

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK, BURUN VE BOĞAZ  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Selis G. GÜVEN

**KOBAYLARDA AKUSTİK TRAVMA  
MODELİNDE KOKLEAR FONKSİYONLAR  
ÜZERİNE MEMANTİN ETKİNLİĞİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

**Dr. Begüm ARDA**

EDİRNE-2024

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilimsel katkıları ve örnek kişilikleri ile bana rehber olan çok değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Recep YAĞIZ, Prof. Dr. Ahmet R. KARASALIHOĞLU, Prof. Dr. Muhsin KOTEN, Prof. Dr. Cem UZUN, Prof. Dr. Abdullah TAŞ, Doç. Dr. Selis Gülseven GÜVEN, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KÖDER'e; tez çalışmamdaki değerli katkıları sebebiyle Prof. Dr. Nâdet SÜT'e ve Doç. Dr. Erdoğan BULUT'a; birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, tüm KBB kliniği çalışanlarına ve sahada beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm sağlık çalışanlarına, her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| <b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....                  | 1  |
| <b>GENEL BİLGİLER</b> .....                 | 3  |
| <b>KULAK ANATOMİSİ</b> .....                | 3  |
| <b>KOBAY TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ</b> ..... | 11 |
| <b>İŞİTME FİZYOLOJİSİ</b> .....             | 12 |
| <b>OTOAKUSTİK EMİSYONLAR</b> .....          | 12 |
| <b>İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI</b> .....    | 17 |
| <b>GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI</b> .....   | 24 |
| <b>KORTİKOSTEROİDLER</b> .....              | 24 |
| <b>MEMANTİN</b> .....                       | 28 |
| <b>İÇ KULAK PROTEİNLERİ</b> .....           | 29 |
| <b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....             | 31 |
| <b>BULGULAR</b> .....                       | 40 |
| <b>TARTIŞMA</b> .....                       | 70 |
| <b>SONUÇLAR</b> .....                       | 78 |
| <b>ÖZET</b> .....                           | 80 |
| <b>SUMMARY</b> .....                        | 81 |
| <b>KAYNAKLAR</b> .....                      | 83 |
| <b>EKLER</b>                                |    |

## SİMGE VE KISALTMALAR

|              |                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABR</b>   | : “Auditory Brainstem Response”, İşitsel Beyinsapı Yanıtları                         |
| <b>AT</b>    | : Akustik Travma                                                                     |
| <b>dB</b>    | : Desibel                                                                            |
| <b>DPOAE</b> | : “Distortion Product Otoacoustic Emission”, Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar |
| <b>DTH</b>   | : Dış Tüylü Hücre                                                                    |
| <b>GBİK</b>  | : Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı                                                       |
| <b>GEK</b>   | : Geçici Eşik Kayması                                                                |
| <b>Hz</b>    | : Hertz                                                                              |
| <b>İTH</b>   | : İç Tüylü Hücre                                                                     |
| <b>KEK</b>   | : Kalıcı Eşik Kayması                                                                |
| <b>OAE</b>   | : Otoakustik Emisyon                                                                 |
| <b>RNS</b>   | : “Reactive Nitrogen Species”, Reaktif Nitrojen Türleri                              |
| <b>ROS</b>   | : “Reactive Oxygen Species”, Reaktif Oksijen Türleri                                 |
| <b>SEM</b>   | : Scanning ( Taramalı) Elektron Mikroskopisi                                         |
| <b>SNR</b>   | : “Signal Noise Ratio”, Sinyal Gürültü Oranı                                         |
| <b>TEOAE</b> | : “Transient Evoked Otoakoustic Emission”, Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar    |

## GİRİŞ VE AMAÇ

Gürültü; kısa veya uzun süreli maruziyet sonucu, kulakta geçici/kalıcı hasara neden olan ses veya seslere gürültü denir (1). Gürültünün seviyesi desibel ( dB ), miktarı ses basıncı seviyesi ( SPL) olarak ifade edilir (2). Uluslararası standartlara göre, 100-10.000 Mhz ve 85 dB işitme sistemine zarar veren gürültü düzeyidir (3). Gürültü Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünyanın karşı karşıya olduğu en büyük çevresel risk ve halk sorunu olarak kabul edilmektedir (4). Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) erişkinlerde presbiakuziden sonra en sık görülen sensörinöral işitme kaybıdır (2). Gürültüye erken yaşlarda maruz kalmak presbiakuizinin daha erken yaşlarda gelişmesine neden olur (5). Gürültüye bağlı işitme kaybı gelişiminin önlenmesi ile presbiakuzinin gelişeceği yaş da geciktirilebilir (4).

Meslek hastalıkları arasında da en yaygın görülenlerden birisidir (3). Maden, tekstil, ahşap, metal sektörlerinde çalışanlar, trafik polisi ve havaalanı çalışanları gürültüye bağlı işitme gelişmesi açısından yüksek risk grubundadırlar (3). Alınan önlemlere rağmen gürültüye karşı tam koruma sağlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle GBİK gelişimini önlemek veya oluşan işitme kaybını tedavi etmek için farmakolojik ajanların geliştirilmesi bu amaçla deneysel ve klinik çalışmaların yapılması oldukça önemlidir (6).

Gürültüye maruz kalma sonrasında oluşan işitme kaybı iyileşerek eski haline geliyorsa buna gürültüye bağlı geçici eşik kayması (GEK), tam bir iyileşme olmaz veya kısmi bir iyileşme olursa, bu durumda görülen eşik değişikliğine de gürültüye bağlı kalıcı eşik kayması (KEK) denir (7). Akustik travma (AT): Silah atışı gibi ani ve yüksek şiddetteki gürültüye maruz kalma sonucu oluşan gürültüye bağlı geçici veya kalıcı işitme kaybıdır. En çok korti organı olmak üzere kokleadaki tüm yapılar etkilenebilir (7).

GBİK altında yatan moleküler mekanizmalar arasında oksidatif stres, inflamasyon,

glutamat eksitotoksitesi ve kalsiyum dengesizliği yer alır. Bunlar hücrelerde apoptotik mekanizmaları uyararak hücre ölümüne neden olur (8). İç tüylü hücreler ve spiral ganglion nöronları arasındaki sinaptik aralıkta, işitsel sistemin temel eksitatuvar nörotransmitteri olan glutamat yer alır (9). Gürültü travmasında; iç tüylü hücrelerden, spiral ganglion hücrelerini toksik düzeyde etkileyecek miktarda glutamat sinaptik aralığa salınır (10). Glutamat; postsinaptik alanda GBİK'te eksitotoksik hücre ölümünde anahtar rol oynadığı düşünölen N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanır. Nöronal hücre sitoplazmasında Ca +2 un miktarı yükselerek, çok sayıda enzimin aktivitesini uyarıp, hücre içi homeostazisi bozarak nöronal hücrenin ölümüne yol açar (11).

NMDA reserptör antagonisti ajanlar kullanarak bu etkinin önüne geçilebilir. Memantinin (1-amino-3,5-dimethyladamantane) NMDA reseptörlerinin non-kompetitif, düşük afiniteli, açık kanal blokeridir. . FDA onaylı endikasyonu, orta ve şiddetli Alzheimer demansının tedavisidir. Hafif dereceli Alzheimer demansı, kronik ağrı, psikiyatrik bozukluklarda ve beyin metastazı olan ve beyine radyoterapi alan vakalarda da endikasyon dışı kullanımları mevcuttur (12). Çalışmamızda akustik travmaya bağlı işitme kaybı oluşturulmuş guinea pig (kobay) modelinde, memantin uygulamasının olası koruyucu (protektif ) etkisinin değerlendirilmesini amaçlamaktayız. Böylelikle günümüzde halen etkin tedavisi bulunmayan ve sanayileşen toplumda toplumsal bir sorun haline gelen akustik travmaya bağlı işitme kaybında insanlar üzerinde de uygulanabilecek, korunma veya tedavi sağlayacak etkili yöntemlerin geliştirilmesine zemin sağlanacaktır.

## GENEL BİLGİLER

### KULAK ANATOMİSİ

Kulak temporal kemik içinde olup, denge ve işitmede görevlidir. Birbirinden farklı görevleri ve yapıları olan 3 farklı bölümden oluşur.. 1-Dış kulak, 2-Orta kulak, 3-İç kulak (13).

#### Dış Kulak (*Auris Externa*)

Kulak 2 bölümden oluşur. 1-Dış kulak yolu (Meatus acusticus externus) 2-Kulak kepçesi (Auricula) (14). Kulak kepçesi huni şeklinde, deri ve perikondirumla kaplı, elastik kıkırdak yapıda dış kulak yolu ile devamlılık gösteren bir yapıdır. Dış kulağın kanlanması external karotis arterin dalları olan, süperficial temporal arter ve posterior auricular arter ile olur.

Dış kulak yolu arka üst duvar uzunluğu yaklaşık 25 mm iken, ön alt duvar uzunluğu yaklaşık 31 mm'dir. Konkadan timpanik membrana hafif S şeklinde oblik olarak uzanır. Lateral üçte birlik kısmı kıkırdak, medial üçte ikilik kısmı kemik yapıdan oluşur. Kıkırdak kanaldaki deri daha kalın ve hareketlidir. Bu kısım sebase ve apokrin glandları ve kıl foliküllerini içerir. Kemik kanal kıl folikülü ve gland içermez, timpanik membran epiteli ile devamlılık gösterir, ince ve hareketsiz bir deri ile kaplıdır. Dış kulak yolunun en dar noktası, kemik kıkırdak birleşim noktası, yani istmustur. Dış kulak yolunun kemik kısmında Huschke forameni, infratemporal fossa ile ilişkilidir ve parotis bezinin derin lobu ile bağlantı sağlar. Dış kulak yolunun kıkırdak kısmında Santorini fissürleri vardır ve parotis bezinin yüzeyel lobu ile bağlantı sağlar. Dış kulağın duysal inervasyonu birincil brankial sinir, trigeminal sinirin

aurikulotemporal dalı, fasial sinirin kutanöz dalı tarafından sağlanır (13-15).

### **Orta Kulak (*Auris Media*)**

Orta kulak boşluğu, tuba auditiva (östaki borusu) ile anteriorda nazofarenkse açılır. Posteriora aditus ad antrum yolu ile mastoid antrum ile devamlılık gösterir (14). Orta kulak boşluğu timpanik anulusla konumuna göre, yukarıdan aşağıya hipotimpanum, mezotimpanum ve epitimpanum olarak 3'e ayrılır (15).

Mezotimpanium timpanik membranın medialindeki boşluktur. Anterioru östaki tüpü, posteriora fasial sinir, medialinde promontorium bulunur. Posterosüperiorunda oval pencere, inferiorunda yuvarlak pencere vardır. Timpanik membranın inferior anulusu mezotimpaniumun inferior sınırındır, burası aynı zamanda hipotimpaniumun üst sınırındır. Hipotimpaniumun inferiorunda juguler bulbus bulunur, inferomedialini koklea oluşturur. Epitimpaniumun alt sınırı malleusun lateral prosesi, lateral sınırını skutum oluşturur (15).

Orta kulak boşluğunun lateralinde timpanik membran, medialinde osseöz labirent bulunur. Timpanik membranın 3 tabakası vardır. Bunlar, en dışta epitel tabakası (stratum cutaneum), ortada fibröz tabaka (substantia propria) ve içte mukoza tabakası (stratum mucosum). Timpanik membranın pars tensa ve pars flaksida olmak üzere iki bölümü vardır. Pars flaksida da farklı olarak fibröz tabaka bulunmaz. Timpanik membranın duysal inervasyonunu, Nervus aurikulotemporalis, Nervus Vagusun auriküler dalı (Arnold siniri) ve N. Glossofaringeusun timpanik dalı (Jacobson siniri) sağlar (16).

Orta kulak boşluğu mukozal kıvrımlara göre epitimpanium, mezotimpanium, hipotimpanium, retrotimpanium, protimpanium olarak bölümlere ayrılmıştır. Epitimpanium malleolar foldların üzerinde yer alır, attik olarak da bilinir. Tegmen timpaninin kaudal kemik çıkıntısı olan cog çıkıntısı ile epitimpanium anterior ve posterior iki boşluğa ayrılır. Anterior ve posterior timpanik istmus epitimpanik boşluktan mezotimpanik boşluğa hava geçişini sağlayan mukozal kıvrımlardır. Pars flaksida ile malleus boynu arasındaki boşluk Prussak boşluğu olarak adlandırılır, kolesteatom oluşumu için önemli bir bölgedir. Mezotimpanum orta kulak boşluğunun timpanik membran hizasındaki kısmıdır, dış kulak yolundan mikroskopla bakıldığında görülebilen kısımdır. Kokleanın bazal dönüşü olan promontoryum mezotimpaniumun medial duvarının büyük çoğunluğunu kaplar. Hipotimpanum: Timpanik membrana göre orta kulak boşluğunun inferiorunda yer alan bölümdür. Tabanında juguler bulbusun bulunur. Önemi, juguler bulbusun bu bölgede yüksek yerleşimli olabileceği veya kemikte açıklık olabileceğidir. Retrotimpanum mezotimpaniumun posteriorunda yer alır. Promontoryumdan çıkan iki kemik çıkıntı olan pontikulus ve subikulum ile yuvarlak pencere

nişi promontoryumdan ayrılır. Sinüs timpani ve fasial recess bu bölgede tanımlanır. Protimpanum: Promontoryumun anteriorundadır ve östaki tüpünün timpanik kısmını içerir (16)

Orta kulak boşluğunda bulunan yapılar şunlardır. Kemikçik Zincir Malleus, inkus ve stapes. Timpanik membran ile oval pencere arasındaki bağlantıyı sağlarlar (16). Kaslar: mandibuler sinir tarafından uyarılan tensor timpani ve fasial sinir tarafından uyarılan stapedius kası orta kulakta bulunur. Sinirler: Fasial sinirin bir dalı olan Chorda tympani orta kulak boşluğunda bulunur. Timpanik membranın medial yüzeyinde, mukozal ve fibröz tabakalar arasında ilerler, timpanik boşluğa eminentia pyramidalis'in lateralinden girer, petrotimpanik fissür yoluyla terk eder. Jacobson siniri ve promontoriyum üzerindeki karotikotimpanik sinirler tarafından timpanik plexus oluşur. Duysal ve parasempatik innervasyonu sağlar. Mukoza: orta kulak silli mukus salgılayan solunum mukozasını içerir (16). Orta kulak boşluğunun 6 duvarı vardır.

**Üst duvar (tegmen tympani):** Önde m. tensör timpaninin kanalı, arkada antrum tavanı (tegmen antri) bulunur. Orta kafa çukuru ile komşudur. Eptimpaniumun üst sınırını oluşturur.

**Alt duvar:** Juguler bulbus ve internal karotis arter ile komşudur. Hipotimpanumun tabanını oluşturur.

**Ön duvar:** M. tensor timpaninin yerleştiği yarım kemik kanal ve östaki borusunun timpanik orifisi burda yer alır. Canalis caroticus ile komşudur.

**Arka duvar:** Orta kulak ve mastoid arasındadır. Üst kısmını aditus ad antrum oluşturur. M. stapedius tendonunun yapışma yeri olan eminentia pyramidalis bu bölgedeki önemli bir anatomik yapıdır. Sinüs timpani eminentia pyramidalisin medialindedir. Dış kulak yolu, chorda tympani ve fossa incudis ile sınırlanan fasial recess burada bulunur (13, 14, 17)

**Dış duvar:** Kulak zarının pars tensa kısmında, ortada yukarı Timpanik membran ve skutumdan oluşur. Skutum skuamöz kemiğin eptimpaniumdaki uzantısıdır. Timpanik membran ile timpanik kemik sulcu timpanicusu fibröz anulus ile bağlıdır. Fibröz anulusa Gerlach halkası da denir (13, 17, 18). Fibröz anulusun üst taraftaki gevşek bölümü pars flaccida (Shrapnell membranı) alt taraftaki gergin bölümü pars tensa adını almıştır. Timpanik membran oval şekilde, şeffaf ve sedef rengidir. Horizontal uzunluğu 8-9 mm, vertikal uzunluğu 9-10 mm'dir, 0.1 mm kalınlığındadır (14, 18) Malleus manibrium mallei aracılığıyla timpanik membranın pars tensa kısmına bağlanır. Manibrium malleinin en alt ucu, timpanik membranın en alçak noktası umbo olarak adlandırılır (13, 15, 19). Umbodan itibaren anteroinferior doğrultuda timpanik membranın kenarına kadar ilereleyen, ışık üçgenine

Politzer üçgeni denir (20). Pars tensa üç tabakadan oluşmuştur. Dış yüzde 5 dış kulak derisi (stratum cutaneum), iç yüzde orta kulak mukozası (stratum mucosum) ve bunların arasında ise fibröz tabaka (substansia propria) yer alır. Kulak zarının pars flaccida bölümünde fibröz tabaka bulunmamaktadır (13, 14, 17)

**İç duvar:** Orta Medialinde iç kulak yer alır. İçinden fasial sinirin geçtiği fallop kanalı ve semisirküler kanallar iç duvarın epitimpanium kısmında yer alır. Stapes tabanının yerleştiği oval pencere (fossula fenestra vestibuli), promontoryum ve yuvarlak pencere (fossula fenestra cochlea) iç duvarın mezotimpanium kısmında bulunur (13, 14, 20)

### **İç Kulak (*Auris Interna*)**

İç kulak temporal kemiğin petröz kısmında bulunur. Koklea aracılığıyla işitme, vestibüler sistem aracılığıyla denge ile ilgili duysal bilgileri iletir. Kemik labirent, membranöz labirent ve içerisindeki işitme ve denge ile ilgili sensöriyal yapıları içerir. (21). Kemik ve membranöz labirent arası perilenf ile doludur. Perilenf ekstraselüler sıvıya benzer yapıda olup, içerisinde Na miktarı yüksek, K miktarı düşüktür. Membranöz labirent içerisindeki sıvı endolenf olarak adlandırılır. Endolenfin yapısı hücre içi sıvıya benzerdir, yüksek miktarda K, düşük miktarda Na içerir (16). Membranöz labirent birbiriyle bağlantılı olan 3 bölgeden oluşur. Pars superior (sakkül hariç vestibüler labirent), pars inferior (koklea ve sakkül) ve endolenfatik kanal ile endolenfatik kese (22).

**Kemik labirent:** Kemik labirent (otik kapsül) temporal kemiğin petröz parçası içinde yer alır. Kemik labirent bileşenleri anteriorda bulunan koklea, santralde bulunan vestibül, posteriorda bulunan semisirküler kanallar ve vestibüler akuaduktus ile koklear aquaduktus'dır. Vestibülün medial yüzünde vestibüler akuaduktus bulunur. Lateral yüzünde oval pencere ve yuvarlak pencere bulunur. Süperior semisirküler kanal ve posterior semisirküler kanal vestibüle giriş hizasında birleşerek orta krus oluşturur. Semisirküler kanalların herbirinde sensöriyal yapıları barındıran ampulla adı verilen yapı bulunur. Süperior semisirküler kanal, arcuat eminens adı verilen bir çıkıntı ile mastoid tegmene temas eder. Bu noktada semisirküler kanal ile durayı ayıran kemiğin çapı 1 mm'den az olabilir (16).

Kemik labirent vestibulum, kemik semisirküler kanallar, koklea, vestibüler akuaduktus, koklear akuaduktus meydana gelir.

1- Vestibulum: Yaklaşık 4 mm çapındadır. Lateral yüzünde bulunan oval ve yuvarlak pencere aracılığı ile timpanik boşlukla; ön yüzü ile koklea ile komşuluk yapar. Medial yüzünde arka üstte utrikulusun yerleştiği eliptik reses, ön altta sakkulusun yerleştiği sferik reses bulunur. Arka üst duvarda semisirküler kanallarla birleşir (16, 23, 24).

2- Kemik semisirküler kanallar: Posterior, superior, lateral semisirküler kanallar uzayın üç düzlemine yerleşik bulunmaktadır. Her birinin yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadardır. Semisirküler kanalların herbirinde sensöriyal yapıları barındıran ampulla adı verilen yapı bulunur. Semisirküler kanalların açıldığı yer vestibüldür. Süperior semisirküler kanal ve posterior semisirküler kanal vestibüle giriş hizasında birleşerek orta krus oluşturur. Süperior semisirküler kanal, arcuat eminens adı verilen bir çıkıntı ile mastoid tegmene temas eder. Bu noktada semisirküler kanal ile durayı ayıran kemiğin çapı 1 mm'den az olabilir (16, 17, 23, 24)

3- Koklea: Merkezi modiolus etrafında, iki buçuk tur halinde spiral şekilde sarılmış üç paralel skaladan (vestibuli, media ve timpani) oluşur. İç kulağın anteriorunda yer alır. Modiolustan uzanım gösteren kemik laminaya canalis spiralis cochlea denir. Bu kemik laminayı iki parçaya bölen membrana, baziler membran denir. Vestibulum'a açılan üstteki parçaya skala vestibuli, yuvarlak pencere aracılığı ile orta kulağa açılan alttaki parçaya ise skala timpani adı verilir. Skala vestibüli (SV) ve skala timpani (ST) perilenf sıvısı ile doluyken, skala media endolenf ile doludur. Skala vestibüli ve skala timpaniyi kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen bir açıklık birleştirir. Kokleanın sensöriyal epitelini içeren corti organı skala mediada bulunur. Corti organı baziler membran üzerinde bulunan, jelatinimsi yapıdaki tektöriyal membranla örtülü, spiral şeklinde sarılı hücrelerden oluşur. Skala medianın lateral duvarındaki stria vasküleris koklea içinde iyon taşınmasından sorumludur. İçindeki  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ , endolenfteki yüksek K konsantrasyonunu ve kokleanın endolenfinin perilenfe göre +80 mV elektrik potansiyelini korur. Koklea arteryal beslenmesi, anteroinferior serebellar arterin vestibülokoklear arter (VCA) dalından sağlanır (16, 19, 23, 24)

4- Akuaduktus vestibuli: Vestibulumun iç kısmından başlar ve petröz kemiğin fossa subarkuatasında son bulur. Akuaduktus vestibuli, duktus endolenfatikus ve onun uç kısmında sakkus endolenfatikus içerir (13,19,20).

Akuaduktus koklea: Skala timpaniden başlayıp, subaraknoid boşluğa açılır. Akuaduktus koklea ile labirent enfeksiyoları subaraknoid boşluğa yayılabilir (13).

**Zar labirent:** Zar labirentin pars süperior kısmı utrikulus, sakkulus, duktus semisirkülarisi kapsar.

1- Utrikulus: Vestibül iç duvarında üst kısımda resesus eliptikus içinde yerleşmiştir. Üzerinde semisirküler kanallara açılan deliklerle sakkulusa bağlayan duktus ustikulosakkülaris bulunur. Ön ve dış bölümünde makula utrikülü denilen horizontal planda denge duyusunu alan spesifik hücreler bulunur (13, 25).

2- Sakkulus: Üzerinde duktus utrikulosakkülerise ait bir delikle utrikulusa, duktus reuniense ait deliklerle duktus koklearise bağlanır. Düşey konumda yerleşmiş, yer çekimi ve lineer hareketlerden etkilenen duysal hücreler içeren makula sakkuli bulunur (13, 25).

3- Duktus semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların 4/5'i perilenf ile doludur, geri kalan 1/5'lik kısmını membranöz semisirküler duktuslar doldurur. Anterior, posterior ve lateral olmak üzere 3 adet olup birbiriyle dik açı yapacak şekilde yerleşmiştir. Şişkin olan kısımlarına ampulla denir. Denge duyusunu algılayan, anguler hareketten etkilenen, özel duyu hücreleri ampulladaki krista ampullariste yer alır. Membranöz semisirküler duktuslar utrikulusun posterioruna açılır.

4- Duktus endolenfatikus: Vestibüler akuaduktusun içinde yer alır. Başlangıç kısmı duktus utrikulosakküleris olup, sonlandığı kısım sakkus endolenfatikustur. İkiye ayrılarak utrikulus ve sakkulusa açılır. Başlangıç kısmındaki genişleyen kısma sinüs, vestibüler akusaduktusun içine girerken daraldığı kısma istmus denir (23-25).

5- Duktus perilenfatikus: Aquaduktus koklea içinde bulunup, perilenf içeren bir kanaldır. Skala timpani ve subaraknoidal boşluk arasında uzanır (24).

6- Duktus koklearis: üçgen şeklinde spiral bir ligamandır. Bir fibröz doku bandı aracılığıyla spiral laminadaki tutunma yerinden otik kapsülün dışındaki geniş bir tutunma yerine uzanır. Skala timpaniye komşu olan sınırı, yüzeyinde korti organının yer aldığı baziler membrandır. Skala vestibüli ile duktus koklearis arasında reissner membranı bulunur, bu membran 2 hücre tabakasından oluşur ve ductus koklearis boyunca uzanan damarsal bir şerit yani stria vasküleris yer alır.

Üçgen şeklindeki koklear duktus üç bölgeye ayrılabilir: Reissner membranı, skala media ve skala vestibüli arasındaki sınırı oluşturur. Lateral duvar, spiral ligaman, stria vasküleris, spiral prominens ve dış sulkusu içerir. Baziler membran ve osseöz spiral lamina, skala media ve skala timpani arasında sınır oluşturur.

Reissner membranı, skala media'yı skala vestibülden ayıran üç katmanlı bir yapıdır. Bu üç katmanlı yapı, iki hücre tabakasından oluşur ve bir bazal lamina ile ayrılır. Reissner membranı, spiral ligamana yapışarak spiral limbusun modiolar kenarına ve lateralde stria vaskülerisin apeksine uzanır. Spiral ligaman, koklear duktusunun lateral duvarının en büyük kısmını oluşturur. Bu yapının oluşumunda gevşek bağ dokusu ve iyon taşıma işlevine sahip enzimleri içeren hücreler etkilidir.

Otik kapsülün iç yüzü lateral sınırı oluştururken, medial sınırını stria vasküleris ve spiral prominens belirler. Spiral ligaman, skala vestibüli ve skala timpani arasında uzanarak bu iki perilenfatik kanal arasındaki bağlantıyı sağlar. Matriksi, fibroblast benzeri hücreler ve

çeşitli ekstrasellüler filamentler içeren spiral ligaman, tip I fibroblast benzeri hücrelerle zenginleştirilmiştir. Ayrıca, spiral prominens yakınlarında diğer dört tip fibroblast benzeri hücre (II, III, IV, V) ve dış sulkus hücreleri de bulunabilir. Stria vaskülaris, Reissner membranının yapışma yerinden spiral çıkıntıya kadar uzanır. Esas olarak üç hücre türünden (marjinal, ara ve bazal hücreler) oluşan özel bir çok katmanlı epitelyum ve intraepitelyal kapillerlerden meydana gelir. Stria vaskülarisin ana işlevsel birimi marjinal hücrelerdir. Bu hücreler, pozitif endokoklear potansiyel üretir ve endolenfin düşük sodyum ve yüksek potasyum iyon konsantrasyonunun korunmasını sağlar.

Spiral prominens, stria vaskülaris ve baziler membran arasında yer alan bir dokudur. Tip II fibroblast hücreleri içeren bir bağ dokusu matriksine sahiptir. İyon taşınmasında önemli bir rol oynar. Dış sulkus ise, spiral ligaman ve baziler membranın Claudius hücreleri tarafından oluşturulan açık bir kanaldır (24).

Basiler membranın uzunluğu ortalama 32 cm'dir. Membranın uzunluğu boyunca yaklaşık 24.000 transfer lif vardır. Genişliği tabanda ortalama 0.08 mm, apikal bölgede ise ortalama 0.498 mm'dir. Baziler membran tabanda daha dar ve kalın, tepede daha geniş ve incedir. Basiler membrana frekans özgüllüğü kazandıran önemli bir faktör bu anatomik yapısıdır. Kokleanın bu sayede basalde yüksek frekanslara, apexte düşük frekanslara daha duyarlıdır (26). Corti organı, baziler membranın iç kenarında sıralanmış nöroepitelyal yapıları barındırır. İnsan kokleasında, toplam uzunluğu yaklaşık 35 mm'dir. Genişliği bazalden apeksine doğru artış gösterir. İç ve dış tüylü hücreler (İTH ve DTH) olmak üzere iki farklı duyuşal hücre tipi ve destek hücreleri içerir. Dış tüylü hücrelerin çevresinde geniş bir ekstrasellüler alan (Nuel boşluğu) ve iç ile dış tüylü hücreler arasında tünel şeklinde bir boşluk (Corti tüneli) bulunur. Bu boşluklar, destek hücrelerinin özelleşmesi sonucu oluşur ve perilenf ile doludur (26, 27)

Corti organının yapısında, destek hücreleri olarak Hensen hücreleri, Deiters hücreleri, sütun hücreleri (pillar hücreler) ve falangeal (parmaksı) hücreler bulunmaktadır (24, 28).

Dış tüylü hücreler (DTH) ve iç tüylü hücreler (İTH) mekanik (akustik) enerjinin, elektrokimyasal bir sinyale dönüştürüp işitme sinirinin uyarılmasını sağlayan reseptör hücreler olarak işlev görür.

Tüylü hücrelerin apikal kısımlarında bulunan kutikuler plaka ve destek hücreleri birlikte retiküler laminayı oluşturur. Her bir tüylü hücrede, stereosilya olarak bilinen, mekanik etki ile yön değiştiren, aktin filamentleri vardır. İç tüylü hücreler yüksek konsantrasyonda golgi ve mitokondri içeren şekil olarak alt kısmı geniş üst kısmı dar olan hücrelerdir. Birçok afferent lif tabana temas ederken, efferent liflerle indirekt teması vardır.

İç tüylü hücreler yaklaşık 3500 tane tek sıra halinde dizilmiş, corti tünelinin modiolar tarafında bulunan hücrelerdir. Stereosilyalar U şeklinde olup sığ yerleşimlidir. Hücre başına 2 veya daha fazla stereosilya sırası vardır. strial tarafta olanların boyu, modiolar tarafta olanlara göre uzundur. Dış tüylü hücreler yüksek konsantrasyonda mikrofilament ve mikrotübül içeren, alt ve üst kısmı dar silindirik şekilde hücrelerdir. Kokleanın spesifik frekanslara ayrılmasında etkilidirler. Az sayıda afferent lif ile tabanda temas eder. Efferent liflerle direkt teması vardır. yaklaşık 12.000 adet, 3 sıra halinde dizilmiş, corti organının strial tarafında bulunan hücrelerdir. Hücre başına 3 veya daha fazla olacak şekilde, V veya W şeklinde stereosilya bulunur (27).

Dış tüylü hücrelerde boyu en uzun olan stereosilyalar tektoriyal membran ile teması vardır. Bu sayede baziler membran hareketinden etkilenirler. Kokleada bulunan tüylü hücrelerin afferent inervasyonu sayesinde kokleadan merkezi sinir sistemindeki işitsel merkeze bilgi sağlanır. Afferent sistem yaklaşık 30.000 nöron içerir. Spiral ganglionu oluşturan hücre gövdeleri modiolusta Rosenthal kanalında bulunur. Afferent sinir lifleri Tip 1 ve Tip 2 nöronlardan oluşur. Tip 1 nöronlar büyük, miyelinli, bipolar nöronlardır. Tüm afferent sinir liflerinin %95'ini oluştururlar. İç tüylü hücreler ile sinaps yapar. Her bir İTH yaklaşık 20 farklı tip 1 nöron reseptörüne sahiptir. Tip 2 nöronlar daha küçük, bipolar, miyelinli ya da miyelinsiz nöronlardır. Dış tüylü hücreler ile sinaps yaparlar.

Afferent sistem kokleadan bilgi alırken, efferent sistem beyinden sapından aldığı bilgi ile koklear aktiviteyi modüle eder. Efferent işitsel yollar, yaklaşık 1600 lif içeren olivokoklear demetten kaynaklanır.

Kokleadan bilgi alan afferent sistemin aksine, efferent sistem beyin sapından iner ve koklear aktiviteyi modüle eder. Efferent işitsel yollar olivokoklear demetten kaynaklanır (27).

Kulağın anlaması birbirinden bağımsız 2 dolaşım sistemi ile gerçekleştirilir. Bunlardan biri dış ve orta kulağın diğeri iç kulağın canlanmasıyla ilgilidir ve aralarında anastomoz bulunmaz.

Dış kulak süperfisyal temporal arterin aurikulotemporal dalıyla ve eksternal karotis arterin posterior aurikuler dalıyla kanlanır (26).

Orta kulak ve mastoid derinin arteriyel dolaşımında bol miktarda anastomoz bulunur. Fasiyal arterin anterior timpanik dalı petrotimpanik fissürden orta kulağa girer. Mezotimpaniumun ön duvarında karotikotimpanik dallar bulunur. Petrotimpanik fissür aracılığıyla A. meningeal medianın süperior timpanik dalı orta kulağa girer. A. meningeal medianın dalı olan süperior petrozal arter, n. petrozus süperfisyalis major ile fasial kanala

birlikte girer. Bu damar posterior aurikuler arterin dalı olan stilomastoid arter ile anastomoz yapar. Orta kulağa alt yüzünden giren önemli bir arter, asendan farengeal arterin inferior timpanik dalıdır. Önemi orta kulağın glomus jugulere tümörlerinde kanlanmadan sorunlu major damar olmasıdır. Kemikçik zincirin kanlanması anterior ve posterior timpanik arter ile promontoriumdaki damar pleksusundan gelen kan akımının anastomozu ile sağlanır. Kanlanması en zayıf olan incus uzun koludur, dolaşımı inflamatuvar ve mekanik sebeplerle engellendiğinde nekroza uğrar (26).

İç kulağın kanlanması, genellikle anterior inferior serebellar arterden nadiren de basiler arterden çıkan a. auditiva interna'dan sağlanır. Anastomozu olmayan bir end arterdir. İnternal akustik kanala girdikten sonra 3 dala ayrılır. Vestibüler sinire eşlik eden dalı, siniri, utrikülü, sakkülü ve semisirküler kanalları kanlandırır. İkinci dalı vestibülokoklear arterdir. Utrikülü, sakkülü, posterior semisirküler kanalı ve kokleanın bazal dönüşünün kanlanmasından sorumludur. 3. Dalı koklear arterdir. Modiolusa girer ve spiral damalarını verir. Spiral arterden ayrılan dallar korti organını, skala vestibülü ve skala timpaninin duvarlarını kanlandırır (26).

Dış ve orta kulağın arterlerine eşlik eden venler ile venöz direnaja sağlanır. Mastoid emisser ven ile mastoidin dış korteksi ile lateral sinüs arasında bağlantı kurulur.

Kokleanın orta ve apikal dönüşünün venöz drenajını internal akustik ven sağlar. Kokleanın bazal dönüşünü ve anterior vestibülü koklear ven drene eder. Üçüncü bir venöz kanal, posterior labirenti drene ederek sigmoid sinüse dökülür (26)

### **KOBAY (GUİNEA PIG) TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ**

Deneysel modeller içeren otolojik çalışmalarda, insan kulağı ile morfolojik benzerliği nedeniyle guinea pig sıklıkla kullanılmaktadır (29). Guinea pig temporal kemiği kafatasının ventral yarısını oluşturup, skuamöz kemiğin posteriorunda yer alır (30). Temporal kemiğin oluşumları; mastoid process, timpanik bulla, timpanik halka, petrosal segment ve az gelişmiş squamos bölümden oluşur (31).

Bullanın posterolateralinde, mastoid çıkıntısının altında oksipital kemiğin inferior çıkıntısı juguler processini oluşturur (30). Timpanik bulla havalanan, yuvarlak şekilli bir boşluktur. Timpanik bullanın pnömotizasyonu olmayan çıkıntısı mastoid processidir. Skuamöz kemik süperiorda, anteriora uzanan zigomatik arkı oluşturur (30). Dış kulak yolunun kemik kısmından timpanik halka oluşur (32). Timpanik bulla içindeki en dikkat çekici yapı olan koklea, medial duvarda yer alır. Koklea ve 3 semisirküler kanal orta kulak boşluğuna doğru çıkıntı yapar ve bu sayede kolaylıkla tanınabilir (32).

Kobayların temporal kemik boyutu ve sağlamlığı mikrodiseksiyon gerektiren otolojik çalışmalar için uygundur (29). İnsan ve kobay kulağı arasındaki farklılıklar vardır. Temporal kemiin boyutuna oranla kulak zarı ve timpanik halkanın büyüklüğü kobaylarda daha fazladır. Kobay kulak zarının yapısında pars flaccida bulunmaz. 4 büyük hücreden oluşan, insandaki trabekülasyonu içermeyen havalı hücre sistemi bulunur. Malleoinkudal kompleks ve stapes olmak üzere 2 adet kemikçik bulunur. Orta kulak boşluğu çok geniş olup timpanik bulla olarak adlandırılır. Timpanik bulla içine projekte olan koklea, kobaylarda 3.25 veya 4.24 tur dönüş yapar. İnsandaki dönüş sayısı ise 2.5-2.75'dir. Kobaylarda internal akustik meatus bulunmaz.

## İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Aurikulaya ulaşan farklı frekans ve şiddetteki saf sesler, hava ortamından alınıp iç kulağa iletilir, işlenerek aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilir. Beyinde bu sesin algılanması olayına işitme denir. Aurikula ve dış kulak yolundan oluşan dış kulak ile timpanik membran ve kemikçik zincirden oluşan orta kulak işitme sisteminin iletim yolunu oluşturur. İç kulakta tüylü hücreler ve koklear sinir ise işitmenin sensörinöral yolunu oluşturur (13, 14, 33).

İşitme için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gerekir (iletim-kondüksiyon). Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. İkinci olarak Corti organında, ses enerjisi biyokimyasal olaylar ile sinir enerjisi haline dönüştürülür (dönüşüm-transdüksiyon). Üçüncü olarak iç ve dış tüylü hücrelerde meydana gelen elektriki akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında kodlanmış olur. Bu olaya neural coding ya da relay adı vrilir. Son olarak da tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür (10).

Ses aurikula ve dış kulak yolu aracılığıyla toplanıp amplifiye edilerek timpanik membrana iletilir. Aurikulanın girintili çıkıntılı şekli nedeniyle bazı sesler yansıyarak azalırken, bazıları ise dış kulak yoluna daha iyi aktarılır. Bu sayede 2000 ve 7000 Hz arasındaki frekanslarda 2-3 desibel kazanç sağlanabilir. Konuşma seslerine denk gelen 2000 ile 5000 Hz arasındaki frekanslarda dış kulak kanalının etkisiyle ses enerjisi yaklaşık 10-15 dB kadar artırılabilir (33).

Ses enerjisi timpanik membran ve kemikçik zincir aracılığıyla, yoğunluğun düşük olduğu hava ortamından, yoğunluğu yüksek olan sıvı ortamına aktarılır. Bu enerji direkt aktarılıyor olsa, impedans uyumsuzluğu, iki bölge arasında yaklaşık 40 dB HL enerji kaybına sebep olurdu. Orta kulakta bu impedans uyumsuzluğunu dengeleyen mekanizmalar bulunur.

Timpanik membranın titreşen alanı, oval pencerenin yaklaşık 14-20 katıdır. Bu sayede impedans farkından kaynaklanan enerji kaybının 23 dB'i karşılanmış olmuştur.

Timpanik membrandan sonra kemikçik zincire geçişte ses dalgaları havadan katı ortama iletilmiş olur. Yuvarlak pencere, timpanik membran ve yuvarlak pencere nişi ile korunur. Bu sayede orta kulağa ulaşan ses dalgaları yuvarlak pencere ve oval pencereye farklı fazlarda ulaşır. Bu durumun bozulduğu, sesin yuvarlak pencereye direkt ulaştığı, geniş timpanik membran perforasyonlarında yüksek derece işitme kaybı görülür.

Malleus en uzun kemikçiktir. Kaldıraç mekanizmasının etkisi impedans uyumsuzluğunun dengelenmesine katkı sağlar. Malleus uzunluğunun 1.3/1 oranı sayesinde sesler 4-5 dB yükseltilebilir. Timpanik membranın yaklaşık 2/3'ü malleusa yapışıktır ve birlikte hareket eder. Diğer 1/3'ü ayrı harekete eder ve harekete daha geç başlar. Kırbaç hareketine benzer bir mekanizma ile oluşan enerji patlaması ses enerjisini 4 kat artırır ve 12 dB kazanç sağlar (33)

Orta kulak hava ile dış kulak yolundan iletilen sesin, sıvı ortam olan iç kulağa direkt geçişi ile oluşacak olan işitme kaybını önleyecek şekilde tasarlanmıştır. İmpedans uyumsuzluğu nedeniyle oluşması beklenen 40 dB'lik kayıp bu mekanizmalar sayesinde önlenmiş olur (33).

Üstte skala vestibüli, altta skala timpani ile çevrili olan membranöz labirent kemik labirent içindedir. Kemik labirentin apeksindeki boşluğa helikotrema denir. Bu bölgede perilenf devamlılık gösterir. Skala vestibüli oval pencere ile skala timpani yuvarlak pencere ile komşudur. Oval pencerenin membranı, skala vestibüliye stapes hareketi ile itilir, bu esnada artan sıvı basıncını yuvarlak pencere membranının dışarı hareketi azaltır (33).

Orta kulağın transfer fonksiyonu alçak frekanstaki sesler için lineer özellik gösterir. Sesin şiddeti arttıkça iç kulağa iletilen sesin miktarı artar. Timpanik membranın titreşimleri yüksek frekanslarda düzensizleşir ve iç kulağa iletilen ses, sesin şiddeti ile paralellik göstermez (34, 35). Yuvarlak pencereye hava yolu ile ulaşan sesin hızı, oval pencereye kulak zarı ve kemikçik zincir sistemi ile ulaşan sestten yavaş ve düşük enerjilidir. Bu durum faz farkını oluşturur. Ses dalgalarının perilenfi hareketlendirmesi ile baziler membran titreşir. Bazal turdan apikal tura kadar uzanan bu titreşimlerin oluşturduğu dalga hareketine Bekeys "travelling wave" adını vermiştir (13, 14)

Kokleanın apeksine yaklaştıkça baziler membranın genişliği artar, gerginliği azalır. Alçak frekanslı sesler apekte, yüksek frekanslı sesler bazalde daha kolay titreşir.

Korti organı iç ve dış tüylü hücreleri içerir. Bazal membran üzerinde, bazalden apekse kadar membranöz labirent boyunca bulunur. Skala mediadaki endolenfi, skala vestibülideki

perilenften Reissner membranı ayırır. İç ve dış tüylü hücrelerin üzerinde sterosilyumlar ve tektoriyal membran bulunur. Sterosilyaların bir kısmı tektoriyal membranın alt yüzüne temas eder. İyon geçişini sağlayan porların açılıp aktive olması ve kapanıp inhibe olması bu sterosilyaların hareketi ile olur (33).

İç tüylü hücreler afferent, dış tüylü hücreler efferent inervasyona sahiptir. İç tüylü hücreler, koklear tip hücrelerle birebir nöron bağlantısı olan, frekansa özgü topografik bilgiyi beyine aktaran iç kulağın mekanoelektrik dönüştürücü hücreleridir. Glutamat temel nörotransmitterleridir. Skala media stapesin pistonvari hareketi ile aşağı yukarı hareket eder. Baziler membran bu şekilde hareket ederken, tutunma yeri farklı olan tektoriyal membranda kayma hareketi oluşur. Bu kayma hareketi ile sterosilyalarda meydana gelen mediale ve laterale olan hareket iç tüylü hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşmasını tetikler. Skala media yukarı, sterosilyalar mediale doğru hareket edince aksiyon potansiyeli oluşur. 80 mV olan endokoklear potansiyel için gereken potasyum konsantrasyonu stria vasküleristen sağlanır. İç tüylü hücrelerde -45 mV, dış tüylü hücrelerde -70 mV negatif yük bulunur. İki hücre arasındaki bu elektriksel fark sonucunda, tüylü hücre içine doğru olan K<sup>+</sup> akımı polarizasyon oluşturur. Sonuçta baziler membranın mekanik hareketi, elektriksel akıma dönüşüp, sinir liflerine elektrik potansiyeli iletmış olur

Tüylü hücreler tarafından uyarılıp, kokleadan santral sinir sistemine sinyal taşıyan nöronlar, modiolusta yer alan spiral ganglionu oluşturur. Bu nöronların %90-95'ini iç tüylü hücreler, %5-10'unu dış tüylü hücreler uyarır.

Efferent olivokoklear demet dış tüylü hücreleri uyarır. Nörotransmitter olarak asetilkolini kullanır. Baziler membranın amplitütü, özellikle dış tüylü hücrelerin uyarılmasına bağlıdır. Her dış tüylü hücre, kendine özgü karakteristik frekansta daha yüksek bir titreşim amplitütüne sahiptir. Yüksek frekanslı sesler bazal kısımdaki hücreleri, alçak frekanslı sesler apeks kısımdaki hücreleri daha fazla uyarır (33).

Sesin şiddeti 50 dB HL altında olduğunda iç tüylü hücrelerin fonksiyonu durur. Dış tüylü hücrelerin motor fonksiyonları sayesinde tektoriyal membran titreşerek iç tüylü hücrelerin aksiyon potansiyeli oluşturarak fonksiyonuna devam etmesini sağlar. Bu sayede duyulabilecek ses aralığı genişler. Dış tüylü hücrelerin tektoriyal membranı itmek için oluşturdukları hareket ile perilenfte oluşan titreşimler, oval pencereden dışarı çıkar. Bu oluşan sesler otoakustik ölçümün temelidir. Santral işitme yolları koklea ve işitme siniri ile başlayıp işitme korteksine uzanır. İç kulak kanalından çıkıp, koklear sinire ait olan 1. Sıra nöronlar serebellopontin köşeden geçer. Ventral ve dorsal koklear nükleusta 2. Sıra nöronlarla sinaps yapar. Bir kısmı aynı tarafta süperior oliveri komplekse gider, bir kısmı karşı taraf süperior

oliveri komplekse, bir kısmı da kontralateral lemniskusa gider. Süperior oliveri kompleks ve lateral lemniskustan kalkan 3. Sıra nöronların bir kısmı inferior kollikulusta, bir kısmı da talamusun medial genikulat cisimciğinde sonlanır. Burdan çıkan lifler de temporal lobta Heschl girusunda bulunan işitme korteksine uzanır (33).

## OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar (OAE), iç kulağa, dış kulak yoluna yerleştirilen prob aracılığı ile gönderilen spesifik uyarana kokleanın verdiği reaksiyonun, buna özel geliştirilmiş mikrofon tarafından kaydedilmesi esasına dayanır. Yaklaşık 1940 yılından beri bu konu hakkında çalışmalar yapılmakta olup, 1978 yılında Kemp kulağın ses üretme yeteneğine sahip olduğunu belirterek otoakustik emisyonları tanımlamıştır. Dış tüylü hücre hareketinin oluşturduğu mekanik enerji, kokleadan oval pencereye, oradan timpanik membrana ve son olarak dış kulak yoluna iletilir. Dış kulak yoluna yerleştirilen özel mikrofon aracılığıyla timpanik membranda oluşan titreşimin oluşturduğu akustik sinyal yani otoakustik emisyon ölçülür (36-39).

Ölçümün önemli kısımlarından biri dış kulak yoluna probun yerleştirilmesidir. Sağlıklı bir ölçüm yapılabilmesi için probun alıcı ve iletilici kısımları timpanik membrana doğru olmalı. Çevre gürültüsünün ölçümü etkilemesini azaltmak için proba sünger takılmalı. Prob dış kulak yoluna dayanmamalı ve ucu serümen ile kapalı olmamalıdır (37). Otoakustik emisyonlar (OAE) işitme kaybına yol açabilecek koklear komponentleri saptamaya ve kokleadaki küçük değişiklikleri objektif olarak izlemeyi sağlar (40).

Objektif, girişimsel olmayan, uygulanması hızlı, hasta tarafından da kolay tolere edilebilen bir yöntemdir. Yenidoğan işitme taramalarında güvenle kullanılmaktadır. Subjektif testler için yeterli uyumu sağlayamayan hasta grubunda işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli bir yeri vardır. 40-50 dB'den fazla işitme kaybı olan kulaklarda elde etmek zorlaşır. Ototoksik ilaç kullanımı, hipoksi ve gürültüde otoakustik emisyon değerlerini negatif yönde etkilemektedir (36, 37, 41, 42).

OAE testi kısa sürede tamamlanıp, güvenilirliği yüksek objektif bir testtir. Sedasyon gerektirmeyen, girişimsel olmayan, ucuz bir test yöntemi olması bu testin avantajlarıdır. OAE testi için sesiz bir ortam gerekmesi, dış ve orta kulak patoloji nedenli oluşan iletim tipi işitme kayıtlarının sonuçları etkilemesi, herhangi bir patolojiye spesifik olmayıp diğer odyolojik testlerle doğrulama gerektirmesi otoakustik emisyon test yönteminin dezavantajlarıdır (43).

Dış tüylü hücreleri yapısal veya fonksiyonel olarak etkileyen durumlarda emisyonlar oluşmaz (39). Kokleanın ürettiği seslerin dış kulak yoluna geçişinde orta kulağın durumu önemli bir etkidir. Emisyonların saptanması koklea ve orta kulak yapılarının fonksiyonel durumu ile

ilişkilidir (37, 44).

Emisyonların sınıflandırılması yapıldığında spontan emisyonlar, dışarıdan uyarı verilmeden kokleanın istirahat halinde ortaya çıkardığı enerjidir. Uyarılmış emisyonlar, dışarıdan akustik uyarı verilerek elde edilen akustik sinyallerdir (37).

### **Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE)**

Dışarıdan akustik uyarı olmadan, dış kulak yolundan ölçülen toplumun yaklaşık %50'sinde elde edilebilen sürekli, darband sinyaldir. Ölçümde düşük gürültülü mikrofon kullanılır. (37)

### **Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar**

Dışarıdan akustik uyarı verilerek elde edilen akustik sinyallerdir. Verilen uyarının cinsine göre üçe ayrılır.

- 1-Uyarı frekansı otoakustik emisyonlar (Stimulus Frequency OAE, SFOAE)
- 2- Geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (Transient Evoked OAE, TEOAE)
- 3- Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (Distortion Product OAE, DPOAE)

**1- Uyarı frekansı otoakustik emisyonlar:** Kokleanın Verilen pür ton uyarıya karşılık, aynı frekansta kokleada oluşan akustik sinyallerdir. Emisyonların kaydedilmesi zordur ve klinikte kullanım alanı sınırlıdır (38, 41)

**2- Geçici uyarılmış otoakustik** İç kulağa gönderilen kısa süreli, ton burst veya klik gibi uyarılara karşılık kokleanın oluşturduğu cevaptır. Dış kulak, orta kulak ve koklea yapılarının normal fonksiyon gösterdiği kişilerde bu cevaplar alınır. İşitme eşiği 30 dB'den düşük olduğunda, geçici uyarılmış emisyonlar elde edilebilir. Elde edilen emisyon yanıtları incelenirken arka plandaki gürültüden ayrılan sinyaller incelenir. Non lineer yanıtlar dikkate alınır. (37, 39, 45)Reprodüktibilite değeri, emisyon amplitüdları (echo level, response level, emission strength) ve signal/noise oranları geçici uyarılmış otoakustik emisyonların yorumlanmasında değerlendirilir (45). Yedidoğan işitme taramalarında, işitsel nöropatili hastaların tespitinde kullanılabilir (37).

**3- Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar:** DPOAE ölçümü için iki farklı yöntem tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi distorsiyon ürünü odyogramdır. Bu yöntemde uyarı şiddeti aynı tutulup, emisyon verileri alçak frekanstan yüksek frekansa doğru farklı bölgelerden kaydedilir. İkinci yöntemde yöntem input/output fonksiyonu denir. Bu yöntemde uyarı şiddeti artırılırken frekans sabit tutulur. Klik uyarılarıyla geniş bir frekans bandından kaynaklanan koklear yanıtlar kesintisiz olarak kaydedilir, bu nedenle klinikte kullanımı ön plandadır. Ton burst uyarının avantajı ise,

spesifik bir frekans aralığı için OAE elde edilmesidir (43). İnsanlarda gözlenen DPOAE bulguları ile kemirgenlerdeki bulgular benzer bulunmuştur. (46).

Klinikte OAE testinin kullanımı;

- 1- İşitme kaybının koklear lokalizasyonunu objektif olarak doğrulamak amacıyla; İşitme cihazı kullanacak aday hastaların dış tüylü hücre işlevlerinin değerlendirilmesinde.
- 2- Yenidoğan ve bebeklerde işitme kaybı taramaları.
- 3- Ototoksik ilaç kullanan hastalarda ve gürültüye bağlı işitme kayıplarında işitmelerinin takibinde
- 4- Odyolojik değerlendirme sırasında güvenilir yanıt vermeyen (özellikle otistik, mental retardasyon ve otizmlili) çocuklarda ve genç yaş grubundaki hastalarda işitmenin normal olup olmadığını belirlemede.
- 5- Koklear-retrokoklear işitme kaybını ayırt etmede.
- 6- Gürültü kaynaklı işitme kaybının erken tespitinde.
- 7- İşitsel nöropati teşhisinde.
- 8- Kokleanın ve özellikle dış tüylü hücrelerin işlevinin yerinde olup olmadığını belirlemede.

## **İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI**

Santral sinir sisteminde, duyuusal uyarılara verilen elektriksel yanıtlar, uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılır. İç kulaktan kortekse kadar uzanan nöral yolların elektrikselsel aktivitesini gösterir.

ABR (Auditory Brainstem Response, İşitsel Beyinsapı Yanıtı) geçici işitsel uyarana yanıt olarak beyin sapında oluşan aksiyon potansiyelleridir. Bu elektrofizyolojik yanıtlar alına ve kulaklara yerleştirilen yüzey elektrotlarıyla kaydedilir (47).

Hayvanların işitme sinirleri daha kısadır ve gelişen ilk dalgalar üst üste oluştuğu için genellikle identifiye edilemez. Bu testin hayvanlarda kullanımının dezavantajıdır (43).

Uyaran olarak en sık klik uyarı tipi tercih edilir. Tüm odyogramı yanıtmadığı, kokleanın 2000-4000 Hz arası bölümünü uyardığı için kullanımı eleştirilir. Bütün frekanslar aynı anda uyarıldığı için frekansa özgü kayıt alınamaz. Tone-burst belli bir frekansa yoğunlaşmış uyarılardır. ABR kayıtlarının frekansa özgü olması isteniyorsa tone-burst veya tone-bip denilen kısa süreli tonal uyarılar kullanılır (43).

Kayıt için kullanılan elektrotların lokalizasyonları, ABR yanıtları etkiler. Pozitif elektrot alına saçlı deri başlangıcı, kafatası üst orta noktası olan vertekse yerleştirilir.

Referenans elektrotlar da kulak lobulü ve mastoid procese yerleştirilmelidir (43).

İşitsel beyin sapı yanıtında 10 msn de oluşan yedi pozitif dalga bulunur. Bu dalgalar Jewett tarafından romen rakamlarıyla adlandırılmıştır. I. dalga işitme siniri distali, II. dalga işitme siniri proksimalinden, internal akustik kanaldan çıkış yeri, III. dalga koklear nükleus, V. dalga superior olivar kompleksten, V. dalga lateral lemniscustan. Tepe kısmı lateral lemniscus iken inen kısmının inferior kollikulustan kaynaklanır. ABR kayıtlarında, dalgaları tanıırken temel alınıp en çok değerlendirilen dalgadır. Kendinden sonraki geniş vadi ile tanınır. VI. ve VII. dalgalar inferior colliculus'tan orijin almaktadır (43).

Eşik tayini için ABR de dalgaların kaynaklandığı yerin önemi yokken, lezyon yerinin tespiti ve intraoperatif monitörizasyonda önem kazanmaktadır.

ABR kaydı latans ve amplitüd değerleri üzerinden incelenir. Latans uyarının verildiği andan, cevabın oluştuğu dalganın defleksiyonuna kadar geçen süredir. Normal şartlarda beklenen dalga latansları şu şekildedir. I. dalga latansı:  $1.6 \pm 0.3$  msn, II. dalga latansı  $2.8 \pm 0.3$  msn, III. dalga latansı  $3.8 \pm 0.3$  msn, IV- V. Dalga latansı  $5.6 \pm 0.4$  msn'dir.

Verilen uyarının şiddeti arttıkça dalgalar belirginleşmeye başlar. Öncelikle V. Dalga oluşmaya başlar. I. II. ve IV. Dalgalar yüksek düzey şiddete ulaşıldığında görülürken, III. Dalga orta düzey şiddette oluşur.

ABR sonuçları kişiye bağlı değişkenlerden etkilenir. Hastanın vücut ısısı, yaşı, cinsiyeti, dikkat ve uyku durumu sonuçları etkiler. Özellikle intraoperatif monitörizasyon amaçlı ABR testi kullanımında dikkat edilmesi gereken vücut ısısıdır, düştükçe dalga latansı ve amplitüdü düşer. Genellikle kadınlarda erkeklere göre daha kısa latans, yüksek amplitüd elde edilir. Yaşlılarda gençlere göre daha uzun latans ve düşük amplitüd görülür.

Yenidoğan ve infantlarda, standart odyolojik testleri gerçekleştiremeyen bilinç ve motor problemi olan kişiler, simülasyon yapan kişilerde, deneysel kobay çalışmalarında eşik tayini için ABR'nin tercih edilir (43).

## **GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI**

Kısa veya uzun süreli maruziyet sonucu, kulakta geçici/kalıcı hasara neden olan ses veya seslere gürültü denir (1). Gürültünün seviyesi desibel ( dB ), miktarı ses basıncı seviyesi ( SPL) olarak ifade edilir. Kırk yaş altında en sık görülen işitme kaybı sebebi gürültüdür. Genel olarak erişkin yaş grubunda, presbiakuziden sonra en sık görülen işitme kaybı sebebi gürültüdür (2). Aynı zamanda meslek hastalıkları arasında da en yaygın görülenlerden biridir (3). Maden, tekstil, ahşap, metal sektörlerinde çalışanlar, trafik polisi ve havaalanı çalışanları gürültüye bağlı işitme gelişmesi açısından yüksek risk grubundadırlar (3).

Gürültü Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünyanın karşı karşıya olduğu en büyük çevresel risk ve halk sorunu olarak kabul edilmektedir (4). Uluslararası standartlara göre, 100-10.000 Mhz ve 85 dB işitme sistemine zarar veren gürültü düzeyidir. Endüstriyel gürültü ise her koşulda gürültü olarak kabul edilir, kişilerin beğenilerine bakılmaksızın (3).

Yetişkin popülasyonda görülen işitme kaybının %16'sının iş yerlerinde maruz kalınan aşırı gürültüden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bu oran dünyanın farklı bölgelerinde %7 ile %21 arasında değişmektedir (48). Amerika Birleşik Devletlerinde 30 milyondan fazla işçi gürültüye maruz kalmaktadır. (49). Avrupa'da ise Avrupa İş Sağlığı ve Güvenliği Ajansı'nın verilerine göre işgücünün %25-33'ü çalışma sürelerinin dörtte birinde gürültüye maruz kalmaktadır (49). Dünyanın diğer bölgelerindeki veriler az olmakla birlikte, gürültü seviyelerinin tavsiye edilenin çok üzerinde olduğunu kanıtlayan çalışmalar vardır. Hızla artan sanayileşmeye karşın, koruma önlemlerinin aynı oranda artmaması gürültüye bağlı işitme kaybının artmasına sebep olmaktadır (50).

Spor etkinlikleri ve konserler gibi eğlence amaçlı bulunulan ortamlarda da yüksek ses seviyeleri ile karşılaşılır. Bu ortamlarda sık bulunan kişilerin %40'ında işitme kaybı gelişme riski vardır (4).

Kulaklıkta yüksek sesle müzik dinlemenin işitme kaybı riski oluşturma riski vardır. Kulaklıkla 15 dk 100 dB müzik dinlemek, sanayide çalışan bir işçinin 8 saatte 85 dB sese maruz kalmasıyla benzer düzeyde olumsuz bir etkiyi yaratır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre, 12-35 yaş arası kişilerin %50' sinden fazlasının, müzik dinledikleri ses seviyeleri, işitme kaybı oluşturacak kadar yüksek düzeydedir (4).

GBİK hem çevresel hem genetik faktörlerin rol oynadığı önlenabilir bir sağlık sorunudur. Gürültünün neden olduğu işitme kaybının; derecesi, etkilediği frekanslar, işitme kaybının geçici veya kalıcı olması; gürültünün şiddeti, süresi ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak değişir. Gürültüye bağlı işitme kaybını önlemenin en iyi yolu toplumsal ve bireysel önlemlerle gürültüden korunmaktır. Bireysel alınabilen birincil önlem kulaklık gibi koruyucu malzemelerin kullanımıdır. Kulaklığın çevresel farkındalığı azaltması, kişilerin düzenli kulaklık kullanımını engellemektedir (6). Mrena ve ark. yaptığı çalışmada koruyucu kulaklık kullanımının yoğun gürültüye maruz kalan askeri personelde faydalı olduğu ancak tam koruma sağlamadığı bildirilmiştir. Koruyucuların yetersiz kullanımının veya laboratuvar koşullarında üretilen koruyucuların sahada yetersiz kalması sebep olarak gösterilmiş (51).

Alınan önlemlere rağmen gürültüye karşı tam koruma sağlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle GBİK gelişimini önlemek veya oluşan işitme kaybını tedavi etmek için farmakolojik ajanların geliştirilmesi oldukça önemlidir (6). Gürültüye bağlı işitme kaybı

gelişmesini kolaylaştıran bireysel faktörler vardır. Demir ve A vitamini eksikliği, Rh pozitif kan grubu, diyabet, koroner arter hastalıkları, ototoksik ilaç kullanılması, sigara ve ileri yaş en sık karşılaştığımız kolaylaştırıcı faktörlerdir. İnsanların son yıllarda yaşam süresinin artması ve daha kaliteli bir yaşam beklentisi, toplumda işitme kayıplarının önlenmesini ve tedavisini gerektirmektedir (3).

Gürültüye bağlı işitme kaybında iç kulaktaki tüylü hücreler etkilenir ve sensörinöral işitme kaybı gelişir. Genellikle işitme kaybı bilateral görülür (52).

Gürültünün karakteristiğini frekans spektrumu ve ses seviyesinin zaman içindeki değişimi ( temporal özellikler ) belirler.

1. Frekans spektrumuna göre; geniş band gürültü ve dar band gürültü olarak isimlendirilir.

2. Temporal özelliklerine göre; sabit, dalgalı, aralıklı, darbeli (vurmalı) olarak isimlendirilir. Sabit şiddeti kendi içinde en fazla 5 db değişiklik gösteren sürekli tekrarlayan gürültüdür. Dalgalı şiddet seviyeleri arasında ani ve kademeli olarak 5 dB'den fazla fark olan, sürekli tekrarlayan gürültüdür. Aralıklı kesik kesik tekrarlayan gürültüdür. Sondaj makinalarının gürültüsü bu gruba girer. Darbeli aniden oluşani, kısa süreli, şok dalgası yaratan gürültüdür. Patlamalar örnek verilebilir (7).

Gürültünün işitme fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisi geçici ya da kalıcı olabilir. Gürültüye maruz kalmadan önce ve gürültü maruziyeti sonrası ölçülen işitme eşikleri arasındaki farka eşik değişikliği denir. Gürültüye maruz kalma sonrasında oluşan işitme kaybı iyileşerek eski haline geliyorsa buna gürültüye bağlı geçici eşik kayması denir. Gürültüye maruz kalma sonrasında oluşan işitme kaybında tam bir iyileşme olmaz veya kısmi bir iyileşme olursa, bu durumda görülen eşik değişikliğine de gürültüye bağlı kalıcı eşik değişikliği denir (7).

1. Geçici İşitme Eşiği Kayması (GEK, Temporary Threshold Shift, TTS): Gürültüye maruz kaldıktan sonra oluşan işitme kaybının, maruziyetin seviyesine ve süresine bağlı olarak, dakikalar, saatler ya da günler içinde iyileşmesidir. GEK 3-6 kHz arasındaki frekans bölgesini etkiler ve sensörinöraldır. En fazla etkilenen bölge 4000 Hz bölgesidir, çünkü bu bölge oval pencereden sonra birinci turdaki ilk 10 mm'lik uzaklıkta olup bazal membranın en çok titreşen bölgesidir. Bu durumun sebebi, bazal membranın fiziksel özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bazal membranın başlangıcındaki kısım daha dar ve daha serttir. Bu nedenle, yüksek frekanslı sesler bu bölgeyi daha fazla titreştirir ve bu durum 4000 Hz civarında daha belirgin hale gelir. Bu frekans aralığı, sesin en yoğun titreşim yarattığı bölgedir ve bu nedenle en fazla etkilenen bölge olarak tanımlanır (20).

Tek seferlik gürültü maruziyetlerinde, 50 dB'e kadar olan eşik kayıpları tamamen iyileşebilir, ancak bunun üzerindeki kayıpların kalıcı olma olasılığı oldukça yüksektir. Gürültüye bağlı işitme kaybının derecesi ve iyileşme süresi birkaç faktöre bağlıdır: Gürültünün türü (patlama veya kronik gürültü), gürültünün şiddeti ve süresi, frekans spektrumu ve sürekliliği. Bireysel faktörler arasında ise gürültü önleyici ekipman kullanımı, maruziyetler arasındaki dinlenme süresi, maruziyet öncesindeki işitme seviyesi, yaş, cinsiyet, diyabet, genetik yatkınlık, önceki gürültü maruziyeti, sigara kullanımı ve diyet özellikleri sayılabilir (53).

2. Kalıcı İşitme Eşiği Kayması (KEK, Permanent Threshold Shift, PTS), gürültüye maruz kalma sonucunda işitme eşiğinin tekrar gürültü öncesi ölçülen seviyeye yükselmemesi durumunda ortaya çıkar. KEK'in miktarı, gürültünün şiddeti, spektrumu ve süresi gibi faktörlerle birlikte etkilenir. Bu durum, işitme kaybının kalıcı hale gelmesine neden olabilir. (54, 55) yüksek şiddetteki gürültüye bir maruz kalma sonrası da görülebilir ancak nadirdir.

Yüksek şiddetteki gürültüye her gün maruz kalma sonrası daha belirgin etkiler oluşur (7)Deney hayvanı modellerinde sıklıkla kullanılan gürültüye maruz kalma protokolleri, genellikle akut eşik kaymalarının (GEK) tamamen düzelmediği ve kalıcı eşik kaymalarına neden olan bir bileşik eşik kayması (Compound Threshold Shift, CTS) oluşturur. Bu protokoller, deney hayvanlarının işitme eşiklerinde kalıcı hasarlar meydana getirebilir. (53)

3. Akustik travma (AT): Silah atışı gibi ani ve yüksek şiddetteki gürültüye maruz kalma sonucu oluşan gürültüye bağlı geçici veya kalıcı işitme kaybıdır. En çok korti organı olmak üzere kokleadaki tüm yapılar etkilenebilir. En hassa ve en çok zarra gören yapı korti organıdır. Mekanik travma GED ve KED yaratabilir (7).

GBİK altında yatan moleküler mekanizmalar arasında oksidatif stres, inflamasyon, glutamat eksitotoksitesi ve kalsiyum dengesizliği yer alır ve bunlar hücrelerde apoptotik mekanizmaları uyarak hücre ölümüne neden olur (8).

İç tüylü hücreler ve spiral ganglion nöronları arasındaki sinaptik aralıkta, işitsel sistemin temel eksitatuvar nörotransmitteri olan glutamat yer alır (9). Akustik travmada; iç tüylü hücrelerden spiral ganglion hücrelerini toksik düzeyde etkileyecek miktarda glutamat sinaptik aralığa salınır. Çalışmalar glutamatın sinaptik aralıkta aşırı birikiminin akut ve kronik hasara yol açtığını göstermiştir. Postsinaptik membrandaki glutamat reseptörü aktif olur ve afferent nöral liflere zarar verir (10). Sinaptik aralıkta artan glutamat miktarı postsinaptik membranda iyon kanallarını etkileyerek hücre içinde osmotik dengenin bozulmasına yol açar. Hücre içine giren sıvı miktarının artması ile nöronal hücrede dejenerasyon olur (56).

### **Gürültünün Koklea Üzerine Etkileri**

On yıl öncesine kadar GBİK'nın gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmalar; iç kulağa giden kan akımının azalması ve gürültüye bağlı mekanik etki ile iç kulaktaki yapıların hasarlanmasıydı. Son yıllarda gürültünün hücre içi moleküler düzeyde negatif etkisi ile hücre içi sinyal mekanizmalarının bozulduğu, tüylü hücrelerin, spiral ganglion nöronlarının ve sinapslarının bundan etkilendiği tespit edildi (56). Gürültüye bağlı hasar iki şekilde ortaya çıkar: Direkt mekanik stres ve sekonder metabolik bozukluklar (2).

**a) Mekanik stres:** Kokleada gürültüye maruz kalma sonucunda, stereosilyaların kırılması, yapışması veya tip linklerinin kopması gibi mekanik hasarlar meydana gelebilir (57). Ayrıca, stereosilyaların tektorial membrana temas ettiği noktalardan ayrılması, pillar hücrelerinin zarar görmesi ve 8. kafa çiftinin afferent liflerinin dendritik uçlarında şişme ve kopma görülebilir (58).

Gürültü nedeniyle aşırı glutamat salgılanması, postsinaptik bölgede glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına yol açar. Bu duruma eksitotoksisite denir ve postsinaptik hücre gövdelerinde ve dendritlerde şişme meydana gelir.

Yüksek şiddette sesler ayrıca stria vascularis'te şişme ve koklear kan akışında azalmaya neden olabilir (56, 58)

Gürültü, kokleadaki birçok hücreye zarar verebilir, ancak en belirgin hasar dış tüy hücrelerinde görülür. Kokleanın bazal bölgelerindeki dış tüy hücreleri önce zarar görür (57, 59).

Yoğun akustik uyarım, destek hücrelerini de etkileyebilir. Maruz kalınan uyarının fiziksel özelliklerine (şiddet, frekans, süre vb.) bağlı olarak, tüy hücrelerinde total hasardan, sadece stereosilyaların bükülmesi veya birleşmesi gibi daha hafif hasarlara kadar çeşitli zararlar meydana gelebilir.

Gürültüye bağlı olarak stereosilyalar arasındaki ince protein filamentlerinin kopması mekanotransdüksiyon kanallarının açılmasını bozabilir. Aktin filamentleri zarar görürse, stereosilyaların sertliği de bozulur. Gürültüye maruz kalma sona erdiğinde, aktin filamentleri yeniden oluşur ve stereosilyaların sertliği düzelir. Bu durumda iyileşmiş olan işitme kaybı geçici eşik kayması olarak adlandırılır. Aktin yapısı da bozulduysa bu süreç daha uzun olur. Ancak, stereosilyalardaki hasar belli bir noktadan sonra geri dönüşümsüz olabilir ve kalıcı işitme kaybı (KEK) ortaya çıkar. Kalıcı işitme kaybı (KEK), genel olarak hücre ölümü ve kalan hücrelerde kalıcı fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. KEK, genellikle tüy hücrelerinin ve/veya işitme siniri nöronlarının kaybı nedeniyle oluşur. Sensörinöral işitme kaybı ayrıca stria vascularis'teki intermediate hücrelerin ölümü sonucu ortaya çıkan

endolenfatik potansiyel ve iyon taşınmasındaki bozulmalarla da ilişkilidir. Bu durum, ikincil olarak tüy hücreleri ve işitme siniri kaybına neden olur (60).

Patlama tarzındaki gürültü, Corti organının baziller membrandan ayrılmasına, Pillar ve Hensen hücrelerinin zarar görmesine ve destek hücreleri arasındaki bağlantıların kopmasına yol açabilir. Bu tür travmatik etkiler, iç kulakta ciddi hasarlara neden olarak işitme kaybına katkıda bulunabilir (58).

**b) Sekonder metabolik bozukluklar:** GBİK'ın Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı'nın (GBİK) ikinci ana mekanizması, metabolik hasar olup oksidatif stres, eksitotoksisite, azalmış kan akımı ve iyon dengesinde bozulma ile gerçekleşir. Gürültü maruziyeti koklear kan akışını azaltır, kokleada mitokondriyal aktiviteyi ve serbest oksijen radikal oluşumunu (ROS) artırır (58). Süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil reaktif oksijen türleri olup, nitrik oksit ve nitrojen dioksit reaktif nitrojen türleridir (70). Artan serbest radikaller proteinler, hücre yüzey reseptörleri ve membran lipidleri gibi çok sayıda bileşenle reaksiyona girerek hasara neden olur ve hücre içi süreçleri olumsuz etkiler (61). Proinflamatuvar mediatörleri artırır, apoptozu tetikleyen hücre içi mekanizmaları uyarır. Bu durum da koklear hasara yol açar. Normal şartlarda serbest oksijen radikallerinin mitokondriden stoplazmaya çıkışı sınırlıdır. Mitokondriyal membran bütünlüğünün bozulması serbest oksijen radikallerinin stoplazmaya salınmasına yol açar. Kalsiyum bu süreci düzenlemede önemli rol oynar. Gürültü sonrası kokleada, iyon kanalları aracılığıyla, hücre dışından hücre içine giren kalsiyum miktarı artar. Artan kalsiyum miktarı hem serbest oksijen radikallerinin salınmasını artırarak, hem de bundan bağımsız olarak hücre içi apoptotik yolları uyarır (61). Oksidatif stres, GBİK'te merkezi bir rol oynar. ROS ve RNS, hücre metabolizmasının bir ürünü olup, gürültüye maruz kalma sonrası hücre ölümüne ve işitme kaybına neden olabilir. ROS, mitokondri, sitokrom p450, mikrozomlar, nitrik oksit sentezi ve diğer inflamatuvar süreçler aracılığıyla üretilir. Bazı endojen savunma sistemleri ROS'u detoksifiye eder. Serbest radikallerin aşırı üretimi, membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücre proteinlerinin denatürasyonu, DNA hasarı ve hücre ölümüne yol açar. Mitokondride üretilen oksijen miktarı artar. Bunun sonucunda da süperoksit ve ROS artar (62). Gürültüye maruz kalma aynı zamanda interlökin 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin üretimini artırır. Nükleer faktör kappa B (NF-KB) sinyalleme kaskadının aktivasyonu proinflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin üretilmesine neden olur. (63, 64)

### **Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Tedavisi**

Gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmalarında otoprotektif ajan olarak; glutamat antagonistleri, kinazlar, kaspaz inhibitörleri gibi nöromodülatörler; glukokortikoidler, sitokinler gibi anti inflamatuvar ajanlar; koenzim q, e vitamini gibi antioksidanlar; sinir büyüme faktörü (NGF) ve nörotrofin 3 (NT-3) gibi nörotrofik faktörler, kokleadaki kan akışını arttıran vazodilatatörler kullanılmıştır (65, 66).

