laktasyon süresi boyunca yenidoğanda işitme yolaklarının nasıl etkilendiğini gösterebilmek için bir hayvan modeli oluşturduk.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. İŞİTME FİZYOLOJİSİ:

2.1.1. Ses Dalgası ve Özellikleri:

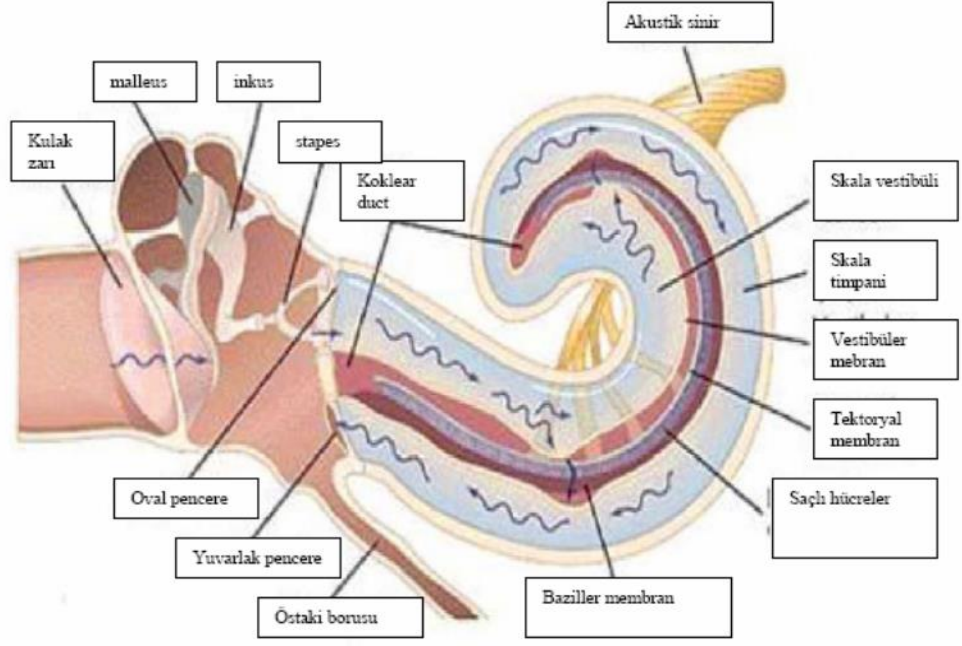
Ses maddesel bir ortamdan dalgalar halinde yayılan titreşim enerjisidir. Katı, sıvı ve gaz ortamlardan geçtiği halde boşluktan geçmez. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır (Akyıldız 1998). Deniz seviyesinde 20 derecelik sıcaklıktaki bir hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur (Bluestone 1991). Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur (Bluestone 1991; Akyıldız 1998).

Sesin saniyedeki titreşim sayısına “**sesin frekansı, tonu ya da perdesi**” denir. Sesin frekansı; saniyedeki titreşim sayısı, **Hertz (Hz)** ile ifade edilir. İnsan kulağı 16–20000 Hz aralarında sesleri duyar (Brenda ve ark 1996; Duckert 1998). Her titreşim ses olarak duyulmaz. Konuşma sesleri en geniş olarak 500–4000 Hz arasında duyulur. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir (Akyıldız 1998; Brenda ve ark 1996).

Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği sesin fizik “**şiddetine**” bağlıdır. Şiddet birimi **desibeldir (dB)** ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20 dB olarak tanımlanır (Bluestone 1991). Örneğin fısıltı sesinin şiddeti 3 dB, ortalama bir konuşma sesi 60 dB, bağırma 80 dB, elektrik süpürgesinin sesi 90 dB, uçak kalkış sırasındaki kalkış sesi 120–140 dB, yakın mesafede silah patlama sesinin şiddeti 130 dB’dir (Duckert 1998).

2.1.2. İşitme

Herhangi bir maddesel ortamda meydana gelen ses dalgalarının dış kulak tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç “**işitme**” olarak adlandırılır (Belgin 2015; Kaya ve Gündüz 2015). Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır (**Şekil 1**).



Şekil 1: Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi
www.kbb.uludag.edu.tr

İşitme 4 fazda gerçekleşir (Abbas ve Miller 1998):

a.İletim (Kondüksiyon): Ses dalgalarının atmosferden korti organına iletilmesini sağlayan mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır.

Aurikula sesi toplayarak dış kulak yoluna (DKY) iletir. DKY'na gelen ses burada timpanik membrana (TM) iletilirken amplifiye edilir. Bu durum özellikle DKY'nun rezonans frekansı olan 3000-4000 dB'de en yüksek düzeydedir ve yaklaşık olarak 12 dB yükseltilir (Belgin 2015; Brenda ve ark 1996).

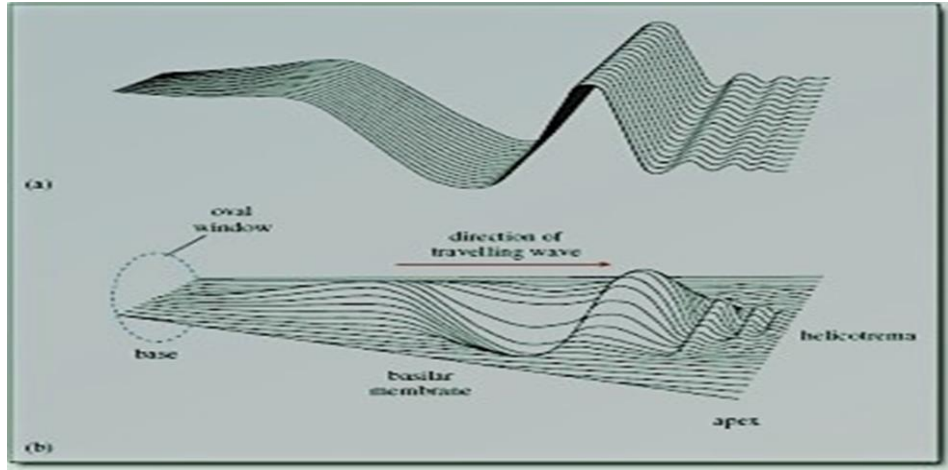
TM'a ulaşan ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken orta kulaktaki gaz ortamdan iç kulak sıvı ortama iletilmiş olur ve bu iletim ses dalgalarında ortalama 30 dB'lik enerji kaybına neden olur (Abbas ve Miller 1998). TM ve kemikçikler bu enerji kaybını dengeleyebilmek için empedans eşlemesi yapmak zorundadır (Kaya ve Gündüz 2015). Bunun için 3 mekanizma mevcuttur:

1. **Catenary Lever:** TM daha yoğun olan anulusta değilde pars flaksidadaki ince kısımla titreşir. Bu hareketlenme manibrium mallei etrafında daha az olur. Böylece ses umboda toplanarak 2 kat amplifiye edilip 4-6 dB'lik artışla kemikçiklere iletilmiş olur.

2. **Ossiküler Lever:** İnkudomalleolar eklemin kaldıraç şeklinde olması nedeniyle ses malleustan inkusun uzun koluna yaklaşık olarak 1.3 kat kuvvetlendirilerek aktarılır.
3. **Hidrolik Lever:** TM'nın titreşim alanı yaklaşık 55 mm² iken oval pencerenin titreşim alanı yaklaşık 3.2 mm²'dir. Yani iki yüzey arasında 1/15-1/20 oranında değişen bir yüzey alanı vardır. Böylece ses TM'dan oval pencereye yaklaşık 17 kat yani 24 dB amplifiye edilerek aktarılır (Abbas ve Miller 1998).

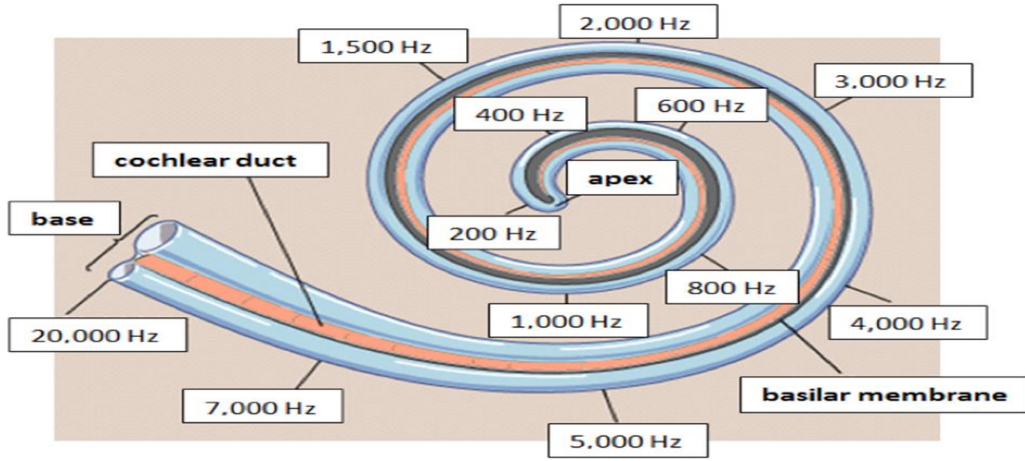
b) Dönüşüm (Transdüksiyon): Orta kulaktan gelen ses enerjisinin iç kulakta sinir enerjisi haline dönüştürülmesi olayıdır.

Orta kulaktan gelen ses dalgaları stapese ulaştığında, stapes ve oval pencere perilenfe doğru hareket ederken, yuvarlak pencere aynı güçle ve ters yönde orta kulağa doğru hareket eder. Böylece perilenf hareketlenerek baziller membranı kokleanın apikalinden başlayarak bazaline doğru titreştirmeye başlar (**İlerleyen Dalga Teorisi**) (Şekil 2).



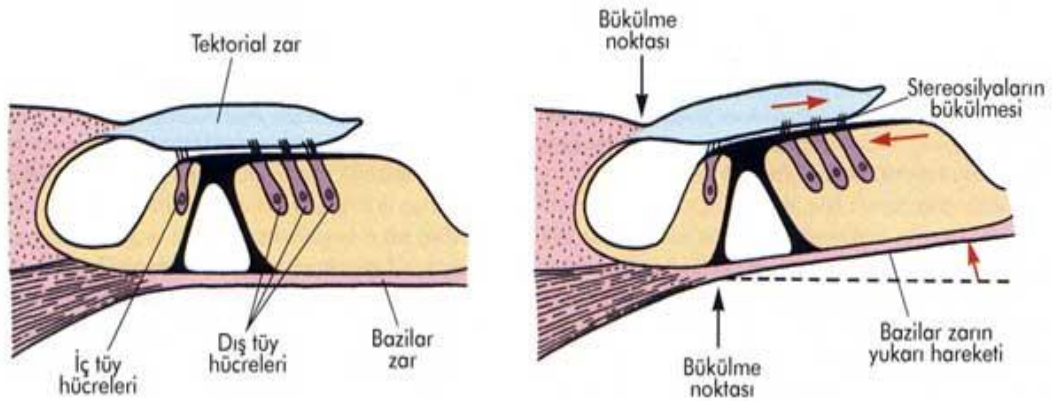
Şekil 2: İlerleyen Dalga Teorisi (<http://hearinghealthmatters.org/hearinginternational/2014/von-bekesy-thomas-gold-controversy/>)

Baziller membran; stapese yakın bazal kısımda daha darken apikale doğru gittikçe genişler. Aslında her frekanstaki sesin bazal membranın hangi kısmında sönümleneceği bellidir (**Tonotopik Organizasyon**). Kaba bir tabirle frekansı yüksek alçak amplitütlü sesler bazal turnde, frekansı düşük yüksek amplitütlü sesler apikal turnde sönümlenir (**Şekil 3**).



