



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL DR. LÜTFİ
KIRDAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

**OKSİTOSİNİN GÜRÜLTÜYE BAğLI İŞİTME
KAYIPLARINDAKİ KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ
ETKİNLİğİNİN ARAŞTIRILMASI VE ELEKTRON
MİKROSKOPİK İNCELEME**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Eren Boldaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL DR. LÜTFİ
KIRDAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

**OKSİTOSİNİN GÜRÜLTÜYE BAğLI İşİTME
KAYIPLARINDAKİ KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ
ETKİNLİğİNİN ARAşTIRILMASI VE ELEKTRON
MİKROSKOPİK İNCELEME**

(DENEYSEL ALIşMA)

Dr. Eren Boldaz

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hakan AVCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	
KULAK EMBRİYOLOJİSİ	2
KULAK ANATOMİSİ.....	5
İŞİTME FİZYOLOJİ.....	14
SIÇAN KULAK ANATOMİSİ VE İŞİTSEL ÖZELLİKLERİ.....	21
GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYIPLARI.....	23
İŞİTME KAYIPLARINDA ODYOLOJİK TESTLER.....	28
OKSİTOSİN HORMONU.....	34
İÇ KULAĞA İLAÇ ENJEKSİYONU.....	36
GEREÇ VE YÖNTEM	
ÇALIŞMA PLANI.....	39
HAYVANLARIN HAZIRLANMASI.....	41

GÜRÜLTÜ.....	45
İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN ÖLÇÜMÜ.....	46
DİSEKSİYON VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	50
İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	51
BULGULAR	
ABR BULGULARI.....	52
DPOAE BULGULARI.....	61
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	65
TARTIŞMA.....	71
SONUÇLAR.....	83
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	95
EKLER.....	97

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beni yetiştiren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kişiliklerini ve mesleki ahlaklarını örnek aldığım Prof. Dr. Sedat Aydın, Dr. Öğr. Üyesi Hakan Avcı ve Doç. Dr. Mustafa Paksoy'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezime desteklerinden dolayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Birimine ve başta Hazal Topcu olmak üzere tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Bülent Şerbetçioğlu, Prof Dr. Serap Şirvancı, Dr. Öğr. Üy. Özlem Tuğçe Çilingir, Odyolog Caner Yatmaz, Op. Dr. Süleyman Hilmi Yılmaz'a ve çalışkanlığına ve zekâsına hayran olduğum sevgili dostum Odyolog Furkan Büyükkal'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Recep Demirhan, Op. Dr. Temel Coşkun, Prof. Dr. Arif Şanlı, Op. Dr. Derya Berk, Doç Dr Sevtap Akbulut, Doç. R. Banu A. Erdoğan, Op. Dr. Burak Dikmen, Op. Dr. Burak Karabulut, Op. Dr. Banu Erçatal, Op. Dr. Melis D. Evman, Op. Dr. Mehmet Ateş, Op. Dr. Hacer Baran, Op. Dr. Burcu D. Başarır, Op. Dr. Sermin Kibar ve daha ismini sayamadığım tüm büyüklerime ve diğer çalışma arkadaşlarım Dr. Sefer Şahin, Dr. Doğan Çakan, Dr. Nazmiye Yoğurtçu, Dr. M. Bilgin Eser, Dr. Hanife Özel, Dr. Samet Faraşoğlu, Dr. Seva Öztürk, Dr. Tolga Çakıl, Dr. Sedef Çoruk, Dr. N. Kemal Kaya, Dr. M. Burak Velioğlu'na teşekkür ederim.

Klinikte, ameliyathanede ve hastanenin diğer bölümlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum doktor, hemşire, teknisyen ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bütün zorluklarda yanımda olan ve benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Nehir Boldaz'a, hayattaki en büyük yol göstericim abim Erdoğan Boldaz'a, annem Emine, babam Şükrü Boldaz'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Eren Boldaz

İstanbul/2020

KISALTMALAR

DPOAE : Distortion Products Otoacoustic Emissions

SOAE : Spontan Otoacoustic Emissions

TEOAE : Transient Otoacoustic Emissions

SFOAE : Stimulus Frekans Otoacoustic Emissions

ABR : Auditory Brainstem Response

İP : İntraperitoneal

İT : İntratimpanik

SEM: Scanning Electron Microscope

TEM: Transmission Electron Microscope

GBİK : Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

SNİK : Sensorinöral İşitme Kaybı

İTK : İletim Tipi İşitme Kaybı

AT: Akustik Travma

İCA: İnternal Carotis Artery

SSK: Semi Sirküler Kanal

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

TM: Timpan Membran

DKY: Dış Kulak Yolu

DTH: Dış Tüylü Hücre

İTH : İç Tüylü Hücre

SPL: Sound Pressure Level

TTS : Temporary Threshold Shift

PTS : Permanent Threshold Shift

SRT : Speech Recognition Threshold

ANP: Atriyal Natriüretik Peptid

8OH dG: 8-Hidroksi-2P-Deoksiguanozin

TBARS : Tiobarbitürik Acid Reactive Substances

SOD : Superoxide Dismutase

GSH : Glutathione

NAC : N-Asetil Sistein

2-ADB : 2-Aminoetil Difenborinat

HBOT : Hiperbarik Oksijen Tedavisi

CoQ10 : Koenzim Q10

ATRA : All-Trans Retinoik Asit

SD : Standard Deviation/ Standart Sapma

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: Deney hayvanlarının grup dağılımı ve grup isimleri

Tablo 2: Tüm grupların ön test ABR ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 3: 1.günde frekanslara göre 3.grup ve 4. Grup arasında istatistiksel analiz ($p=0,0125^a$)

Grafik1: 8 kHz frekansında ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik2: 12 kHz frekansında ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik3: 16 kHz frekansında ön test 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 4: 20 kHz frekansında ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 5: 8,12,16, 20 kHz frekanslarının ortalama değerlerinin, ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 6: 8 kHz frekansında grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 7: 12 kHz frekansında grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 8: 16 kHz frekansında grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 9: 20 kHz frekansında grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 10: 8,12,16, 20 kHz frekanslarında grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD(Standart sapma)

Grafik 11: Ön testte bulunan tüm frekanslardaki emisyon değerlerinin grup içindeki ortalama değerleri

Grafik 12: 1.günde, tüm frekanslardaki emisyon değerlerinin grup içindeki ortalama değerleri

Grafik 13: 7.günde, tüm frekanslardaki emisyon değerlerinin grup içindeki ortalama değerleri

Grafik 14: Histopatolojik skrlama analizi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Aurikulayı oluşturan kıkırdak arklar ve bu arklara denk gelen yapılar

Şekil 2: İç kulak yapılarının embriyolojik gelişimi ve gelişim süresi. ED: Endolenfatik duktus

Şekil 3: Kulak anatomisi

Şekil 4: Orta kulak anatomisi

Şekil 5: A: Timpan membran anatomisi **B:** Kemikçik anatomisi

Şekil 6: Sağ kulak kemik labirent anatomisi

Şekil 7: Kanalis spiralis koklea ve içinde bulunan yapıların kesitsel anatomisi

Şekil 8: Membranöz labirent kesitsel anatomisi

Şekil 9: İç kulak kemik, membranöz labirent yapıları, sinirler ve kanallar

Şekil 10: Kanalis spiralis koklea ve modiolus yapısı

Şekil 11: Korti organı anatomisi

Şekil 12: Ses dalgasının iletimi

Şekil 13: Ses dalga modeli

Şekil 14: Orta kulakta ses iletiminin şematik gösterimi. **A.** Vertikal düzlemde kemikçiklerin rotasyonel hareketi **B.** Timpanik membran ile oval pencerenin büyüklük farkı ve manibrium mallei ile inkus uzun kolunun uzunluk farkı. P_{EC}: DKY ses basıncı, P_v: Vestibulumdeki ses basıncı

Şekil 15: Ses iletiminde dalga modeli

Şekil 16: Sesin elektro-mekanik dönüşümü **A:** Kokleanın kesitinde potasyum iyon gradiyenti ve hücreler **B:** Stria vaskülaris tarafından oluşturulan elektrokoklear potansiyelin şematizasyonu **C:** Tüylü hücre depolarizasyonu ve sinirsel iletim

Şekil 17: A: Sıçan kokleasının şematik görünümü **B:** Koklea diseksiyonu sonrası elde edilen materyal **C:** İntratimpanik enjeksiyon yeri ve sıçanın timpan membranı **D:** Koklear diseksiyon sonrasında temporal kemik görünümü **E:** Yuvarlak pencereden yaklaşımla perilenfe ulaşım

Şekil 18: Sıçanlarda olan 5 ABR dalga formu

Şekil 19: Oksitosin hormonunun moleküler formülü

Şekil 20: İntratimpanik olarak verilen ilaçların LADME prensibine göre metabolizma şeması

Şekil 21: İç kulağa ilaç enjeksiyon algoritması

Şekil 22: A: Veterinerlikte anestezi için kullanılan Ketazol ve Rompun® **B:** Sedasyon için Isoflurane ticari formları

Şekil 23: A: Kulak endoskopu ve otoskop **B:** Tarama ve hayvan seçimi için yapılan DPOAE ölçümü

Şekil 24: A: Hayvanların barınması, ortam sıcaklığı ve nemi **B:** Hayvanların barındığı odyolojik sessiz kabin

Şekil 25: Enjekte edilebilir oksitosin hormonu (Postuitrin Fort, 5 IU/5 ml ampul; İbrahim Ethem Ulagay İlaç, Topkapı, Türkiye)

Şekil 26: Hassas elektronik tartı ile hayvanların ağırlık ölçümü

Şekil 27: ABR ve DPOAE ölçümlerinin yapıldığı odyolojik sessiz kabin

Şekil 28: Gürültünün verildiği odyolojik sessiz kabin

Şekil 29: A: Odyometri cihazı **B:** Tweeter **C:** Gürültü düzeneği **D:** Ses ölçümü için desibelmetre cihazı

Şekil 30: A: ABR Cihazı **B:** ABR cihazının hoparlörleri ve yüksek frekans filtesi

Şekil 31: ABR ölçümünde kullanılan iğne elektrot ve hoparlörlerin yerleşimi

Şekil 32: ABR ölçümü

Şekil 33: DPOAE testi

Şekil 34: DPOAE ölçümü

Şekil 35: Diseksiyon öncesi hazırlık, kullanılan cerrahi alet ve malzemeler.

Şekil 36: A: Dekapitasyon sonrası cildin elevasyonu **B:** Temporal kemiği içeren diseksiyon **C:** Otik kapsül

Şekil 37: A: Fiksasyon için kullanılan solusyonlar **B:** Membranöz labirent şeklinde kalan dekalsifiye olmuş koklea materyali

Şekil 38: Kontrol grubu koklea SEM örneği; tek sıralı halde bulunan iç tüy hücreleri (beyaz ok), 3 sıra halinde bulunan dış tüy hücreleri (kırmızı ok) ve sağlam stereosilya yapıları (SEM mikrograf x2000)

Şekil 39: Kontrol grubu koklea SEM örneği; iç tüy hücreleri (beyaz ok) dış tüy hücreleri (kırmızı ok) ve eritrosit (kırmızı yıldız), İTH'lerin stereosilyaları DTH'lerinkine göre daha belirgin gözükmemekte (SEM mikrograf x2000)

Şekil 40: Gürültü grubunda akustik tramvaya bağlı gelişen iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya kaybı, düzensiz yerleşimi ve yapışması (SEM mikrograf x1000)

Şekil 41: Gürültü grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (siyah ok) (SEM mikrograf x2000)

Şekil 42: Gürültü + intraperitoneal oksitosin grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı; üstte İTH altta DTH sağlam stereosilya yapıları (SEM mikrograf x2000)

Şekil 43: Gürültü + intraperitoneal oksitosin grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (SEM mikrograf x2000)

Şekil 44: Gürültü + intratimpanik oksitosin grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (SEM mikrograf x1000)

Şekil 45: Gürültü + intratimpanik oksitosin grubunda dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (SEM mikrograf x2000)

ÖZET

Amaç

Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) özellikle mesleki ve çevresel nedenlerden dolayı günümüzde daha çok karşımıza çıkan, önlenabilir işitme kayıplarının en sık nedenidir. Gürültüye bağlı olarak orta kulak ve iç kulakta direk mekanik hasar olabilmekle beraber artan reaktif metabolitler yüzünden kokleada hücresel hasar da meydana gelebilmektedir. Reaktif metabolitlerin kokleada yarattığı bu hasarın antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği olan ajanlarla önlenemediği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Yaptığımız deneysel çalışmada oksitosin hormonunun bu özelliklerinden faydalanarak gürültüye bağlı işitme kayıplarındaki koruyucu ve tedavi edici etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız randomize kontrollü bir deney hayvanı çalışmasıdır. Çalışmaya dâhil edilen 28 adet wistar albino sıçan, her grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sıçanların hepsine deney öncesinde Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) ve İşitsel Beyinsapı Cevapları (ABR) ile işitme ölçümü yapıldı. Kulak yolunda debris, buşon, enfeksiyon olanlar, orta kulak patolojisi veya işitme kaybı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

1.grup kontrol grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara herhangi bir müdahale yapılmadı. 2.grup gürültü grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara 120 dB şiddetinde 4 kHz frekansında gürültü her hayvana ayrı ayrı olacak şekilde 4 saat boyunca odyometri kabininde verildi. 3.grup gürültü + intraperitoneal (İP) oksitosin grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara gürültü verilmeden 3 gün önce başlayıp gürültüden 5 gün sonraya kadar devam edecek şekilde günde 1mg/kg intraperitoneal oksitosin hormonu uygulandı. 4.grup gürültü + intratimpanik (İT) oksitosin grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara gürültü verilmeden 3 gün önce başlayıp gürültüden 5 gün sonraya kadar devam edecek şekilde günde 0,1-0,3 ml olacak şekilde İT oksitosin hormonu uygulandı.

4 gruptaki her hayvana deney öncesinde ve gürültü verildikten 1, 7, 21 gün sonra DPOAE ve 8 kHz, 12kHz, 16 kHz ve 20 kHz frekanslarında ABR ölçümü yapıldı. 21.günde 4 gruptan rastgele olarak seçilen 3 hayvan ve her hayvanın 2 kulağı olmak üzere toplam 24 adet koklea diseke edildi ve Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile incelendi. Skorum; iç ve dış tüy hücrelerin kaybı, hasarı, silya boylarının kısalması ve dejenerasyonu gözetilerek her koklea için ayrı ayrı yapıldı ve kaydedildi.

Bulgular

Gürültü grubundaki hayvanlar (2.grup) ile gürültüden 3 gün önce İP oksitosin (Grup 3) ve İT oksitosin (Grup 4) verilen hayvanlar arasında 1. gün testlerinde DPOAE'nun tüm frekanslarında ve ABR nin 12 kHz frekansı hariç tüm frekanslarında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

7.gün ve 21.gün ölçümlerine bakıldığında; gürültü ile beraber oksitosininin İP (Grup 3) ve İT (Grup 4) yolla verildiği hayvanların ABR ve DPOAE test sonuçlarının, sadece gürültü (Grup 2) verilen hayvanların sonuçlarına göre anlamlı derecede düşük çıktığı izlenmiştir($p<0,05$). İT ve İP oksiosin verilen grupları karşılaştırdığımızda ise; 7.gün sonuçları arasında anlamlı bir fark izlenmezken, 21.gün sonuçlarında grup 3'teki hayvanların işitme eşiklerinin, grup 4'teki hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.

Histopatolojik incelemede gürültü verilen gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede skor yükselmesi izlendi. Grup 3 ve 4'teki hayvanların skor ortalaması grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük izlenmiştir. Grup 4'teki hayvanların skor ortalaması da grup 3'teki hayvanlara göre anlamlı düşük izlenmiştir.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda İP ve İT olarak verilen oksitosinin hem erken (7.gün) hem de geç (21.gün) dönemde laboratuvar sıçanlarında akustik travmadan kaynaklanan iç kulak hasarını iyileştirici etkisi olduğunu ama koruyucu etkisi olmadığı görülmüştür. İT yolla verilen oksitosinin geç dönemde İP yolla verilen oksitosine göre daha iyi bir iyileşme sağladığı görülmüştür.

Grup içi karşılaştırmalarda ise gürültüye maruz kalan tüm gruplar için iyileşmenin en belirgin olduğu zamanın erken dönem olduğu görülmüştür. Ayrıca İT yolla tedavi alan grubun iyileşmesinin ön testten fark olmayacak kadar iyi olduğu izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akustik travma, Gürültüye bağlı işitme kaybı, Oksitosin

ABSTRACT

Aim

Noise induced hearing loss (NIHL) is the most common cause of preventable hearing loss, especially for occupational and environmental reasons. Although there may be mechanical damage in the middle ear and inner ear due to the noise, cellular damage occurs in the cochlea due to increased reactive metabolites in the inner ear. It has been shown in many studies that this damage caused by reactive metabolites can be prevented by antioxidant and antiinflammatory agents. In this animal experimental study, we aimed to investigate the protective and therapeutic efficacy of oxytocin hormone in NIHL.

Material and Method

Our study is a randomized controlled animal study. 28 wistar albino rats were divided in to 4 groups with 7 animals in each group. All of the rats were measured by Distortion Products Otoacoustic Emissions (DPOAE) and Auditory Brainstem Response (ABR) before the study. Animals which have debris, earwax, infection, tympanic membrane or middle ear pathology and hearing loss were excluded from the study.