Günümüzde GBİK tedavisinde;

- a) Antioksidanlar Nöromodülatörler: Glutamat antagonistleri kinunerat, karoverin, MK-801, memantin; Kaspaz inhibitörleri; gama sekretaz enzim inhibitörleri; kalpain inhibitörleri; MAPK-JNK sinyal yolunun blokörleri, ACTH analogu Antiinflamatuvarlar (Kortikosteroidler)
- b) Anti inflamatuvar ajanlar: glukokortikoidler; sitokinler TNF- $\alpha$  inhibisyonu (etanersept), Prostoglandin E reseptör agonisti
- c) Anti inflamatuvar ajanlar: glukokortikoidler; sitokinler TNF- $\alpha$  inhibisyonu (etanersept), Prostoglandin E reseptör agonisti
- d) Büyüme faktörleridir (66).

### **KORTİKOSTEROİDLER**

Kortikosteroidler adrenal bezden (böbreküstü bezi) Kortikosteroidler böbrek üstü bezinin adrenal korteksinden salgılanan steroid hormonlarıdır.

Mineralokortikoid olan aldosteron, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> taşınmasında rol oynayarak vücutta iyon homeostazında kritik öneme sahiptir. İç kulakta bulunan mineralokortikodi reseptör afinitesi glukokortikoid reseptörlerinden daha yüksektir (67).

Hipotalamik-hipofiz adrenal eksen (HPA), strese verilen yanıtlara aracılık eden nöroendokrin sistemdir.

Doku hasarı, kanama, şiddetli enfeksiyon, büyük cerrahi girişimler, hipoglisemi, soğuk, ağrı, ateş gibi stres sinyallerinin etkisiyle hipotalamusun paraventriküler çekirdeği, kortikotropin salgılayan hormon (CRH) üretimini tetikler. CRH etkisiyle ön hipofiz bezinden adrenokortikotropin hormonunun (ACTH) salınımı artar. ACTH salınması da adrenal bezlerden glukokortikoidlerin sentezini ve salgılanmasını aktive eder.

Kandaki glukokortikoid seviyesi türe ve günlük aktiviteye bağlı olarak değişir. İnsanlarda primer glukokortikoid kortizol iken kemirgenlerde kortikosterondur. İnsanlarda glukokortikoid konsantrasyonu günün ilk yarısında en yüksek seviyede iken, kemirgenlerde gece en yüksek seviyeye ulaşır (67).

Glukokortikoidlerin güçlü anti-inflamatuar, immünsüpresif etkileri sayesinde otoimmün ve inflammatuar kökenli hastalıkların tedavisinde kullanımı vardır. ACTH melanokortin reseptör 2 (MCR2) aracılığı ile adrenal korteksi uyarır. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve dehidroepiandrosteron (DHEA) salgılanmasını sağlar.

Adrenal korteks dıştan içe doğru, zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona retikularis olmak üzere 3 bölgeye ayrılır. Bu bölgeler histolojik ve işlevsel olarak farklı olup, farklı steroid ürünleri oluşturur.

Zona glomerulosadan mineralokortikoid olan aldosteron salgılanır. Zona fasciculatadan glukokortikoid olan kortizol salgılanır. Zona retikularisten dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfatlı türevi DHEAS salgılanır.

Kortikosteroidler, karbohidrat, protein ve lipit metabolizma değişikliklerini düzenler. Sıvı ve elektrolit dengesinin sürdürülmesi sağlar. Kalp damar sistemi, bağışıklık sistemi, böbrek, iskelet kası, endokrin sistem ve sinir sisteminin normal işlevlerini sürdürmesinde etkilidir. Stres uyarısı oluşturan tehlikeli durumlarda organizmanın homeostazisi sağlamasına yardımcı olur. Kortikosteroidler, Na<sup>+</sup> tutulmasındaki göreceli etki güçlerine, karbohidrat metabolizmasına etkilerine ve anti-inflamatuar etkilerine göre mineralokortikoidler ve glukokortikoidler olarak adlandırılır (68)

Glukokortikoidlerin anti-inflamatuar etkileri, inflammatuar sitokinlerin üretimini ve salınımını inhibe etmeleri, inflammatuar hücrelerin göçünü engellemeleri ve inflamasyonla ilişkili enzimlerin aktivitesini azaltmalarıyla gerçekleşir (69).

Hedef dokuda özgül reseptör proteinlerine bağlanarak kortikosteroide yanıt verir genlerin ifade edilmesini (ekspresyonunu) düzenler, böylece çeşitli hedef dokular tarafından sentezlenen proteinlerin düzeylerini ve dizilimini değiştirirler (68).

Glukokortikoid Reseptörleri (GR'ler): Kortikosteroid reseptörleri, transkripsiyon faktörleri nükleer reseptör ailesinin üyeleridir. Diğer proteinlerle birleşik halde sitoplazmada bulunur. Steroid bağlanması ile reseptör aktifleşir ve çekirdeğe taşınır. Glukokortikoid yanıt elemanları (GRE'ler) olarak adlandırılan özgül DNA dizileri ile etkileşime girerek glukokortikoidlerle indüklenen gen transkripsiyonuna özgüllük sağlar. Bu genler, GR-GRE etkileşimi ile aktive veya inhibe olabilir. GR'ye bağlı transkripsiyonel inhibisyonunun HPA ekseninin negatif geri-besleme ile düzenlenmesine katkısı vardır. Siklooksijenaz-2 (COX-2), indüklenebilir NO sentaz (NOS2) ve inflammatuar sitokin genlerinin düzenlenmesinde glukokortikoidlerin etkisi vardır. GR ve diğer transkripsiyon faktörleri (örn., NF-kB ve AP-1) arasındaki protein-protein etkileşimleri ile bazı sitokinleri, kollajenazı kodlayan genlerin ekspresyonunu azaltıcı etkileri vardır (68).

Bu mekanizmalar ile glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar ve immünoşüpresif etkileri ortaya çıkar. Kortikosteroidler karaciğeri, amino asit ve gliserolden glukoz oluşturmaları ve glukozu karaciğer glikojeni olarak depolaması için uyarır, periferde glukoz kullanımını azaltır, glukoneoneogenezi uyararak karbonhidrat metabolizmasına etki eder. Net etki kan glukoz düzeylerinde artıştır. Glukokortikoidler bu etkileri ile glisemik kontrolü kötüleştirebilir ve duyarlı hastalarda hipergliseminin başlamasını kolaylaştırabilir (68)

Kortikosteroidlerin büyüme hormonu ve beta adrenerjik agonistler gibi ajanların lipolitik etkilerinin kolaylaştırarak serbest yağ asitlerinde artışa neden olur. Kortikosteroidler lenfositlerin immün yanıt üzerindeki işlevini inhibe ederek istenmeyen immün reaksiyonlardan kaynaklanan hastalıkların tedavisinde etkili rol oynar. Humoral immünite ile ilgili ürtiker gibi durumlar ve hücrel immünite ile ilgili organ reddi gibi durumların tedavisinde kullanımı mümkündür. İnflamasyon baskılayıcı etkileri vardır. Vazoaktif ve kemoatraktif faktörlerin salınmasını azaltarak, lipolitik ve proteolitik enzimlerin salgılanmasını, hasarlı bölgelere lökositlerin ekstrasvazasyonunu azaltarak fibrozisi azaltır.

Aynı zamanda COX-2 ve NOS2 ile birlikte pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır. Hidrokortizon ve sentetik analogları oral olarak etkindir. Suda çözünen hidrokortizon esterlerini ve sentetik türevlerini intravenöz yoldan uygulayarak, vücut sıvılarında hızlı bir şekilde yüksek ilaç derişimi elde edilebilir. Hidrokortizon, esterleri veya türevlerinin süspanسیون formlarının intramusküler uygulanması ile daha uzun süreli etkiler elde edilir. Kimyasal yapıda küçük değışiklikler etki başlama zamanını, etki süresini, emilim hızının değışmesine neden olur. Glukokortikoidler, sinoviyal aralıklar, konjunktiva kesesi, deri ve solunum yolları gibi lokal uygulama yerlerinden sistemik olarak da emilir. Emilimden sonra, plazmadaki kortizolün  $>90\%$ 'ı, geridönüşlü olarak kortikosteroid-bağlayıcı globalin (CBG; transkorti) ve albümin gibi proteinlere bağlanır. Albümin bağlama kapasitesi yüksek, afinitesi düşüktür karaciğer tarafından üretilen bir proteindir. CBG; karaciğer tarafından sentezlenen, steroidlere afinitesi yüksek, toplam bağlama kapasitesi düşük olan bir a-globülinidir. Kortikosteroidlerin serbest olan formu aktif olup, hücrelere girebilir. Yüksek steroid derişimlerinde protein bağlama kapasitesi aşılr ve steroidlerin daha büyük bir kısmı serbest halde bulunur (68).

Kolesterol steroid hormonlarının hepsinin öncüsüdür. Glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidler zayıf olarak da olsa birbirlerinin aktivitesini gösterirler (70).

### **İç Kulaktaki Steroid Reseptörleri**

Hem glukokortikoid reseptörleri hem de mineralokortikoid reseptörleri iç kulakta bulunan, protein yapıda intrastoplazmik bileşiklerdir (67, 71). Steroid reseptörleri N terminal bölgesi, DNA binding bölgesi, C terminal bölgesi olarak 3 kısımdan oluşur: N terminal bölgesi; DNA'da transkripsiyon oluşmasını sağlayan ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşimde olan bölgedir. DNA binding bölgesi, hormon reseptör kompleksinin DNA'da ilgili bölgeye bağlanmasını sağlar. C terminal bölgesi ise hormonun reseptöre bağlandığı bölgedir. Hormon reseptör kompleksinin bağlandığı DNA bölgesine ise hormon cevap bölgesi (hormone response element) denir (67, 71, 72).

Corti organının tüm yapılarında yoğun şekilde steroid reseptörü bulunur. Özellikle tüylü hücreler, destek hücreleri, spiral limbus, tektoriyal membran, baziler membran, iç ve dış sulkus hücreleri, Reissner membranı ve spiral gangliyon nöronları yoğun bir şekilde steroid reseptörü içermektedir (73).

### **Glukokortikoid İlaç Türleri**

Hem Glukokortikoid ilaç türleri arasında kortizon, hidrokortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, deksametazon ve betametazon gibi çeşitli ajanlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar, farklı hastalıkların tedavisinde ve çeşitli klinik durumlarda kullanılmaktadır. Örneğin, prednizon ve metilprednizolon, romatoid artrit ve astım gibi kronik inflamatuvar hastalıkların yönetiminde yaygın olarak kullanılırken, deksametazon ve betametazon, şiddetli alerjik reaksiyonlar ve beyin ödemi gibi akut durumlarda tercih edilir (74).

Deksametazon uzun etkili bir glukokortikoidtir. Dokuda biyolojik ortalama ömrü 36-54 saattir. Kortizolün glukokortikoid aktivitesi 1 olarak kabul edilir ve kortizol glukortikoid aktivite için referans olarak kullanılır. Dekzametazon ise en güçlü glukokortikoid aktiviteye (kortizoldan 40 kat daha fazla) sahiptir ve adrenal supresyona en fazla yol açması beklenen kortikosteroiddir (75).

Otolojik çalışmalar için uygulama yolları arasında sistemik intravenöz veya oral yol ve intratimpanik enjeksiyonla yuvarlak pencere yoluyla topikal yol yer alır. Her ikisi de iç kulaktaki kortikosteroid konsantrasyonunu artırmak için kullanılır.

Sistemik kortikosteroid tedavisinin bilinen yan etkileri; hastalar uykusuzluk, baş dönmesi, kilo alımı, artan terleme, gastrit, ruh hali değişiklikleri, fotosensitivite, hiperglisemi, pankreatit, kanama, hipertansiyon, katarakt, miyopati, fırsatçı enfeksiyonlar, osteoporoz, kırıklarla kendini gösteren osteonekroz ve femoral ve humerus başlarının aseptik nekrozu gibi

sorunlardır. Sistemik kortikosteroidler hiperglisemiye neden olan glikoz kullanımını azaltır. Diabetes mellituslu hastalarda kısa süreli sistemik kortikosteroid uygulaması kırık, venöz tromboembolizm ve sepsise yol açabilir.

İntratimpanik kortikosteroid tedavisi alternatif tedavi seçeneğidir. Bu yöntem, kortikosteroidlerin yuvarlak pencere membranı yoluyla doğrudan iç kulağa ulaşmasını sağlar. Sistemik kortikosteroidlerin ise kan beyin bariyeri nedeniyle iç kulağa ulaşma yeteneği sınırlıdır. İntratimpanik kortikosteroid uygulamasının, sistemik uygulamaya kıyasla iç kulakta daha yüksek konsantrasyon seviyelerine ulaştığı hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir (76).

## **MEMANTİN**

Memantin, moleküler formül:  $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$  olup, kimyasal adı 1-amino-3,5-dimethyladamantane'dir. Molekül ağırlığı: 215,76 gr' dır. Glutamat reseptörü olan NMDA antagonistidir. (12).

Glutamat beyinde en fazla bulunan eksitatör nörotransmitter. Etkisini iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini uyararak gösterir. İyonotropik; iyon kanalı ile eşleşmeli glutamat reseptörleri 3 alt birime ayrılır, NMDA, AMPA, Kainat (77).

NMDA reseptör antagonistlerini, kompetitif reseptör antagonistleri, nonkompetitif iyon kanal blokerleri, glisin-B bağlanma bölgesi antagonistleri, NR2B-Selektif nonkompetitif reseptör antagonistleri olarak 4 grupta incelemek mümkündür (78).

NMDA öğrenme ve hafıza gibi süreçlerde önemli rol oynayan ve glutamat tarafından aktive edilen bir reseptördür. Glutamat beyinde uyarıcı görevi olan bir nörotransmitterdir. NMDA'nın aşırı aktivasyonu nöron kaybına veya hasarına neden olur, bu da nörolojik bozukluklarla ilişkilidir. NMDA aktivitesinin tamamen bloke edilmesinin klinik olarak olumsuz sonuçları vardır, normal nöronal aktivite için fizyolojik düzeyde bir NMDA reseptör aktivitesi gerekmektedir (79).

Memantin NMDA reseptörlerinin non-kompetitif, düşük afiniteli, açık kanal blokeridir. FDA onaylı endikasyonu, orta ve şiddetli Alzheimer demansının tedavisidir. Hafif dereceli Alzheimer demansı, kronik ağrı, psikiyatrik bozukluklarda ve beyin metastazı olan ve beyine radyoterapi alan vakalarda da endikasyon dışı kullanımları mevcuttur (12).

Memantin nörodejeneratif hastalıklarda nörotoksisiteyi azaltmak için kullanılır. Alzheimer hastalığında merkezi sinir sisteminde glutaminerjik sistemin aşırı aktivasyonu söz konusudur, memantin NMDA reseptörleri üzerindeki antagonist etkisi ile nörotoksisite

önlenmiş olur (79). Memantinin ağrı kontrolünde etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (80). Memantinin yaklaşık %48 i hiçbir değişikliğe uğramadan idrarla atılır. Karaciğerde kısmen metabolize olur ve N -glukuronid konjugatı, 6-hidroksi-memantin ve 1-nitrozo-deamine memantin olmak üzere 3 metabolite dönüştürülür. Yarı ömrü 60-80 saat arasındadır (12).

Gebelik kategorisi B'dir. Pediatrik popülasyonda etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir. Yetişkin ile arasında farmokokinetik olarak farklılık bulunmadığından, yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Memantin sık görülen yan etkileri klinik çalışmalarda; baş ağrısı, kabızlık, ishal, konfüzyon ve baş dönmesi olarak belirtilmiştir. Memantin karbonik anhidraz inhibitörleri ve sodyum bikarbonatla kullanımı, klirensini yaklaşık %80 oranında azaltıp, ilacın birikmesine ve yan etki riskinin artmasına neden olabilir. Diğer NMDA antagonistleri olan Amantadin, ketamin ve deksrometorfan gibi birlikte kullanımı nöropsikiyatrik yan etkileri artırabilir (12).

Glutamat eksitoksisitesinde nöronal ölüm çoğunlukla NMDA reseptör aracılığıdır (81). . Glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması nöronlarda 2 yolla hücre ölümüne sebep

$\text{Na}^+$  akışı sonrası nöronlarda depolarizasyon olur ve hücre içi  $\text{Ca}^{2+}$  miktarı artar. AMPA reseptörlerinin ve voltaja bağlı  $\text{Na}^+$  kanallarının aktivasyonu ile depolarizasyon başlar.  $\text{Na}^+$  girişinin ardından,  $\text{Cl}^-$  ve su pasif olarak hücre içine girer. Hücrenin hacmi artar ve akut nöronal şişme gelişir. Uyarı ortadan kalktığında bu durum tersine dönebilir.

Uyarı devam ettiğinde sürekli depolarizasyon olur, NMDA reseptörünün magnezyum blokajını kalkar NMDA reseptörünü açılır. NMDA reseptörleri yoluyla nöronal hücre içine  $\text{Ca}^{2+}$  girişi olur. Artan hücre içi serbest  $\text{Ca}^{2+}$ , çok sayıda enzimin aktivitesini fazla uyarıp, hücre içi homeostazisi bozarak nöronal hücrenin ölümüne yol açacaktır.

Akustik travmanın etkisi ile iç tüylü hücrelerden aşırı miktarda salınan glutamat post-sinaptik reseptörlere bağlanır, nöronal dejenerasyona ve apoptoza çok açar. Bu da gürültüye bağlı işitme kaybına neden olur (11).

## **İÇ KULAK PROTEİNLERİ**

Biyobelirteçler vücut sıvılarında kolaylıkla ölçülerek, hastalık durumlarında tedavi ve takipte kullanılabilir. Kullanılabilir olması için bu moleküllerin bir organa veya hastalığa spesifik olmaları gerekir. İç kulağa özgü proteinler otolojik hastalık süreçlerinde biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline sahiptir (82).

## **Prestin**

Kokleada sesin iletimi ve işlenmesinden tüylü hücreler sorumludur. Dış tüylü hücreler membran potansiyelindeki değişikliklere yanıt olarak uzunluklarını değiştirir, bu değişiklik motor proteinler tarafından sağlanır. DTH'lerin bu mekanizmadan lateral membranında bulunan 80 kDa'lık bir motor proteini olan prestindir sorumludur (83). Prestin, SLC26A protein ailesinin genel yapısal özelliklerini paylaşan bir proteindir. Plazma membranının sitoplazmik tarafında bulunan N-terminal (100 amino asit) ve C-terminal (240 amino asit) bölgeleri ile hidrofobik amino asitlerden oluşan (400 amino asit) merkezi bir çekirdek yapıdan oluşur (84). Prestinin işlevi için hücre içi klor iyonları gereklidir. Prestin proteini klor ile bağlandığında voltaj değişikliğine duyarlı hale gelir bu da dış tüylü hücrelerin mekanik hareketini sağlar. Salisilat prestinin klor bağlanma bölgesine rekabetçi bir antagonist olarak bağlanır bu durumda prestinin elektromotilite fonksiyonu inhibe olur (85). Prestinin geninin silinmesinin, dış tüylü hücre motilitesinin azalmasına ve koklear duyarlılığın kaybına yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (84). Gürültüye maruz kalma ve aminoglikozit ototoksitesinde oluşan koklear hasar ile prestin ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Prestinin dış tüylü hücrelere özgü olması otojenik bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Gürültü travması sonrası, serum prestin düzeylerindeki değişimin yaralanmanın şiddetiyle bağlantısı olup, erken dönemde serum prestin seviyelerindeki artışın kalıcı işitme kaybını ön görmek için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (86). Bunun yanında, gürültü travması sonrası daha geç dönemde serum prestin seviyesinin bazal seviyenin altına düştüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu apoptoz mekanizmaları durduktan sonra, serum prestin düzeyinin geride kalan dış tüylü hücre sayısını yansıtacak şekilde azaldığı şeklinde yorumlanabilir (87).

## **Ribeye**

Ribbon sinapslar işitsel sistemde özellikle iç tüylü hücrelerde bulunan özel bir sinaps türüdür. Ribeye proteini, bu sinapsların ana bileşenlerinden biridir, yapısal bütünlüğü ve işlevselliği sağlar. Bu sinapsların sayısında veya fonksiyonundaki azalma işitme kaybı ve tinnitusla ilişkilendirilebilir. Salisilat kaynaklı tinnitus çalışmalarında, ribeye proteini ve ribbon sinapslardaki değişikliklerin tinnitusa katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. İç tüylü hücre sayısı azalmadan ribbon sinaps sayısının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum ribbon sinapslara özgü bir protein olan ribeyenin otolojide biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (88).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (Ek-1) alındıktan sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP)'ne sunulmuş ve TÜBAP- 2023/62 no'lu proje ile gerekli kimyasal ve sarf malzemelerin alımı sağlanmıştır (Ek-2). Bu çalışma için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde üretilen, 4-10 aylık ve ağırlıkları 500-900 g arasında değişen 30 adet auropalpebral refleksli, pigmente hartley suşu erişkin kobay (Guinea Pig) kullanılmıştır. Kobaylar %50 nem, 16-21 °C ısı koşullarında pellet yem, mevsimsel taze sebze ve meyve ile beslenerek barındırılmıştır. Çalışmamızda Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair 13.12.2011 tarih ve 28141 sayılı yönetmeliğine ve uluslararası Helsinki deklarasyonunda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyulmuştur.

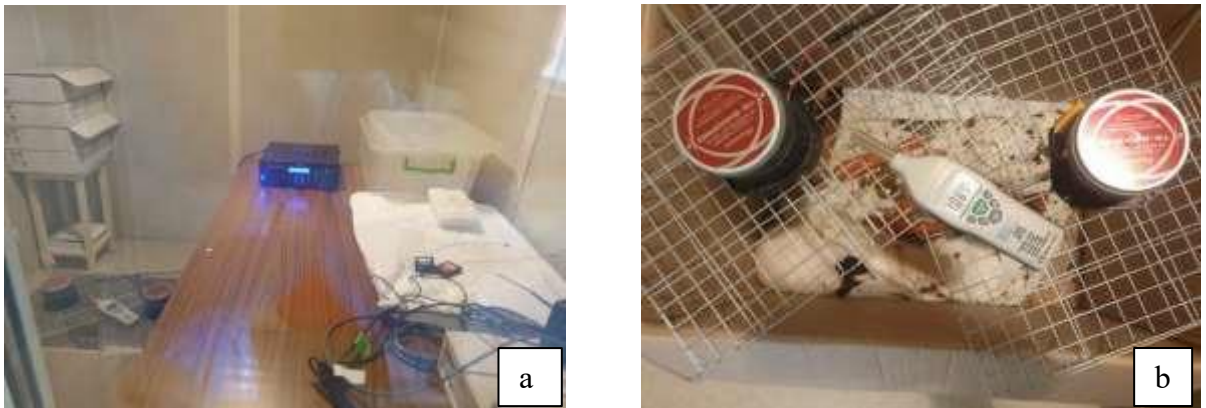
Elektrofizyolojik ölçümler, Trakya Üniversitesi Uluslararası İşitme Çalışmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Elektrofizyolojik ölçümler genel anestezi altında yapıldı. Genel anestezi, ketamin hidroklorür (Ketalar ampul, Pfizer, İstanbul) 40 mg/kg + xylazine hidroklorür (Rhompun flakon, Bayer, İstanbul) 10 mg/kg intramüsküler (i.m) ile sağlandı. Tekrarlayan anestezi dozu gerektiğinde, ilk dozun 1/3'ü kadar ketamin hidroklorür i.m olarak uygulandı.

Genel anestezi altında toplam 30 kobayın 60 kulağının otomikroskopik bakısı yapıldı, dış kulak yolundaki debris veya buşonlar temizlendi. Bütün kobaylarda normal timpanik membran görüntüsü saptandı. Gürültü uygulaması öncesinde, tüm kobay kulaklarında DPOAE ölçümleri ile normal dış tüylü hücre fonksiyonu ve tone burst ve klik ABR ölçümü

ile normal işitmenin varlığı araştırıldı. DPOAE ve ABR testleri sonucunda, emisyon varlığı ve işitmesi normal saptanan toplam 30 kobayın 60 kulağı çalışma kapsamına alındı ve randomize olarak 6 gruba ayrıldı. Çalışma gruplarındaki toplam 25 kobaya ses yalıtımlı kabinde, Pyle PDA6BU model 2 kanal, 200 watt kablosuz bluetooth amplifikatör sistem ve buna bağlı 2 adet Pioneer marka TS-B400PRO 500 watt model hoparlör aracılığı ile ses yalıtımlı kabinde ortam gürültü düzeyi ortalama 115-120 dB olacak şekilde standardize edilerek 1,5-2 saat süreyle 6-10 kHz frekansta gürültü uygulaması yapılarak akustik travma modeli oluşturuldu. (Şekil 1). Uygulama süresince ortam gürültü düzeyi CEM marka Dt 805L model SLM (Sound Level Meter) cihazı ile ölçülerek uygulanan gürültünün kalibrasyonu sağlandı (Şekil 2). Gürültü uygulama süresince kobayların uygun ısı, nem ve ad libitum beslenme koşullarının devamı sağlandı.



**Şekil 1. Gürültü modellemesi oluşturmak için kullanılan amplifikatör sistem (a) ve gürültü uygulaması sırasında alınan bir kayıt görüntü(b)**



**Şekil 2 . Gürültü uygulaması sırasında(a), SLM cihazı ile yapılan ölçümlemeye ait örnek (b)**

### **Kontrol ve Çalışma Grupları**

Grup 1 (5 kobay=10 kulak): Kontrol grubu. Bu gruptaki kobaylara herhangi bir etken madde verilmeyip 1, 7, 14, 21. Gün elektrofizyolojik ölçümleri alındı

Grup 2 (5 kobay=10 kulak): Akut akustik travma grubu. Yukarıda tariflendiği şekilde sadece akustik travma modeli oluşturuldu. Akustik travma uygulanan gün, travmadan sonraki 2 saat içinde elektrofizyolojik ölçümleri alındı.

Grup 3 (4 kobay=8 kulak): Kronik akustik travma grubu. Yukarıda tariflendiği şekilde sadece akustik travma modeli oluşturulacaktır. 1, 7, 14, 21. Gün elektrofizyolojik ölçümleri alındı.

Grup 4 (5 kobay=10 kulak): Steroid + akustik travma grubu. İntraperitoneal olarak 1 mg/kg'lık bir dozda deksametazon uygulamasından 1.5 saat sonra akustik travma modeli oluşturulacaktır. 1, 7, 14, 21. Gün elektrofizyolojik ölçümleri alındı.

Grup 5 (5 kobay=10 kulak): Serum fizyolojik (SF) + akustik travma grubu. İntraperitoneal 20 mg/kg serum fizyolojik uygulamasından 1.5 saat sonra akustik travma modeli oluşturulacaktır. 1, 7, 14, 21. Gün elektrofizyolojik ölçümleri alındı.

Grup 6 (4 kobay=8 kulak): Memantin + akustik travma grubu. İntraperitoneal 20 mg/kg olarak Memantine (Sigma, St Louis, Missouri) uygulamasından 1.5 saat sonra akustik travma modeli oluşturuldu. 1. gün, 7, 14, 21. Gün elektrofizyolojik ölçümleri alındı.

Elektrofizyolojik ölçümlerin tamamlanması sonrası her gruptaki guinea pigler yüksek doz ketamine + xylazine anestezisi uygulandı. İlk olarak intrakardiyak ponksiyon yapılarak kan alındı. Alınan kan örneklerinde serum protein prestin ve ribeye kapasiteleri ölçüldü. Tüm kobaylara; kokleaların taramalı elektron mikroskopisinde incelenmesi amacıyla dekapitasyon yapıldı. Çalışma, kontrol gruplarındaki tüm kobayların temporal kemikleri ultrastrüktürel incelemeler için diseke edildi. Tüm gruplarda kobayların sağ kulakları tarama elektron mikroskopisi (SEM), sol kulakları da ışık mikroskopisi ile incelendi.

Grup 4 ve Grup 6'daki birer kobay akustik travma sonrası yapılan 7. Gün ölçümlerinden sonra kaybedildi. 14 ve 21. Gün ölçümleri alınamadı bu sebeple çalışmadan çıkarılmak durumunda kalındı.

### **ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER**

#### **Timpanometrik İnceleme**

Timpanometrik inceleme Capella-MADSEN (GN Otometrics A/S Taastrup, Denmark) Otoakustik emisyon cihazında Tympanometry modunda yapılacaktır. Kobayın dış kulak

kanallarına uygun 1 cm lik plastik t p adaptörlerinin ucuna timpanometri plastik prob uçlarından yenidoğan için kullanılan küçük boy bir u  (no:1-2) takıldıktan sonra, bunun kalın kısmına da erişkin OAE probu (Capella-Madsen) yerleştirildi. Prob tonu 75 dB SPL de 1000Hz e ayarlanarak, Pompa hızı 100 daPa/sn oldu.  l  m basınç aralığı ise pompa yönü pozitif- negatif olmak üzere +200 ve -200 daPa arasına ayarlandı. Prob uygun pozisyonda iken ölçümlere ba lanarak, incelemede kompliance zirve eğrisi +100 ve -100 daPa arasında olanlar A tip (Normal tip) timpanogram olarak değerlendirildi.

### **  itsel Beyin Sapı Yanıtlarının Analizi (ABR)**

  itsel beyin sapı cevaplarının ölçümleri sırasında, IHS yüksek frekans yazılımı (v. 2.33) ve IHS yüksek frekans trans  erler (HFT9911-20-0035) ile  alı an IHS SmartEP System (Intelligent Hearing Systems, Miami, FL) kullanıldı. Kobayın dış kulak kanallarına uygun prob, E-A-R Tone 3A ile alçak frekans ölçümü için ve yüksek frekans trans  erler ile de yüksek frekans ABR  l  mleri için insert kulaklık tüplerine ba lanacak ve negatif i ne elektrotlar test edilen kula ın mastoidine, pozitif elektrot alına, toprak elektrot ise kontralateral ayak tarafına yerleştirildi. Elektrotların impedansları kontrol edilerek, elektrot impedansları 3 kOhm un altında olmasına dikkat edilerek, Uyarılar Tone Burst (8 kHz, 16 kHz, 24 kHz ve 32 kHz) ve klik uyarı şeklinde, saniyede 11 tone burst ve klik uyarı verilerek, 300 cevabın ortalama yapıdı. 80 dB SPL'den ba lanıp descending-ascending metodu ile işitme e i i belirlenerek, 30 dB SPL normal işitme için sınır kabul edildi.

### **Distorsiyon  r n  Otoakustik Emisyon  l  m  (DPOAE)**

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) IHS SmartDPOAE (Miami, FL) cihazı ve IHS-3738 yüksek frekans trans  erler kullanıldı. F2 frekans 4 kHz ile 32 kHz arasında değişmektedir. Kobayların dış kulak yoluna ER10B+ prob mikrofona ve ucunda uygun prob ucu takılarak ilk olarak alçak frekans DPOAE cevapları elde edildi ve daha sonra yüksek frekans trans  erlere prob mikrofona takılarak yüksek frekans DPOAE emisyon cevapları elde edildi. Ses basınç seviyesi (SPL); ER10B+ probe mikrofona (Etymotic Research, Inc., Elk Grove Village, IL) ve yazılım-donanım Smart DPOAE System version 4.53 (IHS) ile ölçüldü. F2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1,22 olacak şekilde, uyarı şiddeti f1 frekansı için L1 ve f2 frekansı için L2 olarak belirlenip L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1=65dB SPL, L2=55dB SPL) olarak ayarlandı. Dış kulak kanalına verilen iki adet uyarı (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarılarak ve test süresi ortalama yaklaşık 60 sn oldu. DPOAE testinde sinyal gürültü oranı

(S/N-R) 6 dB SPL ve üstündeki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Testler ortam gürültüsünün 50 dBA'yi geçmediği bir ortamda gerçekleştirildi. DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; elde edilen 2f1-f2 kübik distorsiyon ürünleri f1 ve f2'nin geometrik ortalamasında (1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000,14000, 16000, 24000, 32000 Hz frekanslarında) S/N-R oranı dikkate alındı.

## **TEMPORAL KEMİK DİSEKSİYONU VE ULTRASTRÜKTÜREL İNCELEME**

Temporal kemik diseksiyonlarında koklear yapılara ulaşmak için, oksipital bölgeden horizontal insizyon yapılarak temporal skuamöz parçasının üzerinden eleve edilecek ve dış kulak yolu, diseksiyon ile timpanik halkadan ayrıldı. Subperiosteal planda, temporal kemiğin mastoid ve bullası ortaya konularak, Mastoid kısım oksipital kemikten; skuamöz kısım parietal, frontal, palatin ve etmoid kemiklerden; bulla kısmı ise oksipital ve sfenoid kemiklerden; petröz kısmı sfenoid kemikten disseke edildi. Ortaya konan VII. ve VIII. kranial sinirlerin ekstratemporal kısımları çıkarıldıktan sonra temporal kemik, kas dokularından da disseke edilerek kranyum kemiklerinden ayrıldı.

Tüm deneklerde sakrifikasyon sonrası elde edilen koklear dokularda iç ve dış tüylü hücre stereosilia morfolojisi, normal hücre görünümü, spiral ganglionlar ve stria vaskularis Işık ve Tarama Elektron Mikroskopisi (SEM) incelemeleri için rutin işlemlere tabi tutuldu.

### **Işık Mikroskopisi**

Distorsiyon Temporal kemik ile birlikte çıkarılan koklea örnekleri, %10'luk formaldehit çözeltisinde 24 saat fikse edildi. Fosfat tamponu (PBS) içerisinde yıkanan örnekler, kemik dokuların dekalsifikasyonu için pH'sı 7.4 olan 0.1M EDTA çözeltisinde bekletildi. EDTA çözeltisinden sonra PBS ile yıkanan örneklerden koklea dokusu disekke edildi. Tekrar %10'luk formaldehit çözeltisinde 24 saat bekletilen örnekler, yıkama işleminin ardından yükselen alkol serilerinden geçirilip toluol ile muamele edildikten sonra parafin inklüzyonu yapıldı. Işık mikroskopik incelemeler, parafin inklüzyonu yapılarak elde edilen bloklardan alınan 5 mikrometrelik ( $\mu\text{m}$ ) kesitlere Hematoksilen-Eosin (H-E) boyası uygulanarak gerçekleştirildi. Hematoksilen-Eosin Boyası Beş  $\mu\text{m}$  kalınlığındaki kesitler, parafinin giderilmesi için 30 dk boyunca toluol ile muamele edildi. Parafinden uzaklaştırılan kesitler, sırasıyla %100, %96, %90, %70'lik alkol serilerinden geçirilerek, suya indirildi. Kesitler 10 dk. boyunca Mayer's hematoksilen (Merck Millipore, Darmstad Almanya) boyası ile muamele edildikten sonra, morartma işlemi için akan çeşme suyu altında 10 dakika bekletildi. Daha sonra, 1 dk. Eosin (Merck Millipore) boyası uygulandı. Dehidratasyon için;

sırasıyla yükselen derecelerdeki alkol serilerinden geçirildikten sonra, kesitler toluol ile muamele edildi ve entellan (Merck Millipore) ile daimi preparat haline getirildi.

### **Scanning Elektron Mikroskopisi (SEM)**

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) Intelligent Hearing Systems (IHS) Universal Smart Box cihazı (Miami, Florida) kullanılarak Smart-DPOAE modunda ölçüldü. Kobayların dış kulak yollarına göre plastik tüp adaptörlerinin 1 cm'lik ucuna yenidoğan için kullanılan 1-2 numaralı timpanometri plastik prob uçlarına OAE prob ucu yerleştirildi.

Elektrofizyolojik testler bittikten sonra kobaylara yüksek doz Tiopental sodium enjeksiyonu ile dekapitasyon işlemi yapılarak temporal kemikleri çıkarıldı. Temporal kemikler disseksiyon öncesi orta kulak boşluğuna veya timpanik kaviteye fiksasyon için %2,5 glutaraldehit enjekte edildi. Temporal kemik disseksiyonu sonrası ise timpanik bullaları açılarak koklear yapıya ulaşarak, ve pH'sı 7,4 olarak ayarlanan, %2,5 glutaraldehit içeren fosfat tamponunda 12 saat bekletildi. Prefiksasyon işlemleri sonrasında, kemik doku fosfat tamponunda 1 gün bekletilerek ve sonrasında dokular pH'sı 7,4 olan 0,1M Na-EDTA (Sigma-Germany) solüsyonunda iki hafta süreyle oda sıcaklığında dekalsifiye edildi. Temporal kemikte disseksiyonla kokleaya ulaşım şekline göre bu metod daha koruyucu bir metottur. Dekalsifikasyon sonrası, koklear metaryel otik kapsül ile çevrili olduğundan, otik kapsül stereo mikroskop (Olympus 1x71 S8-F3, Japan) kullanılarak simetrik olmayarak bazal-apeks doğrultusunda disseke edildi (Şekil 3) ve bu yapılar 72 saat +4°C fosfat tamponunda bekletilerek rutin SEM takibine alındı. SEM değerlendirmesinde Corti organı yüzey anatomisi incelendi, yüzey anatomisinde genel hücre morfolojisi ile iç ve dış tüylü hücre stereosilya morfolojisi koklear frekans bandlarında bazalden apekse doğru incelendi.