Şekil 3: Tonotopik Organizasyon (<https://sites.google.com/site/jayanthinyswebsite/workshops>)

Baziller membran; içerisinde titretilen tüylü hücreler ve destek hücrelerini barındıran korti organını barındırır. İşitmenin gerçekleşebilmesi için titretilen tüylü hücreler çok önemlidir. Titretilen tüylü hücrelerin yaklaşık %80'i dış titretilen tüylü hücrelerdir (DTH) ve yaklaşık 12.500 hücre civarındadır. Geri kalan %20'si iç titretilen tüylü hücrelerdir (İTH) ve yaklaşık olarak 3500 hücre kadar bulunur (Brenda ve ark 1996; Belgin 2015; Kaya ve Gündüz 2015). Korti organında üç sıra DTH bir sıra İTH olmak üzere 4 sıra titretilen tüy hücresi bulunmaktadır. Titretilen tüylü hücrelerin üzerini tektorial membran örter. DTH stereosilyaları tektorial membran içine gömülü olmasına rağmen İTH'in tektorial membranla bir bağlantısı yoktur. Perilenfteki bir hareketlenme tektorial membranı hareketlendirir bu hareketlenme tektorial membranda bir bükülmeye neden olarak DTH'yi uyarır (Kaya ve Gündüz 2015) (Şekil 4). Dalga'nın maksimum olduğu yerde bükülmeye maksimum olduğu için İTH de uyarılır (Belgin 2015; Bluestone 1991).



Şekil 4: Dış Titretilen Tüylü Hücrelerin Uyarılması (<http://isitmeфизиологиси.blogspot.com.tr/p/isitme-organlar.html>)

c) Kodlama: İTH ve DTH'lerin uyarılması ile meydana gelen elektrik akımı sinir enerjisi meydana getirir. Bu sinir enerjisi şiddeti ve frekansına göre değişik sinir liflerine iletilerek kodlanır.

d) Algı (Kognisyon) ve Birleştirme (Assosiasyon): Merkezi sinir sistemine gelen bu sinir iletileri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin hem karakter hem de anlam olarak anlaşılır hale getirilir.

2.1.3.Rat Kulağının Özellikleri:

Ratlar; özellikle işitme ile ilgili hayvan modellerinde oldukça sık kullanılmaktadır. Çünkü rat kokleası, insan kokleasına benzerliği en fazla olan hayvan modelidir. Yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle kronik tablolar oluşturulabilmesine olanak sağlar. Bakımı kolay ve ucuzdur. Ayrıca çok hızlı üreyebildikleri için yenidoğan çalışmaları için çok uygun bir model oluştururlar (Li ve ark 2015).

Ratların işitme sistemleri birkaç küçük fark haricinde insan kulağına çok benzer (Albuquerque ve ark 2009; Li ve ark 2015). Ratlarda TM DKY'nu tam olarak doldurmadığı için incus ve malleus arasında bir açıklık oluşur bu nedenle ratlar oldukça sık orta kulak iltihabı olurlar (Daniel ve ark 1982).

Ratların fasial siniri insana göre daha yüzeyel ve biraz daha anterior yerleşimlidir (Li ve ark 2015). Orta kulakta stapes kruraları arasında karotis arter bulunduğu için ossiküloplasti ve stapes cerrahisi için yapılacak çalışmalarda çok uygun bir model değildir. Ratların koklealarında Hensen hücreleri bulunmaz ancak kokleaları insan kokleasındaki gibi 2.5 turn yapar. Koklea temporal kemik içerisini gömülmüş bir şekilde çok iyi korunmaktadır (Albuquerque ve ark 2009; Li ve ark 2015).

Ratlar kafalarının daha sferik olması nedeniyle yüksek frekanstaki seslere daha duyarlıdır. Rat kulağı 70 dB 250- 80.000 Hz aralığında işitebilse de en iyi 8.000- 50.000 Hz de duyarlar (Albuquerque ve ark 2009).

2.2.ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER:

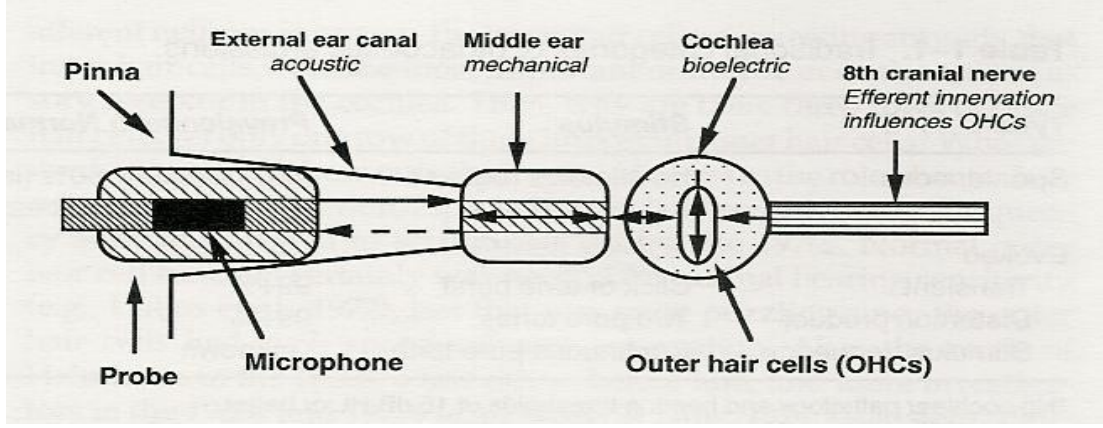
2.2.1.Otoakustik Emisyon (OAE):

OAE; DTH kaynaklanan; perilenf ve endolenften kemikçik zincire daha sonra TM yoluyla dış kulağa yayılan düşük şiddetteki ses dalgalarıdır (Probst 1991). OAE spontan olarak ortaya çıkabildiği gibi bir işitsel uyarana bağlı olarak da oluşabilmektedir (Lonsbury-Martin 1994). Thomas Gold 1948 yılında kokleanın aktif bir yapısının olduğunu ve ses üretebildiğini savunmuş ancak 1978 yılında David Kemp tarafından bu sinyallerin gösterilmesi ile OAE kanıtlanmıştır. OAE hem insanda hem de hayvan deneylerinde kullanılabilirliği, objektif, non-invaziv ve hızlı bir test yöntemi olması nedeniyle günümüzde işitsel sistemin değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracı olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Beth ve Tracy 2002). Ancak yine de unutulmamalıdır ki; OAE; DTH'lerin aktivitesi ile oluşurlar ve kokleanın sadece motor fonksiyonunu gösterirler (Beth ve Tracy 2002; Lonsbury-Martin 1994).

2.2.1.1.OAE Kaydı:

OAE'nun en önemli avantajı sessiz kabin ortamında yapılabileceği gibi ofis ortamında da yapılabilmesidir (Karabulut 2015). Ancak dış ortamdaki sesin 40 dB'den daha düşük olmasına dikkat edilmelidir. Yutkunma, ses çıkarma, çene hareketleri DKY'da gürültüye sebep olarak iyi bir kayıt alınmasını güçleştirir. Bu durum erişkinler açısından problem oluşturmasa da bebeklerde doğru kayıt alınmasını oldukça güçleştirebilir. Bu nedenle bebekler için önerilen en uygun zaman öğleden sonra beslenme sonrası uykusudur (Beth ve Tracy 2002).

OAE kaydının iyi alınabilmesi için DKY'na probun doğru şekilde yerleştirilmesi gerekmektedir. Dış ortamdaki gürültünün OAE ölçümüne karışmaması için, prob DKY'na çok iyi yerleştirilmeli, probun alıcı ve iletici kısımları, kulak zarıyla karşılıklı gelmelidir. Prob ucunun kulak kanalına dayanmamasına dikkat edilmelidir (Hall ve Mueller 1998) (Şekil 5).



Şekil 5: OAE Ölçümü (Hall ve Mueller 1998)

Prob içerisinde akustik uyaran veren hoparlör ve OAE'ları kaydedecek yüksek duyarlılıkta mikrofon bulunmaktadır (Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015). Sinyal jenarotorü ile üretilen akustik uyaran hoparlörden DKY'na iletilir. TM'ı geçen uyaran kemikçiklerden iç kulağa iletilerek DTH'leri uyarır. DTH'lerde oluşan ses enerjisi (OAE) tekrar geri iletilerek kemikçiklerden ve TM'dan geçerek DKY'na ulaşır ve mikrofon aracılığı ile kaydedilir. Daha sonra ses enerjisi önce amplifiye edilir daha sonra digital uyaran haline dönüştürülüp averajlanarak OAE kaydı oluşturulur (Lonsbury-Martin 1994; Probst 1991).

2.2.1.2.OAE Tipleri:

OAE ortaya çıkış nedenlerine bağlı olarak iki genel kategoriye ayrılmaktadır: (Hall JW, Mueller HG 1998; Lonsbury-Martin 1994).

- **Spontan Otoakustik Emisyon-SOAE**
- **Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyonlar-EOAE**
 - **Transient Evoked Otoakustik Emisyon-TEOAE**
 - **Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon-SFOAE**
 - **Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon-DPOAE**

2.2.1.2.1.Spontan Otoakustik Emisyon (SOAE):

SOAE'ler; herhangi bir akustik uyarandan DKY'den ölçülen düşük şiddetli, dar bantlı tonal sinyallerdir (Gelfand 2001). SOAE'ler işitmenin normal olduğu frekanslarda meydana gelmektedir. Aslında SOAE'ler EOAE'lara göre daha duyarlıdır. Ancak normal işitmeye sahip bireylerin bile %50'sinde SOAE kayıtlı edilebilir (Karabulut 2015; Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015). SOAE'lerin gösterilmesi ile işitmesinin normale yakın olduğunu söylenebilir ama SOAE'lerin gösterilmemesi işitmenin bozuk olduğu anlamına gelmez. Bu nedenle klinik uygulamalarda çok fazla değeri yoktur (Probst 1991; Beth ve Tracy 2002).

2.2.1.2.2.Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyonlar:

Akustik bir uyarandan sonucunda DKY'dan ölçülen OAE'lardır. Üç grup uyarılmış OAE mevcuttur:

2.2.1.2.2.1.Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE):

TEOAE'ler; Kemp'in ilk olarak tanımladığı orijinal ses enerjisidir (Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015). Kısa akustik uyarandan takiben 4-6 ms içinde ortaya çıkan, frekansa özgü bir cevaptır. Klik uyarandan veya ton burst uyarandan kullanılabilir. Klik uyarandan daha geniş frekans bölgeleri hakkında bilgi verirken ton-burst uyarandan spesifik bir frekans hakkında bilgi verir (Beth ve Tracy 2002; Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015). Klinik çalışmaların çoğunda ve yeni doğan taramalarında sıklıkla klik TEOAE kullanılır (Lonsbury-Martin 1994).

TEOAE normal işiten kulakların büyük bir çoğunluğunda kaydedilir ancak yaş ile amplitüt ve frekansları farklılık gösterebilir (Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015). 700-4000Hz frekans aralığında en sık izlenir. Ancak 30 dB HL ve daha fazla işitme kaybı olan kişilerde TEOAE'ler genellikle gözlenmez (Beth ve Tracy 2002; Lonsbury-Martin 1994).

2.2.1.2.2.2. Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon (SFOAE):

SFOAE'lerde kokleaya kesintisiz pür ton uyarılar verilir. Cevaplar uyarı verildiği anda alınmaya başladığından uyarı ve cevabı ayırt edecek yüksek teknolojik cihazlara ihtiyaç duyar. Bu nedenle yerini daha kolay ve hızlı ölçüm yapan TEOAE ve DPOAE ölçümlerine bırakmıştır (Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015).