The first group was the control group and no administration was made to the animals in this group. The second group was noise group and the animals in this group exposed to 120 dB, 4 kHz narrow band noise for 4 hours. Group 3 was noise with intraperitoneal (IP) oxytocin group and 1 mg / kg IP oxytocin hormone was administered to the animals in this group starting from 3 days before the noise and continued until 5 days after the noise. The fourth group was noise with intratympanic (IT) oxytocin group and the animals were administered IToxytocin hormone 0.1-0.3 ml daily starting from 3 days before the noise and continuing until 5 days after the noise.

DPOAE and ABR measurements on 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz and 20 kHz frequency were performed each animal in the 4 groups before the study and 1, 7, 21 days after the noise. On day 21, a total of 24 cochlea were dissected and examined by Scanning Electron Microscopy (SEM). Damage on inner and outer hair cells, shortening and degeneration of cilia were performed and scored each cochlea.

Results

On day 1, there was no statistically significant difference in ABR and DPOAE thresholds, between the animals in the noise group (group 2) and the animals where oxytocin was given IP (group 3) and IT (group 4) 3 days before the noise ($p > 0,05$).

On the 7th and 21st day ABR and DPOAE test measurements of the animals which given oxytocin IP (group 3) and IT (group 4) were significantly lower than the animals which only exposed noise (group 2) ($p < 0.05$). If we compare IT and IP treatment groups; while no significant difference was observed between the 7th day results, the hearing thresholds of the animals in group 3 were significantly lower than the animals in group 4 in the 21st day results.

Histopathological examination showed a significant increase in the scores in the noise groups compared to the control group. The mean score of animals in group 3 and group 4 was significantly lower than in group 2. The mean score of the animals in group 4 was also significantly lower than the animals in group 3.

Conclusion

As a result of our study, in both early (7th day) and late (21th day) period, oxytocin which is given IP and IT, had a therapeutic effect on laboratory rats exposed to acoustic trauma, but oxytocin have no protective effect. Also IT oxytocin showed a better recovery than IP oxytocin in the late (21th day) period.

In group comparisons showed that early recovery was most prominent for all groups exposed to noise. In addition, the recovery of the IT-treated group was so good that there was no difference with the control group thresholds.

Keywords: Acoustic trauma, Noise-induced Hearing loss, Oxytocin



GİRİŞ VE AMAÇ

Kısa süreli olsa bile yüksek şiddette ses seviyelerine maruz kalma, işitme duyarlılığı ve işitme keskinliğinde kayba neden olabilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü, 12-35 yaş grubundaki 1,1 milyar insanın, kronik yüksek sese maruziyeti sonucu işitme kaybı riski altında olduğunu tahmin etmektedir ve bu rakam yıllar geçtikçe artmaktadır (2). Gürültüye bağlı işitme kayıplarının (GBİK) hala kesin bir tedavisi bulunmamakla beraber gürültüyü önlemek için kullanılan kulak koruyucuları hala en etkin korunma aracı olarak görülmektedir (3).

Gürültü, maruz kalınan sesin şiddetine ve süresine bağlı olarak değişik oranlarda iç ve orta kulakta direk ve indirekt hasar ile sonuçlanabilir (4-6). Doğrudan olan hasar daha çok tüylü hücrelerin kaybı, baziler, reissner ve retiküler membranın yırtılması, hücre bağlantılarının bozulması ve endolenf, perilenf sıvılarının birbirine karışması gibi değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır (5,6). Dolaylı olan hasar ise, süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen molekülleri (ROS), reaktif nitrojen molekülleri ve diğer serbest oksijen radikallerinin hücrelerde yarattığı hasar ile olmaktadır (1,5,7-10). Bu hasarı önlemek amacı ile özellikle antioksidan etkinliği olan birçok kimyasal molekül araştırılmıştır (11-18).

Oksitosin, birçok klinik ve deneysel çalışmada araştırılan ve belirgin antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptetik özelliğinin yanında nörogenezi, anjiyogenezi uyaran, antikanserojen, kardioprotektif, stresin etkilerini azaltan, obezite, bipolar bozukluk, şizofreni ve otizimi engellemede etkili olan bir hormondur (19-21).

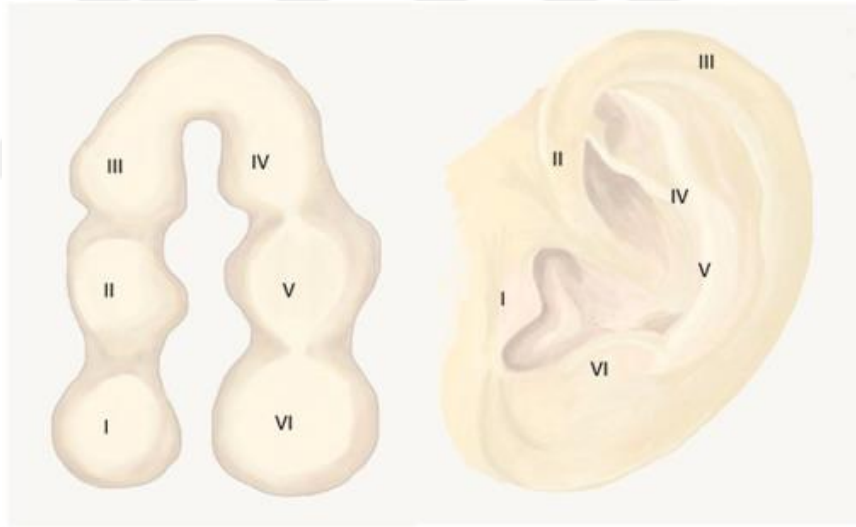
Çalışmamızda, gürültüye bağlı gelişen işitme kayıplarında, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden yararlanarak oksitosinin önleyici ve tedavi edici etkinliğini araştırmayı amaçladık. Ayrıca çalışmamızda oksitosin hormonunun intratimpanik (İT) ve intraperitoneal (İP) yolla verilmesinin koruyuculuk ve tedavi edicilik açısından yarattığı farkı da inceledik.

GENEL BİLGİLER

KULAK EMBRİYOLOJİSİ

Dış kulak ve orta kulak yapılarını oluşturan faringeal poşlar, brankial arklar ve yarıklar, ilkel barsak ile primordial ağız boşluğu arasında bulunan bukkofaringeal membranın 3. Haftada yırtılmasından sonra ilkel barsağın baş kısmından oluşan farenksten köken almaktadır (22-24).

Dış kulak yapılarından auricula birinci ve ikinci brankialarkdan oluşan 6 adet kıkırdak ark (aurikula hillrocks) dan gelişirken; dış kulak yolu birinci ve ikinci brakiyal arklar arasında uzanan birinci brakiyal oluktan gelişir. 1. brankial arkta 1, 2, 3 nolu kıkırdak arklar; 2.brankial arkta ise 4, 5, 6 nolu kıkırdak arklar gelişir (Şekil 1). Dış kulağın mezenkimal yapıları birinci ve ikinci brakiyal ark mesoderminden, epiteli ise birinci brakiyal oluğunun dorsal ucundaki ektodermden gelişir (23-25).

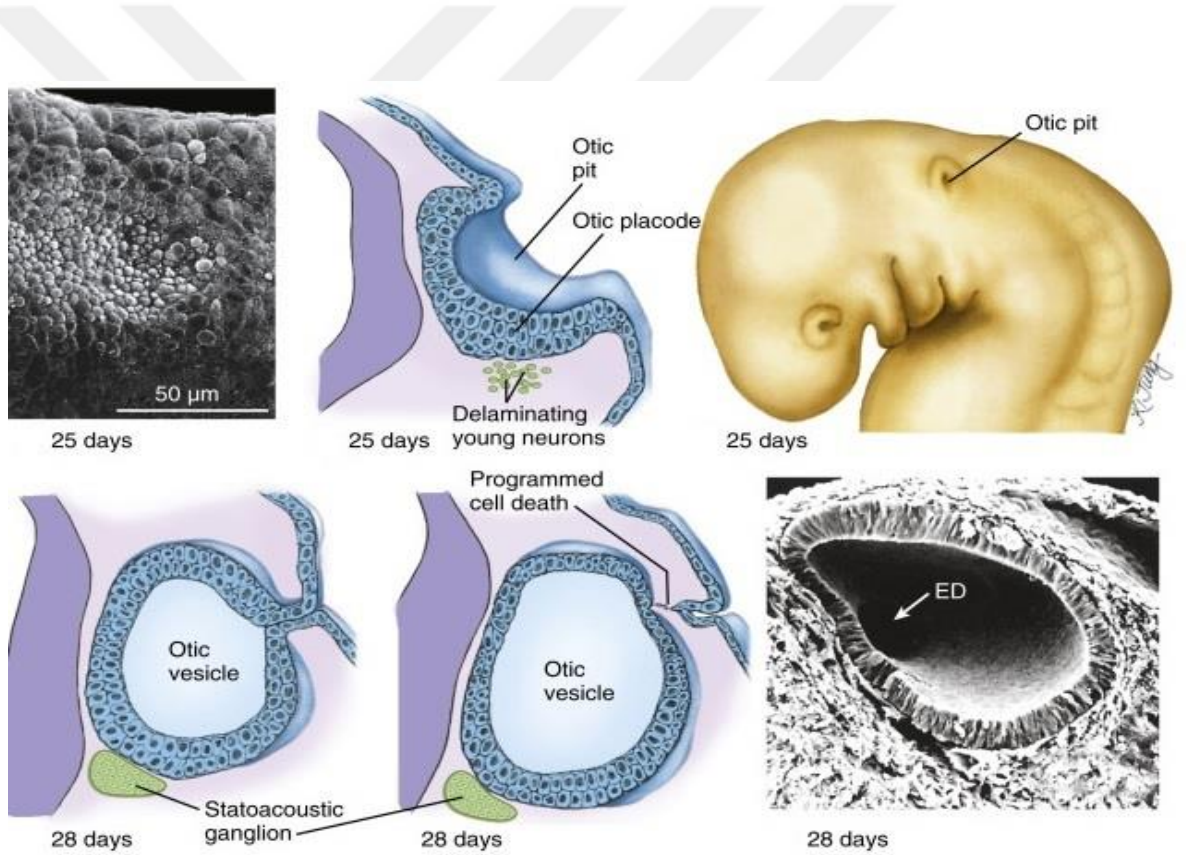


Şekil 1: Aurikula'yı oluşturan kıkırdak arklar ve bu arklara denk gelen yapılar (23).

Orta kulak boşluğu ve epiteli birinci faringeal poşun endoderminden köken alır. Kemikçik yapılarından malleus ve inkus birinci brankial ark (meckel kıkırdağı) mezoderminden gelişirken, stapes ve m. stapedius ikinci brankial ark (reichert kıkırdağı) mezoderminden gelişmektedir (24-26).

İç kulak rhombensephalonun her iki yanındaki ektodermden gelişir ve gelişimini dış kulak ile orta kulak yapılarından daha önce tamamlar. 3. Haftanın sonunda otik plak

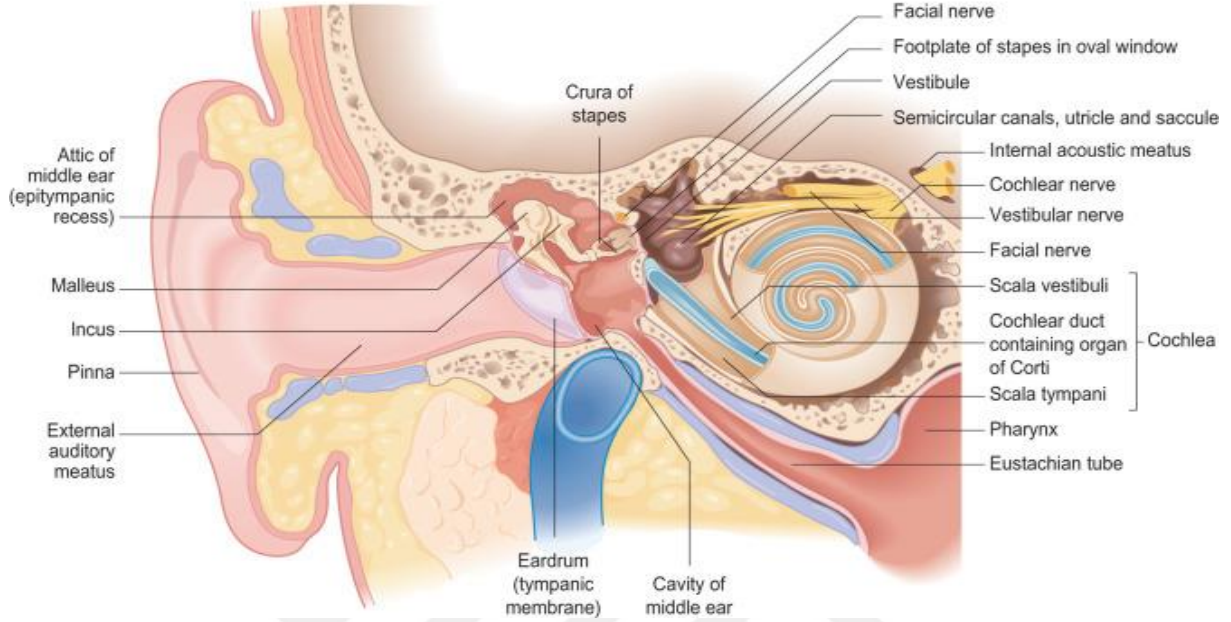
(otik disk) içe doğru çökerek otik çukur olur ve ektoderm yüzeyinden ayrılarak otik vezikül ismini alır. Otik vezikülün dorsomedialinden, semisirküler kanallar (SSK), endolenfatik duktus ile utrikulus gelişirken; ventralinden duktus koklearis ile sakkulus gelişir. Otik diskten otik vezikül oluşurken bir grup epitel hücresi ayrılır ve vezikül ile rhombensephalon arasına yerleşerek statoakustik ganglionu oluşturur (22, 27, 28) (Şekil 2). Ganglion sonra üst kısımda denge duyusunu sağlayacak vestibüler ganglionu alt tarafta ise işitme duyusunu sağlayacak spiral ganglionu oluşturur. Membranöz kapsül oluştuktan sonra otik kapsül 14 farklı noktadan kemikleşme aşamasına girer ve bu uzun aşama 6. Ayın sonunda tamamlanır. Modiolus ise otik kapsülden ayrı olarak gelişir. Kıkırdak kısmı otik kanal mezenşiminden gelişir ve etrafındaki otik kapsül kıkırdakıyla bir araya gelir. Kemik spiral kısmı ise 6. ayda oluşmaya başlar (27, 29 30).



Şekil 2: İç kulak yapılarının embriyolojik gelişimi ve gelişim süresi. ED: Endolenfatik duktus (22).

KULAK ANATOMİSİ

Kulak işitme ve denge duyularının periferik merkezi olup anatomik olarak dış, orta ve iç kulak olmak üzere üçe ayrılır (Şekil 3).



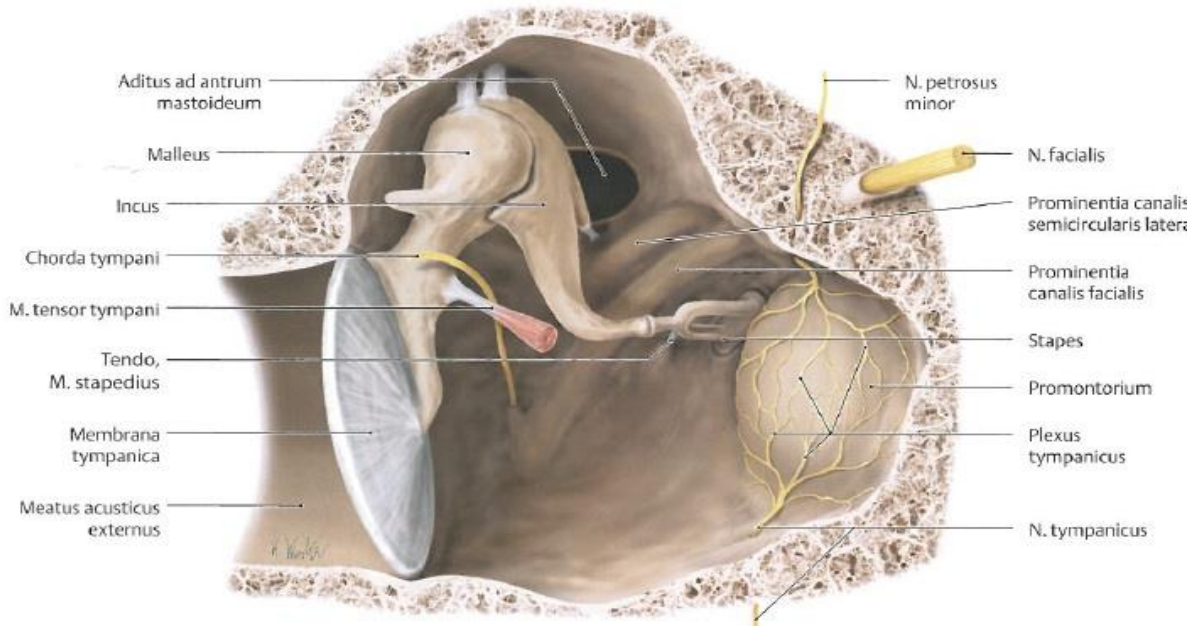
Şekil 3: Kulak anatomisi (31)

Dış Kulak

Dış kulak; kıkırdak yapıdaki auricula, dış kulak yolu (distal 1/3 ü kıkırdak, proksimal 2/3 ü kemik yapıda) ve timpanik membranın lateral yüzeyinden oluşur. Ses auricula tarafından toplanır dış kulak yolu aracılığı ile timpanik membrana iletilir. Dış kulak yolu S şeklindedir ve bir eğime sahiptir; bu nedenle kulak zarı incelendiğinde timpanik membranı net bir şekilde görebilmek için kulak kepçesinin geri çekilmesi gerekir. Dış kulak yolunun derisinde ter, yağ ve serümen bezleri bulunur ancak kemik kısma doğru ilerledikçe cilt inceler ve kıl, yağ veya serümen bezleri kaybolur (32-35). Kafanın ve dış kulağın akustik özelliklerinden dolayı insanın en duyarlı olduğu ve gürültüye bağlı gelişen işitme kayıplarının en belirgin şekilde görüldüğü frekans 4 kHz dir. Dış kulak yolunun rezonansı 2.5 yaşına kadar 8 kHz iken sonra zamanla azalır ve 4 kHz olur (24).