## **İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER**

### **ELISA İMMUNOABSORMENT ÖLÇÜMLERİ**

#### **Kan Serum Prestin ve Ribeye Düzeylerinin Ölçümü**

Serum Prestin düzeyleri, kardiyak ponksiyon aracılığı ile kan örnekleri alınarak toplandı. Bir serum ayırıcı tüp kullanılarak örnekler oda sıcaklığında iki saat veya gün içerisinde beklenerek ise 2-8°C'de bekletildi. Alınan kanların santrifüjlemeden önce pıhtılaşmasına izin verildi. Kan örneklerinde serumu ayırmak için santrifüjde (Hettich® EBA

21 centrifuge, Germany) örnekler 10 dakika boyunca 3.000 G'de santrifüj edildi. Sonrasında elde edilen serumlar pipetle toplandı ve tahlil zamanına kadar -80°C'de bekletildi. Her örnek tek oturumda yani dondurulduktan sonra çözülerek çalışıldı. Tekrarlanan donma-çözülme döngülerine bağlı çalışma hiç gerçekleşmedi. Yeterli örneklem sayısına ulaşıncaya tüm örnekler aşağıda belirtilen protokoller ile serumdaki Prestin seviyeleri, MBS282125 ELISA kiti (Guinea pig prestin; MyBioSource, San Diego, CA) kullanılarak serumda üreticinin talimat kılavuzunda açıklandığı gibi ölçüldü ve serum protein miktarı belirlendi. MBS282125, biyolojik numunelerde Prestin (SLC26A5) ELISA Kit hedef analitlerinin varlığını analiz etmek için kullanıma hazır bir mikro kuyucuklu, şerit plakalı ELISA kitidir. Kit standartlarının veya pozitif kontrollerin konsantrasyon gradyanları, SLC26A5 içeren biyolojik araştırma numunelerinde teorik bir kit algılama aralığı sağlar. MBS282125 kitinin ELISA analitik biyokimyasal tekniği, örneklerdeki SLC26A5 antijen hedeflerini saptamak için SLC26A5 antikoru-SLC26A5 antijen etkileşimlerine (immünosorbans) ve bir HRP kolorimetrik saptama sistemine dayanır. ELISA Kiti, rekombinant olmayan SLC26A5'i tespit etmek için tasarlanmıştır. Elisa kitinin katoloğunda belirtilen algılama aralığı 15,6 ila 1000 pg/mL arasındadır. Bu testte, pig serumu için SLC26A5'i ölçmek için iki bölgeyi bir sandviç ELISA kullanılmıştır. SLC26A5'e özgü bir antikor, bir mikroparka üzerine önceden kaplanmıştır. Standartlar ve numuneler kuyulara pipetlenerek ve mevcut herhangi bir SLC26A5, hareketsizleştirilmiş antikor tarafından bağlanmıştır. Herhangi bir bağlanmamış madde çıkarıldıktan sonra, kuyulara SLC26A5'e özgü biyotin konjuge bir antikor eklenmiş ve kuyular yıkandıktan sonra kuyulara Streptavidin konjuge Horseradish Peroxidase konmuştur. Herhangi bir bağlanmamış avidin-enzim reaktifini çıkarmak için bir tekrar yıkamanın ardından, oyuklara bir substrat solüsyonu eklendi ve ilk aşamada bağlanan SLC26A5 miktarıyla orantılı olarak renk değişimi gözlenmiştir. Sonrasında renk gelişimi durdurularak ve rengin yoğunluğu ölçülmüştür. Standartlar yardımıyla standart eğri ;Curve Exert 1.4; programı kullanılarak y eksenindeki konsantrasyona karşı x ekseninde Optik Density standart ve üzerindeki noktalara uygun olarak veriler, Optik Density karşı SLC26A5 konsantrasyonları en uygun çizgi regresyon analizi ile belirlendi. Bu standart eğri yardımıyla serumdaki Prestin seviyesi pg/ml cinsinden saptandı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Otoakustik emisyon ve ABR değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi, gruplar arası değişim farkları hesaplandı, değişim farkları hesaplanarak dağılım yapısına göre tek yönlü ANOVA veya Kruskal Wallis testi kullandı. Grup içi

karşılaştırmalarda niceliksel değerlerin dağılım özellikleri dikkate alınarak tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ya da Freidman Testi kullanıldı.  $P<0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.



## BULGULAR

### ELEKTROFİZYOLOJİK ÖLÇÜMLER

#### DPOAE

Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve grup 6’da yer alan kobaylara ait ölçüm ortalama +/- standart sapma değerleri, frekans spesifik olarak Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Tüm grupların DPOAE ölçümleri**

| Ölçüm frekansları |                     | G1 KONTROL GRUBU | G2 AKUSTİK TRAVMA-KISA DÖNEM | G3 AKUSTİK TRAVMA-UZUN DÖNEM | G4 AKUSTİK TRAVMA-STERÖİD | G5 AKUSTİK TRAVMA-SERUM FİZYOLOJİK | G6 AKUSTİK TRAVMA-MEMANTİN | p*     | p**                                       |
|-------------------|---------------------|------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------|-------------------------------------------|
|                   |                     | (n=10)           | (n=10)                       | (n=8)                        | (n=10)                    | (n=10)                             | (n=8)                      |        |                                           |
| DP1KHZ            | 1. ölçüm (Baseline) | 7,5 ± 6,7        | 6,6 ± 6,8                    | 12,1 ± 9,3                   | 2,9 ± 10,6                | 7,2 ± 11,5                         | 10,9 ± 6,9                 | 0,316  |                                           |
|                   | 2. ölçüm (1. gün)   | 7,3 ± 3,1        | 0,4 ± 7                      | -5,1 ± 6,5                   | 1,8 ± 5,4                 | 4,3 ± 2,7                          | 0,8 ± 5,4                  | 0,002  | G3-G5<br>G1-G3<br>G1-G6<br>G1-G2<br>G1-G4 |
|                   | 3. ölçüm (7. gün)   | 11,1 ± 6,6       | –                            | -1,1 ± 4,3                   | 4,1 ± 5,9                 | -1,8 ± 7,4                         | 0,8 ± 7,1                  | 0,003  | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6                   |
|                   | 4.ölçüm (14. gün)   | 11,7 ± 3,8       | –                            | 0,1 ± 4,4                    | 3,7 ± 5,5                 | 1,8 ± 6,1                          | 2,4 ± 6,7                  | <0,001 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G4          |
|                   | 5. ölçüm (21. gün)  | 8,7 ± 4,4        | –                            | 0,6 ± 6,8                    | -0,1 ± 8,2                | 3,4 ± 11,3                         | 3,1 ± 9,2                  | 0,085  |                                           |
|                   | P                   | 0.013            | 0.102                        | 0.023                        | 0.707                     | 0.245                              | 0.050                      |        |                                           |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 1. (devamı) Tüm grupların DPOAE ölçümleri**

| Ölçüm |  | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | p* | p** |
|-------|--|----|----|----|----|----|----|----|-----|
|-------|--|----|----|----|----|----|----|----|-----|

| frekansları |                     | KONTROL GRUBU | AKUSTİK TRAVMA-KISA DÖNEM | AKUSTİK TRAVMA-UZUN DÖNEM | AKUSTİK TRAVMA-STERÖİD | AKUSTİK TRAVMA-SERUM FİZYOLOJİK | AKUSTİK TRAVMA-MEMANTİN |        |                                                                      |
|-------------|---------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------|
|             |                     | (n=10)        | (n=10)                    | (n=8)                     | (n=10)                 | (n=10)                          | (n=8)                   |        |                                                                      |
| DP1_5KHZ    | 1. ölçüm (Baseline) | 15,5 ± 7,9    | 15,9 ± 8,8                | 11 ± 8,5                  | 7,8 ± 10,2             | 8,3 ± 7,2                       | 13,8 ± 10,4             | 0,191  |                                                                      |
|             | 2. ölçüm (1. gün)   | 14,4 ± 6,2    | 4,1 ± 5,7                 | 1,9 ± 4,6                 | 3,3 ± 5,6              | 10,3 ± 4,5                      | -2,8 ± 6,8              | <0,001 | G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G6<br>G2-G5<br>G3-G5<br>G4-G5<br>G5-G6 |
|             | 3. ölçüm (7. gün)   | 14,4 ± 8,9    | –                         | 0,9 ± 9,6                 | 1,5 ± 5,9              | 3,7 ± 4,6                       | 1,1 ± 4,5               | 0,003  | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6                                              |
|             | 4.ölçüm (14. gün)   | 12,5 ± 7,8    | –                         | 4,5 ± 6,8                 | 1,9 ± 4,5              | 5,9 ± 3,1                       | 3,9 ± 5                 | 0,017  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G6                                              |
|             | 5. ölçüm (21. gün)  | 14,9 ± 6,8    | –                         | 3,8 ± 6,7                 | 2,8 ± 6,5              | 4,5 ± 8,9                       | 8,1 ± 8,4               | 0,014  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5                                              |
|             | P                   | 0.681         | 0.008                     | 0.149                     | 0.807                  | 0.068                           | 0.011                   |        |                                                                      |
| DP2KHZ      | 1. ölçüm (Baseline) | 15,5 ± 7,9    | 15,9 ± 8,8                | 14,5 ± 8,9                | 12 ± 12,5              | 14 ± 10,5                       | 20,5 ± 15,4             | 0,649  |                                                                      |
|             | 2. ölçüm (1. gün)   | 16 ± 5,3      | 3,8 ± 4,8                 | 3,6 ± 4,4                 | 5,8 ± 4,8              | 5 ± 2,2                         | 6 ± 4,2                 | <0,001 | G1-G3<br>G1-G2<br>G1-G5<br>G1-G4<br>G1-G6                            |
|             | 3. ölçüm (7. gün)   | 23,4 ± 11,7   | –                         | 1,3 ± 3,3                 | 4,7 ± 4                | 6,6 ± 6                         | 4,4 ± 10,5              | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                                     |
|             | 4.ölçüm (14. gün)   | 18,1 ± 8,3    | –                         | 2,8 ± 4,8                 | 3 ± 4,6                | 2,5 ± 7,6                       | 3 ± 6,5                 | 0,002  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                                     |
|             | 5. ölçüm (21. gün)  | 16,8 ± 4,6    | –                         | 2,3 ± 12,9                | 1,2 ± 5,5              | 1,6 ± 7,7                       | 6,1 ± 5,7               | 0,001  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                                     |
|             | P                   | 0.347         | 0.019                     | 0.095                     | 0.168                  | 0.037                           | 0.071                   |        |                                                                      |
| DP3KHZ      | 1. ölçüm (Baseline) | 18,3 ± 8      | 15,7 ± 7,5                | 14,6 ± 14,8               | 12,9 ± 11,5            | 19,1 ± 11,9                     | 27,3 ± 8,5              | 0,098  |                                                                      |
|             | 2. ölçüm (1. gün)   | 16,4 ± 6,5    | 6,3 ± 6,8                 | 10,8 ± 4,2                | 12 ± 4,9               | 11,8 ± 4,3                      | 10,1 ± 6,4              | 0,038  | G2-G5<br>G2-G4<br>G1-G2                                              |
|             | 3. ölçüm (7. gün)   | 17,6 ± 11,6   | –                         | 5,4 ± 9,4                 | 11,2 ± 3               | 11,3 ± 3,8                      | 5,4 ± 7,6               | 0,048  | G1-G3<br>G1-G6<br>G5-G6<br>G4-G6                                     |
|             | 4.ölçüm (14. gün)   | 16,1 ± 15     | –                         | 1,1 ± 8,1                 | 10,5 ± 3,4             | 12,7 ± 3,7                      | 9,6 ± 6                 | 0,016  | G1-G3<br>G3-G5<br>G3-G4                                              |
|             | 5. ölçüm (21. gün)  | 16,7 ± 6,6    | –                         | 7,5 ± 5,9                 | 11,5 ± 3,7             | 6 ± 6                           | 9,5 ± 6,5               | 0,009  | G1-G5<br>G1-G3<br>G1-G6                                              |
|             | P                   | 0.741         | 0.019                     | 0.330                     | 0.466                  | 0.053                           | 0.006                   |        |                                                                      |
| DP4KHZ      | 1. ölçüm (Baseline) | 14,6 ± 8      | 13,2 ± 4,6                | 13,6 ± 10,1               | 12 ± 10,4              | 17,1 ± 12,5                     | 25,4 ± 11               | 0,13   |                                                                      |
|             | 2. ölçüm (1. gün)   | 14,3 ± 6,8    | 3,6 ± 8,3                 | 12,8 ± 3,3                | 8,4 ± 5,3              | 9,4 ± 5,1                       | 8,8 ± 3,5               | 0,013  | G2-G3<br>G2-G1<br>G1-G6<br>G1-G4                                     |
|             | 3. ölçüm (7. gün)   | 17,7 ± 13,4   | –                         | 8 ± 6                     | 10,8 ± 2,7             | 8,6 ± 4,9                       | 7,8 ± 4,8               | 0,335  |                                                                      |
|             | 4.ölçüm (14. gün)   | 16,6 ± 11,2   | –                         | 2,9 ± 6,3                 | 6 ± 6,4                | 9,8 ± 3,7                       | 7 ± 6,4                 | 0,033  | G3-G5<br>G3-G1<br>G1-G4                                              |
|             | 5. ölçüm (21. gün)  | 16,7 ± 6,6    | –                         | 6 ± 3,2                   | 4,5 ± 4,5              | 9,8 ± 1,3                       | 9,8 ± 2,9               | <0,001 | G4-G6<br>G4-G5<br>G1-G4<br>G1-G3                                     |
|             | P                   | 0.897         | 0.014                     | 0.002                     | 0.389                  | 0.011                           | 0.038                   |        |                                                                      |

**Tablo 1. (devamı) Tüm grupların DPOAE ölçümleri**

| Ölçüm |  | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | p* | p** |
|-------|--|----|----|----|----|----|----|----|-----|
|-------|--|----|----|----|----|----|----|----|-----|

| frekansları |                        | KONTROL<br>GRUBU<br>(n=10) | AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>KISA DÖNEM<br>(n=10) | AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM<br>(n=8) | AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD<br>(n=10) | AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK<br>(n=10) | AKUSTİK<br>TRAVMA<br>-MEMANTİN<br>(n=8) |        |                                                    |
|-------------|------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|
| DP6KHZ      | 1. ölçüm<br>(Baseline) | 14,6 ± 8                   | 13,2 ± 4,6                                 | 17,8 ± 14,7                               | 12,1 ± 9                                | 24,8 ± 12,3                                         | 29,3 ± 14,6                             | 0,038  | G2-G6<br>G2-G5<br>G4-G5<br>G4-G6<br>G1-G6          |
|             | 2. ölçüm<br>(1. gün)   | 18,7 ± 9,4                 | 6 ± 7,8                                    | 16,1 ± 2,2                                | 14,7 ± 4,7                              | 14,6 ± 4,4                                          | 16,3 ± 2,1                              | 0,019  | G2-G1<br>G2-G5<br>G2-G3<br>G2-G6<br>G2-G4          |
|             | 3. ölçüm<br>(7. gün)   | 17,7 ± 13,4                | –                                          | 6 ± 10                                    | 15,6 ± 3,2                              | 15,8 ± 2                                            | 13,9 ± 3,4                              | 0,157  |                                                    |
|             | 4.ölçüm<br>(14. gün)   | 16,6 ± 11,2                | –                                          | 7,1 ± 5,9                                 | 12 ± 8,6                                | 14,6 ± 3,5                                          | 15,4 ± 5,2                              | 0,106  |                                                    |
|             | 5. ölçüm<br>(21. gün)  | 19,5 ± 9,9                 | –                                          | 10,5 ± 5,3                                | 8,9 ± 8,7                               | 14,5 ± 5,7                                          | 16,6 ± 4                                | 0,085  |                                                    |
|             | P                      | 0.460                      | 0.066                                      | 0.011                                     | 0.301                                   | 0.059                                               | 0.089                                   |        |                                                    |
| DP8KHZ      | 1. ölçüm<br>(Baseline) | 32,5 ± 5,2                 | 35,2 ± 8,4                                 | 24,5 ± 19                                 | 13,5 ± 10                               | 33,5 ± 18,5                                         | 32,5 ± 9,7                              | 0,015  | G4-G3<br>G4-G1<br>G4-G6<br>G4-G5                   |
|             | 2. ölçüm<br>(1. gün)   | 31,2 ± 4,6                 | 8,8 ± 8,6                                  | 6,6 ± 3,9                                 | 5,4 ± 5,2                               | 7,6 ± 5,4                                           | 4,6 ± 8,7                               | <0,001 | G1-G4<br>G1-G6<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G2          |
|             | 3. ölçüm<br>(7. gün)   | 29,3 ± 10,9                | –                                          | 2,8 ± 6,2                                 | 10,1 ± 4,4                              | 6,1 ± 5,5                                           | 6,5 ± 7,6                               | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G6<br>G1-G5<br>G3-G4          |
|             | 4.ölçüm<br>(14. gün)   | 30,6 ± 7,3                 | –                                          | 1,4 ± 6,6                                 | 7,1 ± 6,7                               | 10,1 ± 4,8                                          | 5,4 ± 5,3                               | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G3-G5                   |
|             | 5. ölçüm<br>(21. gün)  | 19,5 ± 9,9                 | –                                          | 10 ± 2,9                                  | 6,3 ± 7,1                               | 5,6 ± 4,9                                           | 9,5 ± 5,4                               | 0,004  | G1-G5<br>G1-G4<br>G1-G6                            |
|             | P                      | 0.009                      | 0.005                                      | 0.025                                     | 0.177                                   | 0.003                                               | 0.001                                   |        |                                                    |
| DP12KHZ     | 1. ölçüm<br>(Baseline) | 32,5 ± 5,2                 | 35,2 ± 8,4                                 | 34 ± 8,2                                  | 30,4 ± 7,8                              | 35,1 ± 6,8                                          | 37,4 ± 7,2                              | 0,403  |                                                    |
|             | 2. ölçüm<br>(1. gün)   | 35,3 ± 6,8                 | 23,1 ± 13,1                                | 30,6 ± 2,8                                | 27,2 ± 6,7                              | 29,8 ± 2,4                                          | 31,1 ± 2,5                              | 0,001  | G2-G5<br>G2-G6<br>G2-G1<br>G4-G1<br>G5-G1<br>G3-G1 |
|             | 3. ölçüm<br>(7. gün)   | 37,4 ± 4,7                 | –                                          | 17,1 ± 14,7                               | 29,8 ± 1,3                              | 30,4 ± 1,6                                          | 31,6 ± 2,3                              | <0,001 | G3-G6<br>G3-G1<br>G1-G4<br>G1-G5                   |
|             | 4.ölçüm<br>(14. gün)   | 34,6 ± 6,2                 | –                                          | 16,6 ± 15,5                               | 28,3 ± 2,2                              | 31,2 ± 2,3                                          | 31 ± 2,6                                | 0,009  | G3-G5<br>G3-G1<br>G4-G1<br>G4-G5                   |
|             | 5. ölçüm<br>(21. gün)  | 36,5 ± 5,7                 | –                                          | 32 ± 2,9                                  | 29,2 ± 2,8                              | 29,6 ± 2,8                                          | 31,5 ± 3,1                              | 0,008  | G4-G3<br>G4-G1<br>G5-G1                            |
|             | P                      | 0.073                      | 0.008                                      | 0.088                                     | 0.751                                   | 0.091                                               | 0.064                                   |        |                                                    |

**Tablo 1. (devamı) Tüm grupların DPOAE ölçümleri**

| Ölçüm<br>frekansları |  | G1<br>KONTROL | G2<br>AKUSTİK | G3<br>AKUSTİK | G4<br>AKUSTİK | G5<br>AKUSTİK | G6<br>AKUSTİK | p* | p** |
|----------------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----|-----|
|----------------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----|-----|

|         |                        | GRUBU       | TRAVMA-<br>KISA DÖNEM | TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | TRAVMA-<br>STERÖİD | TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | TRAVMA<br>-MEMANTİN |        |                                                             |
|---------|------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|--------|-------------------------------------------------------------|
|         |                        | (n=10)      | (n=10)                | (n=8)                 | (n=10)             | (n=10)                         | (n=8)               |        |                                                             |
| DP16KHZ | 1. ölçüm<br>(Baseline) | 30,9 ± 9,9  | 28,5 ± 7,1            | 22,8 ± 11,1           | 14,8 ± 11,4        | 27,1 ± 12,3                    | 29,9 ± 8,8          | 0,03   | G2-G4<br>G4-G5<br>G4-G6<br>G1-G4                            |
|         | 2. ölçüm<br>(1. gün)   | 32,2 ± 10,1 | 15 ± 11,8             | 4,4 ± 8,3             | 11 ± 6,8           | 10,6 ± 9,3                     | 3,6 ± 9             | <0,001 | G1-G6<br>G2-G6<br>G2-G3<br>G1-G5<br>G1-G4<br>G1-G3          |
|         | 3. ölçüm<br>(7. gün)   | 25,6 ± 12,1 | –                     | 5,5 ± 3,6             | 7,8 ± 3,9          | 7,1 ± 3,4                      | 6 ± 5,8             | 0,001  | G1-G3<br>G1-G6<br>G1-G4<br>G1-G5                            |
|         | 4.ölçüm<br>(14. gün)   | 33 ± 13,6   | –                     | 9,1 ± 6               | 5,9 ± 3,3          | 6,9 ± 4,9                      | 5,8 ± 5,2           | <0,001 | G1-G6<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G3                            |
|         | 5. ölçüm<br>(21. gün)  | 30,7 ± 5,9  | –                     | 5,9 ± 5,1             | 8,3 ± 5,6          | 7,5 ± 3,9                      | 7,8 ± 6,1           | <0,001 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G4                            |
|         | P                      | 0.762       | 0.008                 | 0.006                 | 0.135              | 0.001                          | 0.019               |        |                                                             |
| DP24KHZ | 1. ölçüm<br>(Baseline) | 28,7 ± 4,8  | 32,7 ± 5,2            | 25,3 ± 5,4            | 25,6 ± 7,6         | 31,1 ± 7                       | 30,4 ± 9,3          | 0,037  | G2-G4<br>G2-G3<br>G3-G5<br>G3-G6                            |
|         | 2. ölçüm<br>(1. gün)   | 27,1 ± 3,8  | 27,6 ± 4,6            | 32,4 ± 3              | 29,4 ± 2,3         | 31,4 ± 3,1                     | 24,1 ± 2,5          | <0,001 | G3-G1<br>G3-G2<br>G3-G6<br>G5-G1<br>G5-G2<br>G5-G6<br>G4-G6 |
|         | 3. ölçüm<br>(7. gün)   | 28 ± 9,3    | –                     | 16,9 ± 17,4           | 30,2 ± 4,2         | 28,2 ± 5,1                     | 26,9 ± 3,6          | 0,621  |                                                             |
|         | 4.ölçüm<br>(14. gün)   | 29,8 ± 8,7  | –                     | 17,3 ± 16,5           | 30,9 ± 2,3         | 28 ± 2,7                       | 27,9 ± 5,1          | 0,41   |                                                             |
|         | 5. ölçüm<br>(21. gün)  | 28,4 ± 3,7  | –                     | 26,1 ± 6,2            | 29,1 ± 4,3         | 30,6 ± 2,3                     | 28,6 ± 4,9          | 0,534  |                                                             |
|         | P                      | 0.932       | 0.052                 | 0.155                 | 0.070              | 0.033                          | 0.216               |        |                                                             |
| DP32KHZ | 1. ölçüm<br>(Baseline) | 18,4 ± 2,3  | 17,5 ± 3,7            | 12,5 ± 13             | 10,4 ± 5,6         | 17,9 ± 7                       | 17,4 ± 11           | 0,11   |                                                             |
|         | 2. ölçüm<br>(1. gün)   | 19,4 ± 3,9  | 15,9 ± 5,3            | 20,4 ± 6,1            | 8,3 ± 6,6          | 16,3 ± 6,4                     | 12,9 ± 6,8          | 0,004  | G4-G2<br>G4-G5<br>G4-G1<br>G4-G3<br>G6-G1<br>G6-G3          |
|         | 3. ölçüm<br>(7. gün)   | 14,5 ± 8,7  | –                     | 9,4 ± 8,7             | 12,6 ± 9,3         | 12,9 ± 9                       | 7,8 ± 4             | 0,37   |                                                             |
|         | 4.ölçüm<br>(14. gün)   | 19,1 ± 6    | –                     | 7 ± 12,1              | 9 ± 7,7            | 17,3 ± 4,6                     | 8,8 ± 5,1           | 0,003  | G3-G5<br>G3-G1<br>G6-G5<br>G6-G1<br>G4-G5<br>G4-G1          |
|         | 5. ölçüm<br>(21. gün)  | 20,4 ± 3,1  | –                     | 15 ± 10,3             | 4,7 ± 13,2         | 17,3 ± 7,1                     | 11,1 ± 3,2          | 0,009  | G4-G5<br>G4-G1<br>G6-G1                                     |
|         | P                      | 0.465       | 0.406                 | 0.261                 | 0.489              | 0.692                          | 0.209               |        |                                                             |

**p\*:** Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

**p\*\*:** Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

Baseline ölçümler incelendiğinde DPOAE S/N-R değerlerinde 6, 8, 16, 24 kHz’de S/N-R değerlerinde istatistiksel anlamlı fark mevcuttu fakat tüm grupların bu frekanslardaki ortalama

S/N-R değerleri  $\geq 6$  dB idi.

Kontrol grubunda grup içi farklı ölçüm zamanlarındaki S/N-R değerleri her bir frekans için incelendiğinde 1 ve 8 kHz'te istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. S/N-R değerleri tüm ölçüm zamanları için normal değerler olan  $\geq 6$  dB idi.

DPOAE için 2. Ölçümler incelendiğinde; tüm frekanslarda, kontrol grubunda S/N-R  $>6$  dB idi ve genel olarak çalışma gruplarından daha yüksek S/N-R değerleri mevcuttu. 2. lmn gruplar arasındaki farklılığına bakıldığında tüm frekanslarda anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık; Grup 1-2 arasında 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 kHz'te; Grup 1-3 arasında 1, 1.5, 2, 3, 6, 8, 12, 16, 24 kHz'te; grup 1-4 arasında 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 16, 32 kHz'te, Grup 1-5 arasında 1, 1.5, 2, 6, 8, 12, 24 kHz'te; Grup 1-6 arasında 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 16 kHz'te istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 2-3 arasında 4, 6, 16, 24 kHz'te; Grup 2-4 arasında 3, 6, 32 kHz'te; Grup 2-5 arasında 1.5, 3, 12, 24 kHz'te; Grup 2-6 arasında 6, 16 kHz'te; Grup 3-4 arasında 32 kHz'te; Grup 3-5 arasında 1, 1.5 kHz'te; Grup 3-6 arasında 24, 32 kHz'te; Grup 4-5 arasında 1.5, 32 kHz'te; Grup 4-6 arasında 24 kHz'te; Grup 5-6 arasında 1.5 ve 24 kHz'te anlamlıydı.

DPOAE için 3. Ölçümler incelendiğinde kontrol grubunda tüm frekanslarda S/N-R  $>6$  dB'di ve genel olarak çalışma gruplarından daha yüksek S/N-R değerleri mevcuttu. 3. lmn gruplar arası farklılığına bakıldığında 4, 6, 24 ve 32 kHz hariç tüm frekanslarda istatistiksel anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık Grup 1-3 arasında 1, 1.5, 2, 3, 12, 16 kHz'te; Grup 1-4 arasında 2, 8, 12, 16 kHz'te; Grup 1-5 arasında 1, 1.5, 2, 8, 12, 16 kHz'te; Grup 1-6 arasında 1.5, 2, 3, 8, 16 kHz'ten kaynaklanmaktaydı. Grup 3-4 arasında 8 kHz'te anlamlıydı. Grup 3-5 arasında ve Grup 3-6 arasında hiçbir frekansta anlamlı farklılık yoktu. Grup 3-6 arasında 12 kHz'te; Grup 4-5 arasında kHz'te, Grup 4-6 arasında 3 kHz'te anlamlıyken, Grup 5-6 arasında 3 kHz'te anlamlıydı.

DPOAE 4. Ölçümler incelendiğinde kontrol grubunda tüm frekanslarda S/N-R  $>6$  dB'di ve genel olarak deney gruplarından daha yüksek S/N-R değerleri mevcuttu. 4 ölçümün gruplar arasındaki farklılığına bakıldığında; 6 ve 24 kHz hariç tüm frekanslarda anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık; Grup 1-3 arasında 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 32 kHz'ten; grup 1-4 arasında 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 16, 32 kHz'ten; Grup 1-5 arasında 1, 2, 8, 16 kHz'ten; Grup 1-6 arasında 1, 1.5, 2, 16, 32 kHz'ten; Grup 3-4 arasında 3 kHz'ten; Grup 3-5 arasında 3, 4, 8, 12, 32 kHz'ten kaynaklanmaktaydı. Grup 3-6 arasında hiçbir frekansta anlamlı farklılık yoktu. Grup 4-5 arasında 12, 32 kHz'te, Grup 5-6 arasında 32 kHz'te anlamlıydı.

DPOAE için 5. Ölçümler incelendiğinde kontrol grubunda tüm frekanslarda S/N-R  $>6$  dB'di ve çalışma gruplarından daha yüksek S/N-R değerleri mevcuttu. 5. lmn gruplar arasındaki farklılığına bakıldığında; 1 ve 24 kHz dışındaki tüm frekanslarda anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık; Grup 1-3 arasında 1.5, 2, 3, 4, 6 kHz'ten; Grup 1-4 arasında 1.5, 2, 4, 8, 12, 16, 32 kHz'ten; Grup 1-5 arasında 1.5, 3, 2, 8, 12, 16 kHz'ten, Grup 1-6 arasında 2, 3, 8, 16, 32

kHz'ten kaynaklanmaktaydı. Grup 3-4 arasında 12 kHz'te anlamlıydı. Grup 3-5 arasında ve Grup 3-6 arasında hiçbir frekansta anlamlı farklılık yoktu. Ancak Grup 3-6 arasında; 32 kHz hariç tüm frekanslarda grup 6'da grup 3'den daha yüksek S/N-R değerleri elde edildi. Grup 4-5 arasında 4 ve 32 kHz'te anlamlıydı. Grup 4-6 arasında 4 kHz'te anlamlıyken, 24 kHz hariç tüm frekanslarda grup 6'da grup 4'den daha yüksek S/N-R değerleri elde edildi. Grup 5-6 arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu.

Farklı ölçüm zamanlarındaki grup içi ölçümler değerlendirildiğinde; Grup 2'de 1. Ölçümle 2. ölçüm arasında 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 16 Hz'te istatistiksel anlamlı fark vardı. Grup 3'te 3, 4, 8, 16 kHz'te istatistiksel anlamlı fark vardı. 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında 1 ve 16 kHz'te; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında 3, 8 ve 16 kHz'te; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında 4 ve 8 kHz'te ;1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 8 kHz'te fark vardı. 1. Ölçüm 6. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. 2. Ölçümle 3. Ölçüm arasında 4 ve 6 kHz'te; 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında 4 kHz'te; 2. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 4 ve 8 kHz'te fark vardı. 3. ölçüm ile 4. Ölçüm arasında; 3. Ölçümle 5. Ölçüm hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. 4. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 8 kHz'te fark vardı. Grup 4'te hiçbir frekansta istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Grup 5'te 2, 4, 8, 16, 24 kHz'te istatistiksel anlamlı fark vardı. 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında 8, 16, 24 kHz'te; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında 4, 16 kHz'te; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında 4, 8, 16, 24 kHz'te 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 2, 4, 8, 16 kHz'te fark vardı. 2. Ölçüm 3. Ölçüm arasında 32 kHz'te fark vardı. 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. 2. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 24 kHz'te fark vardı. 3. ölçüm ile 4. Ölçüm arasında, 3. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 3. Ölçüm ve 6. Ölçüm arasında, 4. Ölçümle 5. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 6'da 1, 1.5, 4, 8, 16 kHz'te istatistiksel anlamlı fark vardı. 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında 1, 1.5, 4, 8, 16 kHz'te; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında 1, 1.5, 4, 8, 16 kHz'te; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında 1, 4, 16 kHz'te; 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 8 ve 16 kHz'te fark vardı. 2. Ölçüm 3. Ölçüm arasında, 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. 2. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 1.5 kHz'te fark vardı.3. ölçüm ile 4. Ölçüm arasında, 3. Ölçümle 5. Ölçüm arasında, 4. Ölçümle 5. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktur.

Çalışma gruplarında her bir frekans için DPOAE S/N-R değerlerinin, ölçümler arası değişim farklılıkları gruplar arasındaki kıyaslaması Tablo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11'de verilmiştir. Buna göre; 1. Ölçüm ve 5. Ölçüm arasındaki değişim farkına bakıldığında grup 3 ile grup 4, 5 ve 6 arasındaki anlamlı fark yoktu. Ancak genel olarak grup 4'teki değişim farklılığı grup 3 ve grup 5'teki değişim farklılığından daha azdı. Yani S/N-R değerleri daha az düşmüştü. Grup 4-6 arasında ise 3, 8, 12, 16 kHz'te Grup 4' teki değişim farkı Grup 6'dan istatistiksel anlamlı ölçüde daha azdı. Grup 4-5 arasında ise 3, 8, 12, 16 kHz'te Grup 4'ün değişim farkı Grup 5'ten istatistiksel anlamlı ölçüde daha azdı. 2. Ölçüm ve 5. Ölçüm arasında değişim farkına bakıldığında Grup 4-6, Grup 5-6 arasında 1.5 kHz'te anlamlıydı. 5. Ölçüm değerleri Grup 6'da,

Grup 4 ve Grup 5'in aksine 2. Ölçüme göre daha yüksekti. Ayrıca Grup 5-6 arasında 24 kHz de anlamlı fark vardı. 5. Ölçüm değerleri Grup 6'da Grup 5'in aksine 2. Ölçüme göre daha yüksekti. Grup 3-6 arasında da 24 kHz'te anlamlı fark vardı. 5. Ölçüm değeri Grup 6'da Grup 3'ün aksine 2. Ölçüme göre daha yüksekti.