2.2.1.2.2.3. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE):

DPOAE; frekansı ve şiddeti sabit iki saf ses sinyaline karşı kokleada ortaya çıkarılan cevaptır. Verilen iki saf ses frekanslarından alçak frekanslı olan f_1 , yüksek frekanslı olan ise f_2 olarak adlandırılır. Bu iki frekansın şiddeti de L_1 , L_2 olarak şeklinde gösterilmektedir. Bu uyarılara verilen cevap (f_3), saf ses uyarının içinde olmayan fakat kokleanın kendisinden kaynaklanan tonal sinyal şeklindedir (Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015). Bu iki saf sese en iyi OAE cevabı $2f_1-f_2$ de, f_2/f_1 oranı 1.22 olduğunda ve L_1 in şiddeti L_2 den 10-15 dB fazla olduğunda (L_1 65 dB ses basınç seviyesi (SPL), L_2 55 dB SPL) kaydedilir (Beth ve Tracy 2002; Karabulut 2015).

DPOAE; 50 dB'e kadar olan işitme kaybından etkilenmezler (Karabulut 2015, Gelfand 2001). DPOAE cevapları yüksek frekanslarda alçak frekanslara göre daha duyarlıdır. Bu nedenle özellikle ototoksisite, presbiakuzi gibi yüksek frekansların değerlendirilmesi gereken durumlarda TEOAE den ziyade DPOAE tercih edilir (Şerbetcioğlu ve Dizdar 2015).

2.2.1.3. OAE Testleri Klinik Uygulama Alanları:

- Yenidoğan İşitme Taraması ve Pediyatrik Odyoloji
- Ototoksisitenin ve Gürültünün İşitme Üzerinde Etkilerinin Değerlendirilmesi
- Fonksiyonel İşitme Kayıplarının Değerlendirilmesi
- Koklear ve Retrokoklear Patolojilerin Birbirinden Ayrılması
- Tinnitusun Değerlendirilmesi

2.2.1.4. Ratlarda OAE Kaydı Alınması:

Deney hayvanlarının koklealarının çok küçük olması nedeniyle emisyonların alınamayacağı düşüncesi günümüzde artık geçerliliğini kaybetmiştir. Özellikle DPOAE cevapları birçok hayvan modelinde başarıyla kullanılmaktadır (Brown 1987).

Ratlarda OAE yaparken karşılaşılan en büyük sorun DKY'nun çok dar olması nedeniyle probun yerleştirilmesindeki zorluklardır. Bu sorunun çözülebilmesi için en küçük boy timpanometri probu genellikle yeterli olurken bazı durumlarda feeling sonda kullanılması gerekebilmektedir.

2.2.2.İşitsel Beyinsapı Cevapları (Auditory Brainstem Response-ABR):

2.2.2.1.ABR'nin Temel Özellikleri:

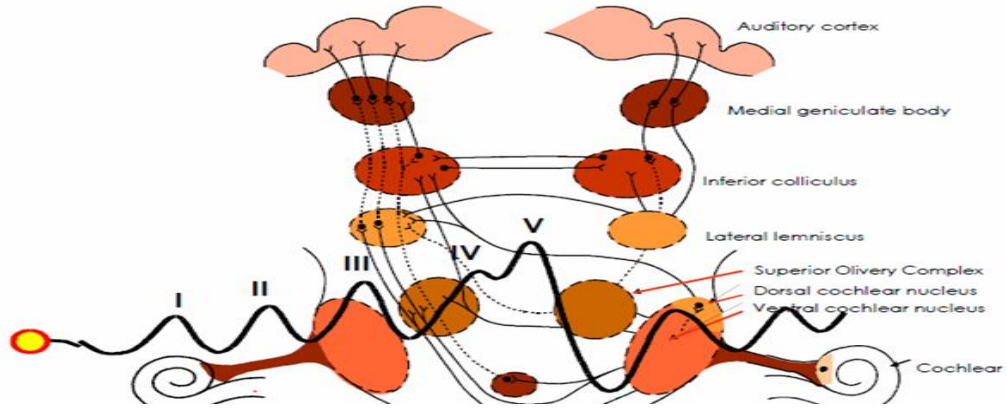
Ses enerjisi kokleadan beyin sapına kadar bütün işitme yolunu elektriksel enerji halinde geçerken oluşan elektrik akımının kafa üzerine yerleştirilen elektrotlar ile kaydedildiği elektrofizyolojik test yöntemidir (Abdala ve Folsom 1995). ABR (İşitsel Beyinsapı Cevapları), BERA (Beyin Sapı Uyarılmış Cevap Potansiyeli) ve BAEP (Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller) literatürde kullanılan aynı terminolojik terimlerdir. ABR non invaziv olması, kolay uygulanabilmesi ve objektif bir yöntem olması nedeniyle hem klinikte hem de deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Burkard ve Secor 2002, Hood 1998).

2.2.2.2:ABR Dalgalarının Kaynakları:

Dış kulak yoluna akustik uyarın (klik, turn burst, chirp) verildikten 2-10 msn sonra 7 tane pozitif dalga meydana gelir. Bu dalgaların her biri romen rakamı ile numaralandırılmıştır (Erbek 2015; Hood 1998; Ünsal ve ark 2015).

I.ve II. dalgalar, uyarının verildiği ipsilateral işitme sisteminden kaynaklanan aksiyonel potansiyelleridir. III. dalga ipsilateral işitme sisteminden kaynaklanır ancak postsinaptik aktivitedir. IV. ve V. dalgalar kontralateral işitme sisteminden kaynaklanan postsinaptik aktiviteyi gösterir (Ünsal ve ark 2015). (Şekil 6)

- Dalga I**, işitme sinirinin distal kısmına,
- Dalga II**, işitme sinirinin proksimal kısmına,
- Dalga III**, ponstaki işitme yolları ve yapılarına (koklear nukleus, trapezoid cisim),
- Dalga IV**, süperior olivary kompleks'e,
- Dalga V**, beyin sapının rostral bölgesindeki işitme yolları ve yapılarına (lateral lemniskus'un inferior kollikulus'a giriş kısmı)
- Dalga VI ve VII**, inferior kollikulus'a ait elektriksel aktiviteleri gösterir.

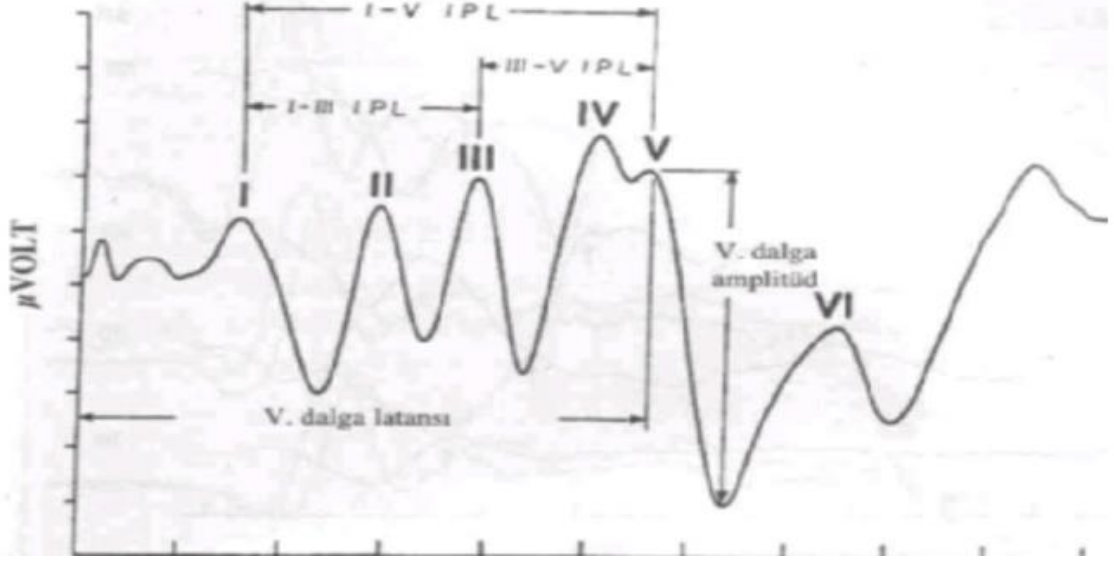


Şekil 6: ABR Dalgalarının Kaynağı (<http://odysercanunlu.blogspot.com.tr/2016/05/abr-auditory-brainstem-response-isitsel.html>)

2.2.2.3.Cevabın Yorumlanması:

ABR potansiyelleri 10 ms içinde 7 pikin görülmesiyle oluşur ancak genellikle klinikte ilk 5 dalga değerlendirilir (Ünsal ve ark 2015). Dalgalar en iyi eşğin 70-80 dB üzerinde verilen akustik uyaranda izlenir. Özellikle I., III. ve V. dalgalar en belirgindir (Bauch 1996; Hood 1998). Cevabın yorumlanması esas olarak dalgaların latens ve amplitüdlerinin değerlendirilmesine dayanır.

ABR potansiyellerini oluşturan dalgaların “Latens Süresi” (L), “tepeler arası latensler” (interpik latensler-IPL), dalgaların “amplitüdüleri” (A) ve morfolojileri önemli yer tutmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7: ABR Dalgaları (www.abr-auditory-brainstem-response-isitsel.html)

2.2.2.4.ABR Kaydının İncelenmesi:

- **Dalga Biçimi:** ABR dalgalarında ilk bakılması gereken dalgaların morfolojisidir. Lezyonun yerine ve büyüklüğüne bağlı olarak dalgaların amplitütleri küçülebilir, dalgalar hiç görülmeyebilir veya dalganın morfolojik yapısı çok bozulmuş olabilir (Hood 1998; Konrad-Martin ve ark 2012).
- **Latens Süre:** Kokleada meydana gelen elektriksel aktivitenin işitme siniri ile beyin sapı ve daha sonra üst merkezlere ulaşması için geçen süreye “latent süre” adı verilir. Her dalganın latens süreleri aynı ses şiddeti için sabittir (Erbek 2015; Hood 1998; Konrad-Martin ve ark 2012). Sesin şiddeti arttıkça latens süre azalır (Hood 1998).

Normal işiten bir kulağa 70 dB bir uyaran verildiğinde I.dalğanın latens süresi yaklaşık 2 msn olarak saptanır. Bu süre periferik organın durumunu yansıttığından dış, orta ve iç kulak patolojilerinden etkilenir (Erbek 2015). Diğer ABR dalgaları bir önceki dalgadan yaklaşık 1 msn sonra oluşur (Hood 1998; Konrad-Martin ve ark 2012; Ünsal ve ark 2015). En belirgin dalga V. dalga olduğu için klinikte genellikle V. dalğanın latent süresi göz önüne alınır ve bu süre yaklaşık 6 msn dir (Konrad-Martin ve ark 2012).

- **Pikler Arası Latens (İPL) :** ABR trasesinde her zaman II. ve IV. dalga net bir şekilde görülmediğinden klinikte I.-III. dalga ve III.-V. dalga arası latens süreler değerlendirilir. Her iki aralık için latens süre 2 msn'dir. Eğer III. dalga da görülemezse I.-V. dalgalar arası latens süre değerlendirilir ve bu süre 4 msn'dir (Abdala ve Folsom 1995; Burkard ve Secor 2002; Hood 1998). Normal ABR trasesinde her iki kulak arasında latens süreler arasında 0.1 msn'den daha fazla fark saptanmaz. 0.2 msn'den daha fazla bir uzama patolojik kabul edilir (Erbek 2015; Hood 1998; Konrad-Martin ve ark 2012).
- **Pik Amplitüdü:** Pik amplitüdünün sesin şiddeti ile ilişkilidir. Ses şiddeti arttıkça amplitüd artar (Burkard ve Secor 2002).
- **I.-V. Amplitüd Oranı:** ABR trasesinde V. dalga en iyi saptanan, amplitüdü en yüksek dalgadır. I. dalganın amplitüdünün V. dalganın amplitütüne oranı normal kişilerde her zaman 1'den küçüktür. Retrokoklear patolojilerde bu oran 1 den büyük bulunur (Abdala ve Folsom 1995; Hood 1998; Konrad-Martin ve ark 2012)

2.2.2.5.ABR'nin Klinik Uygulamaları:

1.Eşik Tayini: Bir ABR kaydında dalgalar en belirgin olarak işitme eşiğinin 80 dB üstündeki ses uyararı ile elde edilir (Burkard ve Secor 2002). Daha sonra ses şiddeti düşürülerek işitme eşiği saptanır. Yetişkinler için ABR'de elde edilen eşiğin 10 dB üstü, çocuklar için ise bu eşiğin 20 dB gerçek eşik değeri olarak kabul edilir (Erbek 2015).