Orta Kulak

Orta kulak, akustik enerjinin hava ile dolu dış kulak yolundan sıvı ile dolu kokleaya iletildiği yerdir. Orta kulak timpanik membranın medial yüzü, orta kulak boşluğu ve yapıları, östaki borusundan oluşmaktadır. Orta kulak boşluğu temporal kemik içine sagittal planda yerleşir ve 6 adet duvarı bulunur. Bu duvarlar 1) Lateralde timpanik membran, 2) Superiorde teğmen timpani, 3) Medialde promontorium, 4) Anteriorda östaki borusu ve internal karotis arter (İKA), 5) İnferiorda juguler bulbus, 6) Posteriorde aditus ad antrum ve mastoidin havalı hücreleri ile komşudur (31, 33, 34, 36).

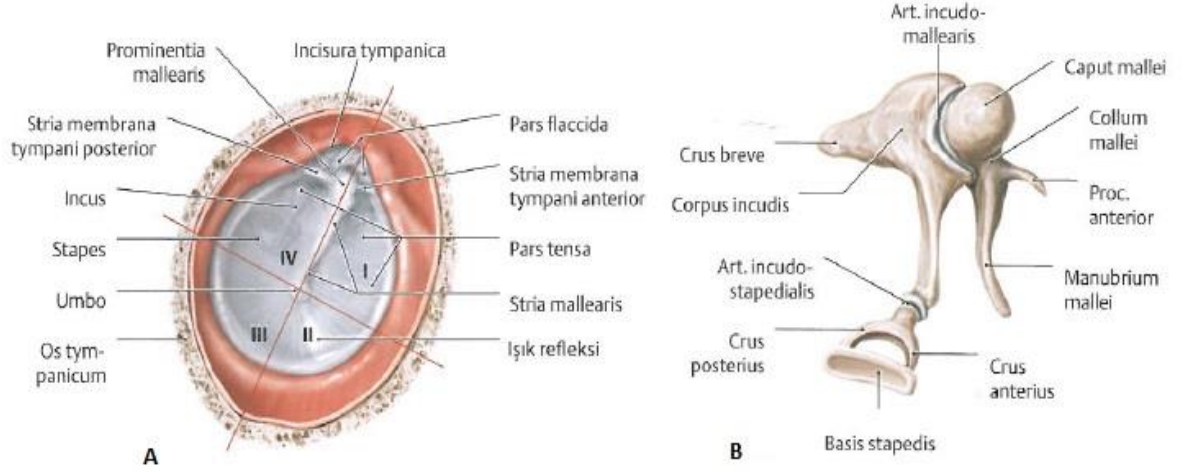


Şekil 4: Orta kulak anatomisi (37)

Timpanik membran 3 tabakadan oluşmaktadır. En dış tabakayı çok katlı yassı skuamöz epitel, orta tabakayı hem radyal hem de sircumfalansiyal olarak yerleşmiş kollojen lifleri, iç tabakayı ise solunum epiteli (yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitelyum) meydana getirir. Timpan membran anterior ve posterior malleolar ligamanlar ile üstte pars flaksida (Shrapnell membran), altta pars tensa bölümlerine ayrılır. Pars flaksida bölümünde fibröz tabaka bulunmaz ve fibröz anulus yoktur o yüzden bu bölge retraksiyon ceplerinin en çok görüldüğü yerdir (31, 33-35) (Şekil 4-A).

Malleus, asıcı bağlar ile orta kulak boşluğuna bağlanan, manibrium mallei ile timpan membrana yapışan, baş, boyun ve 3 adet çıkıntıdan meydana gelen bir kemikçiktir. İnkus, malleus ve stapes arasında bulunan baş ve boyun bölgesinden oluşan

ve kronik otitte en çok etkilenen kemikçiktir. Stapes ise vücutta bulunan en küçük ve en hafif kemiktir. Stapes tabanı kokleanın oval penceresinin üstüne oturur. Kaput, anterior ve posterior crus ile foot plate olmak üzere 3 kısımdan oluşur (31, 33, 34) (Şekil 5-B).



Şekil 5: A: Timpan membran anatomisi B: Kemikçik anatomisi (37)

M. Stapes ve m. tensor timpani orta kulakta bulunan ve sırasıyla stapes başına ve malleus boynuna yapışan 2 kastır. M. Stapes mastoid kemik içinde yerleşir ve orta kulağa açıldığı yer piramidal eminens adını alır. Fasial sinirin fasial kanal içindeki ilk dalı olan n. stapedius tarafından inerve edilir. Kasıldığında stapes foot plateinin ön kısmını dışa, arka kısmını ise içe doğru hareket ettirerek iç kulağı akustik travmanın neden olduğu zarardan korur. Tensor timpani kası, semi kanal tensor timpani adında bir kemik kanal içinde seyreden, trigeminal sinirin mandibular dalı (V3) tarafından inerve edilen ve malleusun boynuna yapışarak sonlanan bir kastır. M.tensor timpani kasıldığında malleusun manibriumunu orta kulağa doğru çekerek hem timpan membranının hem de kemikçik zincirin kompliansını azaltır (38,39).

Tuba östaki, orta kulak boşluğu ile nazofarinks birbirine bağlayan ve huni şeklinde bir yapıdır. Çocuklarda bu daha kısa ve düz bir seyir gösterir. Orta kulak tarafında kalan posterolateral 1/3 kısmı kemik, nazofarinks tarafındaki 2/3 anteriolateral kısmı ise kıkırdaktan oluşur. İkisinin birleşim yerine ise istmus denir (24).

İç Kulak

İç kulak, işitme ve denge duyularının reseptörlerinin yer aldığı bölge olup temporal kemiğin petröz kısmında yerleşmiştir. Yuvarlak ve oval pencereler aracılığı ile orta kulağa, koklear ve vestibüler kanallar yolu ile de intrakranial yapılara bağlanır. Ke-

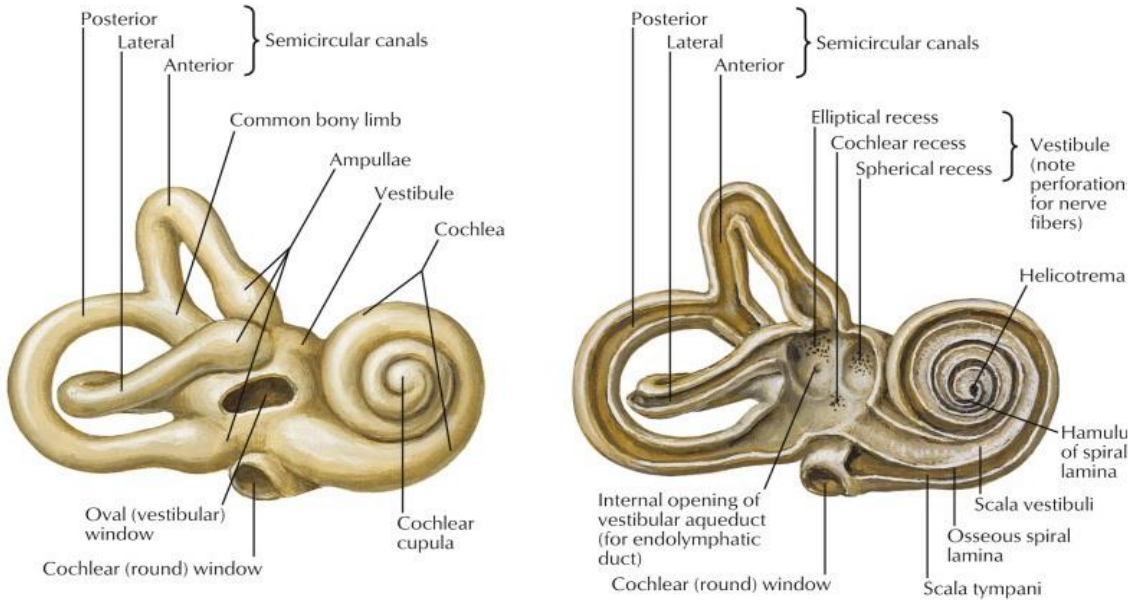
mik ve membranöz labirent olmak üzere iki ayrı kısımdan oluşur (31, 33-35, 40).

1. Kemik (osseöz) labirent:

Kemik labirent, otik kapsül adı verilen kemik yapıdan oluşmuş membranöz labirenti saran sert bir yapıdır. Membranöz labirentle aralarında ekstraselüler sıvı içeriğine benzer Na^+ konsantrasyonu yüksek, K^+ konsantrasyonu düşük perilenf adı verilen sıvı bulunur. Kemik labirent vestibulum, SSK, koklea, aquaduktus vestibuli, aquaduktus koklea adı verilen yapılardan oluşur (37,41).

Vestibulum, ön duvarda koklea ile lateral duvarda yuvarlak ve oval pencere aracılığı ile orta kulak ile komşudur. Üst duvarda SSKlar ve utrikulus ile bulunurken iç yan duvarın önünde sakkulus bulunmaktadır (41,42).

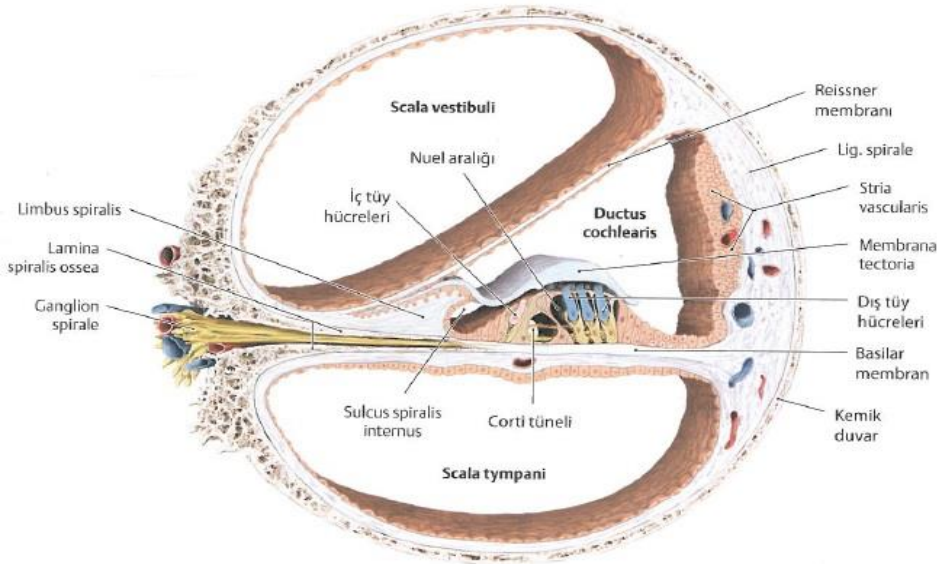
Kemik SSK'lar süperior, horizontal ve posterior olmak üzere 3 adettir. Bu yapılar uzayın 3 boyutlu düzlemine yerleşerek başın uzaysal konumunu ve hareketlerini anlamada bize yardımcı olur. Klasik olarak birbirleriyle 90° lik açı yaptıkları söylenmekle beraber yeni yapılan araştırmalar bu açılanmanın 100° olduğunu gösterilmiştir. Her bir kanal yaklaşık olarak tam dairenin 0.75 'i kadar olup vestibulumu açılır ve bağlantı yerlerinde denge sisteminde etkili olan otosilyaları bulunduran ampulla kabarıklığı bulunur (31, 34, 35) (Şekil 6).



Şekil 6: Sağ kulak kemik labirent anatomisi (43)

Koklea sarmal yapısından dolayı şekli salyangoza benzetilen, erişkin bir insanda yaklaşık 2,5 dönüş yapan, ortalama 42 mm uzunluğunda olan kemik bir tüptür. Modiolus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea olmak üzere 3 parçadan oluşur. Modiolus, kokleanın sarmal eksenini oluşturur ve içindeki her bir ince kanaldan koklear damarın dalları ve sekizinci kranial sinirin lifleri geçer. Bu lifler birleşerek modiolus içinde ganglion spirale koklea da denilen korti ganglionunu oluşturarak işitme duyusunun temelini oluşturur (35, 43) (Şekil 7).

Kanalis spiralis koklea, lamina spiralis ossea adı verilen spongeöz kemik yapı tarafından 2 ye ayrılır. Üst tarafta oval pencere ile stapes tabanına bağlanan scala vestibuli, alt tarafta ise yuvarlak pencere ile orta kulak boşluğuna bağlanan scala timpani bulunur. Bu iki kanal modiolusun tepesinde birleşerek helicotremayı oluşturur. Lamina spiralis ossea, kanalis spiralis kokleayı ikiye bölerken iç yan duvarına tutunur ama dış yan duvarına kadar uzanamaz ve bittiği yerden dış yan duvara kadar olan kısmı basiler membran oluşturur. Bu basiler membranın üstüne korti organı oturur ve reissner membranı (membrana vestibularis) scala vestibuli den ayrılarak scala media (ductus cochlearis) oluşur. Scala media içinde endolenf bulundurulur ve bir membranöz labirent parçasıdır. Sonuç olarak kanalis spiralis kokleanın içinde scala timpani, scala vestibuli, scala media (ductus cochlearis) olmak üzere 3 adet kanal bulunmaktadır (24, 31, 33, 34).

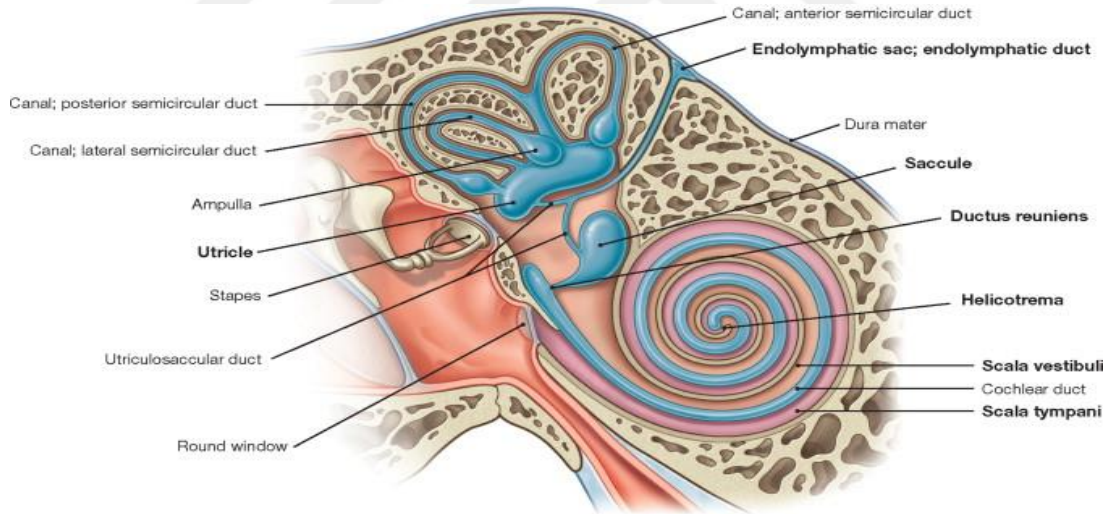


Şekil 7: Kanalis spiralis koklea ve içinde bulunan yapıların kesitsel anatomisi (37)

Bunun yanında endolenfatik kanalı ve keseyi oluşturan aquaduktus vestibuli, scala timpaniye bağlı olan ve perilenfatik kanalı ve keseyi oluşturan aquaduktus koklea bulunmaktadır. Bu sayede endolenf ve perilenf sıvısı birbirine karışmadan muhafaza edilir (42) (Şekil 8).

2. Membranöz labirent

Kemik labirent tarafından sarılan içinde intrasellüler sıvı içeriğine benzer K^+ yüksek Na^+ düşük endolenf isminde sıvı bulunduran 3 temel yapıdan oluşan labirenttir. Sırası ile içinde bulundukları kemik yapılar ve isimleri; 1. Kanalis spiralis koklea içinde bulunan ductus koklearis (scala media), 2. Vestibulum içinde bulunan ductus reuniens ile ductus koklearise bağlanan utriculus ve sacculus, 3. Kanalis semisirkularisler içinde bulunan duktus semisirkularislerdir. Minör yapılar olarak da önceki bölümde belirttiğimiz gibi aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerleyen içinde endolenf bulunduran ve dura matere bağlanan duktus endolenfatikus ve sakkus endolenfatikus ve aquaduktus koklea isimli kemik kanal içerisinde ilerleyen ve içinde perilenf bulunan skala timpaniye bağlanan duktus perilenfatikus bulunur (31, 33, 34) (Şekil 8).