**Tablo 2. Birinci Ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM-<br>2. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G2<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>KISA<br>DÖNEM | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERÜM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p      | P**                                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|
| DP1KHZ                                                  | 0,2 ± 4,3              | 6,2 ± 10,9                                | 17,3 ± 12,2                               | 1,1 ± 8,7                           | 2,9 ± 12,6                                      | 10,1 ± 6,8                           | 0,01   | G1-G6<br>G1-G3<br>G3-G4<br>G3-G5                            |
| DP1.5KHZ                                                | 1,1 ± 2,9              | 11,8 ± 9,7                                | 9,1 ± 10,2                                | 4,5 ± 13,6                          | -2 ± 9,8                                        | 16,5 ± 11,2                          | 0,003  | G1-G2<br>G1-G6<br>G5-G6<br>G5-G2<br>G5-G3<br>G4-G6          |
| DP2KHZ                                                  | -0,5 ± 6,8             | 12,1 ± 11,3                               | 10,9 ± 8,1                                | 6,2 ± 10,8                          | 9 ± 10,3                                        | 14,5 ± 13,7                          | 0,039  | G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6                            |
| DP3KHZ                                                  | 1,9 ± 3,8              | 9,4 ± 10,4                                | 3,9 ± 14,8                                | 0,9 ± 9,9                           | 7,3 ± 14,3                                      | 17,1 ± 6,7                           | 0,025  | G4-G6<br>G1-G6<br>G3-G6<br>G5-G6                            |
| DP4KHZ                                                  | 0,3 ± 2,4              | 9,6 ± 9,9                                 | 0,9 ± 12,5                                | 3,6 ± 9,9                           | 7,7 ± 14,6                                      | 16,6 ± 11,5                          | 0,033  | G2-G3<br>G3-G6<br>G1-G6<br>G4-G6                            |
| DP6KHZ                                                  | -4,1 ± 7,4             | 7,2 ± 9,1                                 | 1,6 ± 14,9                                | -2,6 ± 11,7                         | 10,2 ± 14,9                                     | 13 ± 15,7                            | 0,037  | G1-G2<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G6                            |
| DP8KHZ                                                  | 1,3 ± 3,5              | 26,4 ± 11,8                               | 17,9 ± 20                                 | 8,1 ± 11,3                          | 25,9 ± 19,9                                     | 27,9 ± 9,6                           | 0,001  | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G2<br>G1-G6<br>G4-G5<br>G4-G2<br>G4-G6 |
| DP12KHZ                                                 | -2,8 ± 9,8             | 12,1 ± 15,1                               | 3,4 ± 9,1                                 | 3,2 ± 8                             | 5,3 ± 7,5                                       | 6,3 ± 6,7                            | 0,034  | G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G2                                     |
| DP16KHZ                                                 | -1,3 ± 3,7             | 13,5 ± 13,4                               | 18,4 ± 12,5                               | 3,8 ± 17,2                          | 16,5 ± 10,9                                     | 26,3 ± 14,5                          | <0,001 | G1-G5<br>G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G6<br>G4-G5<br>G4-G3<br>G4-G6 |
| DP24KHZ                                                 | 1,6 ± 2,9              | 5,1 ± 6,8                                 | -7,1 ± 4,6                                | -8,9 ± 12,8                         | -0,3 ± 6,2                                      | 6,3 ± 10,5                           | <0,001 | G1-G3<br>G1-G6<br>G1-G5<br>G4-G6<br>G4-G5                   |
| DP32KHZ                                                 | -1 ± 3,8               | 1,6 ± 7,1                                 | -7,9 ± 15                                 | 0 ± 9                               | 1,6 ± 9,6                                       | 4,5 ± 12,9                           | 0,379  |                                                             |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 3. Birinci Ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM- | G1 | G3 | G4 | G5 | G6 | p* | p** |
|-----------|----|----|----|----|----|----|-----|
|-----------|----|----|----|----|----|----|-----|

| 3. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM FARKI | KONTROL<br>GRUBU | AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | AKUSTİK<br>TRAVMA-SERUM<br>FİZYOLOJİK | AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN |       |                                           |
|-----------------------------------------|------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| DP1KHZ                                  | -3,6 ± 10,3      | 13,3 ± 11,2                      | -1,2 ± 10                     | 9 ± 12,5                              | 10,1 ± 7,3                     | 0,006 | G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G3<br>G3-G4          |
| DP1.5KHZ                                | 1,1 ± 12,9       | 10,1 ± 13                        | 6,3 ± 13,5                    | 4,6 ± 7,5                             | 12,6 ± 10,4                    | 0,201 |                                           |
| DP2KHZ                                  | -7,9 ± 12,3      | 13,3 ± 8,8                       | 7,3 ± 12,4                    | 7,4 ± 12,5                            | 16,1 ± 19,2                    | 0,009 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6          |
| DP3KHZ                                  | 0,7 ± 13,4       | 9,3 ± 16,7                       | 1,7 ± 10,2                    | 7,8 ± 11                              | 21,9 ± 14                      | 0,025 | G1-G6<br>G4-G6                            |
| DP4KHZ                                  | -3,1 ± 19,2      | 5,6 ± 12,2                       | 1,2 ± 11,2                    | 8,5 ± 11,2                            | 17,6 ± 12,6                    | 0,06  |                                           |
| DP6KHZ                                  | -3,1 ± 19,2      | 11,8 ± 14,4                      | -3,5 ± 10                     | 9 ± 11,9                              | 15,4 ± 12,9                    | 0,026 | G1-G6<br>G3-G4<br>G4-G6                   |
| DP8KHZ                                  | 3,2 ± 11,8       | 21,8 ± 20,9                      | 3,4 ± 12,9                    | 27,4 ± 15,6                           | 26 ± 10,9                      | 0,002 | G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G3-G5<br>G3-G6 |
| DP12KHZ                                 | -4,9 ± 7,2       | 16,9 ± 14,5                      | 0,6 ± 7,9                     | 4,7 ± 7,1                             | 5,8 ± 5,5                      | 0,002 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4          |
| DP16KHZ                                 | 5,3 ± 11,4       | 17,3 ± 11,5                      | 7 ± 13,1                      | 20 ± 13,1                             | 23,9 ± 12,8                    | 0,012 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G5<br>G4-G6 |
| DP24KHZ                                 | 0,7 ± 11,5       | 8,4 ± 16,6                       | -9,7 ± 12,1                   | 2,9 ± 6,5                             | 3,5 ± 9,4                      | 0,058 |                                           |
| DP32KHZ                                 | 3,9 ± 9,4        | 3,1 ± 14,7                       | -4,3 ± 11,7                   | 5 ± 14                                | 9,6 ± 13,2                     | 0,209 |                                           |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.005.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.005.

**Tablo 4. Birinci Ölçüm ile 4. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM-<br>4. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*    | p**                                                |
|------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|-------|----------------------------------------------------|
| DP1KHZ                                               | -4,2 ± 6,1             | 12 ± 8,2                               | -0,8 ± 10,7                         | 5,4 ± 10,3                                  | 8,5 ± 7,6                            | 0,002 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4                   |
| DP1.5KHZ                                             | 3 ± 12                 | 6,5 ± 8,3                              | 5,9 ± 12,2                          | 2,4 ± 7,2                                   | 9,9 ± 13,5                           | 0,43  |                                                    |
| DP2KHZ                                               | -2,6 ± 10,3            | 11,8 ± 11                              | 9 ± 13,9                            | 11,5 ± 11,8                                 | 17,5 ± 18                            | 0,065 |                                                    |
| DP3KHZ                                               | 2,2 ± 15,2             | 13,5 ± 18,1                            | 2,4 ± 10,2                          | 6,4 ± 12,5                                  | 17,6 ± 13,8                          | 0,183 |                                                    |
| DP4KHZ                                               | -2 ± 17,2              | 10,8 ± 13,5                            | 6 ± 11,8                            | 7,3 ± 15                                    | 18,4 ± 9,5                           | 0,095 |                                                    |
| DP6KHZ                                               | -2 ± 17,2              | 10,6 ± 13,8                            | 0,1 ± 11,7                          | 10,2 ± 12                                   | 13,9 ± 11,2                          | 0,06  |                                                    |
| DP8KHZ                                               | 1,9 ± 6,7              | 23,1 ± 18,3                            | 6,4 ± 10,4                          | 23,4 ± 21,1                                 | 27,1 ± 8,9                           | 0,002 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G4-G5<br>G4-G6 |
| DP12KHZ                                              | -2,1 ± 7,4             | 17,4 ± 14,4                            | 2,1 ± 8,4                           | 3,9 ± 7                                     | 6,4 ± 5,1                            | 0,014 | G1-G3<br>G1-G6<br>G3-G4                            |
| DP16KHZ                                              | -2,1 ± 11,4            | 13,6 ± 12                              | 8,9 ± 11,1                          | 20,2 ± 14,9                                 | 24,1 ± 13,3                          | 0,003 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G6                   |
| DP24KHZ                                              | -1,1 ± 11,1            | 8 ± 14,9                               | -10,4 ± 13                          | 3,1 ± 7,7                                   | 2,5 ± 9,6                            | 0,053 |                                                    |
| DP32KHZ                                              | -0,7 ± 6,9             | 5,5 ± 20                               | -0,7 ± 9,7                          | 0,6 ± 7,9                                   | 8,6 ± 12                             | 0,459 |                                                    |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 5. Birinci Ölçüm ile 5. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*           | p**                                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|-------------------------------------------|
| DP1KHZ                                                  | -1,2 ± 4,1             | 11,5 ± 13,8                               | 3 ± 12,2                            | 4,5 ± 14,8                                      | 7,8 ± 11,7                           | 0,104        |                                           |
| DP1.5KHZ                                                | 0,6 ± 4,3              | 7,3 ± 14,1                                | 5 ± 13,2                            | 4,7 ± 7,3                                       | 5,6 ± 14,7                           | 0,66         |                                           |
| DP2KHZ                                                  | -1,3 ± 7,2             | 12,3 ± 17,7                               | 10,8 ± 13,8                         | 12,7 ± 11,6                                     | 14,4 ± 14,7                          | 0,059        |                                           |
| DP3KHZ                                                  | 1,6 ± 5,2              | 7,1 ± 17,2                                | 1,4 ± 10,4                          | 14,3 ± 13,9                                     | 17,8 ± 14,3                          | <b>0,037</b> | G4-G5<br>G4-G6<br>G1-G5<br>G1-G6          |
| DP4KHZ                                                  | -2,1 ± 8,7             | 7,6 ± 11,2                                | 7,5 ± 13,1                          | 9,3 ± 10,4                                      | 15,6 ± 12                            | 0,063        |                                           |
| DP6KHZ                                                  | -4,9 ± 7,8             | 7,3 ± 15,6                                | 3,2 ± 13,9                          | 13,2 ± 11                                       | 12,6 ± 14,7                          | <b>0,015</b> | G1-G6<br>G1-G5                            |
| DP8KHZ                                                  | 13 ± 7,3               | 14,5 ± 20,7                               | 7,2 ± 11                            | 29 ± 16,9                                       | 23 ± 11,6                            | <b>0,029</b> | G4-G6<br>G4-G5<br>G1-G5                   |
| DP12KHZ                                                 | -4 ± 8,2               | 2 ± 7,8                                   | 1,2 ± 7,9                           | 11,4 ± 10,6                                     | 5,9 ± 6,5                            | <b>0,01</b>  | G1-G6<br>G1-G5<br>G4-G5                   |
| DP16KHZ                                                 | 0,2 ± 6,1              | 16,9 ± 14,4                               | 6,5 ± 11,8                          | 21,1 ± 10,3                                     | 22,1 ± 12,9                          | <b>0,001</b> | G1-G3<br>G1-G6<br>G1-G5<br>G4-G5<br>G4-G6 |
| DP24KHZ                                                 | 0,3 ± 3,7              | -0,9 ± 8,4                                | -8,6 ± 10,3                         | 6,6 ± 14,9                                      | 1,8 ± 8                              | 0,063        |                                           |
| DP32KHZ                                                 | -2 ± 3,7               | -2,5 ± 21,5                               | 3,6 ± 13,3                          | 0,6 ± 10,3                                      | 6,3 ± 11,2                           | 0,703        |                                           |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 6. İkinci ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 2. ÖLÇÜM-<br>3. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*    | p**                                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| DP1KHZ                                                  | -3,8 ± 8,1             | -4 ± 8                                 | -2,3 ± 4,2                          | 6,1 ± 7,8                                       | 0 ± 7,5                              | 0,048 | G1-G5<br>G2-G3<br>G3-G5<br>G4-G5<br>G5-G6 |
| DP1.5KHZ                                                | 0 ± 11,3               | 1 ± 8,6                                | 1,8 ± 8                             | 6,6 ± 8,7                                       | -3,9 ± 9,3                           | 0,254 |                                           |
| DP2KHZ                                                  | -7,4 ± 10,6            | 2,4 ± 5                                | 1,1 ± 5,7                           | -1,6 ± 6                                        | 1,6 ± 10,7                           | 0,163 |                                           |
| DP3KHZ                                                  | -1,2 ± 13,3            | 5,4 ± 9,7                              | 0,8 ± 4,1                           | 0,5 ± 6,3                                       | 4,8 ± 11,2                           | 0,87  |                                           |
| DP4KHZ                                                  | -3,4 ± 17,9            | 4,8 ± 7,1                              | -2,4 ± 6,9                          | 0,8 ± 5,8                                       | 1 ± 6,1                              | 0,496 |                                           |
| DP6KHZ                                                  | 1 ± 18,1               | 10,1 ± 10,4                            | -0,9 ± 6,1                          | -1,2 ± 4,3                                      | 2,4 ± 4,4                            | 0,105 |                                           |
| DP8KHZ                                                  | 1,9 ± 11               | 3,9 ± 7                                | -4,7 ± 7,9                          | 1,5 ± 5,1                                       | -1,9 ± 10,2                          | 0,431 |                                           |
| DP12KHZ                                                 | -2,1 ± 10,3            | 13,5 ± 16                              | -2,6 ± 7,6                          | -0,6 ± 2,5                                      | -0,5 ± 1,7                           | 0,566 |                                           |
| DP16KHZ                                                 | 6,6 ± 13,7             | -1,1 ± 8,5                             | 3,2 ± 4,9                           | 3,5 ± 9,2                                       | -2,4 ± 5,7                           | 0,308 |                                           |
| DP24KHZ                                                 | -0,9 ± 10              | 15,5 ± 19,2                            | -0,8 ± 5,3                          | 3,2 ± 3,7                                       | -2,8 ± 4,4                           | 0,087 |                                           |
| DP32KHZ                                                 | 4,9 ± 8,4              | 11 ± 13,1                              | -4,3 ± 6,2                          | 3,4 ± 13                                        | 5,1 ± 9,6                            | 0,074 |                                           |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 7. İkinci ölçüm ile 4. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 2. ÖLÇÜM-<br>4. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*    | p**                              |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|----------------------------------|
| DP1KHZ                                                  | -4,4 ± 3,9             | -5,3 ± 7,2                                | -1,9 ± 7                            | 2,5 ± 7,7                                       | -1,6 ± 7,9                           | 0,237 |                                  |
| DP1.5KHZ                                                | 1,9 ± 10,3             | -2,6 ± 7,5                                | 1,4 ± 5                             | 4,4 ± 4,6                                       | -6,6 ± 10,1                          | 0,077 |                                  |
| DP2KHZ                                                  | -2,1 ± 10,3            | 0,9 ± 6,4                                 | 2,8 ± 5,4                           | 2,5 ± 7,8                                       | 3 ± 7                                | 0,686 |                                  |
| DP3KHZ                                                  | 0,3 ± 14,7             | 9,6 ± 11,2                                | 1,5 ± 4                             | -0,9 ± 7                                        | 0,5 ± 11,6                           | 0,393 |                                  |
| DP4KHZ                                                  | -2,3 ± 16              | 9,9 ± 6,6                                 | 2,4 ± 6,4                           | -0,4 ± 5,6                                      | 1,8 ± 6,9                            | 0,089 |                                  |
| DP6KHZ                                                  | 2,1 ± 16,8             | 9 ± 5,9                                   | 2,7 ± 11,3                          | 0 ± 6,2                                         | 0,9 ± 6,8                            | 0,223 |                                  |
| DP8KHZ                                                  | 0,6 ± 7,3              | 5,3 ± 6                                   | -1,7 ± 10,8                         | -2,5 ± 6,3                                      | -0,8 ± 8,4                           | 0,240 |                                  |
| DP12KHZ                                                 | 0,7 ± 10,5             | 14 ± 16,8                                 | -1,1 ± 7,5                          | -1,4 ± 3,5                                      | 0,1 ± 2,7                            | 0,446 |                                  |
| DP16KHZ                                                 | -0,8 ± 11,1            | -4,8 ± 8,9                                | 5,1 ± 8                             | 3,7 ± 10,8                                      | -2,1 ± 6,2                           | 0,116 |                                  |
| DP24KHZ                                                 | -2,7 ± 10,9            | 15,1 ± 18                                 | -1,5 ± 2,5                          | 3,4 ± 4,6                                       | -3,8 ± 4,3                           | 0,022 | G1-G3<br>G3-G4<br>G3-G6<br>G5-G6 |
| DP32KHZ                                                 | 0,3 ± 8,3              | 13,4 ± 16,1                               | -0,7 ± 6,2                          | -1 ± 9,2                                        | 4,1 ± 8,3                            | 0,204 |                                  |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 8. İkinci ölçüm ile 5. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 2. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDA<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*           | p**                     |
|-------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|-------------------------|
| DP1KHZ                                                | -1,4 ± 2,3             | -5,8 ± 10,2                               | 1,9 ± 8                             | 1,6 ± 10,6                                      | -2,4 ± 11                            | 0,537        |                         |
| DP1.5KHZ                                              | -0,5 ± 2,3             | -1,9 ± 8,2                                | 0,5 ± 4,6                           | 6,7 ± 7,5                                       | -10,9 ± 13,9                         | <b>0,012</b> | G4-G6<br>G5-G6          |
| DP2KHZ                                                | -0,8 ± 4,3             | 1,4 ± 14,8                                | 4,6 ± 4,9                           | 3,7 ± 7,9                                       | -0,1 ± 6,4                           | 0,382        |                         |
| DP3KHZ                                                | -0,3 ± 4,3             | 3,3 ± 7,8                                 | 0,5 ± 6,5                           | 7 ± 7,7                                         | 0,6 ± 10                             | 0,218        |                         |
| DP4KHZ                                                | -2,4 ± 8,5             | 6,8 ± 2,1                                 | 3,9 ± 6,2                           | 1,6 ± 8,2                                       | -1 ± 4,9                             | <b>0,039</b> | G1-G3                   |
| DP6KHZ                                                | -0,8 ± 2,9             | 5,6 ± 6                                   | 5,8 ± 11,5                          | 3 ± 9,9                                         | -0,4 ± 4,9                           | 0,229        |                         |
| DP8KHZ                                                | 11,7 ± 7,1             | -3,4 ± 3,9                                | -0,9 ± 10,1                         | 3,1 ± 6,1                                       | -4,9 ± 8,2                           | <b>0,001</b> | G1-G6<br>G1-G3<br>G1-G4 |
| DP12KHZ                                               | -1,2 ± 4,2             | -1,4 ± 3,3                                | -2 ± 7,5                            | 6,1 ± 13,6                                      | -0,4 ± 3,9                           | 0,641        |                         |
| DP16KHZ                                               | 1,5 ± 6,6              | -1,5 ± 9,9                                | 2,7 ± 7,7                           | 4,6 ± 10,4                                      | -4,1 ± 12,2                          | 0,597        |                         |
| DP24KHZ                                               | -1,3 ± 3,3             | 6,3 ± 7,9                                 | 0,3 ± 5,2                           | 6,9 ± 14,9                                      | -4,5 ± 5,1                           | <b>0,049</b> | G6-G5<br>G3-G6          |
| DP32KHZ                                               | -1 ± 2,7               | 5,4 ± 11,9                                | 3,6 ± 12,3                          | -1 ± 11,2                                       | 1,8 ± 6,3                            | 0,673        |                         |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 9. Üçüncü ölçüm ile 4. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 3. ÖLÇÜM-<br>4. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*    |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| DP1KHZ                                                  | -0,6 ± 8,7             | -1,3 ± 6,1                                | 0,4 ± 6,8                           | -3,6 ± 11,5                                     | -1,6 ± 4,2                           | 0,897 |
| DP1.5KHZ                                                | 1,9 ± 6,9              | -3,6 ± 14,5                               | -0,4 ± 8                            | -2,2 ± 5,7                                      | -2,8 ± 4,8                           | 0,512 |
| DP2KHZ                                                  | 5,3 ± 12,5             | -1,5 ± 4,5                                | 1,7 ± 7,4                           | 4,1 ± 10,1                                      | 1,4 ± 6,8                            | 0,452 |
| DP3KHZ                                                  | 1,5 ± 11,3             | 4,3 ± 11                                  | 0,7 ± 4,6                           | -1,4 ± 5,4                                      | -4,3 ± 5,1                           | 0,308 |
| DP4KHZ                                                  | 1,1 ± 5,5              | 5,1 ± 6,9                                 | 4,8 ± 6,6                           | -1,2 ± 7,4                                      | 0,8 ± 4,5                            | 0,084 |
| DP6KHZ                                                  | 1,1 ± 5,5              | -1,1 ± 8,8                                | 3,6 ± 8,7                           | 1,2 ± 2,8                                       | -1,5 ± 3,5                           | 0,468 |
| DP8KHZ                                                  | -1,3 ± 10              | 1,4 ± 6,2                                 | 3 ± 7                               | -4 ± 7,9                                        | 1,1 ± 4,1                            | 0,539 |
| DP12KHZ                                                 | 2,8 ± 8,4              | 0,5 ± 3,2                                 | 1,5 ± 2,3                           | -0,8 ± 2                                        | 0,6 ± 1,3                            | 0,12  |
| DP16KHZ                                                 | -7,4 ± 11,9            | -3,6 ± 3,1                                | 1,9 ± 6                             | 0,2 ± 5                                         | 0,3 ± 4,7                            | 0,1   |
| DP24KHZ                                                 | -1,8 ± 11,6            | -0,4 ± 5,1                                | -0,7 ± 3,7                          | 0,2 ± 6,5                                       | -1 ± 5,3                             | 0,983 |
| DP32KHZ                                                 | -4,6 ± 8,5             | 2,4 ± 7                                   | 3,6 ± 8,5                           | -4,4 ± 10,4                                     | -1 ± 4,7                             | 0,229 |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

**Tablo 10. Üçüncü ölçüm ile 5. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 3. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDA<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*    | p**                              |
|-------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|----------------------------------|
| DP1KHZ                                                | 2,4 ± 9,1              | -1,8 ± 6,3                                | 4,2 ± 8,4                           | -4,5 ± 11,7                                     | -2,4 ± 9,2                           | 0,230 |                                  |
| DP1.5KHZ                                              | -0,5 ± 10,7            | -2,9 ± 12                                 | -1,3 ± 9,2                          | 0,1 ± 11                                        | -7 ± 8,8                             | 0,625 |                                  |
| DP2KHZ                                                | 6,6 ± 13               | -1 ± 14,8                                 | 3,5 ± 7,6                           | 5,3 ± 8,3                                       | -1,8 ± 9,5                           | 0,466 |                                  |
| DP3KHZ                                                | 0,9 ± 10,5             | -2,1 ± 7,5                                | -0,3 ± 4,1                          | 6,5 ± 5,8                                       | -4,1 ± 8,9                           | 0,050 |                                  |
| DP4KHZ                                                | 0 ± 13,6               | 2 ± 6,8                                   | 6,3 ± 5                             | 0,8 ± 6,2                                       | -2 ± 3,5                             | 0,103 |                                  |
| DP6KHZ                                                | -1,8 ± 19,1            | -4,5 ± 6,5                                | 6,7 ± 8,5                           | 4,2 ± 7,2                                       | -2,8 ± 4,7                           | 0,044 | G3-G5<br>G3-G4<br>G4-G6          |
| DP8KHZ                                                | 9,8 ± 11,7             | -7,3 ± 7,2                                | 3,8 ± 7,2                           | 1,6 ± 5,4                                       | -3 ± 7,5                             | 0,003 | G1-G6<br>G1-G3<br>G3-G4<br>G3-G5 |
| DP12KHZ                                               | 0,9 ± 8,5              | -14,9 ± 14,2                              | 0,6 ± 2,8                           | 6,7 ± 12,6                                      | 0,1 ± 3,4                            | 0,016 | G1-G3<br>G3-G4<br>G3-G5<br>G3-G6 |
| DP16KHZ                                               | -5,1 ± 10,3            | -0,4 ± 7,2                                | -0,5 ± 6,2                          | 1,1 ± 4,9                                       | -1,8 ± 8,8                           | 0,743 |                                  |
| DP24KHZ                                               | -0,4 ± 9,9             | -9,3 ± 15,8                               | 1,1 ± 3,6                           | 3,7 ± 16,5                                      | -1,8 ± 4,4                           | 0,701 |                                  |
| DP32KHZ                                               | -5,9 ± 7,8             | -5,6 ± 10,9                               | 7,9 ± 12,5                          | -4,4 ± 11,7                                     | -3,4 ± 4,8                           | 0,052 |                                  |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 11. Dördüncü ölçüm ile 5. ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası**

### kıyaslaması

| 4. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDA<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                                       |
|-------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------------|
| DP1KHZ                                                | 3 ± 4                  | -0,5 ± 7,8                             | 3,8 ± 8,7                           | -0,9 ± 10                                       | -0,8 ± 6,4                           | 0,225  |                                           |
| DP1.5KHZ                                              | -2,4 ± 9,9             | 0,8 ± 11,4                             | -0,9 ± 3,3                          | 2,3 ± 7,9                                       | -4,3 ± 8                             | 0,506  |                                           |
| DP2KHZ                                                | 1,3 ± 11,7             | 0,5 ± 16,8                             | 1,8 ± 4,4                           | 1,2 ± 13,5                                      | -3,1 ± 5,9                           | 0,649  |                                           |
| DP3KHZ                                                | -0,6 ± 12,7            | -6,4 ± 9                               | -1 ± 4,5                            | 7,9 ± 6,8                                       | 0,1 ± 6,6                            | 0,019  | G1-G5<br>G3-G5<br>G4-G5                   |
| DP4KHZ                                                | -0,1 ± 11,8            | -3,1 ± 7,7                             | 1,5 ± 5,2                           | 2 ± 6,8                                         | -2,8 ± 6,2                           | 0,350  |                                           |
| DP6KHZ                                                | -2,9 ± 17,8            | -3,4 ± 6,2                             | 3,1 ± 4,5                           | 3 ± 6,9                                         | -1,3 ± 4,6                           | 0,185  |                                           |
| DP8KHZ                                                | 11,1 ± 9,4             | -8,6 ± 7,4                             | 0,8 ± 6                             | 5,6 ± 6,6                                       | -4,1 ± 5,4                           | <0,001 | G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G3-G5 |
| DP12KHZ                                               | -1,9 ± 10,3            | -15,4 ± 14,9                           | -0,9 ± 2                            | 7,5 ± 13,7                                      | -0,5 ± 2,8                           | 0,016  | G3-G4<br>G3-G5                            |
| DP16KHZ                                               | 2,3 ± 12,2             | 3,3 ± 8,8                              | -2,4 ± 4,1                          | 0,9 ± 6,5                                       | -2 ± 6,4                             | 0,565  |                                           |
| DP24KHZ                                               | 1,4 ± 9,2              | -8,9 ± 14,8                            | 1,8 ± 4,5                           | 3,5 ± 14                                        | -0,8 ± 3,5                           | 0,413  |                                           |
| DP32KHZ                                               | -1,3 ± 6,7             | -8 ± 12,1                              | 4,3 ± 9,5                           | 0 ± 4,9                                         | -2,4 ± 4,5                           | 0,086  |                                           |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**ABR:** Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve grup 6'da yer alan kobaylara ait ölçüm ortalama +/- standart sapma değerleri, frekans spesifik olarak Tablo 12de gösterilmiştir.

**Tablo 12. Tüm grupların ABR ölçümleri**

|         | ÖLÇÜM                | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G2<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>KISA<br>DÖNEM | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p      | p**                                                         |
|---------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|
| c_ABR   | 1. ölçüm<br>baseline | 19 ± 12                | 10 ± 12.5                                 | 22.5 ± 4.6                                | 28 ± 17.2                           | 20.6 ± 11.4                                     | 20 ± 0                               | 0.074  |                                                             |
|         | 2. ölçüm<br>1.gün    | 18.5 ± 8.2             | 80 ± 0                                    | 80 ± 0                                    | 80 ± 0                              | 80 ± 0                                          | 80 ± 0                               | <0.001 | G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                   |
|         | 3. ölçüm<br>7. gün   | 19 ± 8.1               | —                                         | 80 ± 0                                    | 68 ± 10.3                           | 80 ± 0                                          | 80 ± 0                               | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G3<br>G4-G5<br>G4-G6 |
|         | 4.ölçüm<br>14. gün   | 16 ± 6.6               | —                                         | 80 ± 0                                    | 64.5 ± 15.7                         | 80 ± 0                                          | 80 ± 0                               | <0.001 | G1-G4<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G4-G5<br>G4-G6 |
|         | 5. ölçüm<br>21. gün  | 15 ± 5.3               | —                                         | 80 ± 0                                    | 67.5 ± 14.6                         | 80 ± 0                                          | 80 ± 0                               | <0.001 | G1-G4<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G3<br>G4-G5<br>G4-G6 |
|         | P                    | 0.261                  | 0.004                                     | <0.001                                    | <0.001                              | <0.001                                          | <0.001                               |        |                                                             |
| ABR8KHZ | 1. ölçüm<br>Baseline | 10 ± 10.5              | 7.5 ± 12.1                                | 20.6 ± 11.5                               | 28.1 ± 12.2                         | 23 ± 16.9                                       | 17.5 ± 10.4                          | 0.006  | G2-G5<br>G2-G3                                              |

|          |                      |            |           |             |           |             |             |        |                                                                      |
|----------|----------------------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-------------|--------|----------------------------------------------------------------------|
|          |                      |            |           |             |           |             |             |        | G2-G5<br>G2-G4<br>G1-G4                                              |
|          | 2. ölçüm<br>1.gün    | 10 ± 10.5  | 79 ± 3.2  | 80 ± 0      | 80 ± 0    | 80 ± 0      | 80 ± 0      | <0.001 | G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                            |
|          | 3. ölçüm<br>7. gün   | 6.5 ± 10   | –         | 80 ± 0      | 78 ± 4.2  | 80 ± 0      | 80 ± 0      | <0.001 | G1-G4<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6                                     |
|          | 4.ölçüm<br>14. gün   | 18.5 ± 7.5 | –         | 80 ± 0      | 69 ± 17.9 | 80 ± 0      | 80 ± 0      | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                                     |
|          | 5. ölçüm<br>21. gün  | 11.5 ± 7.5 | –         | 80 ± 0      | 63 ± 16.4 | 80 ± 0      | 72.5 ± 14.9 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G5                            |
|          | P                    | 0.001      | 0.004     | <0.001      | <0.001    | <0.001      | <0.001      |        |                                                                      |
| ABR12KHZ | 1. ölçüm<br>Baseline | 9.5 ± 10.4 | 4.5 ± 9.6 | 26.9 ± 5.3  | 26.5 ± 12 | 17.1 ± 13.6 | 21.9 ± 4.6  | <0.001 | G2-G6<br>G2-G4<br>G2-G3<br>G1-G4<br>G1-G3<br>G3-G5                   |
|          | 2. ölçüm<br>1.gün    | 14 ± 24.1  | 79 ± 3.2  | 80 ± 0      | 80 ± 0    | 80 ± 0      | 80 ± 0      | <0.001 | G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                            |
|          | 3. ölçüm<br>7. gün   | 16.5 ± 8.2 | –         | 78.8 ± 3.5  | 78 ± 4.2  | 80 ± 0      | 80 ± 0      | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                                     |
|          | 4.ölçüm<br>14. gün   | 22 ± 6.3   | –         | 78.8 ± 3.5  | 66 ± 15.1 | 78 ± 4.2    | 72.5 ± 10.4 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                                     |
|          | 5. ölçüm<br>21. gün  | 9.5 ± 7.6  | –         | 80 ± 0      | 64 ± 17.8 | 80 ± 0      | 68.8 ± 12.5 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G3-G6                   |
|          | P                    | 0.002      | 0.003     | <0.001      | <0.001    | <0.001      | <0.001      |        |                                                                      |
| ABR16KHZ | 1. ölçüm<br>Baseline | 6 ± 8.4    | 3 ± 4.8   | 13.8 ± 15.1 | 24.5 ± 13 | 6.5 ± 11.6  | 15 ± 9.3    | 0.004  | G2-G6<br>G2-G4<br>G4-G5<br>G1-G4                                     |
|          | 2. ölçüm<br>1.gün    | 4 ± 5.2    | 80 ± 0    | 80 ± 0      | 76 ± 7    | 78 ± 4.2    | 70 ± 7.6    | <0.001 | G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G5-G6<br>G2-G6<br>G3-G6 |
|          | 3. ölçüm<br>7. gün   | 9.5 ± 10.1 | –         | 78.8 ± 3.5  | 57 ± 20.6 | 74 ± 12.6   | 53.8 ± 9.2  | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G6-G5<br>G6-G3<br>G3-G5          |
|          | 4.ölçüm<br>14. gün   | 25 ± 8.8   | –         | 73.8 ± 5.2  | 40 ± 21.1 | 66 ± 12.6   | 53.8 ± 9.2  | <0.001 | G1-G6<br>G1-G5<br>G1-G3<br>G4-G5<br>G4-G3<br>G3-G6                   |
|          | 5. ölçüm<br>21. gün  | 4 ± 5.2    | –         | 77.5 ± 4.6  | 45 ± 20.5 | 67 ± 12.5   | 53.8 ± 9.2  | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G3-G6                   |
|          | P                    | <0.001     | 0.004     | <0.001      | <0.001    | <0.001      | <0.001      |        |                                                                      |

|                 |                           |             |         |             |           |             |            |        |                                                                                        |
|-----------------|---------------------------|-------------|---------|-------------|-----------|-------------|------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABR24KHZ</b> | 1. ölçüm<br>Baseline      | 6.5 ± 10.6  | 3 ± 6.7 | 23.8 ± 10.6 | 22 ± 11.1 | 17.5 ± 12.7 | 16.9 ± 7   | <0.001 | G2-G6<br>G2-G5<br>G2-G4<br>G2-G3<br>G1-G5<br>G1-G4<br>G1-G3                            |
|                 | 2. ölçüm<br>1.gün gürültü | 9 ± 5.7     | 80 ± 0  | 77.5 ± 4.6  | 70 ± 6.7  | 69 ± 3.2    | 63.8 ± 5.2 | <0.001 | G1-G5<br>G1-G4<br>G1-G2<br>G1-G3<br>G3-G6<br>G2-G6<br>G5-G3<br>G5-G2<br>G4-G2          |
|                 | 3. ölçüm<br>7. gün        | 11.5 ± 10.6 | –       | 70 ± 5.3    | 64 ± 10.7 | 66 ± 10.7   | 58.8 ± 3.5 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G3-G6                                                       |
|                 | 4.ölçüm<br>14. gün        | 24 ± 6.6    | –       | 68.8 ± 3.5  | 51 ± 12.9 | 64 ± 10.7   | 56.3 ± 5.2 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G3-G6                                     |
|                 | 5. ölçüm<br>21. gün       | 12.5 ± 7.9  | –       | 70 ± 0      | 51 ± 14.5 | 62 ± 7.9    | 51.3 ± 3.5 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G6<br>G3-G4                                     |
|                 | P                         | 0.002       | 0.003   | <0.001      | <0.001    | <0.001      | <0.001     |        |                                                                                        |
| <b>ABR32KHZ</b> | 1. ölçüm<br>Baseline      | 10 ± 8.2    | 4 ± 7   | 25 ± 11.6   | 27 ± 13.6 | 17.8 ± 12.2 | 19.4 ± 4.2 | <0.001 | G2-G5<br>G2-G6<br>G2-G3<br>G2-G4<br>G1-G3<br>G1-G4                                     |
|                 | 2. ölçüm<br>1.gün         | 11 ± 3.2    | 80 ± 0  | 75 ± 5.3    | 67 ± 4.2  | 71 ± 5.7    | 61.3 ± 3.5 | <0.001 | G1-G2<br>G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G6-G3<br>G6-G4<br>G6-G5<br>G4-G3<br>G4-G2<br>G2-G5 |
|                 | 3. ölçüm<br>7. gün        | 9 ± 11      | –       | 67.5 ± 4.6  | 61 ± 9.7  | 67 ± 8.2    | 53.8 ± 5.2 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G6-G5<br>G6-G3                                              |
|                 | 4.ölçüm<br>14. gün        | 17.5 ± 7.2  | –       | 62.5 ± 4.6  | 48 ± 11.4 | 66 ± 8.4    | 52.5 ± 4.6 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G3<br>G4-G5<br>G6-G3<br>G6-G5                   |
|                 | 5. ölçüm<br>21. gün       | 10 ± 0      | –       | 61.3 ± 3.5  | 50 ± 14.9 | 64 ± 5.2    | 52.5 ± 4.6 | <0.001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G5-G6<br>G4-G5                                     |
|                 | P                         | 0.033       | 0.004   | <0.001      | <0.001    | <0.001      | <0.001     |        |                                                                                        |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

Baseline ölçümler incelendiğinde ABR eşik değerlerinde click ABR de gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tone burst ABR'ye bakıldığında gruplar arasında

istatistiksel anlamlı fark vardı. Fakat fark olan gruplarda ABR eşik değerlerinin ortalaması, tüm frekanslarda <30 dB idi.

Kontrol grubunda farklı ölçüm zamanlarına bakıldığında; click ABR’de eşik değerlerde istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tone burst ABR’de 8, 12, 16, 24 kHz’te, istatistiksel anlamlı fark olmasına rağmen tüm ölçüm değerleri  $\leq 30$  dB idi.

ABR için 2. ölçümler incelendiğinde; tüm frekanslarda, kontrol grubunda eşik değerler <30 dB idi ve çalışma gruplarından daha düşüktü. 2. Ölçümün gruplar arası farklılığına bakıldığında click ve tone burst ABR’de tüm frekanslarda anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık;

Click ABR’de Grup 1-2, Grup 1-3, Grup 1-4, Grup 1-5, Grup 1-6, Grup 3-4, Grup 4-5, Grup 4-6 arasında anlamlıydı.

Tone Burst ABR’de Grup 1-2 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-3 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-4 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-5 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-6 arasında 8, 12, 16 kHz’te anlamlı fark vardı. Grup 2-3 arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 2-4 arasında 24, 32 kHz’te; Grup 2-5 arasında 24, 32 kHz’te; Grup 2-6 arasında 16, 24 kHz’te; Grup 3-4 arasında 32 kHz’te; Grup 3-5 arasında 24 kHz’te; Grup 3-6 arasında 16, 24, 32 kHz’te anlamlı fark vardı. Grup 4-5 arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 4-6 arasında 32 kHz’te; Grup 5-6 arasında 16, 32 kHz’te anlamlı fark vardı

ABR için 3. ölçümler incelendiğinde; tüm frekanslarda, kontrol grubunda eşik değerler <30 dB idi ve çalışma gruplarından daha düşüktü. 3. Ölçümün gruplar arası farklılığına bakıldığında click ve tone burst ABR’de tüm frekanslarda anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık;

Click ABR’de Grup 1-3, Grup 1-4, Grup 1-5, Grup 1-6, Grup 3-4, Grup 4-5, Grup 4-6 arasında anlamlıydı.