- 2.Sinir ve alt beyin sapı lezyonlarında
- 3.Koklear işitme kayıplarında
- 4.Multiple skleroz (MS) ve diğer demyelinizasyon yapan hastalıklarda
- 5.Komada
- 6.Cerrahi girişim sırasında monitörizasyon amacıyla kullanılabilir.

2.2.2.6.Ratlarda ABR Kaydı:

1.Ratlarda kafalarının sferik yapısı göz önüne alındığında işitme yolaklarının uzunluğu insaninkine göre oldukça kısadır. Bu nedenle insanda işitme sinirinin distalini ve proksimalinin oluşturduğu 1. ve 2. dalgalar ratlarda bir dalga şeklinde görülür ve ABR'nin 1. Dalgasıdır. (Alvarado ve ark 2012).

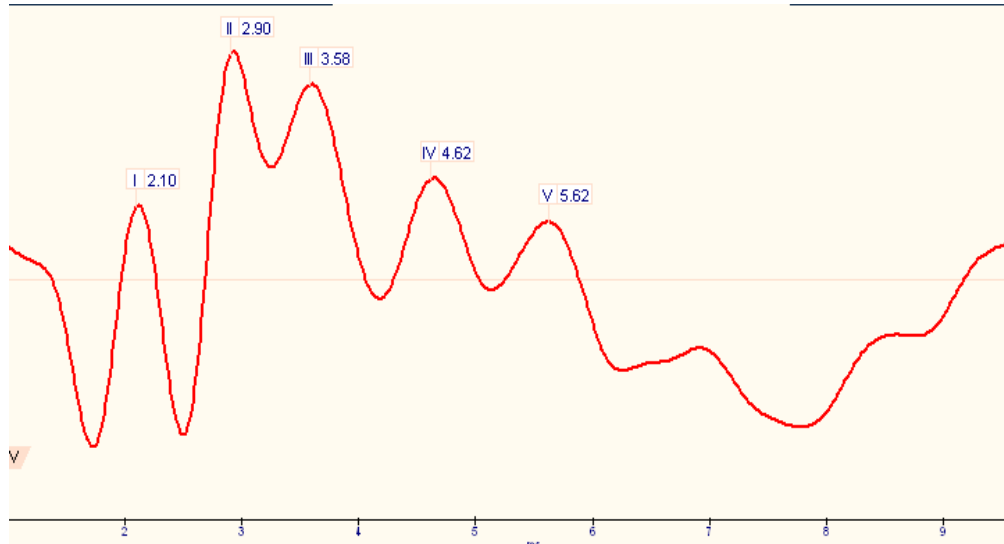
2.Ratlarda II. dalga posterior ventral nükleusdan kaynaklanmaktadır. Ratlarda en belirgin dalga II. dalgadır ve diğer dalgaları bulabilmek için II. dalga referans alınır (Overbeck ve Church 1992).

3.III. dalga anterior ventral nükleusdan ve trapezoid cisimden kaynaklanır.

4.IV. dalga superior olivar kompleksden kaynaklanır.

5.V. dalga lateral lemniskus ve inferior kollikulusdan kaynaklanmaktadır (Kang ve ark 2012) (Şekil 8).

Ratların sinir hücrelerindeki miyelizasyonu nedeniyle ABR kaydındaki latens süreler insana göre daha uzundur. Özellikle yenidoğan ratlarda bu uzama belirgin olarak gözlenir (Maison ve ark 2016).



Şekil 8: Ratlarda ABR Dalgaları (Akçay G 16. Ulusal Sinirbilim Kongresi)

2.3.BİOTİN VİTAMİNİ:

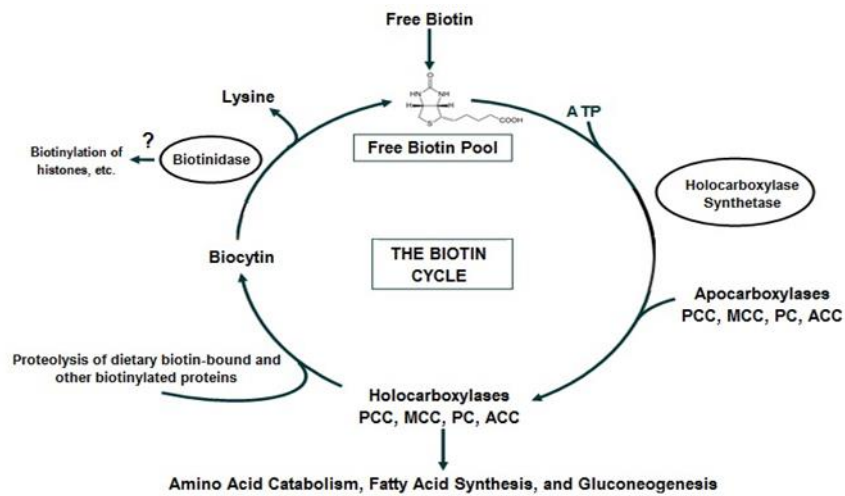
2.3.1.Biotin Vitaminin Temel Özellikleri:

Biotin; suda çözünen B vitamini üyesidir. Vitamin B7 veya Vitamin H olarak da bilinir. Son yıllarda cilt ve saç ve tırnak bakımında kullanıldığından ‘Güzellik Vitamini’ olarak da adlandırılmaktadır.

Biotin; 4 karboksilaz enziminin kofaktörüdür (Genc ve ark 2007; Maheras ve ark 2017; Pindolia ve ark 2011). Bunlar:

- Propiyonil-CoA Karboksilaz (Dallı aminoasit katobolizması)
- Pirüvat Karboksilaz (Glukogenez)
- 3-metilkronotil-CoA Karboksilaz (Dallı aminoasit katabolizması)
- Asetil CoA Karboksilaz (Yağ Asidi Sentezi)

Bu enzimler insanda protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında önemli rol oynarlar (Wolf 2001). Biotin özellikle kemik iliği ve santral sinir sisteminde hücrelerin gelişmesi için çok önemlidir (Zempleni ve Kuroishi 2012). Santral sinir sisteminde myelinizasyon sırasında lipid sentezinde biotin hayati öneme sahiptir (LeVine ve Macklin WB 1988)). Ayrıca saç, tırnaklar ve ciltteki hücrelerin yenilenmesini sağladığından kozmetik ürünler içerisinde kullanılmaktadır.



Şekil 9: Biotin Döngüsü(<http://www.genereviews.org/>)

Biotin ‘halokarboksilaz sentetaz’ enzimi ile karboksilaz enzimine bağlanır. Karboksilazlar metabolik reaksiyona girdikten sonra proteolitik olarak yıkılırken içeriğindeki biotin de biyositin (biotinil-ε-lizin) veya biotinleşmiş peptitler olarak salınır (Heller ve ark 2002). Biositin ayrıca besinlerin sindirimi sırasında da oluşur. ‘Biotidinaz’ enzimi vücutta bu amid bağlarını yıkarak biotini serbestleştirir ve biotin döngüsünü devam etmesini sağlar (Heller ve ark 2002; Maheras ve ark 2017; Pindolia ve ark 2011) (Şekil 9) . Memeliler biotin sentezleyemezler bu nedenle vücuttaki biotin; diyet ve endojen döngüden sağlanan serbest biotine bağlıdır (Heller ve ark 2002).

2.3.2.Biotin Vitaminin Eksikliği:

- **Enzim Eksikliği:** Biotin eksikliğine yol açan en önemli iki vitamin eksikliği halokarboksilaz sentetaz ve biotidinaz enzim eksikliğidir (Pindolia ve ark 2011; Weber ve ark 2004).

Halokarboksilaz sentetaz enzim eksikliğinde biotin karboksilaz enzimine bağlanamaz, biotidinaz enzim eksikliğinde ise karboksilaz aktivitesi sonrasında meydana gelen proteolitik yıkım ürünlerinden biotin serbestleştirilemez. Halokarboksilaz sentetaz enzim eksikliği yenidoğanda ciddi nörolojik semptomlara yol açar.

Biotidinaz enzim eksikliği ise enzimin miktarı ile değişen boyutta semptomlara neden olur. Parsiyel enzim eksikliğinde enzim aktivitesi %10-30 arasındadır ve genellikle geç dönemde semptom verir. Ciddi enzim eksikliğinde ise enzim aktivitesi %10 dan daha düşüktür ve genellikle ciddi nörolojik problemlerle birlikte seyreder (Heller ve ark 2002; Wolf 2012). Biotidinaz enzim eksikliği otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Bizim ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde oldukça sık görülür (Genç ve ark 2007).

- **Diğer Nedenler:** Biotin eksikliği ilk kez uzun süreli çiğ yumurta tüketenlerde görülmüştür. Çünkü çiğ yumurtanın içerisindeki avidin biyotine bağlanarak bu vitaminin emilimini bozar. Avidin ısıya duyarlı bir protein olduğu için bu sadece çiğ yumurta yiyenlerde problem oluşturmaktadır (Baumgartner ve Suormala 1997). Ayrıca malnutrisyona neden olacak durumlar veya ciddi paranteral beslenme gibi oral alımın

eksikliği yanında ihtiyacın artması da (gebelik, laktasyon, aşırı fiziksel aktivite..vs) biotin eksikliğine neden olabilir (Maheras ve ark 2017).

2.3.3.Klinik Seyir:

Erişkinlerde oral alımın yetersizliğine bağlı biotin eksikliği olan kişilerde daha ziyade saç dökülmeleri, tırnak bozuklukları, ağız içerisinde yaralar gibi hafif klinik semptomlar meydana gelebilir. Ancak özellikle nörolojik maturasyonun çok hızlı olduğu fetal dönem ve yenidoğan döneminde biotin eksikliği başta nörolojik olmak üzere çok ciddi semptomlara yol açmaktadır. Özellikle ağır biotidinaz enzim eksikliğine bağlı yeni doğanda hipotoni, gelişme geriliği meydana gelebilir. Daha ileri dönemlerde ataksi, nöbet geçirme, felç gibi nörolojik bulguların yanı sıra ciltte kızarıklık, alopesi gibi kutanöz bozukluklar, optik atrofi, konjunktivit gibi görme problemleri ve işitme kaybı meydana gelir (Genç ve ark 2007; Maheras ve ark 2017; Pindolia ve ark 2011). Halokarboksilaz sentetaz enzim eksikliğinde optik atrofi ve işitme kaybı gözlenmez (Heller ve ark 2002).

Biotidinaz enzim eksikliğinde biotin proteolitik ürünlerden ayrılacağından idrarda artmış 3-hidroksiizovalerik asit, 3-metilkrotonilglisin, metilsitrat ve laktat şeklinde atılır ve bu idrarda organik asidüri denilen duruma neden olur. Organik asidüri genellikle enzim eksikliği için tanı koydurucudur (Couce 2011;Weber 2004). Ancak bazen organik asidüri gelişmesinden önce ciddi nörolojik problemler meydana gelebilir (Pindolia ve ark 2011).