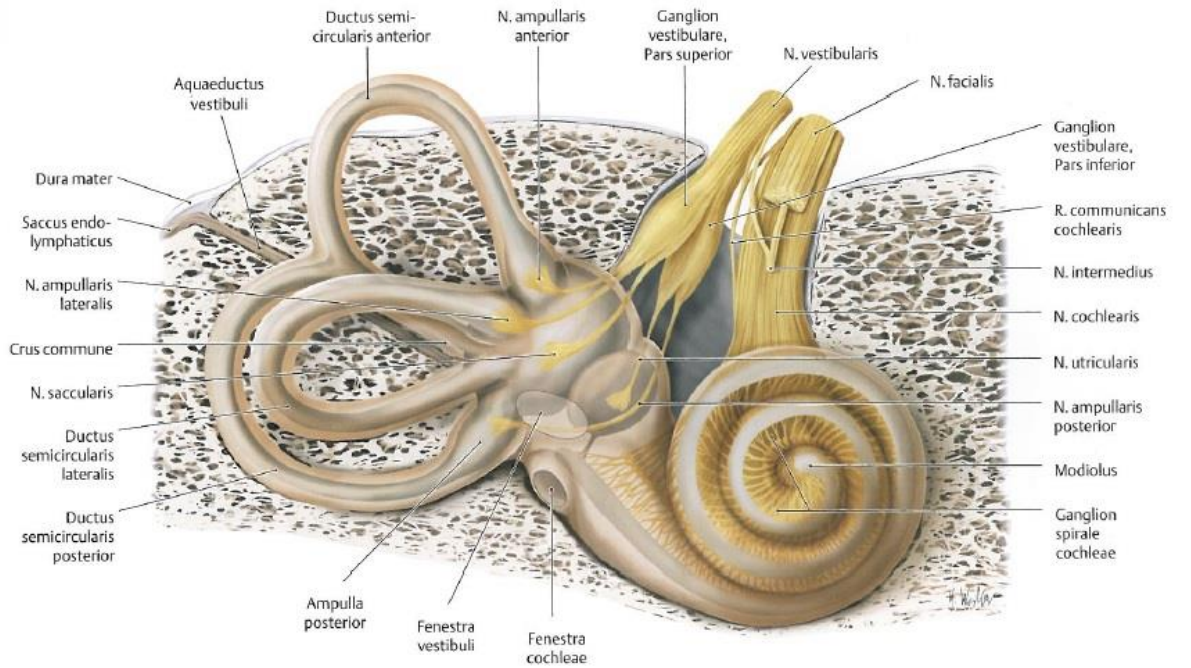


Şekil 8: Membranöz labirent kesitsel anatomisi (34)

Utrikulus 5 adet delik ile SSK'lara (posterior ve horizontal SSK'ların arka crusları birleşerek common crus oluşturup utrikulusa açıldığı için 6 crus olmasına rağmen 5 delik bulunur), duktus utrikulosakkularis ile de sacculusa bağlanır. Utriculusun iç yan duvarında horizontal plandaki hareketleri algılamaya yarayan makula utriculi bulunur ve n. utriculus buradan gelen uyarıları alarak n. vestibularise iletir (33, 37) (Şekil 9).

Sacculus ise duktus utrikulosakkülaris ile utriculosa, duktus reuniense ile de duktus kohlearise bağlanan vertikal plandaki hareketleri algılayan makula sakkuliye sahip yapıdır. N. saccularis ise makula sakkuliden çıkar ve n. vestibularise uyarı taşır (31, 41) (Şekil 9).

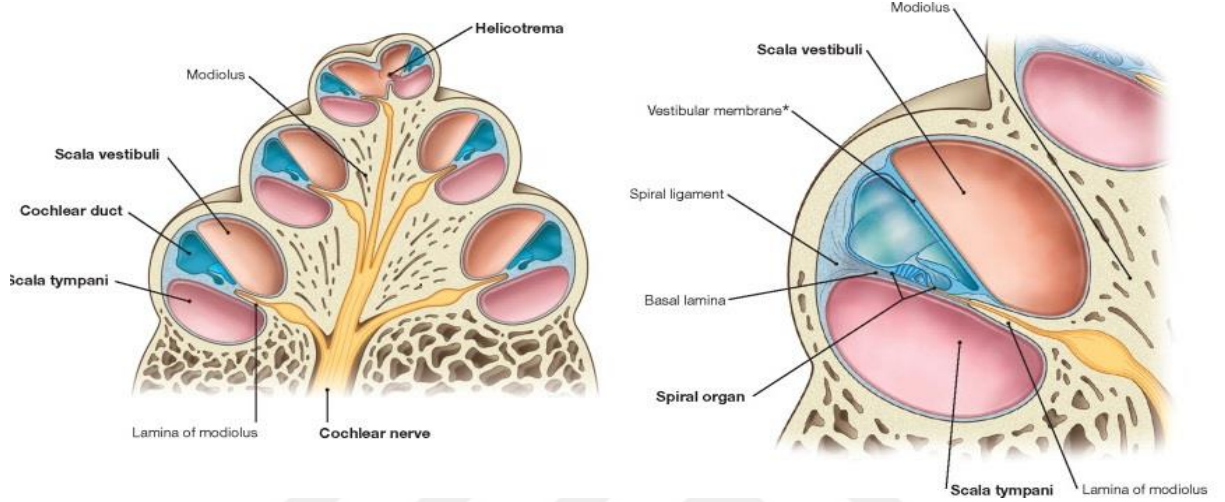
Membranöz semisirküler kanallar ise 3 adet olup anterior, posterior ve lateral (horizontal) olarak konumlanmışlardır. Bu kanallar utrikulosa bağlanır ve bağlantı yerlerinde yaptıkları kabarıklığa ampulla denir. Krista ampullaris ampulla bölgesinin en kabarık bölgesi olup uzaysal düzlemdeki hareketleri algılayarak denge merkezine ileten özel sensörionöral hücreler ve destek hücrelerden oluşmaktadır. Her bir SSK'nın bir ampullası her ampullanın bir crista ampullarisisi bulunur. N. Ampullaris anterior, n. ampullaris lateralis ve n. ampullaris posterior buralardan çıktıktan sonra n. utricularis ve n. saccularis ile birleşerek n. vestibularisi oluştururlar (41, 43) (Şekil 9).



Şekil 9: İç kulak kemik, membranöz labirent yapıları, sinirler ve kanallar (37)

Kanalis spiralis koklea isimli kemik yapısının içinde bulunan ductus koklearis modiolus etrafında 2,5 sarmal atan kör bir borudur. Üstte sonlanan kısmına çekum kupula denir. Tabanda ise ductus reuniens ile sakkulosa bağlanır. Duktus koklearis prizmatik yapıya sahip olup 3 temel sınırı bulunur. Üstte reissner membranı (membrane

vestibularis) ile scala vestibuliden ayrılır. Dış yanda kanalis spiralis kokleanın duvarına yerleşmiş ligamentum spiraleye sahiptir. Bu ligamentin içinde vasküler olarak zengin olan stria vaskularis bulunmaktadır. Tabanını ise bazal lamina (lamina basilaris) oluşturur. Bu lamina dış yanda lig spiraleye iç yanda ise spongöz kemik yapıda olan lamina spiralis osseanin alt kısmına tutulunur. Duktus koklearisin en önemli kısmı olup korti organı basiler membranın üstüne oturmaktadır (41, 43) (Şekil 10).



Şekil 10: Kanalis spiralis koklea ve modiolus yapısı (34)

Korti organı (organum spirale), baziller membran üzerine yerleşmiş işitmeyi sağlayan duyu reseptörlerini barındıran iç ve dış tüy hücrelerinden ve destek hücrelerden oluşur. Dış tüylü hücreler (dış silyalı hücreler) tectorial membran ile temas halinde bulunan 3-5 sıra hücre grubundan oluşan tepe kısımlarında W şeklinde stereosilya barındıran ve sayı olarak tüylü hücrelerin yüzde 90'ını oluşturan hücrelerdir. Stereosilya uzunlukları koklea bazalinden tepesine giderken ve koklea medialinden lateraline giderken artar. İç tüy hücreleri ise tüylü hücrelerin yüzde 10'unu oluşturan, dış tüy hücrelerinin medialinde tek sıra yerleşim gösteren hücrelerdir. Kokleadan çıkan efferent sinir uyarılarının %90-95 ini oluşturular yani duymanın büyük bölümü iç tüy hücreler sayesinde olmaktadır. Afferent uyarıların da yüzde 80'e yakını dış tüy hücrelerine gelmektedir ve bu afferent uyarılar birden fazla dış tüy hücresiyle yapılan sinaps ağı ile dağılmaktadır (43, 44) (Şekil 11).

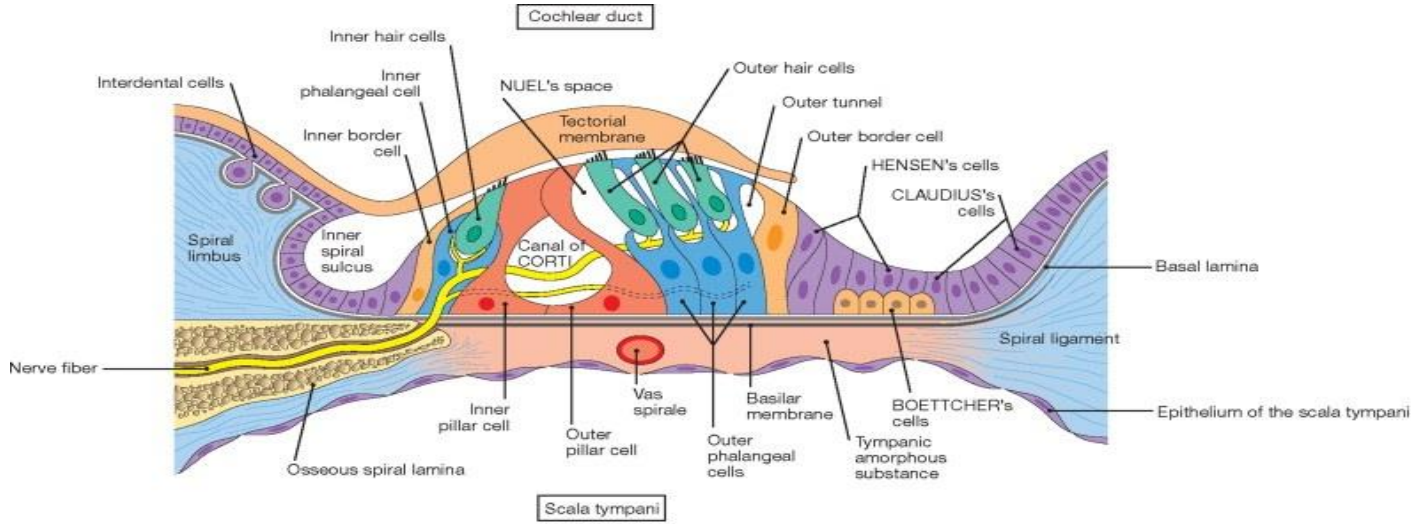
Destek hücrelerine bakarsak; dış tüylü hücrelerin bazalinde yerleşmiş ve bazal membran ile temas ederek dış tüylü hücrelere destek veren deiters hücreleri bulunur. İç veya dış tüylü hücrelerin yanında olmalarına göre iç ve dış olarak nitelendirilen pillar

hücreleri mevcut olup bu iki hücre grubu arasında içinde kortilenf adı verdiğimiz sıvı bulunduran korti tüneli bulunmaktadır. Dış tüy hücrelerinin kendi ve dış pillar hücreleri arasında bulunan boşluklara 'nuel boşlukları' denir ve bunlar içinde de kortilenf bulunur. DTH'lerin daha laterlinde henssen hücreleri bulunur ve henssen hücreleri ile DTH'ler arasında da dış korti tüneli bulunur. En lateral kısımda da claudies hücreleri bulunur onun hemen medialinde tabanda yerleşen hücrelerin özel isimi ise

boettcher'dır. Bu iki hücre grubu kokleanın bazal kısmında daha çok bulunur ve görevlerinin fibronektin adlı bir kardonik anhidraz enzimi üreterek sıvı transportuna yardım etmektir (43, 44) (Şekil 11).

Tectorial membran basiler membran ile temas halinde olup sesli uyaranda perilenf dalgalanması ile hareket eder. Tectorial membran dış tüy hücreleri ile direk temas halinde olup hareketi durumunda hem dış tüy hücrelerinin stereosilyalarını hem de endolenfi titreştirir. İTH'ler DTH'lerden farklı olarak membran ile temas halinde değildir ve uyarıları endolenf in hareketi ile alır. Bu durum dış ve iç tüy hücrelerinin arasında olan 30 dB'lik uyarı eşik farkının ve gürültüye bağlı gelişen durumlarda niye dış tüy hücrelerinin daha çok zarar gördüğünün açıklamasıdır. Şekil (31, 44) (Şekil 11).

İç kulakta 3 adet farklı sıvı içeriği bulunur. Bunlardan perilenf, kemik labirent ile membranöz labirent arasında bulunan ekstrasellüler sıvı içeriğine benzeyen (yüksek Na^+ , düşük K^+) sıvıdır. Perilenf, beyin omurilik sıvısı (BOS) dan duktus perilenfatikus aracılığı ile gelir ve bu kanalın genişliği özellikle otoskleroz cerrahisinde gusher riskini arttırdığı için önemlidir. Endolenf sıvısı ile intrasellüler sıvı (yüksek K^+ , düşük Na^+) içeriğine benzer. Endolenf üretiminde temel rol oynayan yapı lamina vaskularisin içinde bulunan damardan zengin stria vasküleristir. Burada bulunan Na^+/K^+ ATP az pompaları sürekli çalışarak K^+ ve Na^+ arasındaki potansiyel farkı korumaktadır. Kortilenf ise içerik olarak perilenfe benzemektedir ve iç ve dış korti tünel ile nuel boşluğunda bulunur. Amacı n. koklearisin sinirsel iletimini sağlayacak ortamı oluşturmaktır. Çünkü elektrik potansiyeli oluşturmak için gerekli olan ortam perilenf sıvı ortamıdır (31, 44) (Şekil 11).

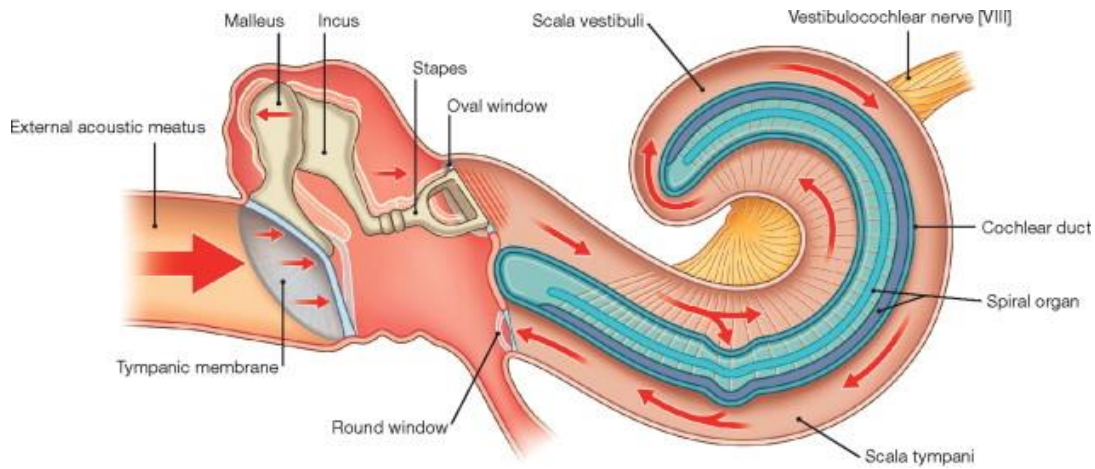


Şekil 11: Korti organı anatomisi (34)

İç kulağın arteri basiler arterin dalı olan anteriorinferior cerebeller arterden çıkan a. labirentidir. A. labirenti sonra vestibuler ve koklear olmak üzere iki dala ayrılır ve iç kulağı oluşturan yapılara ayrı ayrı dal verir. Ductus koklearis etrafındaki venler ise iç kulağın ven dolaşımını sağlar, endolenf ve perilenf aracılığı ile de kokleanın BOS a lenfatik drenajı olmaktadır (44).

İŞİTME FİZYOLOJİ

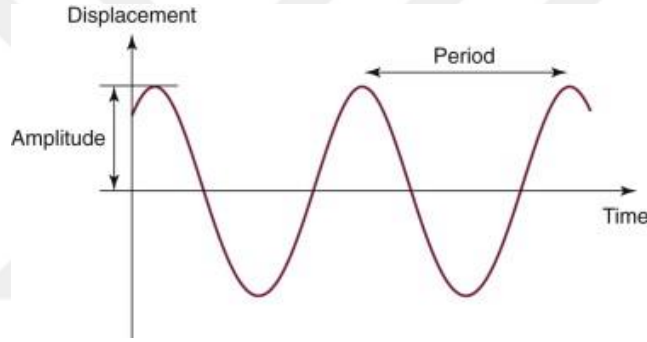
İşitme, ses dalgalarının auricula tarafından toplanıp dış kulak yolu ve orta kulak aracılığı ile iç kulağa iletilmesi ve sinirsel ileti şekline dönüşerek santral işitme merkezinde yorumlanması sürecidir (Şekil 12).



Şekil 12: Ses dalgasının iletimi (34)

Ses, dalga şeklinde yayılan bir enerjidir (Şekil 13). Ortam ısısı, moleküllerin hareketi, yoğunluğu gibi etkenler bu enerjinin yayılım hızını etkilemektedir. En hızlı iletim katı ortamda olurken en yavaş iletim moleküller arasındaki mesafenin fazlalığından dolayı gaz ortamda olmaktadır (40, 41, 45, 46).

Ses dalgası sıkışıp gevşeme hareketi ile iletilir ve bir saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı (f) denir. Frekansın birimi cps (cycle per second) veya Hertz (Hz) olup yüksek frekanslı seslere tiz (ince) sesler, düşük frekanslı seslere pes (kalın) sesler denir. İnsanın duyabildiği ses frekansı aralığı 20-20000 Hz olup genel olarak günlük hayatta duyulan sesler ise 500 ile 4000 Hz arasındadır. Sesin şiddet (amplitüd) birimi ise desibel (dB) dir. İnsan 0-120 dB arasındaki sesleri duyabilir ve 120 dB üstü sesler kulak için rahatsız edici ve zarar vericidir. Günlük hayatta en çok duyulan ses şiddeti ise 50-70 dB arasındaki seslerdir (41, 45-47).