Tone Burst ABR’de Grup 1-3 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-4 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-5 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-6 arasında 8, 12, 16 kHz’te; Grup 3-4 arasında 16 kHz’te; Grup 3-5 arasında 16 kHz’te; Grup 3-6 arasında 16, 24, 32 kHz’te anlam fark vardı. Grup 4-5 arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 5-6 arasında 32 kHz’te anlamlı fark vardı.

ABR için 4. ölçümler incelendiğinde; tüm frekanslarda, kontrol grubunda eşik değerler <30 dB idi ve çalışma gruplarından daha düşüktü. 4. Ölçümün gruplar arası farklılığına bakıldığında click ve tone burst ABR’de tüm frekanslarda anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık;

Click ABR’de Grup 1-3, Grup 1-4, Grup 1-5, Grup 1-6, Grup 3-4, Grup 4-5, Grup 4-6 arasında anlamlıydı.

Tone Burst ABR’de Grup 1-3 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te, Grup 1-4 arasında 8, 24, 32 kHz’te; Grup 1-5 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-6 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 3-4 arasında 16, 24, 32 kHz’te anlamlı fark vardı. Grup 3-5 arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 3-6 arasında 16, 24, 32 kHz’te; Grup 4-5 arasında 16, 32 kHz’te; Grup 5-6 arasında 32 kHz’te anlamlı fark vardı.

ABR için 5. ölçümler incelendiğinde; tüm frekanslarda, kontrol grubunda eşik değerler <30 dB idi ve çalışma gruplarından daha düşüktü. 5. Ölçümün gruplar arası farklılığına bakıldığında click ve tone burst ABR’de tüm frekanslarda anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık;

Click ABR’de Grup 1-3, Grup 1-4, Grup 1-5, Grup 1-6, Grup 3-4, Grup 4-5, Grup 4-6 arasında anlamlıydı.

Tone Burst ABR’de Grup 1-3 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te, Grup 1-4 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-5 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 1-6 arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te; Grup 3-4 arasında 12, 16, 24 kHz’te anlamlı fark vardı. Grup 3-5 arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 3-6 arasında 12, 16, 24 kHz’te; Grup 4-5 arasında 8, 32 kHz’te; Grup 5-6 arasında 32 kHz’te anlamlı fark vardı.

Farklı ölçüm zamanlarındaki grup içi ölçümler değerlendirildiğinde; Grup 2’de 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 16 Hz’te istatistiksel anlamlı fark vardı. Grup 3’te click ABR de 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Grup 3’te tone burst ABR’de 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te istatistiksel anlamlı fark vardı. 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24 kHz’te; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24 kHz’te; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24 kHz’te ;1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24 kHz’te anlamlı fark vardı. 2. Ölçümle 3. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı farklılık yoktu. 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında ve 2. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 32 kHz’te anlamlı fark vardı. 3. Ölçümle 4. Ölçüm arasında, 3. Ölçümle 5. Ölçüm arasında, 4. Ölçümle 5. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 4’te click ABR de 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 5. Ölçüm; 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Grup 4’te tone burst ABR’de 8, 12, 16, 24, 32 kHz’te istatistiksel anlamlı fark vardı. 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24 kHz’te; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24 kHz’te; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında

8, 12, 16, 32 kHz'te; 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 32 kHz'te anlamlı fark vardı. 2. Ölçümle 3. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı farklılık yoktu. 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında 8, 16, 24, 32 kHz'te; 2. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 16, 24, 32 kHz'te anlamlı fark vardı. 3. Ölçümle 4. Ölçüm arasında, 3. Ölçümle 5. Ölçüm arasında, 4. Ölçümle 5. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 5'te click ABR de 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Grup 5'te tone burst ABR'de 8, 12, 16, 24, 32 kHz'te istatistiksel anlamlı fark vardı. 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında, 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında, 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında ve 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz'te anlamlı fark vardı. 2. Ölçümle 3. Ölçüm arasında, 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı farklılık yoktu. 2. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 32 kHz'te anlamlı fark vardı. 3. Ölçümle 4. Ölçüm arasında, 3. Ölçümle 5. Ölçüm arasında ve 4. Ölçümle 5. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu. Grup 6'te click ABR de 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında; 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Grup 6'da tone burst ABR'de 8, 12, 16, 24, 32 kHz'te istatistiksel anlamlı fark vardı. 1. Ölçümle 2. Ölçüm arasında, 1. Ölçümle 3. Ölçüm arasında, 1. Ölçümle 4. Ölçüm arasında ve 1. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 8, 12, 16, 24, 32 kHz'te anlamlı fark vardı. 2. Ölçümle 3. Ölçüm arasında, 2. Ölçümle 4. Ölçüm arasında 16 kHz'te anlamlı fark vardı. 2. Ölçümle 5. Ölçüm arasında 16, 24 kHz'te anlamlı fark vardı. 3. Ölçümle 4. Ölçüm arasında, 3. Ölçümle 5. Ölçüm arasında ve 4. Ölçümle 5. Ölçüm arasında hiçbir frekansta anlamlı fark yoktu.

Çalışma gruplarında her bir frekans için ABR değerlerinin, ölçümler arası değişim farklılıkları gruplar arasındaki kıyaslaması Tablo 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22'de verilmiştir. Buna göre; 1. ve 2. Ölçüm arasındaki değişim farkına bakıldığında, click ABR için Grup 2-4 arasında fark vardı. Tone burst ABR'de grup 2-4 arasında 8, 12, 24, 32 kHz'te; grup 4-5 arasında 16 kHz'te anlamlıydı. Grup 2-6 arasında 16, 24, 32 kHz'te grup 6'da grup 2'ye göre eşik değerlerde daha az düşüş görüldü. 1. ve 5. ölçümün değişim farkları incelendiğinde; Clik ABR'de Grup 4-6 arasında anlamlıydı. Grup 6'da eşik düşmesi Grup 4'ten daha fazlaydı. Tone burst ABR'de grup 3-4 arasında anlamlıydı. 8, 16, 24 kHz'te grup 4'te eşik düşmesi grup 3'ten daha azdı. Grup 4-5 arasında 8, 32 kHz'te anlamlıydı. Grup 4'te eşik düşmesi grup 5'ten daha azdı. Grup 4-6 arasında 12 kHz'te anlamlıydı. Grup 4'te eşik düşmesi grup 6'dan daha azdı. Grup 5-6 arasında 12 kHz'te anlamlıydı. Grup 6'da eşik düşmesi Grup 5'ten daha azdı.

**Tablo 13. Birinci ölçüm ile 2. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM-<br>2. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G2<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>KISA<br>DÖNEM | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                                                                           |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Click ABR                                               | 0,5 ± 6,4              | -70 ± 12,5                                | -57,5 ± 4,6                               | -52 ± 17,2                          | -59,4 ± 11,4                                    | -60 ± 0                              | <0,001 | G2-G4<br>G2-G1<br>G1-G6<br>G1-G5<br>G1-G3<br>G1-G4                            |
| ABR8KHZ                                                 | 0 ± 0                  | -71,5 ± 11,8                              | -59,4 ± 11,5                              | -51,9 ± 12,2                        | -57 ± 16,9                                      | -62,5 ± 10,4                         | <0,001 | G2-G4<br>G1-G2<br>G1-G6<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G4                            |
| ABR12KHZ                                                | -4,5 ± 20,2            | -74,5 ± 12,1                              | -53,1 ± 5,3                               | -53,5 ± 12                          | -62,9 ± 13,6                                    | -58,1 ± 4,6                          | <0,001 | G2-G6<br>G2-G4<br>G2-G3<br>G2-G1<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G4<br>G1-G3          |
| ABR16KHZ                                                | 2 ± 6,3                | -77 ± 4,8                                 | -66,3 ± 15,1                              | -51,5 ± 14,9                        | -71,5 ± 11,1                                    | -55 ± 12                             | <0,001 | G2-G6<br>G2-G4<br>G1-G2<br>G4-G5<br>G1-G5<br>G1-G3<br>G1-G6<br>G1-G4          |
| ABR24KHZ                                                | -2,5 ± 8,6             | -77 ± 6,7                                 | -53,8 ± 7,4                               | -48 ± 16,4                          | -51,5 ± 14,2                                    | -46,9 ± 10,3                         | <0,001 | G2-G3<br>G2-G5<br>G2-G4<br>G2-G6<br>G1-G1<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G4<br>G1-G6 |
| ABR32KHZ                                                | -1 ± 5,7               | -76 ± 7                                   | -50 ± 12,8                                | -40 ± 14,9                          | -53,2 ± 15,2                                    | -41,9 ± 5,3                          | <0,001 | G2-G5<br>G2-G3<br>G2-G6<br>G2-G4<br>G2-G1<br>G1-G5<br>G1-G3<br>G1-G6<br>G1-G4 |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 14. Birinci ölçüm ile 3. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM-<br>3. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                     |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------|
| Click ABR                                               | 0 ± 12,7               | -57,5 ± 4,6                               | -40 ± 22,1                          | -59,4 ± 11,4                                    | -60 ± 0                              | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5 |

|          |            |              |              |              |              |        |                                                             |
|----------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|-------------------------------------------------------------|
|          |            |              |              |              |              |        | G1-G6                                                       |
| ABR8KHZ  | 3,5 ± 13,3 | -59,4 ± 11,5 | -49,9 ± 9,8  | -57 ± 16,9   | -62,5 ± 10,4 | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                            |
| ABR12KHZ | -7 ± 9,8   | -51,9 ± 7    | -51,5 ± 10   | -62,9 ± 13,6 | -58,1 ± 4,6  | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                            |
| ABR16KHZ | -3,5 ± 6,7 | -65 ± 14,1   | -32,5 ± 28,2 | -67,5 ± 24   | -38,8 ± 15,5 | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G4-G5<br>G5-G6 |
| ABR24KHZ | -5 ± 12    | -46,3 ± 13   | -42 ± 16,7   | -48,5 ± 19,4 | -41,9 ± 10   | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                            |
| ABR32KHZ | 1 ± 14,5   | -42,5 ± 15,6 | -34 ± 17,4   | -49,2 ± 15,6 | -34,4 ± 8,2  | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                            |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 15. Birinci ölçüm ile 4. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM-<br>4. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STEROİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Click ABR                                               | 3 ± 13,8               | -57,5 ± 4,6                               | -36,5 ± 24,5                        | -59,4 ± 11,4                                    | -60 ± 0                              | <0,001 |
| ABR8KHZ                                                 | -8,5 ± 5,8             | -59,4 ± 11,5                              | -40,9 ± 14,3                        | -57 ± 16,9                                      | -62,5 ± 10,4                         | <0,001 |
| ABR12KHZ                                                | -12,5 ± 12,3           | -51,9 ± 7                                 | -39,5 ± 14,6                        | -60,9 ± 13,9                                    | -50,6 ± 7,3                          | <0,001 |
| ABR16KHZ                                                | -19 ± 14,7             | -60 ± 16,9                                | -15,5 ± 24,5                        | -59,5 ± 21,4                                    | -38,8 ± 15,5                         | <0,001 |
| ABR24KHZ                                                | -17,5 ± 13,6           | -45 ± 13,1                                | -29 ± 14,3                          | -46,5 ± 20,8                                    | -39,4 ± 11,5                         | 0,002  |
| ABR32KHZ                                                | -7,5 ± 9,8             | -37,5 ± 15,6                              | -21 ± 9,1                           | -48,2 ± 14,4                                    | -33,1 ± 8                            | <0,001 |

**Tablo 16. Birinci ölçüm ile 5. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 1. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STEROİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------------|
| Click ABR                                               | 4 ± 8,4                | -57,5 ± 4,6                            | -39,5 ± 25,3                        | -59,4 ± 11,4                                    | -60 ± 0                              | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G6 |
| ABR8KHZ                                                 | -1,5 ± 6,7             | -59,4 ± 11,5                           | -34,9 ± 15,7                        | -57 ± 16,9                                      | -55 ± 22                             | <0,001 | G3-G4<br>G1-G3<br>G4-G5                   |

|          |          |              |              |              |              |        |                                                    |
|----------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------|----------------------------------------------------|
|          |          |              |              |              |              |        | G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G4                            |
| ABR12KHZ | 0 ± 10,5 | -53,1 ± 5,3  | -37,5 ± 18,1 | -62,9 ± 13,6 | -46,9 ± 9,2  | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G5-G6<br>G4-G5 |
| ABR16KHZ | 2 ± 6,3  | -63,8 ± 18,5 | -20,5 ± 21,1 | -60,5 ± 21,7 | -38,8 ± 15,5 | <0,001 | G1-G6<br>G1-G3<br>G3-G4                            |
| ABR24KHZ | -6 ± 9,7 | -46,3 ± 10,6 | -29 ± 13,1   | -44,5 ± 18,9 | -34,4 ± 7,3  | <0,001 | G3-G4<br>G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G4          |
| ABR32KHZ | 0 ± 8,2  | -36,3 ± 12,7 | -23 ± 9,8    | -46,2 ± 11,3 | -33,1 ± 8    | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G5          |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 17. İkinci ölçüm ile 3. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 2. ÖLÇÜM-<br>3. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1 KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STEROİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                                                |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|
| Click ABR                                               | -0,5 ± 10,4         | 0 ± 0                                  | 12 ± 10,3                           | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | 0,001  | G1-G4<br>G3-G4<br>G4-G5<br>G4-G6                   |
| ABR8KHZ                                                 | 3,5 ± 13,3          | 0 ± 0                                  | 2 ± 4,2                             | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | 0,421  |                                                    |
| ABR12KHZ                                                | -2,5 ± 23,7         | 1,3 ± 3,5                              | 2 ± 4,2                             | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | 0,066  |                                                    |
| ABR16KHZ                                                | -5,5 ± 9            | 1,3 ± 3,5                              | 19 ± 16,6                           | 4 ± 14,3                                        | 16,3 ± 10,6                          | <0,001 | G1-G4<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G3-G6<br>G4-G5<br>G5-G6 |
| ABR24KHZ                                                | -2,5 ± 12,7         | 7,5 ± 7,1                              | 6 ± 13,5                            | 3 ± 9,5                                         | 5 ± 5,3                              | 0,33   |                                                    |
| ABR32KHZ                                                | 2 ± 12,3            | 7,5 ± 4,6                              | 6 ± 12,6                            | 4 ± 5,2                                         | 7,5 ± 7,1                            | 0,731  |                                                    |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 18. İkinci ölçüm ile 4. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 2. ÖLÇÜM-<br>4. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1 KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STEROİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                              |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|----------------------------------|
| Click ABR                                               | 2,5 ± 12,1          | 0 ± 0                                  | 15,5 ± 15,7                         | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | 0,027  | G1-G4<br>G3-G4<br>G4-G5<br>G4-G6 |
| ABR8KHZ                                                 | -8,5 ± 5,8          | 0 ± 0                                  | 11 ± 17,9                           | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6 |

|          |            |            |           |           |             |        |                                                    |
|----------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|--------|----------------------------------------------------|
| ABR12KHZ | -8 ± 28,2  | 1,3 ± 3,5  | 14 ± 15,1 | 2 ± 4,2   | 7,5 ± 10,4  | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                   |
| ABR16KHZ | -21 ± 12,2 | 6,3 ± 5,2  | 36 ± 18,4 | 12 ± 12,3 | 16,3 ± 10,6 | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G4-G5 |
| ABR24KHZ | -15 ± 8,8  | 8,8 ± 6,4  | 19 ± 15,2 | 5 ± 9,7   | 7,5 ± 7,1   | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G5          |
| ABR32KHZ | -6,5 ± 8,2 | 12,5 ± 8,9 | 19 ± 12,6 | 5 ± 5,3   | 8,8 ± 6,4   | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G5          |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 19. Üçüncü ölçüm ile 4. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslanması**

| 3. ÖLÇÜM-<br>4. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1 KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                                                |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|
| Click ABR                                               | 3 ± 9,2             | 0 ± 0                                  | 3,5 ± 8,8                           | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | 0,749  |                                                    |
| ABR8KHZ                                                 | -12 ± 11,6          | 0 ± 0                                  | 9 ± 14,5                            | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                   |
| ABR12KHZ                                                | -5,5 ± 11,4         | 0 ± 0                                  | 12 ± 11,4                           | 2 ± 4,2                                         | 7,5 ± 10,4                           | 0,003  | G1-G4<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G4-G5                   |
| ABR16KHZ                                                | -15,5 ± 16,6        | 5 ± 5,3                                | 17 ± 14,9                           | 8 ± 10,3                                        | 0 ± 5,3                              | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G4-G6                   |
| ABR24KHZ                                                | -12,5 ± 12,3        | 1,3 ± 6,4                              | 13 ± 21,6                           | 2 ± 4,2                                         | 2,5 ± 4,6                            | 0,008  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6                   |
| ABR32KHZ                                                | -8,5 ± 8,2          | 5 ± 5,3                                | 13 ± 13,2                           | 1 ± 3,2                                         | 1,3 ± 3,5                            | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G5<br>G4-G6 |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 20. İkinci ölçüm ile 5. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslanması**

| 2. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1 KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*     | p**                                                |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|
| Click ABR                                               | 3,5 ± 3,4           | 0 ± 0                                  | 12,5 ± 14,6                         | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | <0,001 | G1-G3<br>G1-G5<br>G1-G6<br>G4-G3<br>G4-G5<br>G4-G6 |

|          |            |            |           |           |             |        |                                           |
|----------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|--------|-------------------------------------------|
| ABR8KHZ  | -1,5 ± 6,7 | 0 ± 0      | 17 ± 16,4 | 0 ± 0     | 7,5 ± 14,9  | 0,009  | G1-G4<br>G3-G4<br>G4-G5                   |
| ABR12KHZ | 4,5 ± 27,3 | 0 ± 0      | 16 ± 17,8 | 0 ± 0     | 11,3 ± 12,5 | 0,003  | G1-G4<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G4-G5          |
| ABR16KHZ | 0 ± 0      | 2,5 ± 4,6  | 31 ± 19   | 11 ± 12,9 | 16,3 ± 15,1 | <0,001 | G1-G5<br>G1-G6<br>G1-G4<br>G3-G4<br>G4-G5 |
| ABR24KHZ | -3,5 ± 5,8 | 7,5 ± 4,6  | 19 ± 16   | 7 ± 6,7   | 12,5 ± 7,1  | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6          |
| ABR32KHZ | 1 ± 3,2    | 13,8 ± 5,2 | 17 ± 15,1 | 7 ± 4,8   | 8,8 ± 6,4   | 0,001  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6          |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 21. Üçüncü ölçüm ile 5. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 3. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*    | p**                                                |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|----------------------------------------------------|
| Click ABR                                               | 4 ± 9,1                | 0 ± 0                                     | 0,5 ± 7,2                           | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | 0,055 |                                                    |
| ABR8KHZ                                                 | -5 ± 11,1              | 0 ± 0                                     | 15 ± 13,5                           | 0 ± 0                                           | 7,5 ± 14,9                           | 0,001 | G1-G4<br>G1-G6<br>G3-G4<br>G3-G5                   |
| ABR12KHZ                                                | 7 ± 7,9                | -1,3 ± 3,5                                | 14 ± 15,8                           | 0 ± 0                                           | 11,3 ± 12,5                          | 0,002 | G1-G3<br>G1-G5<br>G3-G4<br>G3-G6<br>G4-G5<br>G5-G6 |
| ABR16KHZ                                                | 5,5 ± 9                | 1,3 ± 6,4                                 | 12 ± 19,2                           | 7 ± 9,5                                         | 0 ± 12                               | 0,238 |                                                    |
| ABR24KHZ                                                | -1 ± 11,7              | 0 ± 5,3                                   | 13 ± 21,1                           | 4 ± 5,2                                         | 7,5 ± 4,6                            | 0,207 |                                                    |
| ABR32KHZ                                                | -1 ± 11                | 6,3 ± 5,2                                 | 11 ± 17,4                           | 3 ± 4,8                                         | 1,3 ± 3,5                            | 0,134 |                                                    |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

**Tablo 22. Dördüncü ölçüm ile 5. Ölçüm arasındaki değişim farkının gruplar arası kıyaslaması**

| 4. ÖLÇÜM-<br>5. ÖLÇÜM<br>ARASINDAKİ<br>DEĞİŞİM<br>FARKI | G1<br>KONTROL<br>GRUBU | G3<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>UZUN<br>DÖNEM | G4<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>STERÖİD | G5<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>SERUM<br>FİZYOLOJİK | G6<br>AKUSTİK<br>TRAVMA-<br>MEMANTİN | p*    | p** |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|-----|
| Click ABR                                               | 1 ± 10,2               | 0 ± 0                                     | -3 ± 6,3                            | 0 ± 0                                           | 0 ± 0                                | 0,726 |     |

|          |            |            |          |          |            |        |                                  |
|----------|------------|------------|----------|----------|------------|--------|----------------------------------|
| ABR8KHZ  | 7 ± 7,1    | 0 ± 0      | 6 ± 17,1 | 0 ± 0    | 7,5 ± 14,9 | 0,058  |                                  |
| ABR12KHZ | 12,5 ± 5,9 | -1,3 ± 3,5 | 2 ± 16,2 | -2 ± 4,2 | 3,8 ± 5,2  | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6 |
| ABR16KHZ | 21 ± 12,2  | -3,8 ± 5,2 | -5 ± 12  | -1 ± 3,2 | 0 ± 12     | <0,001 | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6 |
| ABR24KHZ | 11,5 ± 10  | -1,3 ± 3,5 | 0 ± 13,3 | 2 ± 4,2  | 5 ± 5,3    | 0,006  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G5          |
| ABR32KHZ | 7,5 ± 7,2  | 1,3 ± 6,4  | -2 ± 9,2 | 2 ± 4,2  | 0 ± 0      | 0,038  | G1-G3<br>G1-G4<br>G1-G6          |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.

## İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Serum prestin düzeyleri Tablo 23, Şekil 3’de verilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.001$ ). En düşük serum prestin düzeyi grup 3’te ölçüldü ( $148,6 \pm 11,3$ ). En yüksek serum prestin düzeyi ise Grup 6’da ölçüldü ( $178,9 \pm 6,9$ ). Serum prestin düzeyleri arasında sıralama yapılacak olursa, grup 6 > grup 4 > grup 2 > grup 1 > grup 5 > grup 3 şeklinde idi. Serum prestin değeri için; Grup 1-4, Grup 1-5, Grup 1-6, Grup 2-3, Grup 2-5, Grup 2-6, Grup 3-4, Grup 3-4, Grup 3-6, Grup 4-5, Grup 5-6 arasında istatistiksel anlamlı fark vardı.

Serum ribeye düzeyleri Tablo 23, Şekil 3’de verilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.001$ ) En düşük serum ribeye düzeyi grup 6’da ölçüldü ( $31,5 \pm 5,9$ ). En yüksek serum ribeye düzeyi ise Grup 3’da ölçüldü ( $54,2 \pm 17$ ). Serum prestin düzeyleri arasında sıralama yapılacak olursa, grup 3 > grup 2 > grup 5 > grup 4 > grup 1 > grup 6 şeklinde idi. Grup 1-2, Grup 1-6, Grup 2-4, Grup 2-6, Grup 3-5, Grup 3-6, Grup 4-6 arasında istatistiksel anlamlı fark vardı.

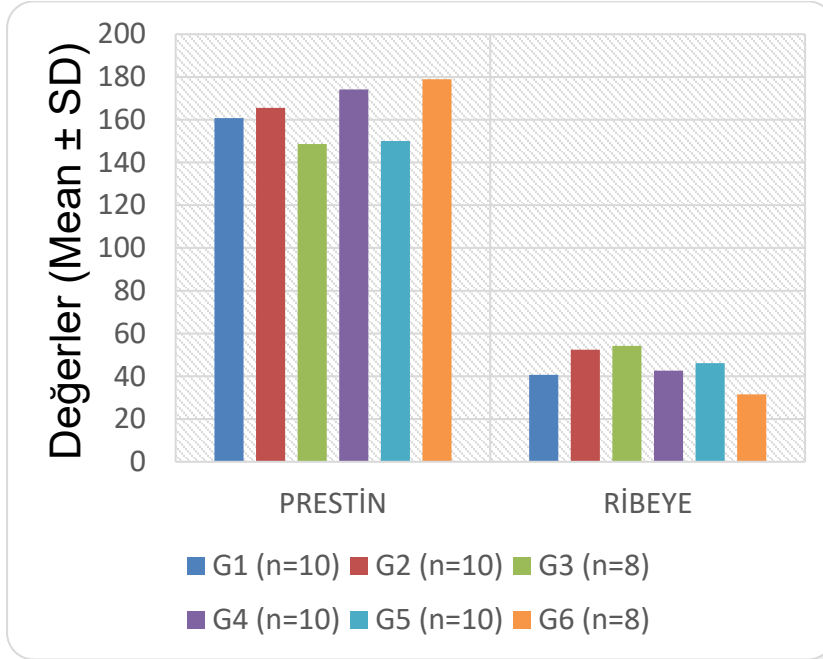
**Tablo 23. Prestin ve ribeye düzeyleri**

|           | PRESTİN                 | RİBEYE                  |
|-----------|-------------------------|-------------------------|
| G1 (n=10) | 160,7 ± 5,9             | 40,7 ± 6,3              |
| G2 (n=10) | 165,5 ± 3,5             | 52,4 ± 6,4              |
| G3 (n=8)  | 148,6 ± 11,3            | 54,2 ± 17,4             |
| G4 (n=10) | 174,1 ± 9,4             | 42,6 ± 9,8              |
| G5 (n=10) | 150 ± 9,9               | 46,1 ± 23,1             |
| G6 (n=8)  | 178,9 ± 6,9             | 31,5 ± 5,9              |
| p*        | <0,001                  | <0,001                  |
| p**       | G1-G4<br>G1-G5<br>G1-G6 | G1-G2<br>G1-G6<br>G2-G4 |

|       |       |
|-------|-------|
| G2-G3 | G2-G6 |
| G3-G4 | G3-G5 |
| G3-G6 | G3-G6 |
| G4-G5 | G4-G6 |
| G5-G6 |       |

p\*: Gruplar arası istatistiksel anlamlılık <0.05.

p\*\*: Aralarında istatistiksel anlamlı fark olan gruplar <0.05.



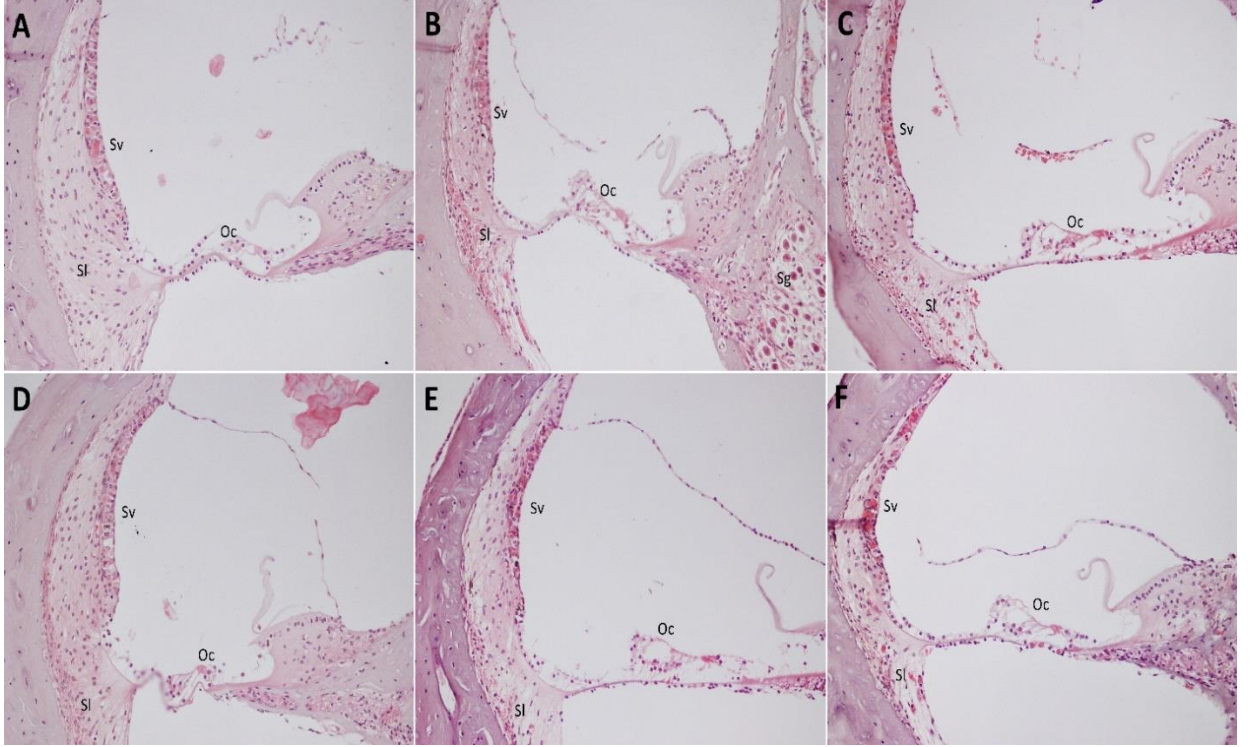
Şekil 3. Prestin ve ribeye düzeyleri

## HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

Işık mikroskopisinde corti organında hasar değerlendirmesi de Freitas ve ark. (89) (1tarafından tanımlanan skorlama sistemi ile yapıldı. Hem dış tüylü hücre (DTH) hem de iç tüylü hücre (ITH), sitoplazmik özellikler, hücre bütünlüğü, stereosilya dizilimi ve nükleusa göre skorlandı (normal:0; hafif-hasar:1; orta-hasar:2; ve ciddi-hasar:3 puan). Spiral ganglionda (SG) vakuolizasyon ve nükleer dejenerasyon subjektif olarak değerlendirildi ve değişikliğin şiddetine göre kategorize edildi (değişim yok:0, hafif:1, orta:2 ve şiddetli değişiklik:3 puan).

H-E boyanmış preparatlar incelendiğinde kontrol grubunun koklear yapılarda normal histolojik yapı gözlemlendi (Şekil 4A). Akustik travma (akut ve kronik dönem) ve Akustik Travma+SF grubunda SV'de özellikle marjinal, bazal ve intermediate hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve atrofi mevcuttu. SG'de yoğun nükleer dejenerasyon ve vakuolizasyon tespit edilmekle birlikte, Corti organında ITH ve DTH kaybı ve kalan hücrelerin dejenerasyonu yaygındı (Şekil 4B-4D). Akustik travma+Steroid grubunda marjinal ve intermediate hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve atrofi vardı. SG'de hafif derecede nükleer

dejenerasyon ve vakuolizasyon tespit edildi. Corti organında, DTH ve destek hücrelerinde dejenerasyon tespit edildi (Şekil 4E). Akustik Travma+Memantin grubunda marjinal hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve atrofi vardı. SG'de hafif derecede nükleer dejenerasyon ve vakuolizasyon tespit edildi. Corti organında, DTH kaybı ve destek hücrelerinde ise hafif dejenerasyon gözlemlendi (Şekil 4F).

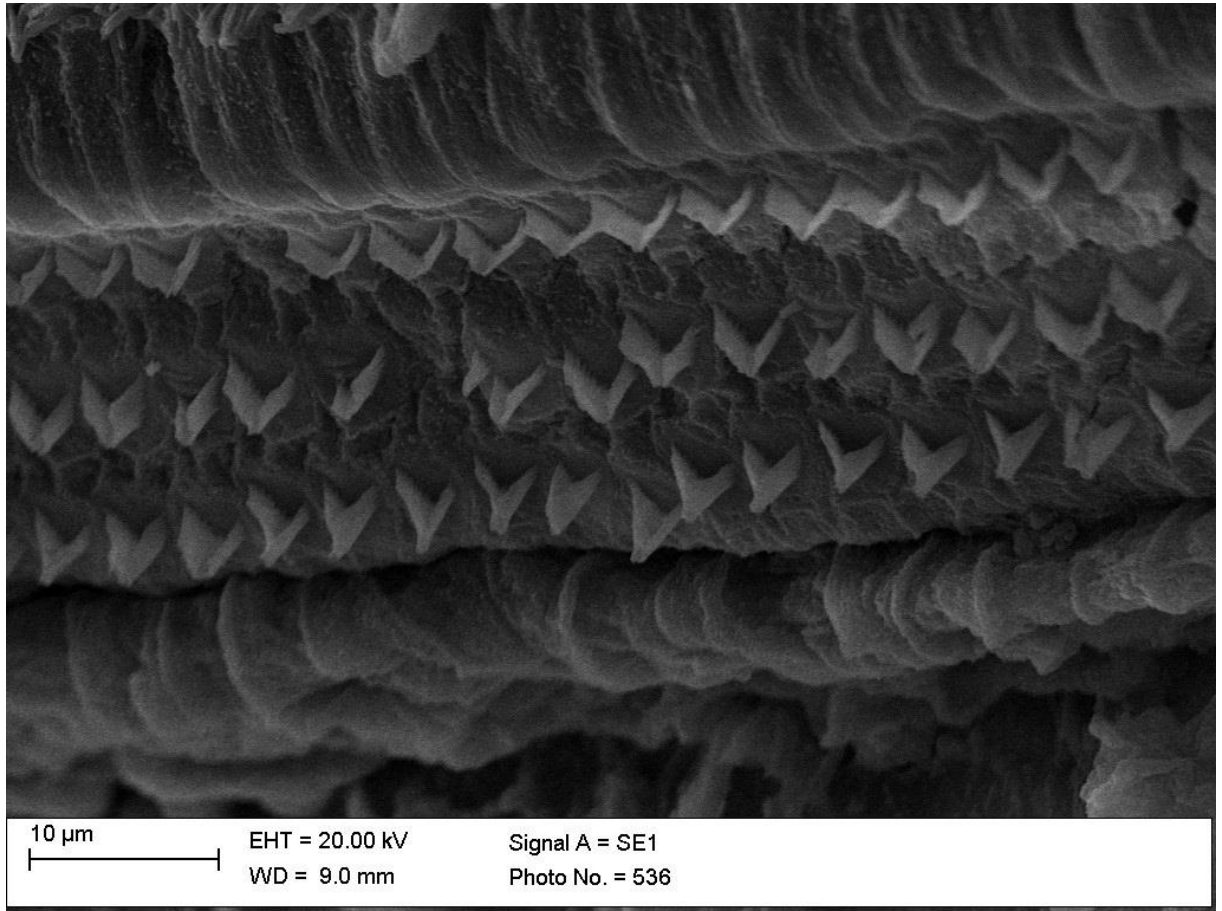


**Şekil 4: H-E boyanmış doku kesitleri, X200 büyütme. A) Kontrol grubu, B) Akustik travma-akut dönem grubu, C) Akustik travma-kronik dönem grubu, D) Akustik Travma + SF grubu, E) Akustik Travma + Steroid, F) Akustik Travma + Memantin grubu. Sv: Stria vaskularis, Oc: Korti organı, Sl: Spiral ligament, Sg: Spiral ganglion.**

Elektrofizyolojik ölçümlerin tamamlanmasından sonra kobaylar, ultrastrüktürel inceleme için kokleaları çıkarmak üzere kurban edildi. Corti organının yüzey anatomisi scanning elektron mikroskobu (SEM) ile değerlendirildi.

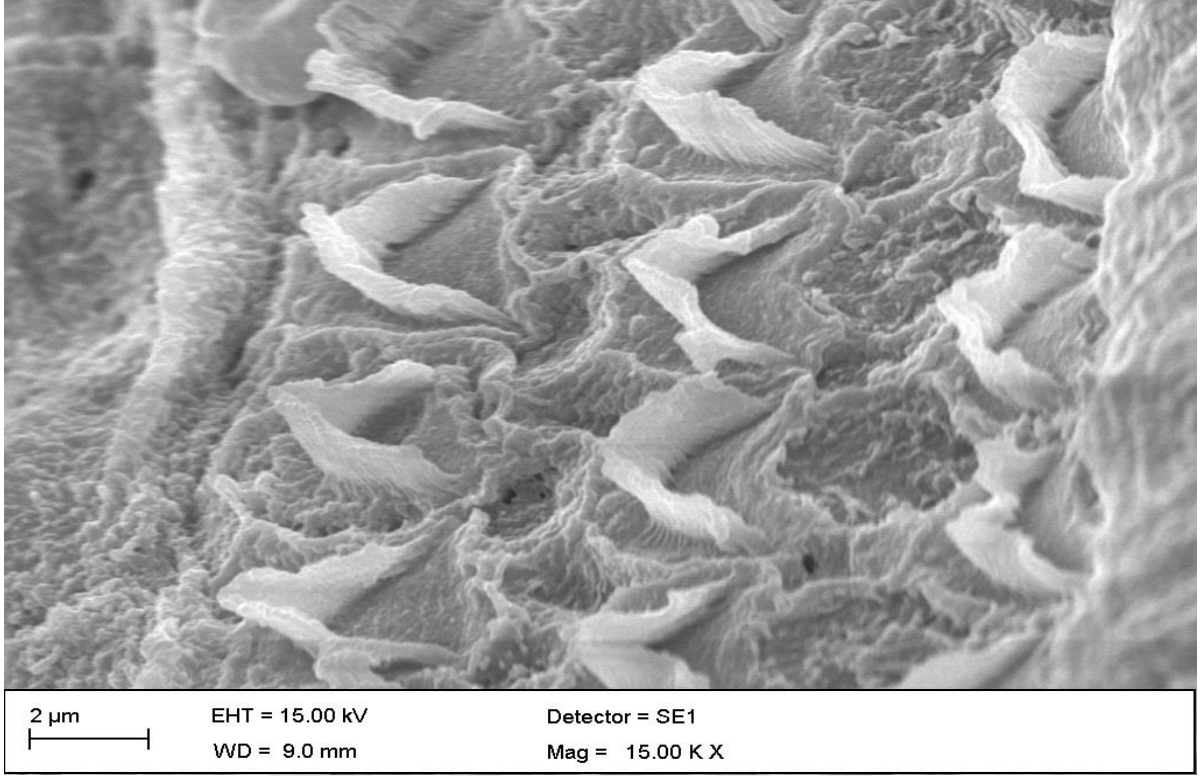
Yüzey anatomisi değerlendirmelerinde dejenerasyon bölgesi, dejenerasyon gözlenmemiş V veya W-şekilli stereosilya demetlerine sahip normal ITH'ler ve DTH'ler, dejenerasyon gözlenmiş anormal V veya W-şekilli stereosilya kaybı olan ITH'ler ve DTH'ler, stereosilyanın tamamen dejenerasyonu ve kutikular tabakanın rüptürü ve buna bağlı olarak total olarak ITH ve DTH'lerin olmadığı kabul edilerek değerlendirildi (90).

Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarında tüylü hücrelerin kaybı için Corti organının yüzey anatomisindeki stereosilya dejenerasyonu değerlendirildi. Kontrol grubunda tüm koklear segmetlerde ITH ve DTH stereosilyalarında dejenerasyon gözlenmedi (Şekil 5).

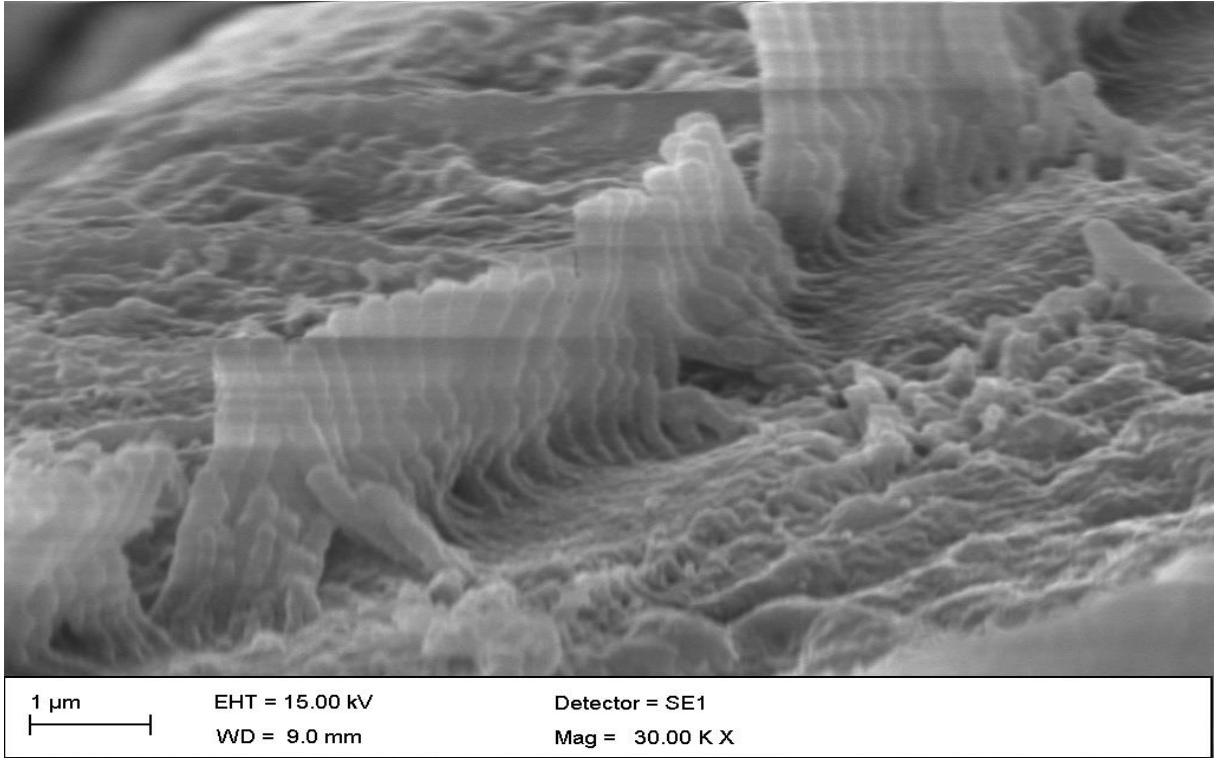


**Şekil 5. Kontrol grubundaki Corti organı yüzey anatomisi: Normal dış tüylü hücre stereosilya morfolojisi**

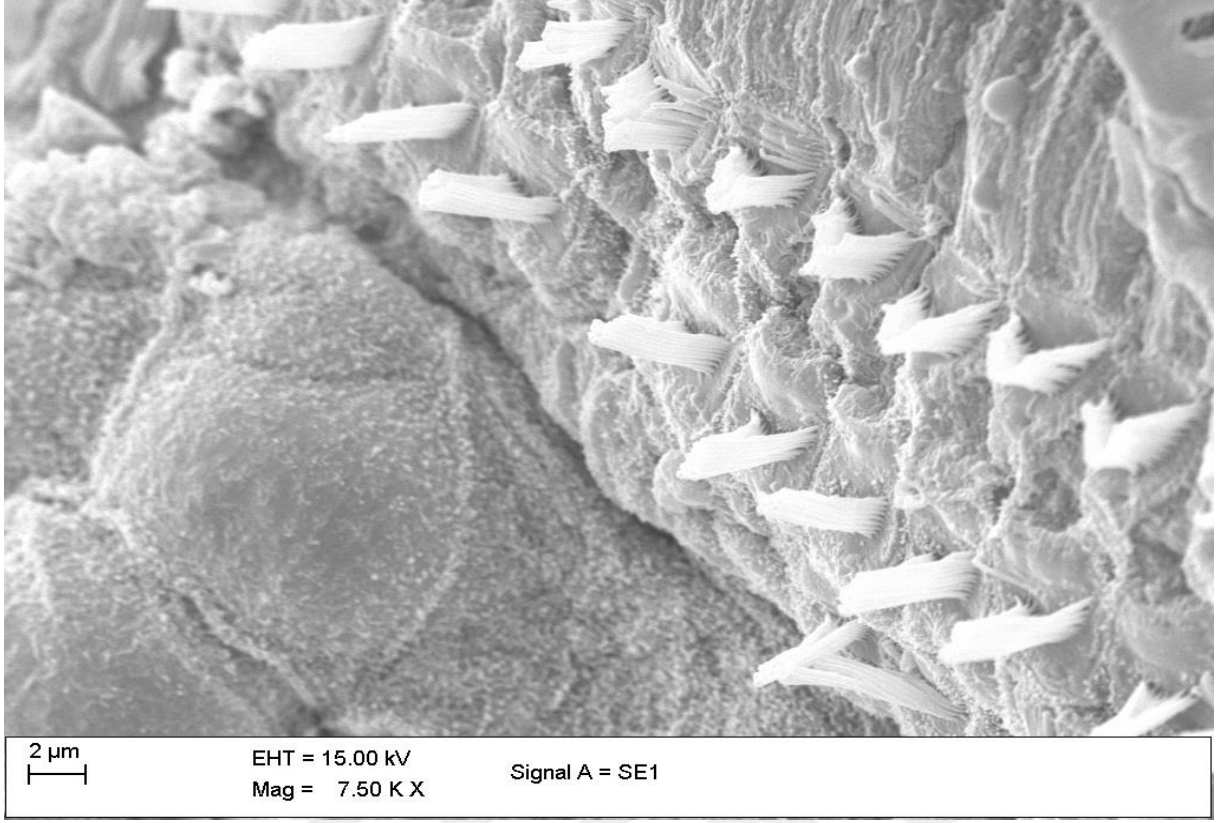
Akustik Travma+Memantin grubunda, kokleanın bazal dönüşünde DTH stereosilyalarda dejenerasyon gözlenirken, ITH stereosilyalarının tüm koklear segmentlerde daha az dejenerasyonu gözlemlendi (Şekil 6 ve 7). Akustik Travma+Steroid grubunda ise ITH ve DTH stereosilya kısmi kaybı sadece kokleanın bazal dönüşünde gözlemlendi. ITH ve DTH'lerde kokleanın middle ve apikal dönüşünde stereosilya kaybı gözlemlenmedi (Şekil 8 ve 9). Akustik travma (akut ve kronik dönem) ve Akustik travma+SF gruplarında ITH ve DTH stereosilyalarında kokleanın tüm segmentlerinde yoğun derecede dejenerasyon gözlemlendi. DTH stereosilyalarında kokleanın bazal ve middle bölgelerinde yer yer total ve kısmi kayıplar gözlenirken, apikal dönüşte ITH ve DTH'lerde stereosilya kaybı gözlemlenmedi (Şekil 10-12).



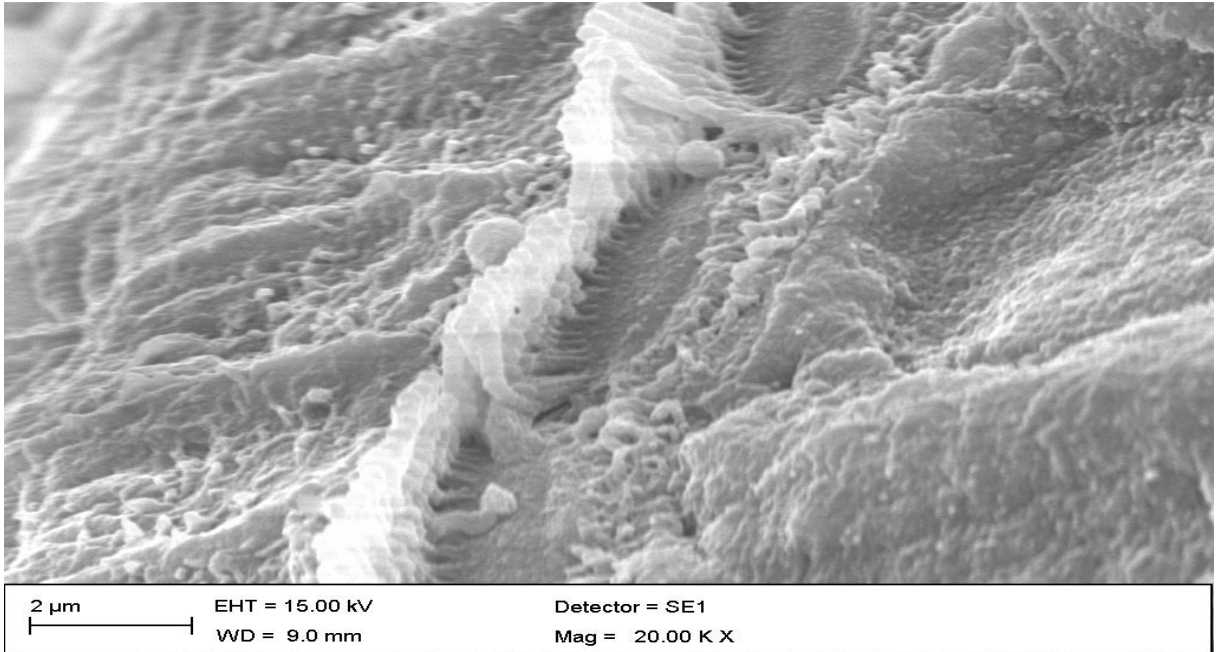
**Şekil 6. Akustik travma+Memantin grubundaki SEM mikrografı: Corti organı yüzey incelemesinde bazal kıvrımında dış tüylü hücre stereosilyalarında dejenerasyonlar.**



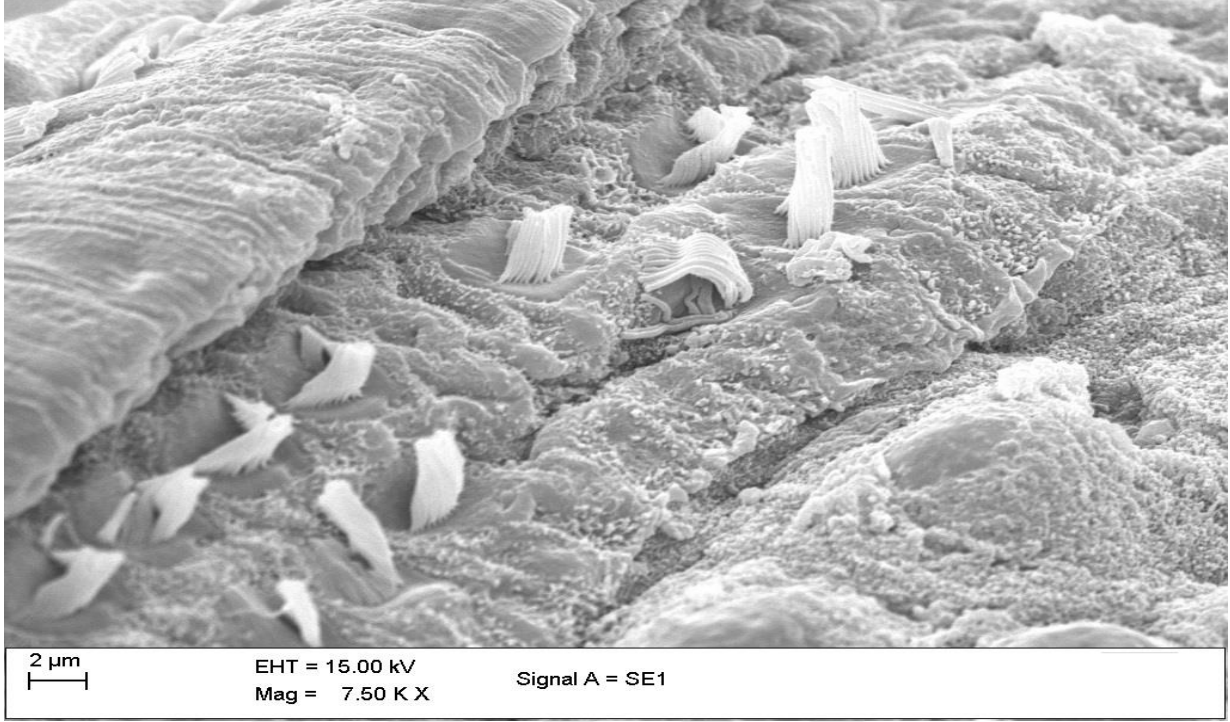
**Şekil 7. Akustik travma+Memantin grubundaki SEM mikrografı: Corti organı yüzey incelemesinde bazal kıvrımında iç tüylü hücrede hafif dejenerasyon.**



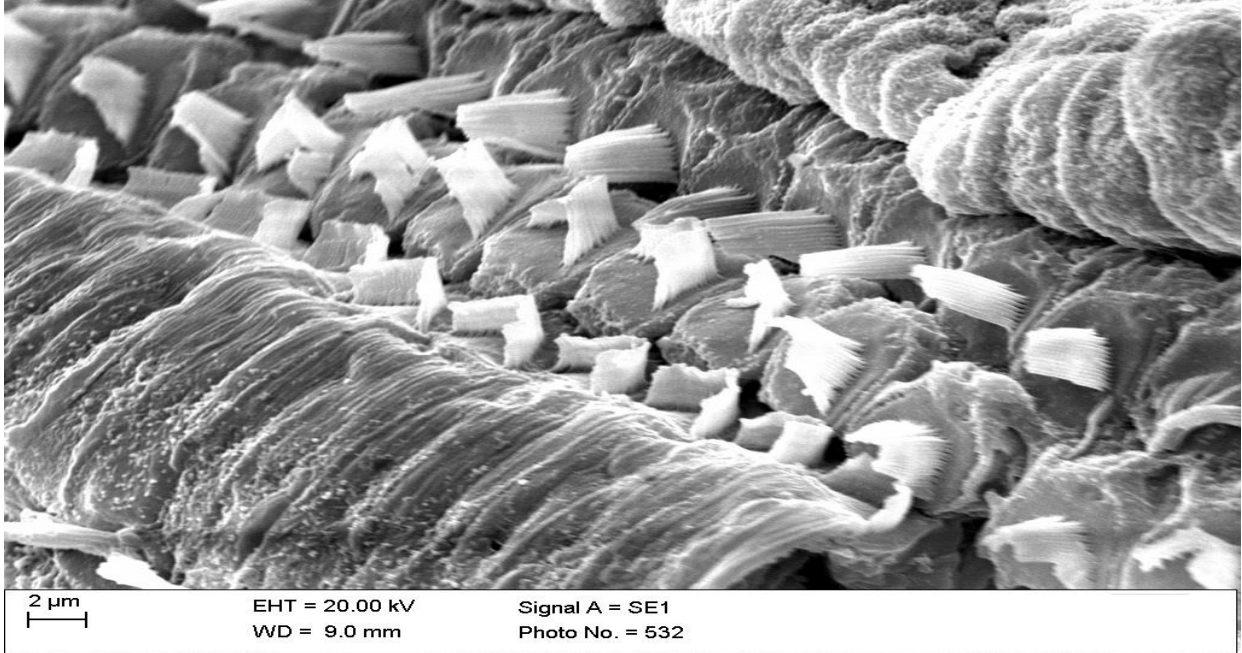
**Şekil 8. SEM mikrofrafı: Akustik travma+Steroid grubunda kokleanın bazal dönüşünde DTH stereosilya kısmi kaybı**



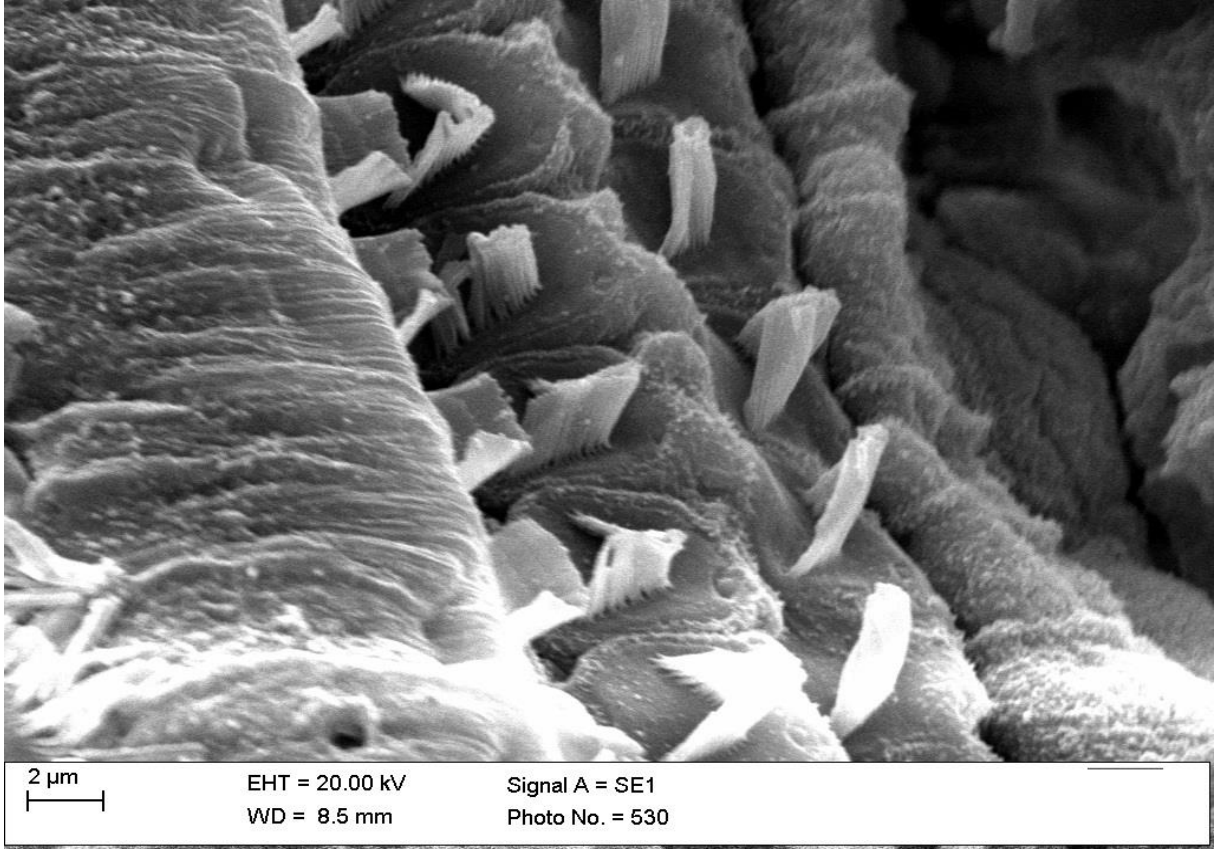
**Şekil 9. SEM mikrofrafı: Akustik travma+Steroid grubunda kokleanın bazal dönüşünde İTH stereosilya kısmi kaybı**



**Şekil 10. Akustik travmada kısa dönem grubunda SEM mikrografı: Corti organında tüm koklear segmentlerinde ITH ve DTH stereosilyasında orta derecede dejenerasyon ve kokleanın bazal dönüşünde DTH stereosilyalarında yer yer total kayıplar**



**Şekil 11. Akustik travmada kronik dönem grubunda SEM mikrografı: Corti organında tüm koklear segmentlerinde ITH ve DTH stereosilyasında orta derecede dejenerasyon ve kokleanın bazal dönüşünde DTH stereosilyalarında kısmi kayıplar**



**Şekil 12.** Akustik travma+SF grubunda Corti organının topografik incelemesinde, kokleanın tüm segmentlerinde ITH ve DTH stereosilyalarında orta derece dejenerasyon, ITH ve DTH'lerde kokleanın bazal dönüşünde kısmi ve total kayıplar.

## TARTIŞMA

Gürültü Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünyanın karşı karşıya olduğu en büyük çevresel risk ve halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (4). Gürültüye bağlı işitme kaybı erişkinlerde presbiakuziden sonra en sık görülen sensörinöral işitme kaybıdır (2). Gürültüye erken yaşlarda maruz kalmak presbiakuzinin daha erken yaşlarda gelişmesine neden olur (5). Gürültüye bağlı işitme kaybı gelişiminin önlenmesi ile presbiakuzinin gelişeceği yaş da geciktirilebilir (4).

GBİK hem çevresel hem genetik faktörlerin rol oynadığı önlenabilir bir sağlık sorunudur. Gürültünün neden olduğu işitme kaybının; derecesi, etkilediği frekanslar, işitme kaybının geçici veya kalıcı olması; gürültünün şiddeti, süresi ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak değişir. Gürültüye bağlı işitme kaybını önlemenin en iyi yolu toplumsal ve bireysel önlemlerle gürültüden korunmaktır. Fakat gürültüden korunmak tüm önlemlere rağmen her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle gürültü sonrası oluşabilecek işitme kaybından korumak veya oluşan işitme kaybını tedavi etmek için klinik ve deneysel çalışmalar yapılması, farmakolojik ajan geliştirilmesi önemlidir (56, 91).

Gürültü farklı mekanizmalar yoluyla tüylü hücrelerde irreversibl hasara neden olur (60). On yıl öncesine kadar GBİK'nın gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmalar; iç kulağa giden kan akımının azalması ve gürültüye bağlı mekanik etki ile iç kulaktaki yapıların hasarlanmasıydı. Son yıllarda gürültünün hücre içi moleküler düzeyde negatif etkisi ile hücre içi sinyal mekanizmalarının bozulduğu, tüylü hücrelerin, spiral ganglion nöronlarının ve sinapslarının bundan etkilendiği tespit edildi (56).

Gürültüye bağlı işitme kaybı altında yatan moleküler mekanizmalar arasında oksidatif stres, inflamasyon, glutamat eksitotoksitesisi ve kalsiyum dengesizliği yer alır ve bunlar

hücrelerde apoptotik mekanizmaları uyarak hücre ölümüne neden olur (8).

Aşırı gürültü maruziyetinde artan glutamat eksitotoksiteye neden olur. Glutamat antagonistlerinin, ani işitme kaybı, gürültüye bağlı işitme kaybı, tinnitus, presbiakuzi gibi iç kulak hastalıklarında koruyucu ve tedavi edici etki gösterecek farmakolojik bir sınıf olduğu düşünülmektedir. Ancak çoğunun tolere edilmesi zor nöropsikiyatrik yan etkileri olduğu için klinikte kullanımı zordur. Sistemik yan etkileri önlemek için lokal uygulama alternatif ve güvenli bir seçenektir (92).

Chen ve ark. (11, 93) 1 saat boyunca 6,3 kHz'de 110 dB gürültüye maruz bıraktıkları koblarda NMDA ve AMPA reseptörlerinin spesifik, geri dönüşümsüz antagonisti olan karoverini lokal olarak yuvarlak pencere membranından uygulayarak etkinliğini araştırmıştır. Gürültüden 1 saat sonra ve gürültüden 24 saat sonra karoverin uyguladıkları iki grupta işitme eşikleri ABR ile incelenmiştir. Gürültüden 1 saat sonra karoverin uygulamanın, gürültüye bağlı işitme kaybının etkisini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Gürültüden 24 saat sonra karoverin uygulanan grupta anlamlı iyileşme gözlenmemiştir. Bu çalışma glutamat reseptör antagonistlerinin akut dönemde uygulanmasının koklear fonksiyonları koruyabileceği elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir. Biz çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak, NMDA reseptör antagonisti memantini gürültü travmasından önce ve sistemik yolla uygulayarak koruyucu etkileri görmeyi amaçladık. Elektrofizyolojik veriler koklear fonksiyonları koruyucu özelliği olduğu yönündeydi. Çalışmamızın histopatolojik ve immünohistokimyasal verileri de bu sonucu doğrular yöndeydi.

Puel ve ark. (94) 15 dakika boyunca 6 kHz'de 100-130 dB arasında değişen sürekli gürültüye maruz bıraktıkları koblarda glutamatın AMPA reseptör antagonisti kinuneratın intrakoklear uygulamadaki etkinliği araştırılmıştır. Elektrofizyolojik değerlendirme için yuvarlak pencereye yerleştirilen elektrot yardımı ile Bileşik Aksiyon Potansiyeli (CAP) ölçülmüştür. Akustik travmanın akut ve uzun dönemler için ölçümleri; 20 dakika sonra ,1 gün, 3 gün, 5 gün, 10 gün,15 gün ve 30 gün sonra yapılmıştır. Uzun dönem için 30 gün sonra yapılan ölçüm sonuçları koklear sinaptik onarım mekanizmasının varlığını ve işlevsel iyileşmenin büyük bir kısmını bunun sağlayabileceğini önermektedir. Elektron mikroskobu ile yapılan histopatolojik incelemelerde kinunerat kullanılan grupta dış tüylü hasarı gözlenirken, dentrit hasarı gözlenmemiştir. 30 gün sonra yapılan ölçümlerde Glutamat reseptör antagonisti kinuneratın koruyucu etkisi gösterilerek gürültüye bağlı işitme kaybında hasara, tüylü hücrelerden aşırı salınan glutamatın neden olduğu doğrulanmıştır. Bizim çalışmamızda da histopatolojik veriler bu çalışma ile benzerdi. Çalışmamızda ışık ve elektron mikroskobu değerlendirmeleri; memantin uygulanan grupta destek hücrelerinde hafif dejenerasyon, iç

tüylü hücrelerde stereosilyalarının tüm koklear segmentlerinde daha az dejenerasyon olduğu gözlemlendi.

Duan ve ark. (95) 24 saat boyunca 1 kHz'te 105 dB gürültüye maruz bırakılan kobaylarda, gürültüden hemen önce NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 (Dizosilpin maleat) uygulanmasının etkinliğini araştırmıştır. Aynı çalışmada gürültü maruziyetinde MK-801 etkisi ve bir diğer grupta MK-801 ve nörotrofin-3'ün etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Gürültü travmasında MK-801 iç tüylü hücreler dendritlerini stoplazmik vakualizasyona karşı korumuştur. Aynı zamanda bu çalışma amikasinin NMDA reseptörü üzerinden oluşturduğu eksitotoksiteye karşı MK801 ve NT3 kombinasyon tedavisinin koruyucu olduğunu göstermiştir. MK-801 NMDA reseptörünün rekabetçi olmayan bir antagonistidir, antikonvülzan ve anksiyolitik etkisi vardır. MK-801'in GBİK'da afferent dendritlerin dejenerasyonuna yol açan glutamat eksitotoksitesini önleyerek, iç tüylü hücre hasarını ve işitme kaybını önlediği düşünülmektedir (24-26). Bizim çalışmamızda stria vasküleriste sitoplazmik vakuolizasyon; uzun dönem akustik travma grubunda bazal, intermediate ve marjinal hücrelerdeyken, memantin uygulanan grupta yalnızca marjinal hücrelerde görüldü. Bu histopatolojik veriler; gürültü travmasında, glutamat eksitotoksitesinin neden olduğu afferent dendritlerde stoplazmik vakualizasyonu; NMDA reseptör antagonistlerinin önleyebileceği görüşünü desteklemektedir.

Kopke ve ark. (96) yaptıkları çalışmada chinchilla laniger cinsi hayvanlarda 6 saat 4 kHz'te 105 dB SPL sürekli gürültüye maruz bırakılarak NMDA reseptör antagonisti karbamasyon, glutatyon replasmanı sağlayan D-metionin (MET) ve mitokondiriyal membran bileşeni olan asetil-L karnitin (ALCAR)' in gürültüye bağlı işitme kaybında etkisini incelemiştir. 3 farklı hipotez üzerinden gürültünün yarattığı koklear hasar incelenmiştir. Enjeksiyonlar intraperitoneal olarak, gürültü maruziyetinden 48 saat önce, gürültüden 1 saat önce ve sonra, ve maruziyet sonrası 2 gün boyunca günde iki kez yapılmıştır. ABR ölçümleri gürültü maruziyetinden hemen sonra ve 3. Hafta sonra yapılmıştır. NMDA reseptör antagonisti karbamasyon gürültü kaynaklı kalıcı eşik kaymasını ve tüylü hücre kaybını etkili bir şekilde azaltarak gürültüye karşı koruma sağlamıştır. MET ve ALCAR grubunda da antioksidan etki ile oksidatif stresin azaltılarak koklear hasara karşı koruma sağlandığı görülmüştür. 3 ajan da ABR eşiklerini yalnızca gürültü uygulanan kontrol grubuna oranla belirgin azaltmıştır, ALCAR'ın diğer gruplardan biraz daha fazla koruyucu olduğu gözlenmiştir. Gürültüye bağlı işitme kaybında koklear hasara neden olduğu düşünülen birden çok mekanizma vardır. Bu çalışma, en iyi korumayı elde etmek için kombine tedaviler ile ilgili deneysel çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Biz de çalışmamızda

gürültüden 1.5 saat önce intraperitoneal olarak uyguladığımız memantinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak olumlu etkilerini tespit ettik. ABR’de 12, 16, 24 kHz frekanslarında 21. günde memantin grubundaki eşik değerleri akustik travma kronik dönem grubundaki eşiklerden anlamlı daha düşüktü. 32 kHz’te ise 21. güne kadar olan ölçümlerde daha düşük olup 21. günde fark anlamsızdı. Buna göre çalışmamızda belki de tekrarlayan dozları kullanabilseydik memantin bu frekanslarda da olumlu etkisini gözlemleyebilirdik. Memantin grubunun DPOAE değerlerine bakıldığında ise benzer şekilde memantin grubuna ait olumlu etki gözlenmedi.

Nöronal ölüm çoğunlukla NMDA reseptör aracılıdır. Memantin (1-amino-3,5-dimethyladamantane) NMDA reseptör antagonistidir. NMDA eksitator nörotransmitter olan glutamatın iyonotropik reseptör antagonistidir. NMDA reseptörünün non-kompetitif, düşük afiniteli, açık kanal blokeridir. FDA onaylı endikasyonu, orta ve şiddetli Alzheimer demansının tedavisidir. Hafif dereceli Alzheimer demansı, kronik ağrı, psikiyatrik bozukluklarda ve beyin metastazı olan ve beyine radyoterapi alan vakalarda da endikasyon dışı kullanımları mevcuttur (12, 77, 78). Memantin nörodejeneratif hastalıklarda nörotoksisiteyi azaltmak için kullanılır. Alzheimer hastalığında merkezi sinir sisteminde glutaminerjik sistemin aşırı aktivasyonu söz konusudur, memantin NMDA reseptörleri üzerindeki antagonist etkisi ile nörotoksisite önlenmiş olur (58).

Zheng ve ark. (97) yaptığı çalışmada 16 wistar cinsi rata 1 saat boyunca 16 kHz’te 110 dB gürültü uygulanan gürültü travmasına bağlı oluşan tinnitus üzerinde, NMDA reseptör antagonisti memantin etkisini araştırmıştır. Akustik travma sonucu oluşan tinnitus, bu çalışma için geliştirilen şartlandırılmış test bataryası ile değerlendirilmiştir. Tinnitus varlığı doğrulandıktan sonra, her değerlendirmeden 1 saat önce intraperitoneal olarak uygulanan 5 mg/kg memantin tedavisinin tinnitüsü anlamlı ölçüde azalttığı sonucuna varmıştır. Biz de çalışmamızda akustik travma öncesinde preventif olarak intraperitoneal yolla uygulamış olduğumuz memantin bazı frekanslarda olumlu etkisi olduğunu tespit ettik. Zheng ve ark. (97) yaptığı bu çalışmada tinnitus değerlendirmesi 2 hafta süreyle yapmıştır, tinnitusun uzun dönem kalıcılığı veya memantin uzun dönem etkileri hakkında fikir vermemektedir. Kontrol grubunun örneklem sayısı azdır, placebo enjeksiyon yapılan bir grup yoktur ve memantin optimum dozunu belirlemek için farklı doz memantin kullanılan bir grup yoktur. Aynı zamanda tinnitus sadece davranışsal testlerle belirlenmiştir, bunu doğrulayan objektif bir test yoktur. Tüm bunlar sonuçların genellenmesini engellemektedir. Bu durum memantin gürültü travması ve tinnitus üzerine etkilerini inceleyen daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Figueiredo ve ark. (98) da tinnitus tedavisinde memantinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için; kronik tinnituslu toplam 60 hastada, çift kör, plasebo kontrollü, prospektif bir çalışma yapmıştır. 20 mg memantin verilen grup ile plasebo grubunda tedavi etkileri Tinnitus Handicap Inventory (THI) ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda; memantine ait yan etki insidansı %9,4 olup ve memantin grubu ile plasebo grubu arasında THI skorunda farklılık görülmemiştir. Çalışmadaki memantin etkisine yönelik olumsuz sonuçlar; NMDA reseptör antagonistlerinin kronik tinnitus tedavisinde uygun bir tedavi stratejisi olmadığını düşündürmektedir.

Kim ve ark. (99) tarafından yapılan çalışmada kobaylarda gentamisin ile uyarılan apoptoza karşı memantinin nöroprotektif etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan 10 kobayın bir kulağına gentamisin enjekte edilmiş, diğeri kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Gentamisin enjeksiyonundan 12 saat ve 1 saat önce intraperitoneal 20 mg/kg memantin enjekte edilmiştir. 1 hafta sonra dekapite edilerek histopatolojik inceleme yapılmıştır. Spiral ganglion hücrelerinde apoptozu anlamlı oranda azalttığı görülmüştür. Spiral ganglion hücrelerinin apoptozundaki azalma, işitmedeki fonksiyonel iyileşmeyi düşündürmektedir fakat elektrofizyolojik ölçümler yapılmamıştır. Biz de çalışmamızda memantinin akustik travmada glutamat eksitotoksitesine karşı koruyucu olabileceğini düşündüren olumlu elektrofizyolojik, histopatolojik ve immunohistokimyasal etkilerini tespit ettik. Gentamisin toksisitesinde de glutamat eksitotoksitesi üzerinden gerçekleştiği için bu çalışma ile bizim çalışmamız da benzer koruyucu mekanizmalar işlemiş olabilir.

GBİK modellerinde glukokortikoid özelliği ön planda olan deksametazon sıklıkla kullanılmaktadır. Bu konuda yapılmış çalışmalardan biri olan Wang ve ark. (100) tarafından yapılmış olan bir çalışmada, beş ardışık gün boyunca intraperitoneal 1 mg/kg deksametazonun enjeksiyonu yapılan kobaylar, 3 saat 115 dB SPL beyaz bant gürültüsüne maruz bırakılıp deksametazonun koruyucu etkisi elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Deksametazon verilen grupta dış tüylü hücre kaybı daha az olarak bulunmuş, ABR eşikleri ise serum fizyolojik verilen gruptan daha düşük bulunmuştur. Deksametazon glukokortikoid reseptörüne bağlı bir mekanizma ile kokleada tüylü hücrelerin farklılaşmasını negatif yönde etkilen Hes1 gen ekspresyonunu baskılayarak gürültüye bağlı işitme kaybında koruma sağladığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da steroid grubunda ABR eşikleri uzun dönem akustik travma grubundan düşük bulundu, elektrofizyolojik ve immunohistokimyasal bulgularımız da bunu desteklemekteydi.