Biotin replasman tedavisi ile nörolojik bulgular günler içerisinde, kutanöz semptomlar haftalar içerisinde kaybolur. Ancak gelişme geriliği, işitme kaybı ve optik atrofi genellikle irreversibledir (Genç ve ark 2007; Heller ve ark 2002). Bu nedenle henüz daha işitme kaybı ve optik atrofi gelişmeden bu hastalar tanı almalı ve en kısa sürede replasman tedavisine başlanmalıdır. Replasman tedavisinde parsiyel biotidinaz enzim eksikliğinde 5 mg/kg biotin, ağır biotidinaz enzim eksikliğinde ise 10 mg/kg biotin kullanılmaktadır (Weber ve ark, 2004).

2.3.4. Biotin ve İşitme Kaybı:

Biotine bağılı işitme kaybı ile ilgili elimizdeki veriler ülkemizde çok sık görülen otozomal resesif biotidinaz enzim eksikliğine bağılı çocuklardan elde edilmiştir (Genç ve ark. 2007; Maheras 2017). Biotidinaz enzim eksikliği olan hastaların yüzde %20-76'sında sensorinöral işitme kaybı meydana gelebilir (Pindolia 2011). Bu değer Genç ve ark. (2007) ülkemizde yaptığı 20 ciddi biotidinaz enzim eksikliği olan çocukta %55 olarak saptanmıştır. Heller ve ark. (2002) bu oranı %75 olarak bildirmişlerdir.

Biotinaz enzim eksikliğinde ortalama bir işitme kaybından derin işitme kaybına kadar birçok farklı şekilde işitme kaybı görülebilir. Mevcut işitme kaybı alçak frekansları tutabileceği gibi yüksek frekansları da tutabilir veya her frekans aynı oranda etkilenebilir (Genç ve ark 2007; Weber ve ark 2004). İşitme kaybı irreversible olsa da literatürde biotin enzim takviyesi ile düzelen işitme kayıpları bildirilmiştir.

Literatürde biotinidaze enzim eksikliğine bağılı işitme kaybının düzeldiğini gösteren birkaç tane yayın olsa da işitme kaybı meydana gelmeden tanı konulmalı ve replasman tedavisine geçilmelidir (Maheras ve ark) .

Biotin özellikle intrauterin dönemde sinir miyelizasyonu için önemli bir kofaktördür. Bu nedenle biotin eksikliğinin öncelikle periferik işitme yollarını değil de daha çok santral işitme yollarını etkilediği düşünülmektedir. Genç ve ark (2007) Türkiyede biotidinaz enzim eksikliği olan çocuklarda henüz daha işitme kaybı gelişmeden ABR'de dalgaların latens sürelerinde uzama hatta ABR dalga morfolojilerinde bozulmalar tespit etmişlerdir. Bu durum özellikle biotin replasmanına geç başlanan çocuklarda daha belirgin olarak gözlenmiştir. Bu nedenle bu hastalarda hem erken tanı hem de erken replasman tedavisi oldukça önemlidir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM:

3.1.Hayvanlar ve Prosedür:

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31.08.2016 tarih B.30.2.AK.0.05.07.00/80 numaralı onayı alındıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi (Bkz EK-A). Bu tez, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 17/01/2017 tarih 81266704-869 numaralı proje ile desteklenmiştir (Bkz EK-B).

Çalışma için 250-300 gram ağırlığında 6 aylık 16 dişi, 4 erkek wister-albino rat alındı. Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta, ortalama 25 °C'de çelik kafesler içinde barındırıldı. Uluslararası Helsinki Deklarasyonu kurallarına uyuldu. Çalışma için Test-Diet^R firmasından biotinden eksik diyet getirildi. Diyetin besin içeriği EK-C'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hayvanlar 4 gruba ayrılmıştır.

-1.Grup: Doğuma kadar normal diyetle beslenen; doğumdan sonra normal diyetle beslenen grup

-2.Grup: Doğuma kadar normal diyetle beslenen; doğumdan sonra biotin eksik diyetle beslenen grup

-3.Grup: Doğuma kadar biotin eksik diyetle beslenen; doğumdan sonra normal diyetle beslenen grup

-4.Grup: Doğuma kadar biotin eksik diyetle beslenen; doğumdan sonra biotin eksik diyetle beslenen grup

Her grupta 2 dişi wister albino rat bir erkek wister albino ratla aynı kafese konulmuş ve çiftleşmeleri için 3 gün beklenmiştir. Dişi ratların yapılan smearlarında hamile oldukları tespit edildiğinde erkek ratlarla kafesleri ayrıldı. Her gruptaki dişi rat hamilelik süreci boyunca grubuna uygun olarak beslendi. Ortalama olarak 24 günde (20-28 gün) bütün hayvanların doğumu gerçekleşti. Doğum olduktan sonra emzirme döneminde anneler gruplarına göre beslenmeye devam etti. Doğumdan sonra 40. günde her grubun yavru hayvanları değerlendirmeye alındı.

4. Grupta bir annenin bütün yavrularını doğumdan hemen sonra yemesi, bir annenin de 12. günde bütün yavrularını yemesi nedeniyle bu 2 anne değiştirilmiş, çalışmaya dahil edilen yeni dişi rat gruba uygun besleme protokolüne alınmıştır.

Her annenin kafesinden randomize 3 yavru rat seçilerek, her grup için 12 yavru rat çalışmaya dahil edildi. Test sırasında herhangi bir problem olursa diye her gruptan 3 adet yavru rat seçilerek yedek olarak belirlendi.

3.2.Genel Anestezi ve Ötanazi:

Test protokolüne alınacak yavru ratlar belirlendikten sonra tartıldı. Anestezi için intraperitenoel olarak 50 mg/kg ketamine ve 6 mg/kg xylazine verildi. Kuyruk, ayak ve kulak reflekslerinin yokluğuna bakılarak anestezinin etkili olup olmadığı kontrol edildi. 1. Gruptaki 2 hayvan haricinde ek anestezi dozuna ihtiyaç olmadı, 4. Grupta yavru ratların ağırlıkların çok düşük olması nedeniyle belirlenen dozun önce $\frac{3}{4}$ 'ü daha sonra $\frac{1}{4}$ 'ü yapıldı. Bu grupta anestezi sonrasında 2 yavru ratın ex olması nedeniyle yedek gruptan 2 yavru rat seçildi.

Anestezi sonrasında bütün hayvanlara otoskopik muayene yapıldı. Otoskopik muayene sırasında dış kulak yolunda debris saptandıysa temizlendi. Orta kulakta effüzyon saptanan 4 yavru rata yüksek doz anestezi madde verilerek ötanazi protokolüne alındı. Yerine aynı gruptan randomize başka bir yavru rat seçilerek aynı protokol uygulandı.

3.3.DPOAE Ölçümü:

Çalışmaya alınan bütün yavru hayvanlar anestezi ve muayene sonrasında sessiz bir odaya alındı. DPOAE; Echo-Lab OAE cihazı ve Labat programı kullanılarak yapıldı. Ölçümler sırasında yenidoğan kulak probu (neonatal C4.5C) kullanıldı. Ancak özellikle 4. grupta hayvanların çok küçük olması nedeniyle ölçümlerde yenidoğan için kullanılan feeding sonda tercih edildi. Ratın kafası yere yatay pozisyona getirildi. Ölçüm için sağ kulak tercih edildi.

DPOAE ölçümleri General Diagnostic modunda (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) yapılmıştır. Ölçümde f2 ve f1 frekanslarının oranı (f2/f1) 1.22, f1 frekansı için uyaran şiddeti L1, ve f2 frekansı için L2 olarak belirlenmiş

ve L1=65, L2=55 düzeyinde ölçümler tamamlanmıştır. Uyarın dalga formunun cihazın prob göstergesi ile uygun olduğu saptandıktan sonra ölçüme başlandı (Şekil 10).

DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; f2 değerleri 3000, 4000, 6000, 8000 ve 10000 Hz olarak seçilmiş ve bu frekanslarda Sinyal/Gürültü oranları değerlendirmeye alınmıştır. Her ölçüm ortalama 1 dakika sürmüştür.



Şekil 10 :Ratlarda DPOAE Ölçümü

3.4.ABR Ölçümü:

Ratlarda kayıtlar Echo-Lab ABR cihazı ile sağ kulaktan alınmıştır. Kayıt esnasında ratların vücut sıcaklığı 37°C'de tutulmuştur. Kayıt için paslanmaz çelik iğne elektrot kullanılmıştır. Referans elektrot; ratın verteksine, aktif kayıt elektrotu; sağ kulağın mastoidine ve toprak elektrot ratın kuyruğuna yerleştirilmiştir. Elektrotlar yerleştirildikten sonra empedansının 5 Kohm'dan daha düşük olduğu kontrol edilmiştir (Şekil 11).

Uyarım için Medelec İnsertearphone Dual 54455/A probu kullanılmıştır. Prob dış kulak yoluna yerleştirildikten sonra frekansı 8 kHz ile 16 kHz ve şiddeti değişen akustik uyarımla oluşan potansiyeller 300-3000 Hz bant aralığında filtrelenip 500 cevabın ortalaması alınarak kaydedilmiştir.

Stimulus şiddeti 70 dB'den başlatılıp 10'ar dB azaltılarak ölçümler alınmıştır. II: dalganın en son görüldüğü şiddet eşik şiddeti olarak kabul edilip kaydedilmiştir. 60 dB'de I, II, III, IV ve V. dalga latensleri ve I-III, III-V, I-V İPL kaydedilerek değerlendirilmeye alınmıştır.



Şekil 11: Ratlarda ABR Ölçümü

3.5.İstatistiksel Analiz:

Kaydedilen DPOAE ve ABR bulguları ‘SPSS for Windows Version 16.0 paket programı’ kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmıştır. DPOAE ve ABR verileri One Way ANOVA istatistik yöntemi ile analiz edilmiş, post hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır. Sonuçlar Ortalama±SEM olarak verilmiştir.

4.BULGULAR:

4.1.Yavru Ratların Bulguları:

4.1.1:Yavru Sayısı:

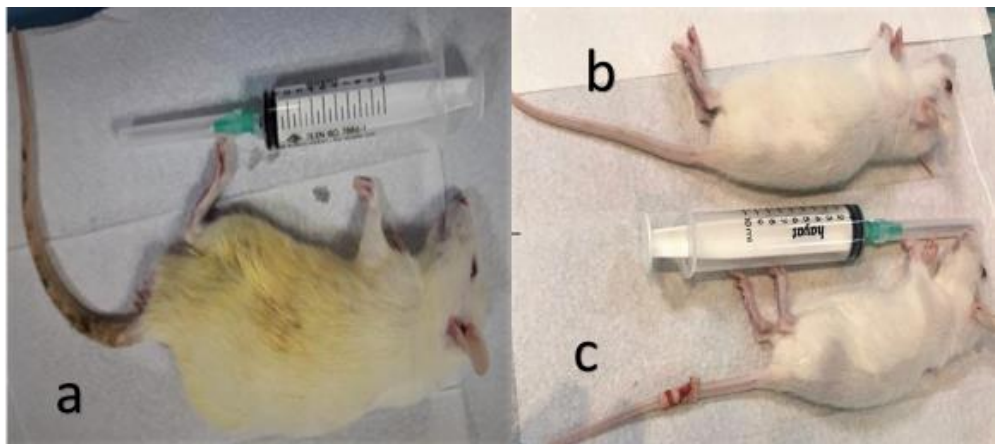
Annelerin doğum sayısı diyetten etkilenmiştir. 1. grupta her anneden ortalama 11 yavru (8-15), 2. grupta ortalama 10 yavru (7-12), 3. grupta ortalama 6 yavru (4-8), 4. grupta 6 yavru (3-9) doğmuştur.