Şekil 13: Ses dalga modeli (41)

İşitme temel olarak iletim, dönüşüm, sinirsel şifreleme, algı ve birleştirme olmak üzere 4 fazdan oluşan bir eylemdir.

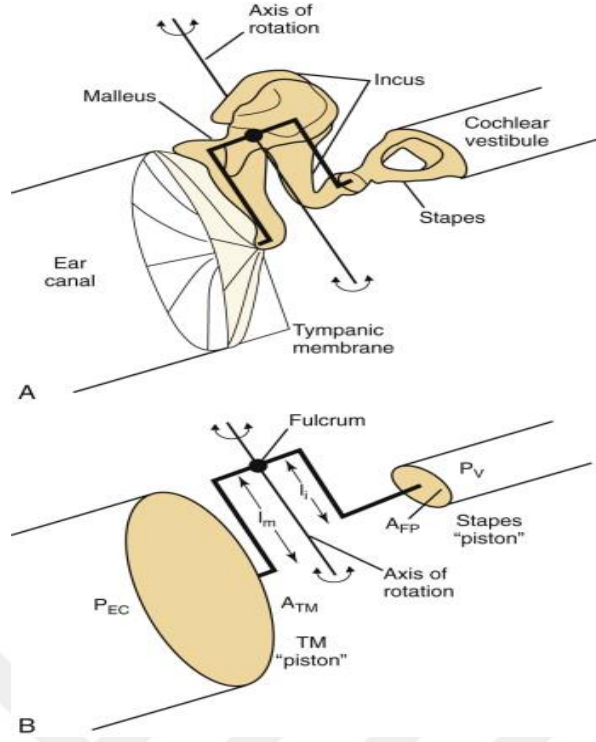
İletim fazı ise hava yolu ile iletim ve kemik yolu ile iletim olmak üzere 2 ye ayrılmaktadır. Hava yolu ile iletim auriculanın ses dalgalarını toplaması ile başlar korti organına gelip sinirsel uyarı oluşturması ile biter. Auricula ses dalgalarını toplayarak dış kulak yoluna iletimde görev alır aynı zamanda dış kulak yolu ile birlikte ses dalgalarının şiddetini arttırarak ses dalgalarını filtreleme (rezonans) görevini yapar. Bu rezonans özelliğinden dolayı özellikle 3-4 kHz en çok şiddeti arttırılan frekanslar olup 4 kHz’de yaklaşık 10-15 dB’lik bir ses şiddeti amplifikasyonu söz konusudur (45, 48, 49).

Sesin yayılımı esnasında karşılaştığı direnç akustik direnç veya akustik empedans denir. İki ortam arasındaki empedans farkı ne kadar fazla ise ses dalgası o kadar zor iletilir ve enerji kaybı olur. Bunun en güzel örneğini işitme fizyolojisinde gör-

mekteyiz. Auriculaya gelen ses dalgaları, DKY dan geçerek orta kulak kemikçiklerine iletilmekte ve gaz ortamdan katı ortama geçmektedir. Sonrasında kokleaya iletilen ses dalgaları oval pencede katı ortamdan sıvı ortama geçmektedir. Bu ortam değişikliklerindeki empedans farkından dolayı ses 30 dB’lik kayıba uğramaktadır. Bu kaybı kompanse etmek amacı ile 3 adet temel mekanizma olduğunu görülmektedir (30, 34, 40, 41, 49, 50) (Şekil 14).

1. **Kaldıraç etkisi:** Timpan membranın titreşen kısmının yüzey alanı ile stapesin tabanının oturduğu oval pencerenin yüzey alanı arasında bulunan büyüklük farkı piston sistemlerinde olduğu gibi sesin şiddetini yaklaşık 22 kat arttırmaktadır. Bu yüzey alanı oranı yapılan değişik çalışmalarda 1/15 ile 1/20 arasında çıkmaktadır (Şekil 14).
2. **Kemikçik etkisi:** Malleusun manibrium malleisi ile inkusun uzun kolu arasında bulunan uzunluk farkından dolayı ses dalgalarının şiddeti 1,3 oranında artmaktadır (Şekil 14).
3. **Tahterevalli etkisi:** Timpan membranın her yeri aynı oranda titreşmemekte olup Manibrium mallei ve kemik anulus timpan membran için destek noktalarıdır. Timpan membranın dış kısmından iç kısmına doğru ilerledikçe ses dalgalarının birikme etkisi ile şiddeti yaklaşık 2 kat artmaktadır (51).

Ses iletimine yardımcı olan elemanlar arasında ise orta kulak kasları ve östaki tüpü bulunmaktadır. Orta kulak kasları m. tensor tympani ve m. stapedius un asıl görevi orta kulakta bulunan kemikçiklere bağlanarak akustik impedansı değiştirmektir. N. trigeminus’un n. mandibularis (V3) dalı tarafından inerve olan M. Tensor tympani malleus boynuna yapışır ve inerve olduğunda zarı gerer, inerve olmadığında zarı gevşetir ve timpan zarın akustik rezistansını değiştirir. M. stapedius ise fasial sinirin fallop kanalından çıkan n. stapedius dalı tarafından inerve edilir ve kasıldığında stapes footplateini tabandan uzaklaştırarak gürültüye karşı orta kulağı korur. M. stapedius özellikle düşük frekanslı seslerde bu özelliğini gösterir, yüksek frekanslarda koruyucu etkinliği daha azdır. 70-80 dB gürültülerde tam fonksiyonlu çalışır ve kasıldığında yaklaşık 10 dB azaltıcı etkisi vardır (34, 41, 48, 52).

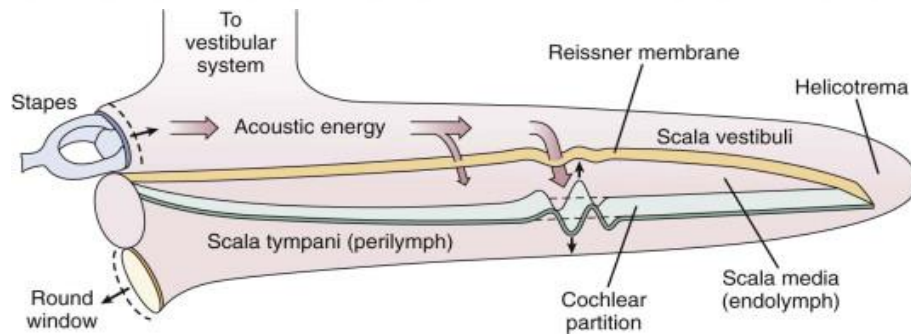


Şekil 14: Orta kulakta ses iletiminin şematik gösterimi. **A.** Vertikal düzlemde kemikçiklerin rotasyonel hareketi **B.** Timpanik membran ile oval pencerenin büyüklük farkı ve manibrium mallei ile inkus uzun kolunun uzunluk farkı. P_{EC} : DKY ses basıncı, P_v : Vestibulumdaki ses basıncı (41).

Östaki tüpü ise orta kulağın ve mastoid hücrelerin içinde bulunan havanın basıncını atmosfer basıncı eşitlemekle görevlidir ve disfonksiyonu durumunda orta kulak ile atmosfer arasındaki basınç farkı artar ve doğal olarak akustik empedans farkı artarak sesin iletimine engel olacaktır (48-50).

Kemik yolu ile iletim, fizyolojik olarak işitmede hava yolu iletimi kadar büyük rol oynamasa da odyolojik testler ve hastalık tanıları açısından bizim için çok önemlidir. Birçok odyolojik test (diapozon testi, odimetri vs) kemik yolu ile direk kokleanın uyarılması özelliğini kullanarak işitmenin rezervi hakkında bilgi verir. Kemik yolu ile işitmede 3 temel yol bulunur; konuşurken çıkarılan ses kafa içinde bulunan boşluklarda yankılanır ve değişik yönlerde dağılır bu sayede kendi sesimiz kemik yolu ile duyulur. Bu yüzden teyp veya ses kayıtlarda kişi kendi sesini daha farklı olarak duyar. İkinci olarak ise dışarıdan gelen sesler insanın kafatasına çarpar ve kemiği titreştirir. Titreşen kemik ise sesi kokleaya iletir. Son olarak ise titreşen bir ses kaynağı kafatasına temas ederse (örneğin diapozon) bu dalga direk olarak kokleaya iletilir (40, 48, 49).

Kokleaya gelen ses dalgaları korti organına iletilir ve burada sinirsel iletilere dönüştürülerek santral işitme sistemine aktarılır. Bunun oluşmasını sağlayan temel mekanizma korti organının üzerine oturduğu baziller membranının titreşimidir, bunu yapan ise faz farkı/ defazıdır. Timpan membranının titreşimi ile ses dalgaları kemikçiklere oradan da stapes in tabanının oturduğu oval pencereye ve scala vestibuliye aktarılır. Burada sesin frekansı yani tınısı korunarak sadece şiddeti artırılarak iletilir. Aynı zamanda titreşen timpan membran orta kulaktaki havanın da titreşimini sağlar ve bu hava yuvarlak pencereyi ve onun bağlı olduğu scala timpani içindeki perilenfi harekete geçirir (46). Burada ses dalgalarının hem oval pencereye kemikçikler sayesinde daha erken ve daha şiddetli varması hem de oval pencerenin yuvarlak pencereye göre daha elastik olması yüzünden scala vestibulide erken ve yüksek bir dalga scalada timpanide geç ve zayıf dalga oluşur. Bu faz/basınç farkı basiller membranda dalgalanmaya neden olur. Bu dalgalanma bazaldan apikale doğru gider ve önce şiddetlenir ve bir noktada maksimum dalga oluşur daha sonra zayıflayarak söner. Maksimal dalganın oluşma yeri her frekans için baziller membranının farklı bölgesinde olmaktadır. Yüksek frekanslı sesler daha dar ve sert olan bazalde, düşük frekanslı dalgalar daha geniş ve elastik olan apikal kısmında maksimum dalgalanmalarını yapmaktadır. Buna Bekey's dalga modeli teorisi denmektedir (41, 45, 52, 53) (Şekil 15).



Şekil 15: Ses iletiminde dalga modeli (47)

Baziller membranının titreşimi ile baziller membrana bağlı olan tectorial membran da hareket eder ve onlara bağlı olan DTH'lerin stereosilyaları bükülme hareketi yaparak sinirsel iletimi tetikleyecek olan K^+ kanallarını açar. Tectorial membrana direk bağlı olmayan DTH'lerin kısa silioları ve İTH'ler ise kortilenf sıvısının hareketi ile uyarılırlar ve böylece mekanik bir enerji kimyasal bir enerjiye dönüşür. Burada kokleanın potansiyelini oluşturan 4 temel mekanizma vardır (Şekil 16).

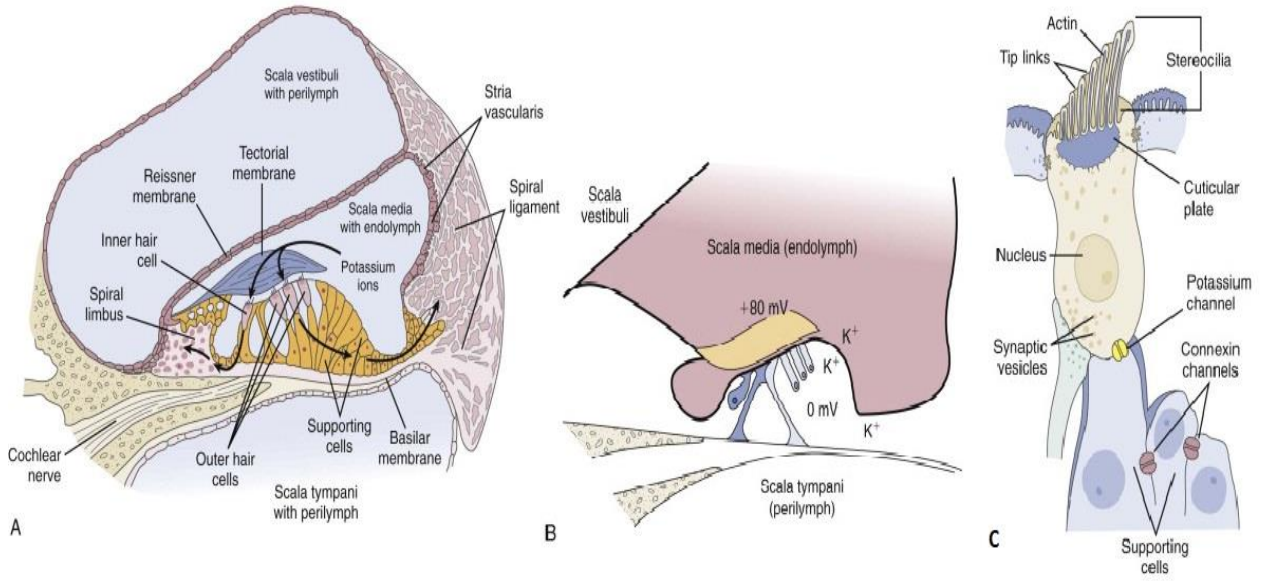
1.İstirahat potansiyeli: Dışardan herhangi bir akustik uyarı olmasa da gerçekleşen tek potansiyeldir. Burada temel görev lamina retikülaris içinde bulunan stria vaskularis hücrelerindeki $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ AtpAz adındaki aktif iyon pompalarındadır. Bu pompalar sayesinde endolenf elektriksel potansiyeli, perilenfe göre yaklaşık 80 mV daha fazladır. Ayrıca tüylü hücrelerin içindeki potansiyel, çevrelerindeki sıvıya göre 60 mVluk daha düşüktür (Şekil 16-B).

2. Koklear Mikrofonik potansiyel: Bu potansiyel direk DTH tarafından oluşturulan ve yuvarlak pencereye koyulan bir elektrot tarafından ölçülebilen AC akımdır. OAE cihazları, kulağa ses vererek oluşan bu potansiyeli ölçen cihazlar olup DTH hasarında bu potansiyel alınamaz. Potansiyeli oluşturan temel mekanizma ise akustik uyarı ile DTH'ne giren K^+ iyon akışıdır.

3.Aksiyon potansiyeli: Kokleaya gelen akustik uyarı ile oluşan elektriksel akım, sinir hücreleri tarafından iletilir. Bu aksiyon potansiyeli oval, yuvarlak pencere, koklear sinir üzerinden hatta insanlarda DKY ve saçlı deriden ölçülebilir. Sesin şiddeti arttıkça uyarılan nöron ve aksiyon potansiyeli miktarı artacaktır.

4.Birikim potansiyeli: Daha çok yüksek frekanslı uyarılar ile oluşan ve endolenfdeki negatif, pozitif akımlara bağlı olarak tüylü hücreler içinde oluşan potansellerdir.

Korti organında yaklaşık 12 000 adet tüylü hücre vardır ve bunların yalnızca $\frac{1}{4}$ ü İTH dir geri kalanı DTH dir. İstirahat potansiyelinde de belirttiğimiz gibi endolenf içinde +80 mV'luk pozitif endolenfatik potansiyel, titrete hücrelerde ise DTH'lerde yaklaşık -70 mV, İTH'lerde -50 mV olmak üzere negatif potansiyel bulunmaktadır. Akustik uyarı ile tüylü hücrelerin bazalinde bulunan K^+ kanalları açılır ve yaklaşık 120 mVluk potansiyel farkın sayesinde tüylü hücreler içine K^+ akışı olur ve hücreler polarize olarak sinirsel uyarı oluşturlar (41,45,54) (Şekil 16).



Şekil 16: Sesin elektro-mekanik dönüşümü **A:** Kokleanın kesitinde potasyum iyon gradiyenti ve hücreler **B:** Stria vaskülaris tarafından oluşturulan elektrokoklear potansiyelin şematizasyonu **C:** Tüylü hücre depolarizasyonu ve sinirsel iletim (55)

Tüylü hücelere bağlı 30 bin kadar sinir lifi bulunur ve bu sinirlerin %90 dan büyük bir kısmını myelinli bipolar sinirler oluşturur (tip 1 nöron). Bu nöronlar daha çok İTH'lere bağlanırlar ve efferent uyarı oluşturarak işitmeyi sağlarlar. DTH lerde sonlanan ve %10 dan daha az bir kısmını oluşturan myelinsiz unipolar sinirler (tip 2 nöron) ise daha çok afferent uyarıları oluşturur. Bipolar sinirlerin spiral ganglionundan çıkan aksonların kısa olanı tüylü hücelere uzun olanı ise modiolusa oradan da nucleus koklearise gider. Her frekans aralığına özel bir tüylü hücre bölümü ve bu hücelere bağlı nöronlar bulunur, bu sayede frekanslar şifrelenerek kendilerine özel işitme bölgelere iletilirler. Merkezi işitme sistemine giden bu uyarılar burada yorumlanır ve birleştirilerek ses olarak algılanır (34, 41, 45).