Landegger ve ark. (101) tarafından yapılan çalışmada üç saat boyunca 8-16 kHz'te 115 dB gürültü uygulanan pigment kobaylarda intraperitoneal enjeksiyon ile uygulanan

selektif glukokortikoid receptor modulator compound A (a SEGRM) ve deksametazonun koruyucu etkisi araştırılmıştır. Glukokortikoidlerin yan etkilerini azaltarak terapötik etkilerini optimize etmek için SGRM'ler kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçları Compound A'nın gürültü travması sonrası işitme kaybını önlemede etkili olmadığını göstermektedir. Bu sonuç otoprotektif kapasitesinin sınırlı olduğunu düşündürmüştür. Deksametazon uygulanan grupta histopatolojik olarak stria vaskularis bütünlüğü kaybolmamıştır ve spiral ligamentte hücresel düzeyde koruyucu etkiler gözlemlenmiştir. Bu çalışma için deksametazon grubunda işitme eşiklerinde anlamlı iyileşme sağlamadığı için genel koruyucu etkisi sınırlı kalmaktadır. Benzer metodolojideki albino guinea piglerin kullanıldığı çalışmalarda steroidin koruyucu etkisi gözlenmiştir (100). Pigmente guinea pigler, albino guinea piglere kıyasla gürültüye karşı daha az hassas olabilir. Biz de çalışmamızı pigmente guinea pigler ile gerçekleştirdik.

Lee ve ark. (102) tarafından yapılan çalışmada 2 saat boyunca 110 dB SPL şiddetinde beyaz gürültüye maruz bırakılan 8 haftalık fareler 5 gün boyunca uygulanan intraperitoneal deksametazonun terapötik etkileri serum fizyolojik grubu ile kıyaslanarak 3 hafta boyunca incelenmiştir. Deksametazonun özellikle düşük frekanslarda tedavi edici etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu etkinin antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerine bağlı olduğunu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da deksametazon verdiğimiz grupta ABR'de özellikle 8, 16, 24 kHz frekanslarında daha etkili olduğunu gördük.

Gümrükçü ve ark. (103) tarafından yapılan çalışmada 25 dakika boyunca 110 dB'de gürültüye maruz bırakılan 16 Wistar albino ratlarda intratimpanik deksametazon uygulamasının etkileri araştırılmıştır. İntratimpanik olarak perilenfe direkt uygulamanın olumlu etkisini arttıracakı düşünülmüştür. Kontrol grubunda serum fizyolojik ile uygulama yapılmış, DPOAE ölçümleri 7 ve 10. Gün, 4004, 4761, 5652, 6726, 7996 Hz frekanslarında alınmıştır. Steroid grubu sonuçları kontrol grubunda elektrofizyolojik olarak daha etkiliydi. Sonuçlar histopatolojik olarak desteklenmemiştir. Bizim çalışmamızda, DPOAE ölçümlerini 1-32 kHz aralığında yapmış olup, baseline ölçümlerle 7. Gün ölçümleri kıyaslandığında deksametazon verilen grupta 1, 6, 8, 12 kHz'teki ölçümler anlamlı olarak daha iyiydi.

Han ve ark. (104) yaptığı çalışmada 18 fare, 110 dB ses basınç seviyesi beyaz gürültüye maruz bırakılıp ve ardından üç gruba ayrılmıştır. Bunlar; kontrol, İntraperitoneal deksametazon enjeksiyonu (İP) ve intratimpanik deksametazon enjeksiyonu (İT), Steroid uygulama yolunun seçimi için yol gösterici olacağı düşünülmüştür. Deksametazon her iki grupta gürültüye karşı koklear hasarı azaltmıştır. Stria vaskularis hasarı intraperitoneal enjeksiyon yapılan grupta daha azdı. İki uygulamada farklı mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Bu farklılık deksametazonun sistemik uygulaması ile skala mediaya,

intratimpanik uygulamada doğrudan skala timpaniye girip daha düşük konsantrasyonlarda korti organına yayıldığı düşünülmüştür. İntratimpanik uygulamada medial olivokoklear eferent terminalleri mikroskopik incelendiğinde sinapsların daha az hasarlı olduğu görülmüştür. ABR eşiklerinde her iki steroid grubunda anlamlı iyileşme varken, DPOAE verilerinde anlamlılık görülmemiştir.

Literatürde akustik travma modellerinde serum prestin ve ribeye ile ilişkili çalışmalara bakılacak olursa; Parham ve ark. (86) akustik travmada serum prestin düzeylerinin değişimini araştırmıştır. 46 Wistar rat 2 saat boyunca 110 veya 120 dB SPL şiddetinde yoğun oktav bant gürültüsüne maruz bırakılmıştır. Travmadan 1 ve 14 gün sonra ABR ve DPOAE ile elektrofizyolojik ölçümler yapılmıştır. Gürültü öncesi ve sonrası 4, 24, 48, 72 saat, 7 ve 14 gün kan örnekleri toplanarak Elisa yöntemi ile erken ve geç dönem gruplarda prestin düzeyi ölçülmüştür. 110 ve 120 dB grupları ayrı değerlendirilerek prestin seviyelerinin gürültünün şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediği incelenmiştir. 120 dB gürültüden 4 saat sonra prestin düzeyi %5 oranında geçici olarak artmış, ancak 110 dB SPL grubunda artış olmamış. Her iki grupta da prestin seviyelerinde 14. gün itibariyle seviyelerinde kademeli bir düşüş gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları gürültü sonrası serum prestin seviyelerinin erken dönemdeki artışın kalıcı işitme kaybı için ön görülebilir bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda gürültüye bağlı işitme kaybından, gürültünün şiddeti ile prestin artış oranı arasında da bir korelasyon olabileceğini göstermektedir. Biz çalışmamızı farklı olarak kobaylar üzerinde gerçekleştirdik. Akut akustik travma grubunda 1. Gün, diğer çalışma gruplarında 21. Gün sakrifikasyon öncesi alınan kanlardaki prestin düzeylerini değerlendirdik. Buna göre biz de benzer şekilde çalışmamızda akut dönem akustik travma grubundaki prestin düzeylerini, kronik dönem akustik travma grubundaki prestin düzeylerinden yüksek bulduk. Ayrıca memantin ve steroid gruplarında da kontrol grubu ve uzun dönem akustik travma grubuna göre serum prestin düzeylerini belirgin oranda yüksek bulduk.

Parham ve ark. (87) yaptıkları çalışmada 27 adet Wistar ratı 2 ila 3 saat boyunca 115–121 dB şiddetinde oktav bant gürültüsüne (8–16 kHz) maruz bırakmıştır. 14. Günde ABR ve DPOAE ile ölçümler yapıp, kan örneklerinde serum prestin düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada gürültüye maruz kalan grupta dış tüylü hücre hasarı daha fazla, serum prestin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunun serum prestindüzeyleri akustik travmaya maruz bırakılan gruplardan daha yüksek düzeyde bulundu. Bu yönden bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Zhang ve ark. (88) fareler ile yaptıkları çalışmada salisilat kaynaklı tinnitusta ribbon

sinaps ve ribeye protein düzeylerindeki değişimi görmeyi amaçlamıştır. Tinnitus davranışsal modellerle değerlendirildi, ABR ölçümlerinde gruplar arasında değişiklik gözlenmedi. Histopatolojik incelemelerde ribbon sinaps sayısının, 7. gün arttığını ve 7. günden 10. güne kadar kademeli olarak azaldığını gözlemlemişlerdir. Ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile belirlenen Ribeye m-RNA düzeyinin, 3. günden itibaren önemli ölçüde arttığı ve 7. günde zirveye ulaştığı görülmüştür. Ancak 7. Günden sonra azalarak 10. günde RIBEYE m-RNA seviyesinin başlangıç seviyesine düştüğü görülmüştür. Farklı günlerde alınan ölçümler ile ribeye düzeyinde değişim gözlenmiştir. Bizim alışmamızda, Akut akustik travma grubunda 1. Gün, diğer çalışma gruplarında 21. Gün sakrifikasyon öncesi alınan kanlarda ribeye düzeylerini de değerlendirdik. En yüksek ribeye düzeyi uzun dönem akustik travma grubunda elde edilirken, en düşük düzey ise kontrol grubu ve memantin grubunda elde edildi.

Bu alışmamızda en önemli kısıtlılığımız, guinea piglerin diğer deney hayvanlarına göre deney koşullarına daha hassas olması ve kaybedilebilme olasılıklarının yüksek olması nedeniyle preventif anlamda memantin uygulamasının tek doz tercih edilmiş olmasıdır. Bu durum elektrofizyolojik sonuçlarımızdaki sınırlı olumlu etkinin açıklaması olabilir.

Biz alışmamızda akustik travma ile gürültüye bağlı işitme kaybı oluşturulmuş deney hayvanı modelinde gürültü öncesi intraperitoneal uygulanan memantin koruyucu etkinliğini değerlendirdik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde bu değerlendirmeyi elektrofizyolojik, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın mevcut bulguları ışığında gürültüye bağlı işitme kaybında memantin koruyucu etkisi olabileceği, bu konuda yapılacak daha fazla sayıdaki çalışmalarla moleküler mekanizmalar daha net anlaşılıp yeni klinik stratejilerin gelişmesine katkı sağlanmış olacaktır.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda "Kobaylarda Akustik Travma Modelinde Memantin Etkinliğinin Değerlendirilmesi" amacıyla yapılan çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

Çalışmamız sonucunda kontrol grubu hariç tüm çalışma gruplarında gürültü uygulaması sonrası DPOAE SNR verileri düşme gösterdi. Tone burst ABR eşiklerinde tüm gruplarda gürültü uygulaması sonrası yükselme saptandı. Böylece çalışmamızda planlanan gürültüye bağlı işitme kaybı modeli tüm gruplarda başarıyla sağlandı. Uygulanan protokol GBİK modellemesi açısından başarılı bir örnek teşkil etmiştir.

1. Gürültüye bağlı işitme kaybında memantin ve deksametazonun, histopatolojik olarak koruyucu yönde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemede; ışık mikroskopisinde memantin ve steroid gruplarında daha az dejeneratif değişiklik gözlemlendi. Elektron mikroskopik değerlendirmede de benzer şekilde korti organında özellikle iç ve dış tüylü hücrelerde daha az dejenerasyon gözlemlendi.

2. Serum prestin düzeyinin akustik travmada akut dönemde kronik dönemden istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

3. Serum prestin düzeyinin memantin verilen grupta akustik travma kronik dönem grubuna göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

4. Serum ribeye düzeyinin memantin grubunda akustik travma akut ve kronik dönem gruplarından istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

5. Akustik travmanın DPOAE 3, 8, 12, 16 kHz'te, steroid grubunda serum fizyolojik grubuna göre baseline S/B-R değerlerini anlamlı olarak daha az düşürdüğü tespit edilmiştir.

6. Memantin grubunda DPOAE 24 kHz 21. Gün alınan ölçümler akustik travma

uygulan güne göre daha yüksekti. Bu değişim farkı memantin grubunda, serum fizyolojik ve akustik travma kronik dönem gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlıydı.

7. ABR’de 12, 16, 24 kHz frekanslarında 21. günde memantin grubundaki eşik değerleri akustik travma kronik dönem grubundaki eşiklerden anlamlı daha düşüktü. 32 kHz’te ise 21. güne kadar olan ölçümlerde daha düşük olup 21. günde fark anlamsızdı. Memantin grubunun DPOAE değerlerine bakıldığında ise memantin grubuna ait buna benzer olumlu etki gözlenmedi.



## ÖZET

Çalışmamızda akustik travmada memantinin koruyucu etkinliğini elektrofizyolojik histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirmeyi amaçladık. Normal işiten 30 kobaydan 6 grup oluşturuldu. Grup 1 kontrol grubu, Grup 2 akut dönem akustik travma, Grup 3 kronik dönem akustik travma, Grup 4 akustik travma + steroid, Grup 5 akustik travma + serum fizyolojik, Grup 6 akustik travma + memantin uygulanan gruplardır. İntraperitoneal uygulama, akustik travmadan 1.5 saat önce, birer kez yapılmıştır. Akustik travma modeli 115-120 dB, 1,5-2 saat 6-10 kHz frekansta gürültü verilerek oluşturuldu. Travma sonrası 2 saat içinde, 7. gün, 14. gün, 21. gün DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Çalışma sonunda intrakardiyak kan alınıp kobaylar dekapite edildi. Baseline ölçümlerde tüm grupların bu frekanslardaki S/N-R değerleri  $\geq 6$  dB, ABR tüm frekanslarda  $< 30$  dB idi. ABR’de 5. ölçüm için 12, 16, 24 kHz’te memantin grubunun eşik değerleri akustik travma kronik dönem grubundan istatistiksel anlamlı ölçüde daha düşüktü ( $p < 0.05$ ) ABR eşik değeri 32 kHz’te memantin grubunda serum fizyolojik grubundan anlamlı yüksekti ( $p < 0.05$ ). 12, 16, 24 kHz’te steroid grubunda, akustik travma kronik dönem grubundan anlamlı düşüktü ( $p < 0.05$ ). ABR için; 1. ve 2. Ölçüm arasındaki değişim farkına bakıldığında, tone burst ABR’de grup 2-4 arasında 8, 12, 24, 32 kHz, Grup 2-6 arasında 16, 24, 32 kHz’te fark vardı ( $p < 0.05$ ). Histopatolojik incelemede spiral ganglionda nükleer dejenerasyon ve vakuolizasyon; Grup 6’da hafif derece, Grup 2, 3 ve 5’te yoğun derecedeydi. Serum prestin düzeyleri Grup 4 ve Grup 6’da, Grup 3 ve Grup 5’ten istatistiksel anlamlı ölçüde daha yüksekti. Çalışmamızın mevcut bulguları gürültüye bağlı işitme kaybında memantinin koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** akustik travma, memantin, otoakustik emisyon, ışık mikroskobu, elektron mikroskobu, prestin, ribeye

# **INVESTIGATION OF MEMANTINE EFFECT ON COCHLEAR FUNCTIONS IN ACOUSTIC TRAUMA MODEL IN GUINEA PIGS**

## **SUMMARY**

In our study, we aimed to evaluate the protective efficacy of memantine, an NMDA receptor antagonist, in acoustic trauma electrophysiologically, histopathologically and immunohistochemically. 30 adult pigmented hartley strain guinea pigs with normal hearing were randomly divided into 6 groups. Group 1 was control group, Group 2 was acute acoustic trauma, Group 3 was chronic acoustic trauma, Group 4 was acoustic trauma + steroid, Group 5 was acoustic trauma + saline, Group 6 was acoustic trauma + memantine. The applications were performed intraperitoneally, 1.5 hours before acoustic trauma, once. Acoustic trauma model was created by applying noise at a frequency of 6-10 kHz for 1.5-2 hours with a standardised noise level of 115-120 dB. ABR and DPOAE measurements were performed within 2 hours, 7 days, 14 days and 21 days after the trauma application. At the end of the study, the guinea pigs were decapitated after intracardiac blood sampling and temporal bones were examined under light and electron microscopy.

When baseline measurements were analysed, mean S/N-R values of all groups at these frequencies were  $\geq 6$  dB and ABR was  $< 30$  dB at all frequencies. In all study groups, a decrease in DPOAE SNR and an increase in Click and tone burst ABR thresholds were observed after noise application. The threshold values of the memantine group were statistically significantly lower than the acoustic trauma chronic period group at 12, 16, 24 kHz for the 5th measurement in ABR. ABR threshold value at 32 kHz was significantly higher in the memantine group than in the saline group ( $p < 0.05$ ). At 12, 16, 24 kHz, acoustic

trauma was significantly lower in the steroid group than in the chronic period group ( $p<0.05$ ). There was also a significant difference between groups 3-6 at 24 kHz ( $p<0.05$ ). For ABR; when the difference in change between 1st and 2nd measurement was analysed, there was a significant difference in tone burst ABR between groups 2-4 at 8, 12, 24, 32 kHz and between groups 2-6 at 16, 24, 32 kHz ( $p<0.05$ ). On histopathological examination, nuclear degeneration and vacuolisation in the spiral ganglion were mild in Group 6 and severe in Groups 2, 3 and 5. Serum prestin levels were significantly higher in Group 4 and Group 6 than in Group 3 and Group 5. Serum ribeye level was statistically significantly lower in Group 6 than in Group 3.

In the light of the present findings of our study, it is suggested that memantine may have a protective effect in noise-induced hearing loss. Further studies on this subject will contribute to the development of new clinical strategies by understanding the molecular mechanisms more clearly.

**Anahtar kelimeler:** acoustic trauma, memantine, otoacoustic emission, light microscopy, electron microscopy, prestin, ribeye

## KAYNAKLAR

1. Alberti P. W., Symons F., Hyde M. L. Occupational hearing loss. The significance of asymmetrical hearing thresholds. *Acta Otolaryngol.* 1979;87(3-4):255-63.
2. Hu Bo. Noise-Induced Structural Damage to the Cochlea. 2012. p. 57-86.
3. F Kenar, A Ayçiçek. Endüstriyel odyoloji ve gürültüye bağlı işitme kayıpları. *Türkiye Klinikleri J ENT-Special Topics.* 2015;8(1):32-6.
4. World Health Organization. World report on hearing. Geneva: World Health Organization; 2021 2021.
5. Kujawa S. G., Liberman M. C. Acceleration of age-related hearing loss by early noise exposure: evidence of a misspent youth. *J Neurosci.* 2006;26(7):2115-23.
6. Sakat M. S., Kilic K., Bercin S. Pharmacological agents used for treatment and prevention in noise-induced hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(12):4089-101.
7. Erdoğan Asuman. Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları. In: Belgin Erol, editor. *Temel Odyoloji.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 383-99.
8. Varela-Nieto I., Murillo-Cuesta S., Calvino M., Cediñ R., Lassaletta L. Drug development for noise-induced hearing loss. *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15(12):1457-71.
9. Tserga Evangelia, Damberg Peter, Canlon Barbara, Cederroth Christopher R. Chapter 12 - Auditory synaptopathy in mice lacking the glutamate transporter GLAST and its impact on brain activity. In: Langguth Berthold, Kleinjung Tobias, De Ridder Dirk, Schlee Winfried, Vanneste Sven, editors. *Progress in Brain Research.* 262: Elsevier; 2021. p. 245-61.
10. Mao H., Chen Y. Noise-Induced Hearing Loss: Updates on Molecular Targets and Potential Interventions. *Neural Plast.* 2021;2021:4784385.
11. Chen Z., Ulfendahl M., Ruan R., Tan L., Duan M. Protection of auditory function against noise trauma with local caroverine administration in guinea pigs. *Hear Res.* 2004;197(1-2):131-6.

12. Kuns B., Rosani A., Patel P., Varghese D. Memantine. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
13. Akyıldız AN. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
14. Karasalihoğlu AR. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003.
15. Francis Howard W. Anatomy of the Temporal Bone, External Ear, and Middle Ear. 2021. In: Otolaryngology Head & Neck Surgery [Internet]. Philadelphia: Elsevier. Seventh. [8085-116].
16. England R. James A., Shamil Eamon. Scott-Brown's essential otorhinolaryngology, head & neck surgery. First edition ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2022.
17. Donaldson JA Duckert LG. Anatomy of the ears. In: Paparella MM Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editor. Otolaryngology Head and Neck Vol1. 3rd ed ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p. 23-58.
18. KJ Lee. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8th ed. ed. New York: Medical Publish Co; 2003.
19. Mills JH Khariwala SS, Weber PC. Anatomy and Physiology of Hearing. In: Bailey BJ Johnson JT, Newlands SD, editor. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 4th ed. ed. Texas: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1883-903.
20. A. Wright. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Keer AG Gleeson M, editor. Scott-Brown's Otolaryngology. 1. 6th ed. ed. London: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 1-50.
21. England R.J., & Shamil, E. (Eds.). Scott-Brown's Essential Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery (1st ed.). Book Scott-Brown's Essential Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery (1st ed.). Boca Raton: CRC Press; 2022. p. Pages.
22. Wackym Phillip A., Snow James B. Ballenger's otorhinolaryngology : head and neck surgery. Book Ballenger's otorhinolaryngology : head and neck surgery. STAT!Ref electronic medical library. 18th [ ] ed. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House; 2016. p. Pages.
23. Arıncı K Elhan A. Anatomi, cilt 2. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 1997. 466-90 p.
24. Santi PA, P Mancini. Koklear anatomi ve santral işitme yolları. C Koç, editor. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi'nde, cilt 4. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. 3373-97 p.
25. Koç Can. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019.
26. DF. Austin. Kulağın anatomisi (çeviri: G. Hafız). In: D Şenocak, editor. Ballenger Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi'nde. cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p. 838-57.

27. Christina L. Runge David R. Friedland. Neuroanatomy of the Auditory System. 2021. In: Cummings otolaryngology : head and neck surgery [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier. Seventh edition. [8120-145]. Available from: <https://www.clinicalkey.com.au/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20161050836>.
28. Raphael Y., Altschuler R. A. Structure and innervation of the cochlea. Brain Res Bull. 2003;60(5-6):397-422.
29. Albuquerque Agnes Afrodite Sumarelli, Rossato Maria, de Oliveira José Antonio Aparecido, Hyppolito Miguel Angelo. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2009;75(1):43-9.
30. Barros B. B., Andrade J. S., Garcia L. B., Pifaia G. R., Cruz O. L., Onishi E. T., Penido Nde O. Micro-endoscopic ear anatomy of guinea pig applied to experimental surgery. Acta Cir Bras. 2014;29 Suppl 1:7-11.
31. Sanli A.; Aydin, S.; Ozturk, R. Microscopic guide to the middle ear anatomy in guinea pigs. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2009;19(2):87-94.
32. Goksu N.; Hazıroğlu, R.; Kemaloğlu, Y.; Karademir, N.; Bayramoğlu, I.; Akyıldız, N. Anatomy of the guinea pig temporal bone. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992;101(8):699-704.
33. Yiğit Özgür, Altındağ Müge Yürekli İşitme Fiziyojisi. In: Mete Kıroğlu, Yiğit Özgür, Keleş Erol, Kara Cüneyt, Alkan Zeynep, editors. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi Kaynak Kitap - 1 İstanbul: Logos Yayıncılık; 2018. p. 453-59.
34. John HM, Waren YA. Anatomy and physiology of hearing. In: Bailey BJ, editor. Otolaryngol Head Neck Surgery Vol2. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1993. p. 1441-61.
35. Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the auditory system. In: Cummings CW, Fredrickson LM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery vol4. 3rd ed. ed. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book Inc; 1998. p. 2831-74.
36. Hall James W., Baer Jane E., Chase Patricia A., Schwaber Mitchell K. Clinical application of otoacoustic emissions: What do we know about factors influencing measurement and analysis? Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 1994;110(1):22-38.
37. Koç Can. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
38. Lonsbury-Martin B. L., McCoy M. J., Whitehead M. L., Martin G. K. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. Ear Hear. 1993;14(1):11-22.
39. Johnson K. C. Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 2002;35(4):711-32.
40. Kemp D. T. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. Br Med Bull. 2002;63:223-41.
41. Hall J. W., 3rd, Baer J. E., Chase P. A., Schwaber M. K. Clinical application of otoacoustic

emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;110(1):22-38.

42. Nozza R. J., Sabo D. L., Mandel E. M. A role for otoacoustic emissions in screening for hearing impairment and middle ear disorders in school-age children. *Ear Hear.* 1997;18(3):227-39.
43. Belgin Erol. Temel Odyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015.
44. Plinkert P. K., Bootz F., Vossieck T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994;251(2):95-9.
45. Robinette M.S., Glatke T.J. Otoacoustic Emissions: Clinical Applications. 2nd edition ed. New York: Thieme Medical Publishers 2002.
46. Brown A. M. Acoustic distortion from rodent ears: a comparison of responses from rats, guinea pigs and gerbils. *Hear Res.* 1987;31(1):25-37.
47. Hall James , Hackett Troy, Kylmer Mark. Diagnostik Odiyoloji ve İşitme Cihazları (çeviri:M. Saatçi). In: D Şenocak, editor. Ballenger Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi'nde. cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 953-74.
48. Nelson D. I., Nelson R. Y., Concha-Barrientos M., Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med.* 2005;48(6):446-58.
49. Chan Henry S. Occupational noise exposure; criteria for a recommended standard. 1998.
50. Concha-Barrientos Marisol, Steenland Kyle, Prüss-Üstün Annette, Campbell-Lendrum Diarmid H., Corvalán Carlos F., Woodward Alistair, et al. Occupational noise : assessing the burden of disease from work-related hearing impairment at national and local levels / Marisol Concha-Barrientos, Diarmid Campbell-Lendrum, Kyle Steenland. Geneva: World Health Organization; 2004.
51. Mrena R., Ylikoski J., Kiukaanniemi H., Mäkitie A. A., Savolainen S. The effect of improved hearing protection regulations in the prevention of military noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(9):997-1003.
52. Y Kemaloğlu, H Tutar. Gürültüye bağlı işitme kayıpları ve akustik travma. *Türkiye Klinikleri J ENT-Special Topics.* 2013;6(1):44-54.
53. Ryan A. F., Kujawa S. G., Hammill T., Le Prell C., Kil J. Temporary and Permanent Noise-induced Threshold Shifts: A Review of Basic and Clinical Observations. *Otol Neurotol.* 2016;37(8):e271-5.
54. Hirsh Ira J., Bilger Robert C., Burns W. Auditory-Threshold Recovery after Exposures to Pure Tones. *Journal of the Acoustical Society of America.* 1955;27:1013-.
55. Mills J. H., Gilbert R. M., Adkins W. Y. Temporary threshold shifts in humans exposed to octave bands of noise for 16 to 24 hours. *J Acoust Soc Am.* 1979;65(5):1238-48.
56. Le Prell C. G., Yamashita D., Minami S. B., Yamasoba T., Miller J. M. Mechanisms of

- noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hear Res.* 2007;226(1-2):22-43.
57. Liberman M. Charles. Chronic ultrastructural changes in acoustic trauma: Serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hearing Research.* 1987;26(1):65-88.
  58. Henderson D., Bielefeld E. C., Harris K. C., Hu B. H. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear.* 2006;27(1):1-19.
  59. Lim H. W., Choi S. H., Kang H. H., Ahn J. H., Chung J. W. Apoptotic pattern of cochlear outer hair cells and frequency-specific hearing threshold shift in noise-exposed BALB/c mice. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008;1(2):80-5.
  60. Fernandez K. A., Guo D., Micucci S., De Gruttola V., Liberman M. C., Kujawa S. G. Noise-induced Cochlear Synaptopathy with and Without Sensory Cell Loss. *Neuroscience.* 2020;427:43-57.
  61. Kurabi Arwa, Keithley Elizabeth M., Housley Gary D., Ryan Allen F., Wong Ann C. Y. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hearing Research.* 2017;349:129-37.
  62. Keithley E. M., Wang X., Barkdull G. C. Tumor necrosis factor alpha can induce recruitment of inflammatory cells to the cochlea. *Otol Neurotol.* 2008;29(6):854-9.
  63. Rybak Leonard P., Whitworth Craig A., Mukherjea Debashree, Ramkumar Vickram. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research.* 2007;226(1):157-67.
  64. Tan W. J., Thorne P. R., Vljakovic S. M. Characterisation of cochlear inflammation in mice following acute and chronic noise exposure. *Histochem Cell Biol.* 2016;146(2):219-30.
  65. Lamm K., Arnold W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO<sub>2</sub> and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Hear Res.* 2000;141(1-2):199-219.
  66. Naert G., Padelou M. P., Le Prell C. G. Use of the guinea pig in studies on the development and prevention of acquired sensorineural hearing loss, with an emphasis on noise. *J Acoust Soc Am.* 2019;146(5):3743.
  67. Trune D. R., Canlon B. Corticosteroid therapy for hearing and balance disorders. *Anat Rec (Hoboken).* 2012;295(11):1928-43.
  68. Güner M. Adrenal Korteks'in Farmakolojisi. In: Erdem Ş. Remzi, editor. Goodman ve Gilman'in Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı (Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics). 2 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 726-43.
  69. Petrillo Maria G., Bortner Carl D., Cidlowski John A. Glucocorticoids: Inflammation and Immunity. In: Geer Eliza B., editor. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease: Cushing's Syndrome and Beyond. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 43-63.
  70. Bayrak S. Endokrin Sistem. In: Yeğen B.Ç., editor. Yüksekokullar İçin Fizyoloji. 1 ed. İstanbul: Yüce Yayın; 2014. p. 259-91.

71. Kayaalp S.O. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri, ACTH. In: Kayaalp S.O., editor. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012. p. 1119-48.
72. Jin D. X., Lin Z., Lei D., Bao J. The role of glucocorticoids for spiral ganglion neuron survival. *Brain Res.* 2009;1277:3-11.
73. Hargunani C. A., Kempton J. B., DeGagne J. M., Trune D. R. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol.* 2006;27(4):564-9.
74. Ronchetti Simona, Riccardi Carlo. Glucocorticoids: Immunity and Inflammation. In: Riccardi Carlo, Levi-Schaffer Francesca, Tiligada Ekaterini, editors. *Immunopharmacology and Inflammation*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 267-81.
75. Vurallı Doğuş, Alikışifoğlu Ayfer. İntravenöz yolla yüksek dozda ve orta-uzun süreli verilen deksametazon ve metilprednizolon tedavilerinin hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksa etkisi. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* 2020;14(4):333-8.
76. Yang Weiqiang, Li Xiaoling, Zhong Jiatao, Mei Xueshuang, Liu Hongyu, Yang Le, et al. Intratympanic versus intravenous corticosteroid treatment for sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients: proposed study protocol for a prospective, randomized superiority trial. *Trials.* 2020;21:1-8.
77. TURAL Ümit, ÖNDER Emin. Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon. *J Clin Psy.* 2002;5(80):30-4.
78. Atila Sakine, Ates Alagöz Zeynep. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University.* 2010;39(1):51-68.
79. Johnson J. W., Kotermanski S. E. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(1):61-7.
80. Culmsee C., Junker V., Kremers W., Thal S., Plesnila N., Kriegelstein J. Combination therapy in ischemic stroke: synergistic neuroprotective effects of memantine and clenbuterol. *Stroke.* 2004;35(5):1197-202.
81. Kotan Vahap Ozan, Eker Salih Saygın, Sivrioglu Enver Yusuf, Akkaya Cengiz. Depresyon ve N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) Reseptör İlişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2009;1(1):22-35.
82. Parham K., Sacks D., Bixby C., Fall P. Inner ear protein as a biomarker in circulation? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(6):1038-40.
83. Zheng J., Shen W., He D. Z., Long K. B., Madison L. D., Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature.* 2000;405(6783):149-55.
84. He D. Z., Lovas S., Ai Y., Li Y., Beisel K. W. Prestin at year 14: progress and prospect. *Hear Res.* 2014;311:25-35.
85. Zheng Jing, Madison Laird D, Oliver Dominik, Fakler Bernd, Dallos Peter. Prestin, the motor protein of outer hair cells. *Audiology and Neurotology.* 2002;7(1):9-12.

86. Parham Kourosh, Sohal Maheep, Petremann Mathieu, Romanet Charlotte, Broussy Audrey, Tran Van Ba Christophe, Dyhrfeld-Johnsen Jonas. Noise-induced trauma produces a temporal pattern of change in blood levels of the outer hair cell biomarker prestin. *Hearing Research*. 2019;371:98-104.
87. Parham K., Dyhrfeld-Johnsen J. Outer Hair Cell Molecular Protein, Prestin, as a Serum Biomarker for Hearing Loss: Proof of Concept. *Otol Neurotol*. 2016;37(9):1217-22.
88. Zhang F. Y., Xue Y. X., Liu W. J., Yao Y. L., Ma J., Chen L., Shang X. L. Changes in the numbers of ribbon synapses and expression of RIBEYE in salicylate-induced tinnitus. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(3):753-67.
89. de Freitas M. R., de Castro Brito G. A., de Carvalho J. V., Jr., Gomes R. M., Jr., Barreto Martins M. J., de Albuquerque Ribeiro R. Light microscopy study of cisplatin-induced ototoxicity in rats. *J Laryngol Otol*. 2009;123(6):590-7.
90. Huseyinoglu Aydın, Yağlız Recep, Taş Abdullah, KarasaliHoğlu Ahmet R., Taş Memduha, Bulut erdogan, Turan Pinar. Effects of Intratympanic Steroid on Cisplatin Ototoxicity: An Electrophysiological and Ultrastructural Study. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2018;28(2):104-11.
91. Lynch E. D., Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today*. 2005;10(19):1291-8.
92. Oestreicher E., Arnold W., Ehrenberger K., Felix D. New approaches for inner ear therapy with glutamate antagonists. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(2):174-8.
93. Chen Z., Ulfendahl M., Ruan R., Tan L., Duan M. Acute treatment of noise trauma with local caroverine application in the guinea pig. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(8):905-9.
94. Puel Jean-Luc, Ruel Jérôme, d'Aldin Christine Gervais, Pujol Rémy. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport*. 1998;9(9):2109-14.
95. Duan Maoli, Agerman Karin, Ernfors Patrik, Canlon Barbara. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(13):7597-602.
96. Kopke Richard D., Weisskopf Peter A., Boone John L., Jackson Ronald L., Wester Derin C., Hoffer Michael E., et al. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. The views expressed in this article are those of the authors and do not reflect the official policy or position of the Department of the Army, Department of the Navy, Department of Defense, or the United States Government. *Hearing Research*. 2000;149(1):138-46.
97. Zheng Y., McNamara E., Stiles L., Darlington C. L., Smith P. F. Evidence that Memantine Reduces Chronic Tinnitus Caused by Acoustic Trauma in Rats. *Front Neurol*. 2012;3:127.
98. Figueiredo Ricardo Rodrigues, Langguth Berthold, de Oliveira Patricia Mello, de Azevedo Andréia Aparecida. Tinnitus treatment with memantine. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2008;138(4):492-6.

99. Kim Bo Young, Bae Woo Yong, Hur Dae Young, Kim Jae-Ryong, Koh Tae Kyung, Lee Tae Hoon, Park Ga Bin. Effects of Memantine on Aminoglycoside-Induced Apoptosis of Spiral Ganglion Cells in Guinea Pigs. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2016;155(1):147-54.
100. Wang Bin, Liu Yujian, Chi Fanglu, Zhang Yanmin, Yang Meiqin, Zhu Xiaoyan. Dexamethasone suppresses cochlear Hes1 expression after noise exposure. *Acta Otolaryngologica*. 2013;133(3):233-8.
101. Landegger L. D., Honeder C., Zhu C., Schöpper H., Engleder E., Gabor F., et al. Noise trauma and systemic application of the selective glucocorticoid receptor modulator compound A. *J Negat Results Biomed*. 2016;15:10.
102. Lee B., Kim M. C., Kim Y. R., Kim J. H., Kwon T. J., Jung D. J., et al. Therapeutic effect of intraperitoneal dexamethasone on noise-induced permanent threshold shift in mice model. *Exp Brain Res*. 2024;242(1):257-65.
103. Gumrukcu Sait Serdar, Topaloglu İlhan, Salturk Ziya, Tutar Belgin, Atar Yavuz, Berkiten Güler, Göker Ayşe Enise. Effects of intratympanic dexamethasone on noise-induced hearing loss: An experimental study. *American Journal of Otolaryngology*. 2018;39(1):71-3.
104. Hakuba N., Koga K., Gyo K., Usami S. I., Tanaka K. Exacerbation of noise-induced hearing loss in mice lacking the glutamate transporter GLAST. *J Neurosci*. 2000;20(23):8750-3.

**EKLER**

# Ek 1



T.C.  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**  
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

## HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

**Oturum Sayısı:** 2022/09

**Karar Tarihi:** 28.09.2022

**Karar No:** 2022.09.02

**Hayvan Sayısı ve Cinsi:** Guinea pig 40 adet

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. Ana bilim dalı öğretim üyesi, Dr. Öğr. Üyesi Selis Gülseven GÜVEN'in yaptığı, Araş. Gör. Dr. Begüm ARDA'nın tıpta uzmanlık tezi olarak planlanan, TÜHADYEK-2022/30 protokol no'lu, "**Kobaylarda akustik travma modelinde koklear fonksiyonlar üzerine memantin etkinliğinin araştırılması**" başlıklı çalışma isteği görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

### KABUL

Prof. Dr. Hakan ERBAŞ  
Başkan  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Enis ULUÇAM  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Atakan SEZER  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Tevrik AKTOZ  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Necdet SÜT  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Elvan BAKAR  
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Filiz SANAL  
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Dr. Öğr. Üyesi F. Gülfeşan ÇANAKÇI  
Dış Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Vet. Hek. Kenan SELVİ

Araştırma  
Toplantı

Prof. Dr. Ali V. ÖZLER  
Sivil Üye  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Tarık AYKIZ  
Sivil Üye  
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok  
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

## **Ek 2**

Bulgular ve istatistiksel sonuçlar CD halinde teslim edilmiştir.