4.1.2: Ağırlık:

1.grupta hayvanların ortalama ağırlığı 25,2 gram iken 2. grupta 19,5 gram, 3. grupta 21,8 gram, 4. Grupta 14.1gramdı. 4. grupta ratların ağırlıkları diğer gruplara göre daha düşüktü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi.

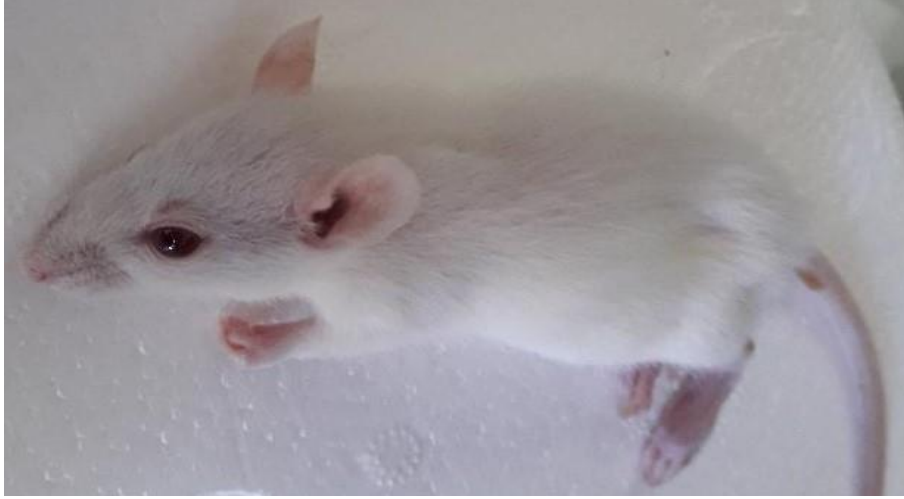
4.1.3:Boy:

1.gruptaki hayvanların boyu ortalama 15 cm (12-18 cm) iken, 2. grupta 10 cm (8-10 cm), 3. grupta 12 cm (10-16 cm), 4. grupta 9 cm (7-11 cm) olarak ölçülmüştür. 4. grupta ratların boyları diğer gruplara göre daha düşüktü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi (Şekil 12).



Şekil 12: Yavru Wister-Albino Rat Boyu (a.Grup 3, b.Grup 2, c.Grup 4)

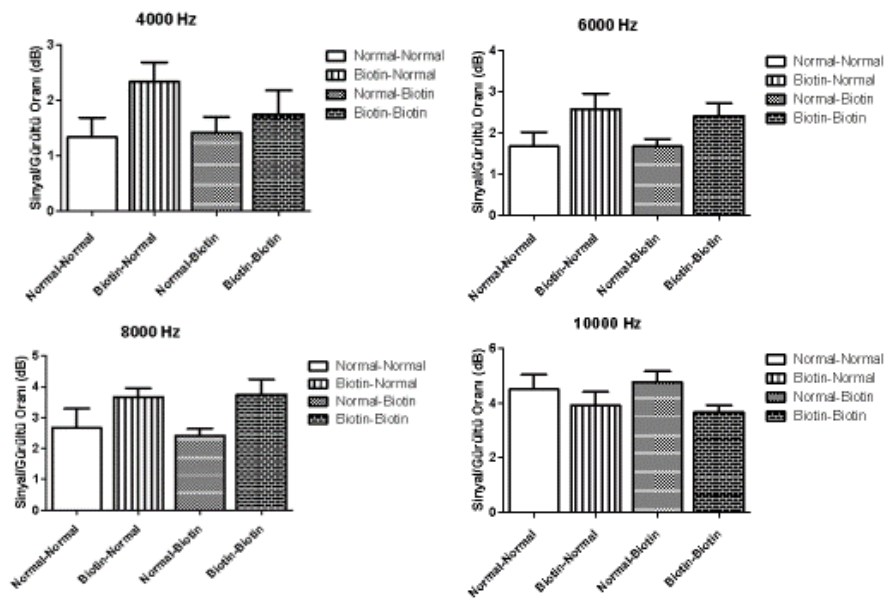
Grup 4 deki yavru wister-albino ratlar diğer gruptak, yavru ratlara göre hem daha boy, hem ağırlık olarak daha küçük ve daha tüysüzdü (Şekil 13).



Şekil 13: Grup 4 Yavru Wister-Albino Rat

4.2.DPOAE Bulguları:

DPOAE değerlendirilmesi; f2 değerlerine göre 3000, 4000, 6000, 8000 ve 10000 Hz sinyal gürültü oranlarına bakılarak yapıldı. 4 grup arasında 4 frekansta da sinyal gürültü oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 14).

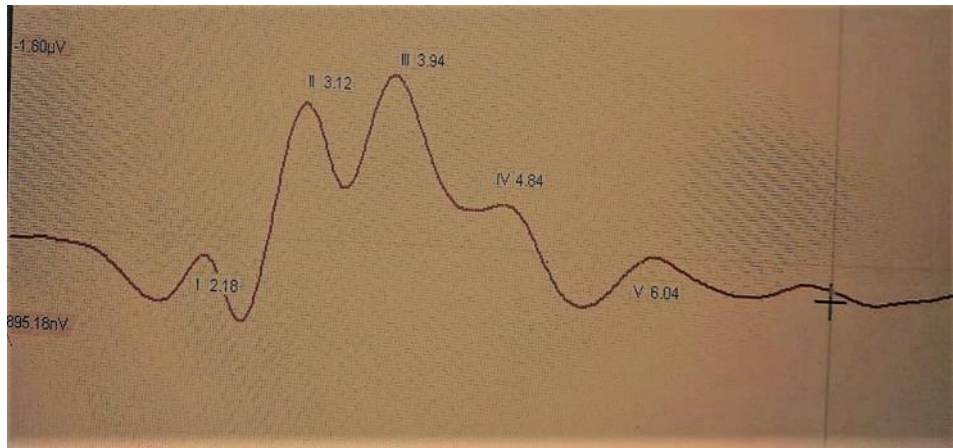


Şekil 14: DPOAE Sonuçları

4.3.ABR Bulguları:

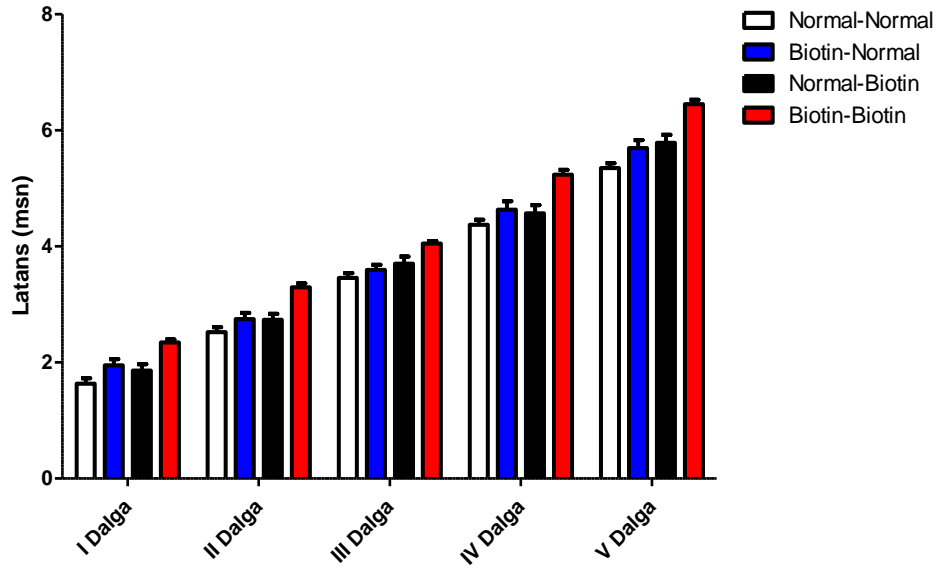
Bütün gruptaki yavru ratlarda yapılan ABR ölçümünde 8 ve 16 kHz 60 dB de I, II, III, IV ve V. dalga latens süreleri, I-III ve I-V IPL ve 8 kHz de eşik taraması sonuçları karşılaştırılmıştır.

- 4 grupta da 8 ve 16 kHz de I., II., III., IV. ve V. dalga morfolojilerinde herhangi bir bozulma saptanmamıştır.
- 8 kHz de I., II., III., IV. ve V. dalga latens süreleri değerlendirildiğinde; 4. Grupta dalgaların latens sürelerinin 1., 2. ve 3. Gruplara göre uzadığı gösterilmiştir. Bu uzama istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Şekil 13). 1.,2. ve 3. Gruplar arasında ise dalgaların latens süreleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 14).

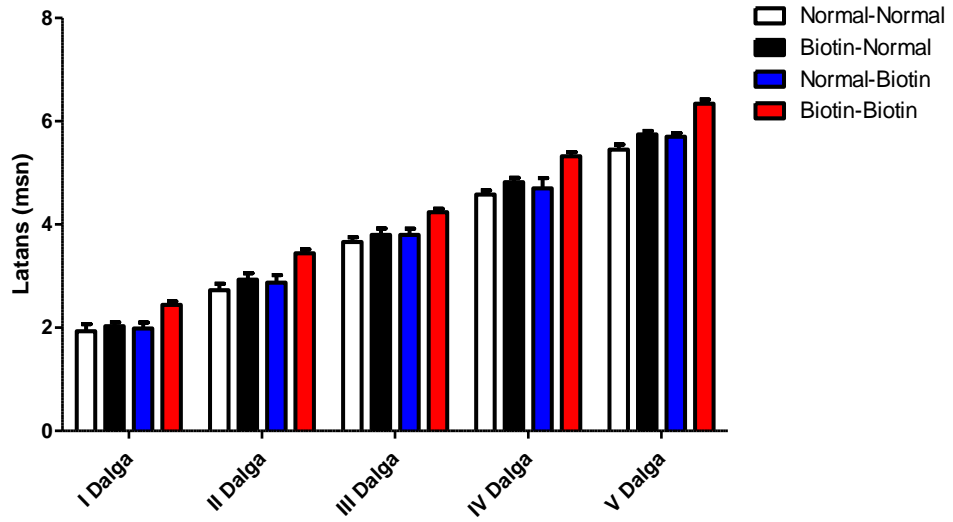


Şekil 13: 4.Grup ABR Dalgaları Latens Sürelerinde Uzama

- 16 kHz'de de I., II., III., IV. ve V. dalga latens süreleri değerlendirildiğinde; 4. Grupta dalgaların latens sürelerinin 1., 2. ve 3. Gruplara göre uzadığı gösterilmiştir. Bu uzama istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0.05$) 1.,2. ve 3. Gruplar arasında ise dalgaların latens süreleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 15).