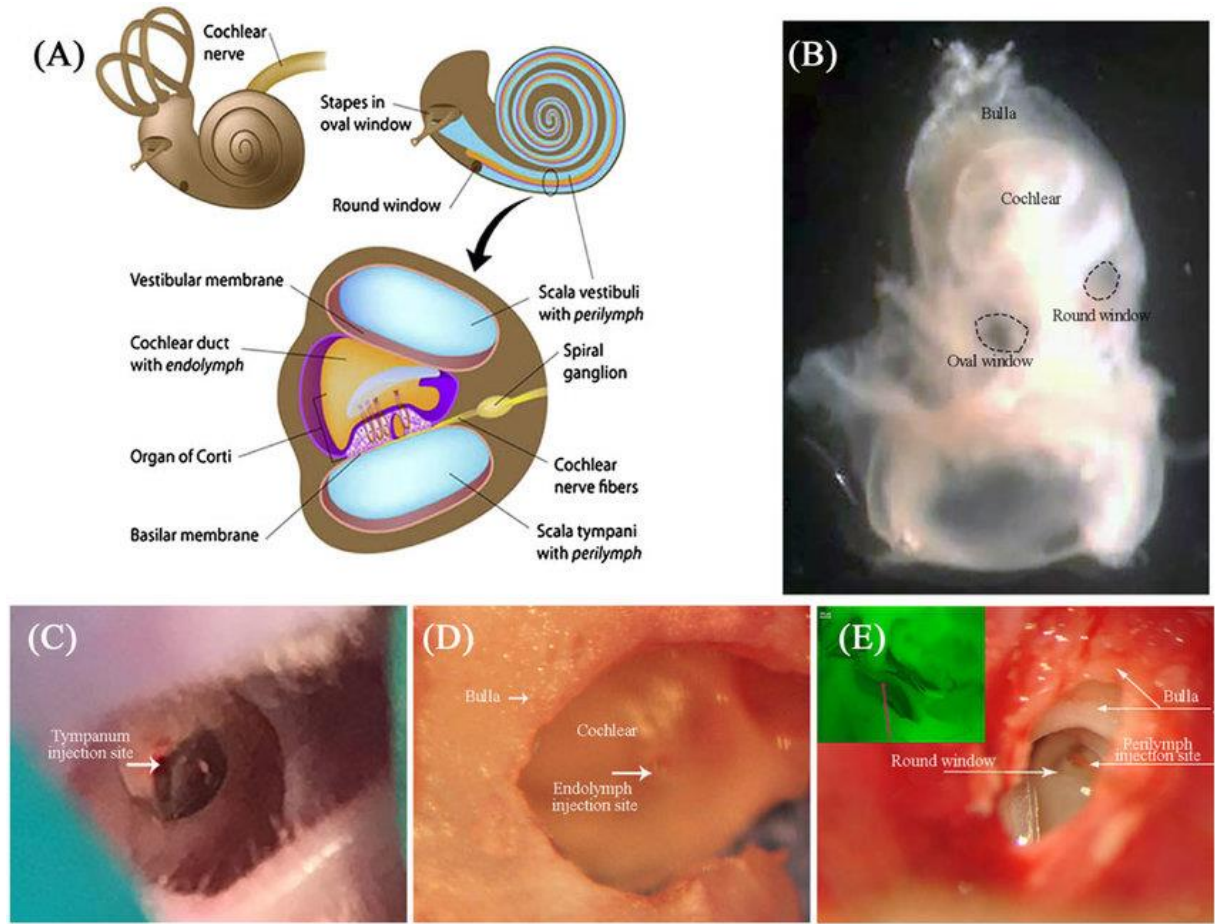
Spiral ganglionun uzun kolundan çıkan uyarılar n. koklearis aracılığı ile ponstaki nukleus koklearise iletilir. Nuc. koklearis ventral ve dorsal parçadan oluşur ve düşük frekanslı sesler ventral, yüksek frekanslı sesler dorsal kısmında sonlanır. Burada sonlanan lifler nucleusa bağlı 2. nöronlar ile devam eder ve bu liflerin çoğu çaprazlaşarak karşıya geçer ve superior oliver nucleusta sonlanır. Sonra lateral lemniscus ile işitme iletisi inferior colliculus da sonlanır buradan da medial geniculat ganglion aracılığı ile merkezi işitme bölgesi olan temporal lobun heschl girusunda sonlanır (34).

SIÇAN KULAK ANATOMİSİ VE İŞİTSEL ÖZELLİKLERİ

Sıçan (rat)lar ve guinea pigler kulak anatomilerinin insanlara benzemesi, kolay çoğaltılması, dayanıklı olması ve bakımlarının kolay olması nedeni ile işitmeye ilgili hayvan modellerinde sıkça tercih edilen hayvanlardır. Oliveira makalelerinde guinea pig kullanmasını, bu hayvanların işitme ve vestibüler sistemlerinin insanlara çok benzemesine bağlamıştır. Buna karşılık Santos ve arkadaşları kolay çoğalabilmeleri, küçük boyutlarda olmaları nedeni ile sıçanları deney hayvanı olarak kullanmıştır (55). Taramalı elektron mikroskobu ile yapılan analizlerde guinea pig ve sıçanın koklear yapılarının benzer olduğunu, dolayısıyla her ikisinin de işitme ve vestibüler sistemler ile ilgili deneylerde kullanılabileceğini göstermiştir (57-59).

Sıçanların temporal kemiği, insandakine benzer şekilde squamöz, timpanik ve mastoid olmak üzere 3 parçadan oluşur. Timpanik membranının boyutu insanınkinin yaklaşık 6 da biri olup oval ve yuvarlak pencerenin timpan membranın boyutuna olan oranı sıçanlarda insanlara göre daha fazladır. İnsanlardaki gibi timpan membran, pars tensa ve pars flaccida olmak üzere ikiye ayrılır ve 3 kemikçikten oluşan ossiküler mekanizmaları bulunur. Bunlar epitimpaniumda yerleşir ve boyu insandakilerin dörtte biridir (60). Malleus, gonial bone denen timpanik anulusun bir bölgesine bağlı iken malleus başının üstünde orbiküler apofiz denen kemik çıkıntı bulunmaktadır. Bu sayede yüksek frekanslı seslere daha hassas olurlar. İç kulak insanda olduğu gibi vestibuler ve koklear yapılardan oluşur (55, 59, 60) (Şekil 17).

Sıçan kokleası insan gibi 2.5 bazal turn yapar ve insandan farklı olarak işitme frekans aralığı çok daha geniştir. İnsan 20-20000 Hz frekans aralığındaki sesleri duyabilirken sıçanlar 250-80000 Hz frekans aralığını duyar. Yani insan daha alçak frekansları ayırt edebilirken sıçanlar daha çok yüksek frekanslı sesleri duymaya özelliği kulak yapılarına sahiptir. Bu sayede sıçanlar diğer tüm küçük memeliler gibi en ufak bir çıtırtı ve sürtünme sesini duyarak doğada hayatta kalma şansını artırırlar. Östaki borusu yapısal olarak insadakine benzerdir ve neredeyse insandaki ile aynı basınçlarda açılır (62). Fasial sinir sıçanlarda insalara benzer yollardan gider ama insana göre çok daha yüzeyel ve anteriorda seyredir. Stapedial arter ise stapes incruslarının arasından veya yakınından geçer bu yüzden ratler stapes ve kokleostomi çalışmaları için uygun değildir (55, 63).



Şekil 17: A: Sıçan kokleasının şematik görünümü **B:** Koklea diseksiyonu sonrası elde edilen materyal **C:** İntratimpanik enjeksiyon yeri ve sıçanın timpan membranı **D:** Koklear diseksiyon sonrasında temporal kemik görünümü **E:** Yuvarlak pencereden yaklaşımla perilenfe ulaşım (61)

Hayvanlarla yapılan çalışmalar sonucunda sıçan ve guinea piglerin kulak yapılarının gerek anotomik gerekse fizyolojik özellikleri büyük ölçüde aydınlatılmış ve insanlara çok benzediği görülmüştür (55, 59, 60). Deneyimizde de kullandığımız yol olan İT enjeksiyon ile orta kulağa enjekte edilen ilacın veya maddenin iç kulağa geçişinin de insandakine benzer bi mekanizma ile olduğu yapılan araştırmalarda görülmüştür. Bu çalışmalarda sıçanın orta kulağına enjekte edilen ilaç 2 yolda iç kulağa geçer. Bunlardan ilki ve en önemli rol oynayanı yuvarlak pencereden olan emilimdir. İkincisi ise stapes footplate in oturduğu oval pencereyi çevreleyen annular ligamenttir (55, 59, 64).

GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI (GBİK)

Gürültü subjektif bir ifade olup kişiyi rahatsız eden şiddet ve özellikteki ses olarak adlandırılır. Gürültü birçok frekans ve şiddetteki ses dalgalarının karışımı ile oluşur ve bir gürültünün özelliğini tanımlarken süresi (sürekli, aralıklı, fluktan, ani vs.), frekans aralığı (dar band, geniş band, pure, toneburst vs.), söylenir. Gürültünün şiddetini ölçmede ise en çok SPL (Sound Pressure Level Meter) kullanılır. Sound level meter ile insan eşik değerlerine en yakın olan A sklası ağırlıklı desibel biriminden sonuç elde edilir ve bu sonuçlar “dBA” olarak belirtilir (68).

Gürültüye bağlı olarak kulakta timpan zar perforasyonu, kemikçik zincir dislokasyonu, labirent fistülü, bazal membran yırtılması, tüylü hücre hasarı gibi mekanik hasarların yanında reaktif oksijen moleküllerinin artışı ile lipid, protein, DNA hasarı ve koklear kan akımı bozulması meydana gelebilir (69). Yüksek frekanslı sesler düşük frekanslılara göre, dar band sesler geniş bandlı seslere göre, sürekli sesler aralıklık seslere göre kulak için daha travmatiktir. Bundan dolayı çalışmamızda sıçanların en duyarlı olduğu 4 kHz dar band frekansı tercih edilmiştir (70-72).

1.Akustik travma:

Ani, kısa süreli ve şiddetli gürültüye maruz kalma sonucu ortaya çıkan travmadır. Timpan zar perforasyonuna, DTH’lerde hasarına, bazal membran yırtılmasına yol açabilir ve işitme kaybı yaratır. Genellikle bu işitme kaybı 1 veya 2 gün içinde kendiliğinden iyileşir ve bu duruma geçici eşik kayması (Temporary Threshold Shift–TTS) denir. Eğer akustik travma çok şiddetli olursa veya tekrarlırsa işitme kaybı kalıcı olabilir ve buna kalıcı eşik kayması (Permanent Threshold Shift-PTS) denir (73). Akustik travma hem aurikula hem de dış kulak yolunun rezonan etkisinden dolayı 3500-4000 Hz frekanslı seslerde maksimal zarara neden olur. GBİK’ları genelde daha uzun süre ve iki kulağa simetrik olarak zarar verdiği için bilateral simetrik işitme kaybı yaratırken akustik travma ani ve lokalize bir ses olduğu için asimetrik ve tek taraflı işitme kaybı yaratır (74,75).

2.Kronik GBİK:

Gürültüye sürekli veya uzun süreli maruziyet sonrasında ortaya çıkan işitme kayıplarıdır ve GBİK dünya üzerinde en çok işitme kaybı yaratan nedenlerin başında gelir. Genellikle bilateral ve simetriktrir. Mesleki gürültüye maruziyet sonucu oluşan işitme kayıpları bu gruptadır. Uzun süre maruz kalınan gürültüye bağılı olarak önce TTS sonrasında ise PTS meydana gelir ve işitme kaybı kalıcı olur. Akustik refleks kulağı yüksek şiddetteki seslere karşı korumaya yarar ama 2 kHz üstündeki frekanslarda etkili değildir. Hem dış kulak yapılarının rezonans özelliğinden hem de bu özelliğinden dolayı işitme kayıpları erken dönemde 4 kHz'de daha fazla olmak üzere 3 kHz, 4 kHz ve 6 kHz'de sınırlıdır. Gürültüye maruziyet devam ettiğı sürece düşük frekansları da tutarak flat tip işitme kaybı yaratır ve ilerleyen dönemlerde anlama eşiğı (SRT) düşme, tinnitus eklenebilir (75).

Gürültüye bağılı işitme kayıplarında gürültünün şiddeti ve maruziyet süresi çok önemlidir. Gürültünün şiddetini ölçmede kullandığımız dBA'daki artış ses şiddetinde logaritmik artışa denk gelir örneğın 3 dBlik bir artış bile gürültü şiddetini 2 katına arttırır. 90-100 dB üzerindeki sesler özellikle kulak için çok travmatik olup genellikle kulakta PTS ye neden olurlar (74).

Gürültüye bağılı olarak korti organında DTH'ler ve sterosilyaları en çok zarar gören yapılardır. DTH'lerin İTH den daha fazla zarar görmesinin nedeni DTH'lerin ve silyalarının tectorial membrana direk bağılantılı olması, İTH'lerin ise kortilenf içinde daha güvende olmasıdır. En başta gürültüye bağılı olarak DTH'lerde ve silyalarda hasar olur ama bu genelde geçicidir gürültü geçince genelde 1 hafta içinde tam düzelme görülür (TTS). Eğer gürültü maruziyeti devam ederse bu hasar kalıcı olur (PTS) ve iç tüy hücreleri ile nöral yapılar da zarar göremeye başlar (6).

Gürültüye bağılı gelişen bu hasar ilk dönemde kokleanın başlangıç kısmı olan ve yüksek frekanslı seslere duyarlı bazal kısımda başlar ve bu odioda yüksek frekanslarda işitme eşiğının düşmesi olarak karşımıza çıkar, zaman ilerledikçe apikal kısımda da tutulur ve işitme kaybı düşük frekanslara da etki eder (72, 75). Gürültüye bağılı oluşan indirekt hücre hasarından ise reaktif oksijen molekülleri (ROS), reaktif nitrojen molekülleri ve diğer serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmuştur. Gürültüye bağılı oluşan stres ile ROS başta olmak üzere reaktif oksijen ürünlerinin kokleadaki konsantras

yonu artar ve bu moleküller ya direk olarak lipid, protein, DNA hasarı yaparak hücre hasarı yapar ya da apoptozu indükleyen sinyal moleküllerine bağlanarak hücre hasarı yapar (10, 76-78). Yapılan birçok çalışma ışığında diyebiliriz ki antioksidan maddeler bu serbest oksijen radikallerine bağlanarak onları etkisiz hale getirir ve kokleayı gürültüye bağlı gelişen hasardan koruyabilir veya oluşan hasarı tedavi edebilir (1, 5, 7-10). Bu mekanizmaların yanında gürültüye bağlı olarak koklear kan akımının bozulduğu ve bu kan akımını düzenleyen ilaçların işitme kayıplarında etkili olabileceği savunulmuştur (72,75).

İŞİTME KAYIPLARINDA ODYOLOJİK TESTLER

Odyoloji (Audiology), audio (ses işitmesi) ve logy (bilim) kelimelerinin birleşmesi ile ortaya çıkan ses bilimi anlamına gelen bir kelimedir. Odyolojik testler ise ses dalgalarının fiziksel özelliklerinden yararlanarak işitmedeki sorunların algılanmasına ve çözülmesine yardımcı olan testlerdir. Diyapozon testleri, saf ses odyometrisi, elektrokokleagrafi (EcoG), timpanometri, otoakustik emisyon, ABR (BERA) bu testler arasındadır (79, 80).

İşitme kayıplarının anlaşılmasında diyapozon testleri, saf ses odyometri, OAE ve ABR en sık kullanılan testler olup çalışmamızda objektif özelliklerinden dolayı DPOAE ve ABR kullanılmıştır (79).

Diyapozon iki adet çatala benzer ucu olan metal bir alettir ve titreştiği zaman belli bir frekansta ses çıkarır. Diyapozon auriculanın önüne getirilerek hava yolu iletimine, mastoid, verteks veya kafatasına temas edecek herhangi bir yere koyularak da kemik yolu iletimine bakılır. Bu iletimler yorumlanarak rinne, weber, bing, schwabach, gelleys testler yapılarak işitme ile ilgili bilgiler elde edilir (79, 80).

Saf ses odyometri, istenilen kulağa istenilen frekansta sesin verildiği kemik ve hava yolu işitme eşiklerinin ölçüldüğü odyometrik testtir. İşitme kayıplarının tanı ve tedavisinde en çok kullanılan testir. Bu testte 250 ile 8000 Hz aralığındaki frekanslardaki işitme eşikleri hesaplanır. Genel olarak kullanılan frekanslar 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hzdir. Teknik olarak 8 kHz ile 20 kHz arasındaki işitme eşikleri de saf ses odyometrisi ile belirlenebilir ama bu frekanslar günlük konuşma hayatında çok kullanılmadığından ototoksisite araştırması haricinde rutin olarak bakılmaz (81).

Normalde hava yolu eşikleri ile kemik yolu eşikleri üst üste gelir, aralarında fark yoktur ve bu eşikler 0-20 dB aralığında bulunur. Eğer hava yolu eşikleri ile kemik yolu eşikleri arasında ortalama 15 dB den fazla fark varsa kişide iletim tipi kayıp mevcuttur (82). Eğer iki eşik arasında fark yok ve iki eşik de düşükse bu bize sensörionöral kayıp olduğunu gösterir. Eğer iki eşik arasında 15 dB den fazla fark var ve kemik yolu 20 dB den fazla düşmüşse bu hastada mixt tip işitme kaybı vardır diyebiliriz. İki kulağı ayrı ayrı değerlendirebilmemiz için bir kulağa verilen uyarının diğer kulağı uyarmaması gerekir bunu da uyarılmayan kulağı dar bandda ses vererek maskeleme ile yapmaktayız. Hava yolu için maskeleme sınır değeri 40 dB, kemik yolu için ise 10 dB'dir (79, 81, 83).

Otoakustik Emisyon

Koklea, yalnızca akustik dalgaları algılayıp işitme duyusunu oluşturmaz aynı zamanda kendi de akustik enerji üretir. Bu bilgi ilk olarak 1945 yılında ortaya atılmışsa da 1978 yılında David Kemp ilk otoakustik emisyon aletini geliştirmiş ve kokleadan çıkan bu enerjiyi kaydetmeyi başaramıştır (84). Zamanla yapılan çalışmalar ile bu sesin başta DTH'ler olmak üzere kokleadaki hücrelerden geldiği ve hipoksi, işitme kaybı, akustik travma, ototoksite gibi kokleaya zarar veren durumlarda alınmadığını ortaya koymuştur (85).