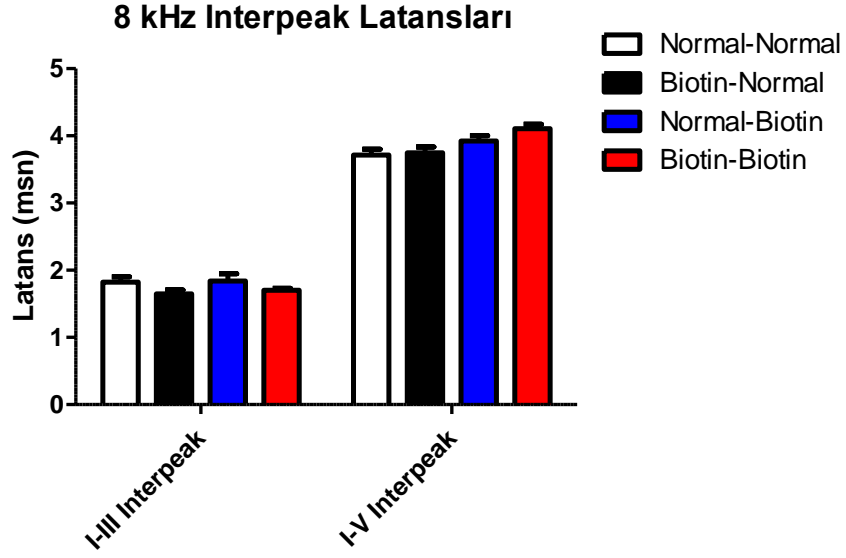


Şekil 14: 8 kHz ABR Dalgaları Latens Süreleri



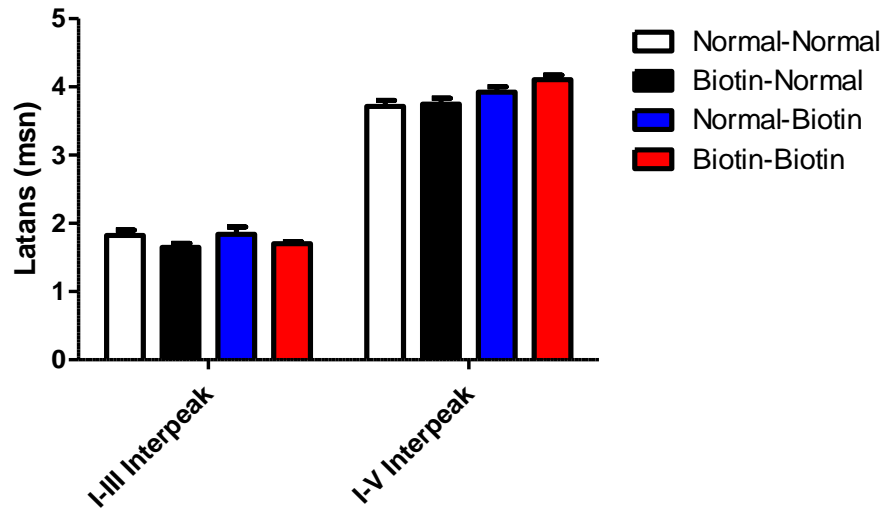
Şekil 15: 16 kHz ABR Dalgaları Latens Süreleri

- 8 kHz de, I-III IPL bakıldığında, dört grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Fakat I-V IPL'de 4. Grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir uzama olmasına rağmen ($p < 0.05$) diğer 3 grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 16).



Şekil 16: 8 kHz İnterpeak Latensler

- 16 kHz de, I-III IPL bakıldığında, dört grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Fakat I-V IPL’de 4. Grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir uzama olmasına rağmen ($p < 0.05$) diğer 3 grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Şekil 17).
- 8 kHz ve 16 kHz de eşik değerler değerlendirildiğinde dört grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).



İlk

Şekil 17:16 kHz İnterpeak Latensler

5.TARTIŞMA:

Biotin eksikliği ile ilgili günümüze kadar olan çalışmalar; otozomal resesif olarak kalıtılan biotidinaz enzim eksikliğine bağlıdır. Bu enzim eksikliği bizim ülkemizdeki gibi akraba evliliklerin sık görüldüğü ülkelerde oldukça yaygındır (Genç ve ark 2007). Biotin eksikliği yeni doğanda hipotoni, gelişme geriliği, daha ileri dönemlerde ataksi, nöbet geçirme, felç gibi nörolojik bulgulara neden olur. Ayrıca ciltte kızarıklık, alopesi gibi kutanöz bozukluklar, optik atrofi, konjunktivit gibi görme problemleri ve işitme kaybı görülebilir (Hernandez – Vazqueza ve ark 2013, Weber P ve ark 2004).

Biotin eksikliğinin işitme kaybına sebep olduğu bilinmektedir. Ama bu konudaki çalışmalar biotidinaz enzim eksikliği olan çocuklarda ve rekombinant teknoloji ile biotidinaz enzim eksikliği meydana getirilen ratlarda yapılan çalışmalardır. Bu çalışmalar; enzim eksikliğine bağlı biotin resirkülasyonu bozuk, ciddi biotin eksikliği olan durumlarda semptomların varlığını araştırmaktadır. Enzim eksikliği olmadan diyetle eksikliğin yenidoğan üzerinde nasıl bir etki yarattığı bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili literatürde henüz bir çalışma yoktur.

Biotidinaz enzim eksikliğinde bile intrauterin dönemde sinir maturasyonu için gerekli biotin; hamilelikte plasenta aracılığı ile anneden karşılanır. Yenidoğanda ise emzirme döneminde süttten geçen biotin ile enzim eksikliğini miktarına göre ihtiyaç karşılanabilir (Maheras 2017). Dolayısıyla bu iki kritik dönemde annenin metabolizmasındaki biotin miktarı önemlidir ve diyetle desteklenmelidir. İntrauterin dönemde ve sonrasında eğer anne biotin eksiklik diyetle beslenirse bu durumun yenidoğanı nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Biotidinaz enzim eksikliğinde erken tanı çok önemlidir (Wolf 2001) . Çünkü daha semptomlar ortaya çıkmadan erken dönemde tanı konulup hemen biotin replasman tedavisine başlanırsa bu çocuklarda herhangi bir semptom gelişmemektedir. Genç ve ark (2007) kardeşlerinde biotidinaz enzim eksikliği olan 3 çocuğa biotidinaz enzim eksikliği tanısı konulmadan ampirik olarak doğumla birlikte biotin replasman tedavisi başladılar. Bu 3 çocuk yapılan tarama testleri ile biotidinaz enzim eksikliği tanısı olsa da takiplerinde hiçbir nörolojik semptom saptanmamış ve hiçbirinde işitme kaybı gelişmemiştir. Bu nedenle yenidoğan taramalarında mutlaka biotidinaz enzim fonksiyonuna

bakılmalıdır. Ülkemizde de yenidoğan rutin taraması içerisinde biotidinaz enzim fonksiyonları da değerlendirilmektedir (67414668 sayılı Yenidoğan Tarama Programı konulu 2014/7 nolu Genelge).

Biotidinaz enzim eksikliği erken dönemde saptanıp replasman tedavisine başlanılmazsa semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Maheras ve ark (2017) rekombinasyon teknolojisi ile biotidinaz enzim eksikliği meydana getirilen farelerde emzirme dönemlerinden sonra biotin eksik diyetle beslemişler ve bu farelerde 14. günde kilo kaybı geliştiğini, 24. günde ise saç dökülmesi ve sonrasında koma halinin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada biotin eksikliği için kritik dönemin 3-5 hafta olduğu bildirilmiştir. Bu kritik dönem içerisinde biotin replasman tedavisi ile semptomlar düzeldikçe kritik dönem sonrasında bu iyileşme tam olmamaktadır.

Biotidinaz enzim eksikliği olan semptomatik hastaların yüzde %20-76'sında sensorinöral işitme kaybı meydana gelebilir (Pindolia 2011). Bu oranın bu kadar geniş aralıkta olması enzim eksikliğinin miktarına bağlıdır. Genç ve ark (2007) ülkemizde yaptıkları çalışmada bu oranı %55, Heller ve ark. (2002) ise bu oranı %75 olarak bildirmişlerdir. Maheras ve ark (2017) ise işitme kaybının enzimin eksikliğinin genotipik, biyokimyasal ve klinik varyasyonlardan bağımsız olarak geliştiğini ve semptomatik hastalarda %45 oranında işitme kaybı olduğunu savunmuşlardır. İlk semptom ortaya çıktıktan sonra işitme kaybının ortalama 6.9 ay sonra geliştiğini bildirilmiştir (Genç ve ark 2007) ancak bu konuyla ilgili kesin bir görüş birliği sağlanmamıştır.

Biotin replasman tedavisi ile nörolojik ve kutanöz semptomlar düzelse de işitme kaybı ve optik atrofi irreversibledir. Bu durum Maheras ve ark (2017) tarafından bu iki şikayetin kritik dönem sonrasında ortaya çıkmasına bağlanmıştır. Ancak literatürde işitme kaybının biotin replasman tedavisi ile düzeldiği birkaç vaka sunumu bulunmaktadır. Straussberg ve ark (2000) yapıları çalışmada 3 aylıkken biotidinaz enzim eksikliği tanısı alan ve 4. ayda yapılan ABR testinde 90 dB'de V dalga görülmeyen bebeği derin sensorinöral işitme kaybı tanısı ile takibe aldılar. Biotin replasman tedavisi sonrasında bebeğin 8. ayda sesler çıkarabildiği, 10 aylıkken 2 kelime söylediği görülmüş, 1 yaşında 5-6 kelime söyleyebilen bu çocuğa yapılan ABR testinde işitme eşikleri sağ kulakta 65 dB, sol kulakta 55 dB olarak tespit edilmiştir. Tsao ve Kien (2002) ise 17 aylık progresif ataksisi olan derin biotidinaz enzim eksikliği

olan bir çocukta özellikle 1000-4000Hz de orta derecede SNİK tespit etmişler, biotin replasman tedavisinden 3 ay sonra yaptıkları işitme testinde işitmenin normal olduğunu saptamışlardır. İşitmenin bu kadar çabuk düzelmesi işitme kaybının henüz daha orta derece iken tanı konulup replasman tedavisine başlanmasına bağlanmıştır.

Biotin eksikliğine bağlı işitme kayıpları ortalama bir işitme kaybından derin işitme kaybına kadar birçok farklı şekilde görülebilir. Mevcut işitme kaybı alçak frekansları tutabileceği gibi yüksek frekansları da tutabilir veya her frekans aynı oranda etkilenebilir. Ancak bazen saf ses odyogram normal olsa bile ABR'de bozulmalar saptanabilir. Genç ve ark (2007) yaptığı çalışmada nörokutanöz semptomları olan ve saf ses odyogramları normal olan çocuklarda ABR dalgalarının morfolojik olarak normal olmadığı veya dalgaların latens sürelerinde uzama olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle geç tanı alıp replasman tedavisine geç başlayan çocuklarda ABR'de latens sürelerinde uzama daha belirgin olarak saptanmıştır. Maheras ve ark (2017) biotidinaz enzim eksikliği olan farelerde işitme yolları üzerinde en erken bulgunun ABR'de dalgaların latens süresinde uzama olduğunu bildirmişlerdir. Çünkü biotin santral sinir sisteminde myelinizasyon aşamasında hayati öneme sahiptir ve bu dönemde biotin eksikliği myelizasyonu bozup dalgaların latens süresinde uzama meydana getirebilir.

Biotin eksikliği ile ilgili yapılan bütün çalışmaların ışığında biotin eksikliğinin periferik işitmeden ziyade; santral işitme yollarını etkilediği düşünülmektedir (Genç ve ark 2007, Pindolia ve ark 2011). Heller ve ark (2002) yaptıkları çalışmada biotidinaz enziminin santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca aynı çalışma da biotidinaz enziminin İTH'lerde bulunurken DTH'de bulunmadıkları, dorsal ve ventral nukleuslarda ise oldukça yoğun bulunduğu tespit etmişlerdir. Hatta İTH'lerde biotidinaz enzim konsantrasyonunun diğer bölgelerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum DTH fonksiyonlarının biotinden bağımsız olduğu ancak İTH fonksiyonları için biotine ihtiyaç duyulduğu şeklinde yorumlanabilir. Biz de çalışmamızda DTH'lerin fonksiyonunu belirleyen DPOAE sonuçlarında dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Biotin eksikliğinin özellikle vestibüler sinir, dorsal ve ventral nukleuslarda myelizasyonda bozulmaya sebep olduğu bu durumun da anormal ABR

potansiyellerine neden olduğu düşünülmektedir (Rybak ve ark 1991). Bizim çalışmamızda da hem hamilelik döneminde hem de emzirme döneminde biotin eksik diyetle beslenen 4. Grup ratlarda hem latens sürelerde hem de interpik latenslerde normal gruba göre belirgin bir uzama olduğu saptanmış, ABR dalgalarının morfolojileri normal iken DPOAE sinyal gürültü oranları normal grupla benzer olarak bulunmuştur. Yani bu grupta periferik işitme normal iken santral işitmede iletimde bir bozulma mevcuttu. Biz; hamilelik döneminde biotin eksik diyet ile beslenen bu grupta; annedeki biotin miktarının düşmesinin emzirme döneminde anne sütü ile bebeğe geçen biotin miktarını düşürdüğünü bu nedenle yenidoğanda ABR bozukluğuna yol açtığına inanmaktayız.