OAE testi esnasında dış ortamdan gelen sesler sonuçları bozacağı için test ses geçirmez bir kabin veya sessiz bir ortamda yapılmalıdır. Prob dış kulak yolunu tam kapatacak şekilde yerleştirilir. Hem alıcı hem de iletilen probun timpan membrana doğru bakmalıdır. Dış kulak yolunda bulunan buşon, enfeksiyon, debridis vs ses dalgalarının iletilmesi engelleyeceği için temizlenmelidir.

Otoakustik emisyon güvenilir, basit, hızlı, noninvaziv ve hasta uyumunun kolay olduğu bir testtir ve özellikle yeni doğan tarama testlerinde uzun zaman kullanılmıştır.

OAE dış kulak yoluna giren akustik enerjinin koklear sinirde kimyasal uyarı haline gelene kadar olan yolun yani periferik işitme yolunun fonksiyonel olup olmadığını bize gösterir (85). Çünkü gerek test sırasında prob ile bizim verdiğimiz uyarının kokleaya ulaşması, gerekse kokleada özellikle DTH'lerde oluşan uyarının prob tarafından algılanması için sağlam bir oval pencere, kemikçik zincir, tim-

pan membran olması gerekmektedir. Ayrıca scala media, bazal lamina, endolenf sıvısı, stria vaskülaris, tüylü hücreler ve daha birçok işitme elemanının OAE elde edilmesinde rolü vardır (86).

OAE herhangi bir uyarı verilmeden kokleadaki seslerin dinlendiği Spontan Otoakustik Emisyon (SOAE) ve klik veya toneburst uyarı verilerek elde edilen evoked (uyarılmış) otoakustik emisyon olmak üzere ikiye ayrılır. Evoked otoakustik emisyon ise verilen uyarının çeşidi ve süresine göre kendi içinde 3'e ayrılır. Bunlar; Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (TEOAE), DPOAE, Stimulus frekans otoakustik Emisyon (SFOAE)dur.

1. Spontan otoakustik emisyon (SOAE)

Herhangi bir uyarı vermeden spontan olarak kokleanın çıkardığı akustik sinyallerdir. Normal popülasyonun %40-50'sinde görülür ve kadınlarda daha fazladır. Yaş ilerledikçe sinyaller zayıflar ve kaybolabilir. Bu sinyaller düşük sesli ve dar bandlı akustik dalgaları algılayan mikrofonlar tarafından algılanabilir (87).

SOAE hangi frekansta elde ediliyorsa o frekansta koklear rezervin iyi olduğunu bize gösterir. 40 dB ve üstü kayıplarda dalga alınamaz. Eskiden bu dalganın tinnitus ile ilgili olduğu düşünülürdü ama yapılan çalışmalarda yalnızca %4-6 oranında tinnitus hastası ile SOAE arasında bir korelasyon görülmüştür (86, 88).

2. Geçici Uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE)

İlk olarak 1978 yılında David Kemp tarafından tanımlanan TEOAE günümüzde çok daha gelişmiş bir şekilde hala kullanılmaktadır. Dış kulak yoluna yerleştirilmiş bir prob aracılığı ile belirlenen frekanslarda klik veya toneburst uyarı verilir ve bu uyarının kokleada oluşturduğu yanıt yine DKY da bulunan prob yardımı ile kaydedilir (84).

TEOAE, kokleada sayıca fazla olan DTH'lerin elektromodiletisini ölçer. Prob ile dış kulak yoluna verilen uyarı belli bir gecikme (latans) ile kokleada akustik enerji oluşturur ve alıcı prob bu enerjiyi ölçer. TEOAE da yüksek frekanslı uyarılarda dalganın katedeceği mesafe kısa olacağı için latans süresi kısa, düşük frekanslı seslerde ise uzundur. TEOAE da geniş band uyarı verilerek 500 ile 5000 hz arasında değişen koklear uyarı elde edilebilir (85, 89).

TEOAE da cevap alınabilmesi için kişinin sağlam kulak zarına, orta kulağa ve iç kulağa sahip olması gerekir ve TEOAE, SOAE dan farklı olarak populasyonun %95-98 alınabilir. Yenidoğan ve çocuk populasyonda da yanıt alınabildiği için işitme tarama testi olarak kullanılabilir. İnfantlarda elde edilen akustik yanıt değerlerinin amplitüdü erişkin populusyona göre daha fazladır (90).

TEOAE un çalışma prensibi ABR ile benzerdir. ABR de DKY dan verilen ses dalgalarına karşı oluşan elektrofizyolojik yanıt ölçülürken, TEOAE da bu sese karşı oluşan kokleanın akustik yanıtı ölçülür. TEOAE işitmenin eşik değerleri hakkında bize herhangi bir bilgi vermez TEOAE da eğer cevap alınırsa bu bize o kulağın normal veya normale yakın çalıştığını gösterir. Yapılan çalışmalarda TEOAE sonuçları ile ABR testi sonuçları arasında korelasyon olduğu izlenmiştir (91). TEOAE da 25-30 dB’li aşan işitme kayıplarına cevap alınamaz (90).

3. Stimulus frekans otoakustik emisyon (SFOAE)

Kokleaya düşük şiddette ve sabit tonda sürekli bir ses verilerek kokleada oluşan emisyonel yanıt ölçülür. Her ne kadar tarama testi olarak kullanılsa da yapılışı TEOAE kadar kolay değildir (92).

4. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE)

DPOAE dış kulak yoluna yerleştirilmiş 2 adet speaker ve 1 adet mikrofondan oluşan bir düzeneğe sahiptir. 2 speaker dan f1 ve f2 diyagramından 2 adet farklı frekansta pure ton ses verilir (bitonal sitümulasyon) ve bu seslere kokleanın emisyonel yanıtı (inter modülasyon cevabı) mikrofondan kaydedilir. Koklear yanıt pek çok farklı frekanslarda olmakla beraber en belirgin olarak 2f1-f2 frekansında yani DPOAE’de verilen ses dalgasının bazal lamellada maksimum titreştiği yerden alınır (bknz: dalga teorisi) (53). DPOAE de belli frekans aralıklarını test edildiği için tüm kokleanın kesitsel olarak incelenmesi mümkündür. DPOAE teknik olarak diğer OAE lardan daha karmaşık olup kokleadaki hasarı erken dönemde ve daha spesifik olarak tespit edebildiği için pratikte en çok kullanılan OAE tipidir. Diğer emisyon tiplerinde olduğu gibi bize işitme eşikleri hakkında bilgi vermez, fonksiyonları ve anatomisi normal bir kulak olduğunu gösterir (92-94).

İşitsel Beyinsapı Cevabı (Auditory Brainstem Response/ABR)

ABR, kafaya bağlanan elektrotlar yardımı ile dışarıdan verilen akustik uyarılara vestibulokoklear sinir ve beyin sapındaki işitme yolağı tarafından verilen yanıtın elektriksel aktivite olarak kaydedildiği bir testtir. İlk olarak 1971 yılında Jewett ve Williston tarafından işitsel uyarılara cevap olarak 10 ms içinde ortaya çıkan temel 7 dalga tepesi (I-VII. dalgalar) olarak tanımlanmış ve bu dalgaların beyin sapı yanıtları ile korele olması ile akustik uyarılara sinirsel yanıt olabileceği öne sürülmüştür (48). İlerleyen dönemlerde bu yöntem geliştirilerek günümüzde kullanılan ABR cihazları ortaya çıkmış ve vertekse bağlanan pozitif elektrot sayesinde işitme sinir yolağındaki elektriksel aktiviteler ölçülebilmıştır. ABR yaparken pozitif kutup vertekse veya orta hatta biraz daha gerisine, negatif kutup test edilen kulağa, topraklama kutubu ise mastoid kemik üzerine yerleştirilir. Bu testi yaparken yüzeysel elektrotlar kullanıldığı için anestezi gerektirmez ama özellikle nonkoopere hastalarda ve çocuklarda dalgaları daha net alabilmek için anestezi vermek gerekmektedir. ABR sırasında verilen anestezi maddeler elektrokokeagrafiden farklı olarak dalgaların morfolojisini ve dolayısı ile testimizi etkilemez (83, 95)

ABR testini yaparken akustik uyarı olarak klik, tone burst ve tone pip şeklinde uyarılar verilebilir. Klik uyarı, birden gelen yüksek ve kısa süreli bir uyarı olduğu için basiler membranın büyük bir kısmını uyaramakta ve geniş frekans aralığında dalgaların görülebilmesini sağlamaktadır. Klik uyarının dezavantajı düşük frekans aralığında frekansa özgü cevabın alınamaması ve birbirleri arasında işitme eşik farkı büyük olan frekanslarda yapılan testlerde yanlış cevap alınabilmesidir. İnsanlar için klik uyarı 2-4 kHz frekanslarında en iyi sonuç vermektedir. Tone burst uyarı (frekans özgül uyarı) ise frekanslara daha spesifik cevapların oluşmasında bize yardımcı olmaktadır (95).

- I. dalga= Kokleadan çıkan ve internal akustik kanala giren 8. Sinirin distali
- II. dalga= 8. Sinirin proksimal ucu
- III.dalga= Koklear nükleus ve 2. Sıra nöronların aktivitesi
- IV.dalga= Süperior oliver kompleks
- V. dalga= İnferior kollikulus

VI.dalga= Medial geniculat ganglion

VII.dalga= Kortikal bölge

Burada belirtilen 7 pozitif verteks dalgası ABR de kaydedilen temel dalgalardır. Bu dalgalar içinde amplitüdü en yüksek olanı 5. Dalga olup klinik değerlendirmelerde en çok kullanılan dalgadır. ABR de bakılan parametreler ampitüd (şiddet) ve latans (süre) olup; I, III ve V dalgalar en belirgi dalgalardır. V. dalga, işitme eşiğinin 10 dB üstünde alınır ve uyaran şiddeti arttıkça için latans süresi kısılır (95).

ABR ile işitme eşiği hesaplanması yapılmakla beraber unutulmaması gereken şey ABR'nin nöronal aktiviteyi ölçtüğüdür. ABR de saptanan dalgaların özellikle yüksek frekanslardakilerin eşik değerleri ile işitme eşikleri arasında güçlü bir korelasyon vardır (96).

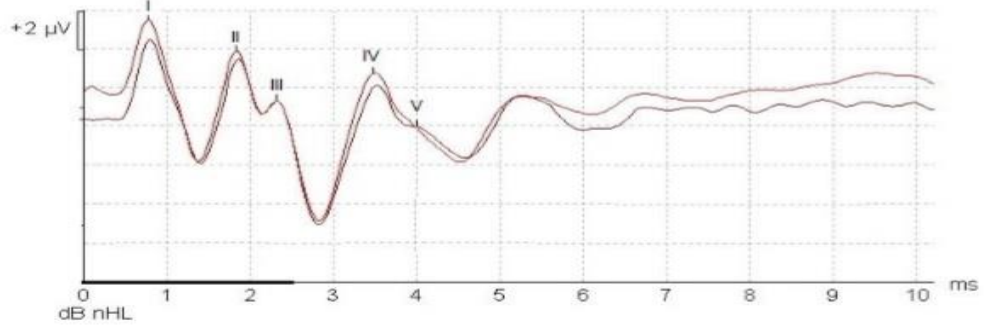
İletim tipi kayıplarda ABR dalgalarının latansi uzar ve eşik değerleri yükselir çünkü dış kulak yolundan verilen uyarı iletim yollarındaki kayıptan dolayı daha geç ve zayıf bir kokleayı uyarır. İTK da dalgaların morfolojisinde ve intervallerinde değişiklik olmaz çünkü koklear sinir, nükleus ve beyin sapında bir hasar mevcut değildir (97).

Koklear kayıplarda özellikle yüksek frekans kayıplarında ABR dalgalarının eşik değerlerinde ve latanslarda uzama meydana gelir. Bu uzama koklear sinirin aktivitesini gösteren I. ve II. dalgalarda daha belirgin görülür. İşitme kaybının yüksek olduğu durumlarda ise sadece V. Dalga morfolojisi görülür diğer dalgalar izlenmez (97).

Retrokoklear patolojilerde ise I. ve V. Dalga interpeak latansı uzar ve V. Dalganın amplitüdü düşer. Bu özellikle iki kulak arasında (interaurl) fark bakılarak akustik nörinom tanısı koymamızda işimize yaramaktadır (97)

SİÇANLARDA İŞİTSEL BEYİNSAPI CEVABI (ABR)

Sıçanlarda işitme sinirinin kısa olması nedeni ile insandaki gibi 7 dalga formu oluşmaz. Temel olarak 5 dalga bulunur. İnsanda I. Ve II. dalgayı oluşturan uyarı sıçanlarda sadece I. dalgayı oluşturur. İnsandaki III. dalga sıçanlarda II. dalgaya, IV. dalga ise III. dalgaya denk gelir. Sıçanlarda olan IV. dalganın lateral lemnisküs ve inferior kollikulustan V. Dalganın ise medial genikulat gangliondan kaynakladığı düşünülmektedir (98, 99) (Şekil 18).

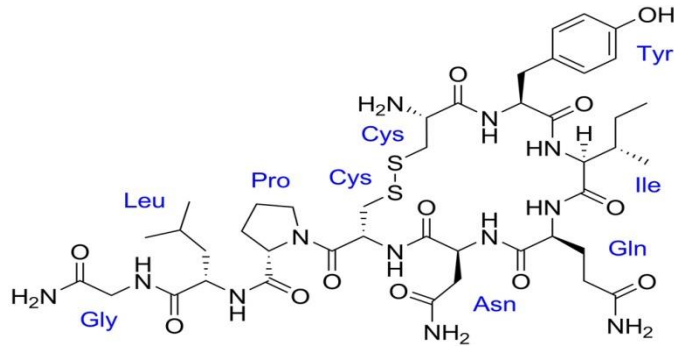


Şekil 18: Sıçanlarda olan 5 ABR dalga formu (98)

İnsanlarda V. dalga en belirgin iken sıçanlarda II. dalga en belirgin olanıdır. Bu dalga koklearnükleus kaynaklı bir dalga olup işitme eşiklerinin hesaplanmasında değerlendirilir ve insandaki III. dalgaya karşılık gelir. Sıçanlarda III. ve V. dalga ise en zayıf olan dalga olup genellikle diğer dalgalar içinde kaybolur (98-100).

OKSİTOSİN HORMONU

Vücudumuzda hemotostaz yani denge ve stabiliteyi sağlamak ile görevli yapıların başında hormonlar gelmektedir. Oksitosin daha çok üremedeki rolü ile bilinen ve memelilerde salgılanan bir hormondur. Oksitosin hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventriküler çekirdek içindeki özelleşmiş hücrelerden salgılanan ve hipofiz bezin arkasından yani nörohipofizden salgılanan 9 aminoasitten oluşmuş bir aminopeptid yapıda hormondur. Kanda peptid şeklinde dolaşır ve en çok böbrek ile karaciğerde metabolize olur (101, 102) (Şekil 19).



Şekil 19: Oksitosin hormonunun moleküler formülü (101)

Oksitosin doğum, emzirme ve çiftleşme dönemindeki etkileri ile daha çok tanınmaktadır. Oksitosin doğum sırasında uterusun kasılmasında ve doğumun kolaylaşmasında görev alır (102). Emzirme döneminde ise meme başının etrafında bulunun miyoepitelyal hücreleri uyararak kasar ve sütün memeden çıkmasını sağlar. Menstrüel siklüs ve ovulasyon döneminde volümü ve reseptör sayısı artar bu sayede menstrüel siklusta düzenleyici rol oynar. Erkeklerde ise ejakulasyonu uyarır ve sperm maturasyonuna etki eder. Doğum sırasında beynin hipoksiden korunmasında etkili olur (101,103-105).

Oksitosin hormonu, nörohipofizyal sisteme etki ederek stresin hem fizyolojik hem de psikolojik etkilerini azaltır. Huber ve ark tarafından yapılan hayvan deneyinde bu özellikler gösterilmiştir (106,107). Ayrıca oksitosinin otizimlilerde plazma seviyesinin normalden daha düşük olduğu ve otizimli hastalara sistemik olarak verilen oksitosin hormonu ile otizimde görülen tekrarlayan davranış değişiklikleri ve bilişsel problemleri azalttığı yönünde yeni çalışmalar mevcuttur (108-110).

Oksitosin hormonunun plazma seviyesinin obez fare ve sıçan modellerinde düşük olduğu ve dışarıdan verilen sistemik oksitosinin hayvanların yeme alışkanlığını değiştirerek kilo vermesine neden olduğu gösterilmiştir. Obez primatlar ve obezite yatkın diyabetik insanlar ile yapılan çalışmalarda verilen oksitosinin kilo vermeye yardımcı olduğu görülmüştür (111,112). Ayrıca merkezi sinir sisteminde ve nöronlarda yaygın olarak bulunan bir hormon olan oksitosin ağrıyı düzenlemek için de vücut tarafından kullanılır (102,113).

Günümüzde yapılan çalışmalarda özellikle hücre hasarı ve antioksidan etkinliği öne çıkan oksitosin hormonunun meme kanseri ve birkaç kanser türünde antimitotik etkinliği olduğu kanıtlanmıştır. Kalp için gerek kendi gerekse ANP (atriyal natriüretik peptid) sayesinde antiapoptatik özelliği kanıtlanmış ve kalpte bulunan kök hücrelerin kardiyomiyositlere dönüşmesini uyardığı gösterilmiştir (19,21). Yapılan hayvan çalışmalarında myokard enfarktüsü modeli hazırlanan sıçanlara verilen oksitosinin miyokard enfarktüsüne bağlı gelişen hücre hasarını azalttığı, anjiyogenezi uyardığı ve kalp için anti inflamatuvar, antioksidan, antiapoptatik etki yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca oksitosin hormonu ile beraber verilen mezenkimal kök hücrelerin oksidatif hasara daha dayanıklı olduğu glukozu daha rahat hücre içinde tuttuğu ve kalpte meydana gelen hasarı onarmada işe yaradığı gösterilmiştir (21).