Maheras ve ark (2017) biotidinaz enzim eksikliği olan farelerde en erken bulgunun ABR dalgalarının latens sürelerinde uzama olduğunu saptasa da 14. günde yapılan biotin replasman tedavisi ile ABR dalgalarındaki latens sürelerde düzelme olduğunu göstermişlerdir. Yine Genç ve ark (2007) biotin replasman tedavisine geç başlayan çocuklarda işitme normal olmasına rağmen ABR dalgalarında bozulmalar veya latens sürelerinde uzamalar tespit etmişlerdir. Yani replasman tedavisi kritik dönemden sonra başladığında ABR dalgalarında bozulma kalıcı olmaktadır. Bizim çalışmamızda hamilelik boyunca biotin eksik diyet ile beslenip emzirme döneminde normal diyet ile beslenen 3. Grupta ABR'de hem latens süreleri hemde IPL latens süreleri hamilelik ve emzirme süresi boyunca normal beslenen kontrol grubuyla benzerdi. Bu durum emzirme döneminde biotin düzeyi normal biotin siklusu normal olan bu hayvanlarda biotin replasman tedavisi yerine geçip semptomları düzelttiğini düşünüyoruz.

Maheras ve ark (2017) işitsel beyin sapının gelişmesinde özellikle 3. ve 5 haftalar arasındaki kritik dönemde biotin vitaminin çok önemli olduğunu göstermişlerdir. Eğer biotin bu gelişme penceresi sırasındaki kritik dönemde eksik olursa işitme kaybı olmasa bile ABR dalgasında bozulma, dalgaların latens süresinde uzama meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hamilelik döneminde normal diyetle beslenen, emzirme döneminde biotin eksik diyet ile beslenen 2. Grupta ABR dalgalarının morfolojisi ve latens süreleri arasında normal grupla bir fark olmadığını saptadık. Bu durum hamilelik döneminde normal biotin değerlerine sahip annede, emzirme döneminde biotin eksik diyet verilse bile annenin metabolizmasında bulunan mevcut biotinin yavruya geçtiğini bu kritik dönemde biotin replasmanı yaptığını

düşünmekteyiz. Oysaki hem hamilelik hem de emzirme döneminde biotin eksik diyetle beslenen 4. Grupta bu replasman meydana gelmemiş ve ABR dalgalarının latens sürelerinde uzama meydana gelmiştir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki biotin özellikle santral işitme yolları üzerinde etkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda biotinün santral işitme yollarında spesifik olarak tuttuğu bir bölge belirlenmemiştir. Annede ve yavruda biotin döngüsü tam ise annedeki biotin düzeyinin yavruyu hamilelik ve emzirme döneminde koruduğu gözlenmiştir. Ancak anne her iki dönemde de biotin eksik diyetle beslenmişse yavrularda santral işitme yollarında iletim bozuklukları meydana gelmeye başlar. Bu çalışma bu konudaki ilk çalışmadır. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the auditory system. In: Otolaryngology Head & Neck Surgery. Eds: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Mosby-Year Book, Inc 1998, 3rd ed. St. Louis, p:2831-74.
2. Abdala C, Folsom RC. Frequency contribution to the click-evoked auditory-brain-stem response in human adults and infants. J. Acoust. Soc. Am. 1995;97:2394-404.
3. Albuquerque AA, Rossato M, Oliveira JA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75:43-9
4. Alvarado JC, Fuentes-Santamaria V, Jareno-Flores T, Blanco JL, Juiz JM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in wistar rats. Neurosci Res 2012;4:302-11
5. Akyıldız N. İşitme Fizyolojisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Inc. 1998, 2. Baskı Ankara, s:78-103.
6. Bauch CD, Olsen WO, Pool AF. ABR indices: sensitivity, specificity, and tumor size. Am. J. Audiol. 1996;5;:97-104.
7. Baumgartner ER, Suormala T. Multiple carboxylase deficiency: Inherited and acquired disorders of biotin metabolism. Int J Vitam Nutr Res 1997;67(5):377-84
8. Belgin E. Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi. In: Temel Odyoloji. Eds: Belgin E, Şahlı AS. Güneş Kitapevi, Inc 2015. Ankara, s:27-38.
9. Beth AP and Tracy SF. Otoacoustic Emissions. In: Handbook of Clinical Audiology. Ed: Katz J, Inc 2002. p:440-69.
10. Bluestone CD. Physiology of the middle ear and eustachian tube. In: Otolaryngology. Eds: Paparella MM, Shamrock A, Gluckman JL, Meyerhpf WL. WB Saunders Company, Inc 1991, 3rd ed. Philadelphia, p:163-97.
11. Brenda L. Lansbury M., Martin GK., Luebke AE. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In: Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi. Eds: Ballenger JJ, Snow JB. (Çev Ed: Senocak D). Nobel Tıp Kitabevleri, Inc 1996, 15. Baskı. İstanbul, p:879-929.
12. Brown AM. Acoustic distortion from the rodent ears: A comparison of responses from rats, Guinea Pigs and Gerbils. Hear Res 1987;31:25-38
13. Burkard R, Secor C. Overview of auditory evoked potentials. In: Handbook of Clinical Audiology. Ed: Julet TL. Lippincott Williams and Wilkins, Inc 2002, Baltimore: p:233-48.
14. Couce ML, Perez-Cerda C, Garcia Silva MT, Garcia Cazorla A, Martin-Hernandez E, Castineiras D, Pineda M, Navarrete R, Campistol J, Fraga JM, Perez B, Ugarte M. Clinical and genetic findings in patients with biotinidase deficiency detected through newborn screening or selective screening for hearing loss or inherited metabolic disease. Med Clin (Barc) 2011;137(11):500-3
15. Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;91:82-9
16. Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In: Otolaryngology Head & Neck Surgery. Eds: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Mosby-year Book Inc 1998, 3rd ed. St Louis, p:2533-46.
17. Erbek S. İşitsel uyarılmış beyin sapı cevapları (ABR) klinik kullanımı. In: Temel Odyoloji. Eds: Belgin E, Şahlı AS. Güneş Kitapevi, Inc 2015. Ankara, s:145-64.
18. Genc GA, Sivri-Kalkanoğlu HS, Dursun A, Aydin HI, Tokatli A, Sennaroglu L, Belgin E, Wolf B, Coşkun T. Audiologic findings in children with biotinidase deficiency in Turkey. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71(2):333-9.
19. Gelfand SA. Essential of Audiology. Thieme, Newyork 2011
20. Hall JW, Mueller HG. Audiologist's Desk Reference. In: 1998 Vol 1-2nd, Singular Publishing Group Inc. San Diego, London.
21. Heller JA, Stanley C, Shaia WT, Sismanis A, Spencer FS, Wolf B. Localization of biotinidase in the brain: implications for its role in hearing loss in biotinidase deficiency. Hear Research 2002;173:62-8

22. Hernandez –Vazqueza A, Wolf B, Pindolia K, Ortega-Cuellare D, Hernandez-Gonzalez R, Heredia-Antunez A, Ibarra-Gonzaleza I, Velazquez-Arellano A. Biotinidase knockout mice show cellular energy deficit and altered carbon metabolism gene expression similar to that of nutritional biotin deprivation: Clues for the pathogenesis in the human inherited disorder. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013;110(3): 248-54
23. Hood LJ. Clinical application of the ABR in estimating hearing sensitivity. In: *Clinical applications of the auditory brainstem response*. Ed: Hood LJ. Inc 1998, Sandiago p:155-98
24. Kaya M, Gündüz M. İşitme sistemi anatomi ve fizyolojisi. In: *Odyolojide Temel Kavramlar ve Yaklaşımlar*. Eds: Gündüz M, Karabulut H. Nobel Tıp Kitapevi, Inc: 2015, İstanbul s:61-85.
25. Karabulut H. Otoakustik emisyon. In: *Odyolojide Temel Kavramlar ve Yaklaşımlar* Eds: Gündüz M, Karabulut H. Nobel Tıp Kitapevi, Inc:2015, İstanbul s:193-201.
26. Kang WS, Lim HW, Suh JK, Chung JW. Effects of a zinc-deficient diet on hearing in CBA mice. *NeuroReport* 2012;23(4):201-205
27. Konrad-Martin D, Dille MF, McMillan G, Griest S, McDermott D, Fausti SA, Austin DF. Age-related changes in the auditory brainstem response. *J Am Acad Audiol*. 2012;23(1):18–75.
28. LeVine SM, Macklin WB. Biotin enrichment in oligodendrocytes in the rat brain. *Brain Res* 1988;444:199-3
29. Lonsbury-Martin BL. Introduction to Otoacoustic Emissions. *Am Jour Otol* 1994;15, 1-3
30. Li P, Gao K, Ding D, Salvi R. Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. *Journal of Otology*. 2015;10:118-24
31. Maheras KJ, Pindolia K, Wolf B, Gow A. Developmental window of sensorineural deafness in biotinidase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:733-44
32. Maison SF, Yin Y, Liberman LD, Liberman MC. Perinatal thiamine deficiency causes cochlear innervation abnormalities in mice. *Hear Res*. 2016;335:94-104.
33. Overbeck GW, Church MW. Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hear Res* 1992;2:129-37
34. Pindolia K, Jordan M, Guo C, Matthews N, Mock DM, Strovel E, Blitzer M, Wolf B. Development and characterization of a mouse with profound biotinidase deficiency: A biotin-response neurocutaneous disorder. *Molecular Genetics Metab* 2011;102:161-9
35. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*, 1991;89(5):2027-67.
36. Rybak LP, Whitworth C, Scott V, Weberg AD, Bhardwaj B. Rat as a potential model for hearing loss in biotinidase deficiency. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:294
37. Straussberg R, Saiag E, Harel L, Korman SH, Amir J. Reversible Deafness Caused by Biotinidase Deficiency. *Pediatr Neurol* 2000;23:269-70
38. Şerbetcioğlu B, Dizdar H. Otoakustik Emisyonlar. In: *Temel Odyoloji*. Eds: Belgin E, Şahlı AS. Güneş Kitapevi , Inc 2015. Ankara, s:113-22.
39. Tsao CY, Kien CL. Complete biotinidase deficiency presenting as reversible progressive ataxia and sensorineural deafness. *J Child Neurol*.2002;17(2):146.
40. Ünsal S, Ünsal D, Akçadağ A. İşitsel potansiyeller. In: *Odyolojide Temel Kavramlar ve Yaklaşımlar* Eds: Gündüz M, Karabulut H. Nobel Tıp Kitapevi, Inc:2015, İstanbul s:203-27.
41. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(7):481-4.
42. Wolf B, Grier RE, Heard GS, Wilcken B, Hammond J. Hearing loss in biotinidase deficiency. *Lancet* 1983;322:1365-6
43. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999;14:923-7
44. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Eds: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. McGraw-Hill, Inc: 2001, 8th ed. New York p:3935-62
45. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr* 2002;140:242-6
46. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med*.2012;14(6):565-75
47. Zemleni J, Kuroishi T. Biotin. *Adv Nut* 2012;3(2):213-4