Oksitosinin yaşla birlikte düşen kas rejenarasyon hızını azalttığı ve kas dokularının iyileşmesinde etkili olduğu ayrıca gene yaşla beraber görülen osteoporozun hızının azalttığı görülmüştür (114).

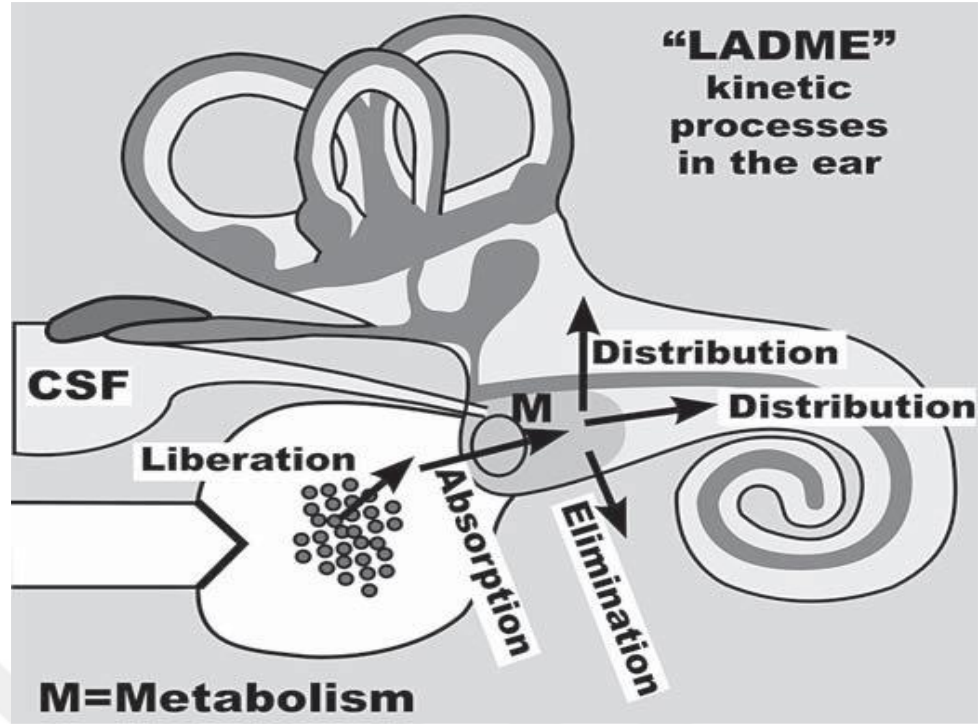
Oksitosin hormonu nörojenezi, anjiyogenezi uyarıp anti inflamatuvar, antioksidan, antiapoptetik özelliği ile hücre ölümünü engellemesi sayesinde yapılan deneylerde kalp, mesane, greft, kas reperfüzyonunda veya diyabet, kalp hasarı vs gibi otolog hücre nakli yapılabilecek durumlarda etkili olabileceği gösterilmiştir (115-117).

İÇ KULAĞA İLAÇ ENJEKSİYONU

Gürültüye maruz kalma, ototoksik ilaçlar, iskemi, enfeksiyon, iltihaplanma, mekanik travma ve daha birçok sebep iç kulağa zarar verebilir. Gerek bu hasarı önlemek gerek ise tedavi etmek amacı ile oldukça fazla klinik çalışma ve hayvan deneyi yapılmış sonucunda birçok maddenin etkili olabileceği bulunmuştur. Bu maddeleri en güvenli ve en etkili biçimde iç kulaktaki spesifik bölgelere ulaştırmak bizim için çok önemlidir.

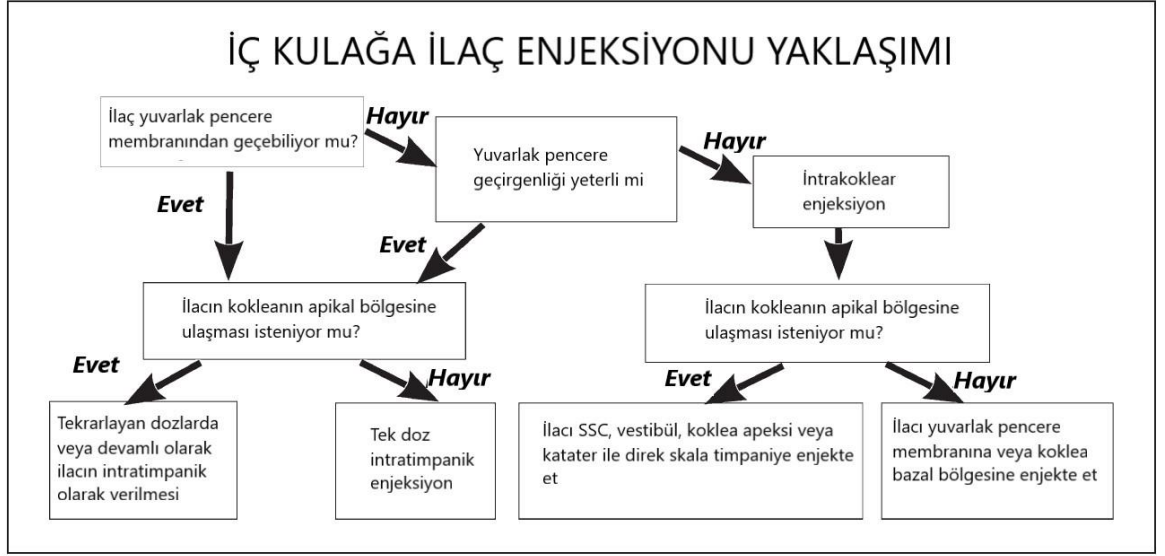
Intratimpanik uygulamalar ilk olarak yaklaşık 50 sene önce meniere hastalarına başlanmış, ilerleyen zamanlarda vestibüler rahatsızlıklar ve menierede gentamisin İT enjeksiyonun kabul görülen bir tedavi olması ile artarak kullanılmıştır. Sonrasında monoklonal antikorlar, antibiyotikler ve günümüzde de hala çok yaygın olarak kullanılan steroidler İT olarak enjekte edilmiştir (118-120).

Gerek sistemik gerekse İT uygulamalarda LADME presibi rol oynar. L= liberation, A= absorption, D= distribution, M=metabolism ve E=elimination ifade eder. Liberation yani salınma gerek sistematik gerekse iç kulağa ilaç uygulamalarında olan ilacın kanda ve ortamda dağılmasını ifade eder. Absorption ilacın uygulandığı yerden etki ettiği yer olan iç kulağa emilimini ifade eder. Bu orta kulağa ilaç uygulamalarında ilacın yuvarlak pencereden absorbe edilerek skala timpanideki perilenf sıvısına geçişini ifade eder. Distribution yani dağılım ise ilacın perilenfte dağılımını sonrasında endolenfe ve dokulara geçişini ifade eder. Elimination yani eliminasyon ise ilacın aktif metabolitlerine dönüşüp vücuttan atılmak için daha küçük parçalara ayrılmasına kadar geçen kimyasal reaksiyonları ifade eder (121) (Şekil 20).



Şekil 20: İntratimpanik olarak verilen ilaçların LADME prensibine göre metabolizma şeması (121)

İç kulaktaki perilenf sıvısına ilaçları istenilen dozda ve hızda göndermek için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda iç kulağa ilaç verilmesinde en önemli olan mekanizmanın perilenfte meydana gelen pasif difüzyon olduğu görülmüştür. İntratimpanik uygulamalarda ilaçlar gerek yuvarlak gerekse oval pencere ve etrafındaki anullar ligametten pasif difüzyon ile perilenfe ulaşmakta oradan da endolenfe, hücrel boşluklara ve hücrelere dağılmaktadır (122,123). Gene yapılan çalışmalarda tek doz uygulanan İT enjeksiyonda ilacın kokleanın bazal bölgesinde kaldığı tekrarlayan uygulamalarda ise apikal bölgeye kadar ilerleyebildiği görülmüştür. İntratimpanik uygulamalarda yuvarlak pencere, oval perncere ve annular ligament dışında otik kapsülden de ilacın pasif difüzyonu görülebilir (124). Özellikle sıçan ve guniepiglerde otik kapsül insandakilerden farklı olarak tam kemikleşmemiş ve incedir. Bu yüzden özellikle orta kulağı tam dolduracak şekilde verilen ilaç enjeksiyonlarında otik kapsülden direk olarak koklea apikal bölgesine ilaç geçisi olur ve apikal bölgelerde ilaç konsantrasyonu yüksek olur (125). Bu yüzden intratimapnik ilaç uygulamalarında *absorption* hayvanlarda ve insanlarda farklı olmaktadır.



Şekil 21: İç kulağa ilaç enjeksiyon algoritması (121)

Bir ilacı lokal olarak iç kulağa vererek bir inceleme yapılacaksa protokolün ilk basamağını ilacın yuvarlak penceredeki permabiletisine bakılır (126). Oval pencereden geçebilen ilaçlar İT olarak verilir, eğer pasif difüzyon ile iç kulağa geçemeyecek olan maddeler enjekte edilmek istenirse veya ilacın kokleya daha yaygın bir şekilde dağılması istenirse intralabirentin ilaç uygulaması yapılabilir. Bu uygulama sadece hayvan deneylerinde uygulanmış olup gerek işitme kaybı gerekse perilenf fistülü olma riskinden dolayı insanlarda güvenli değildir (127). İntratimpanik uygulamalarda da eğer ilacın kokleanın bazal bölgesine etki etmesi isteniyorsa tek uygulama yeterli iken apikal bölgelere etki etmesi isteniyorsa tekrarlayan uygulamalar yapılması istenir. Bu noktada bazal ve apikal bölge ilaç konsantrasyon farkını etkileyen faktör ilacın boyutu, elektriksel yapısı veya hidrofilikliğinden ziyade yuvarlak pencere ile temas ettiği süredir ve bu süre arttıkça bu konsantrasyon farkı azalacaktır (128,129) (Şekil 21).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31.08.2018 tarihli toplantısında 38828770-604.01.01-E35294 sayılı etik kurulu onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 2019/005 nolu Tıpta Uzmanlık Projesi programı desteği ile 19.07.2019 ve 30.08.2019 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM)'da gerçekleştirildi. (Ek-1, Ek-2) Hayvanların odyolojik testleri İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüs'ündeki odyoloji laboratuvarında, histopatolojik incelemeleri ise Marmara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı histoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

ÇALIŞMA PLANI

Çalışmaya 28 adet wistar albino cinsi dişi sıçan dahil edildi. Sıçanların ortalama yaşı 2,6 ay (2,1-3 ay) ve ortalama ağırlıkları 250 gr (200-290 gr) idi.

Tüm sıçanlara genel anestezi altında otoskopik muayene yapıldı ve dış kulak yolunda debris, buşon, enfeksiyonu olanlar, timpanik membran veya orta kulak patolojisi olanlar, DPOAE ölçümü alınamayan hayvanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamız randomize kontrollü deney hayvanı çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen 28 adet wistar albino cinsi sıçan, her grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sıçanların hepsine deney öncesinde DPOAE (Otodynamics, Echoport 292, İngiltere) ve 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 20 kHz de ABR testi (Intelligent Hearing Systems, SmartEP, Miami) ile işitme ölçümü yapılarak veriler kaydedildi. Gruplar arasında ve grup içinde OAE ve tüm frekanslarda ABR değerleri arasındaki farklılıklar için IBM-SPSS v22 programı kullanılarak değerlendirildi ($p<0.05$).

1.grup kontrol grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara herhangi bir müdahale yapılmadı. 2.grup gürültü grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara sadece gürültü verildi. 3.grup gürültü + intraperitoneal oksitosin grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara gürültü verilmeden 3 gün önce başlayıp gürültüden 5 gün sonraya kadar devam edecek şekilde günde 1mg/kg intraperitoneal oksitosin hormonu

uygulandı. 4.grup gürültü + intratimpanik oksitosin grubu olarak alındı ve bu gruptaki hayvanlara gürültü verilmeden 3 gün önce başlayıp gürültüden 5 gün sonraya kadar devam edecek şekilde günde 0,1-0,3 ml olacak şekilde intratimpanik oksitosin hormonu uygulandı (Tablo 1).

GRUP	UYGULANAN İŞLEM	HAYVAN SAYISI
1.GRUP	KONTROL	7
2.GRUP	GÜRÜLTÜ	7
3.GRUP	GÜRÜLTÜ + İNTRAPERİTONEAL OKSİTOSİN	7
4.GRUP	GÜRÜLTÜ + İNTRATİMPANİK OKSİTOSİN	7

Tablo 1: Deney hayvanları grup dağılımı ve grup isimleri

1.grup, kontrol grubu olarak alındı. Gürültüye maruz bırakılmadı. İP veya İT oksitosin verilmedi. Bu gruptaki 7 hayvana bazal işitme eşikleri saptandıktan sonra 1, 7 ve 21.günlerde DPOAE ve ABR yapıldı.

2.grup, GBİK'nın sıçan kokleasındaki etkilerini araştırdığımız grup oldu. Bu gruptaki 7 hayvana bazal işitme eşikleri saptandı ve sonrasında ses yalıtımı olan bir odyometri kabini (Ototech, Otomed, Almanya), 120 dB şiddetinde 4 kHz frekansta dar band gürültü 4 saat boyunca (Oscilla, SM960-C, Danimarka ve Spekontweeter, CT51AS, Almanya) verildi. Gürültüden sonraki gün (1.gün), 7. ve 21.günde DPOAE ve ABR testleri ile ölçüm yapıldı.

3.grup ise gürültüye bağlı işitme kayıplarında intraperitoneal oksitosinin koruyucu ve tedavi edici etkisini araştıracağımız grup oldu. Bu gruptaki 7 hayvanın bazal işitme eşikleri (0.gün) saptandı. Gürültü verilmeden 3 gün önce başlayıp gürültüden 5 gün sonraya kadar devam edecek şekilde günde 1mg/kg intraperitoneal oksitosin hormonu uygulandı. Gürültüden sonraki gün (1.gün), 7. ve 21.günde DPOAE ve ABR testleri ile ölçüm yapıldı.

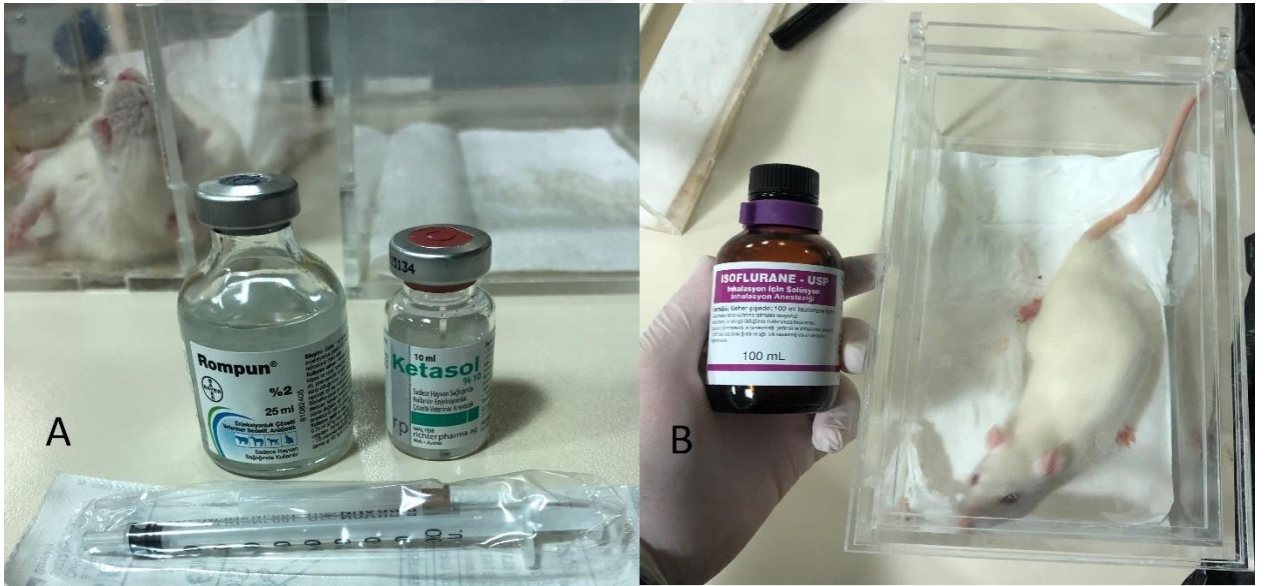
4.grup ise gürültüye bağlı işitme kayıplarında İT oksitosinin koruyucu ve tedavi edici etkisini araştıracağımız grup oldu. Bu gruptaki 7 hayvana bazal işitme saptandı.

Bu gruptaki hayvanlara gürültü verilmeden 3 gün önce başlayıp gürültüden 5 gün sonraya kadar devam edecek şekilde günde 0,1-0,3 ml olacak şekilde İT oksitosin hormonu iki kulak için ayrı ayrı uygulandı. Gürültüden sonraki gün (1.gün), 7. ve 21.günde DPOAE ve ABR testleri ile ölçüm yapıldı.

21. gün ABR ve DPOAE ölçümleri yapıldıktan sonra 4 gruptan rastgele seçilen 3 hayvan ve her hayvanın 2 kulağı olmak üzere toplamda 24 adet koklea diseke edildi ve gerekli hazırlıklar sonrasında Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) ile incelendi.

HAYVANLARIN HAZIRLANMASI

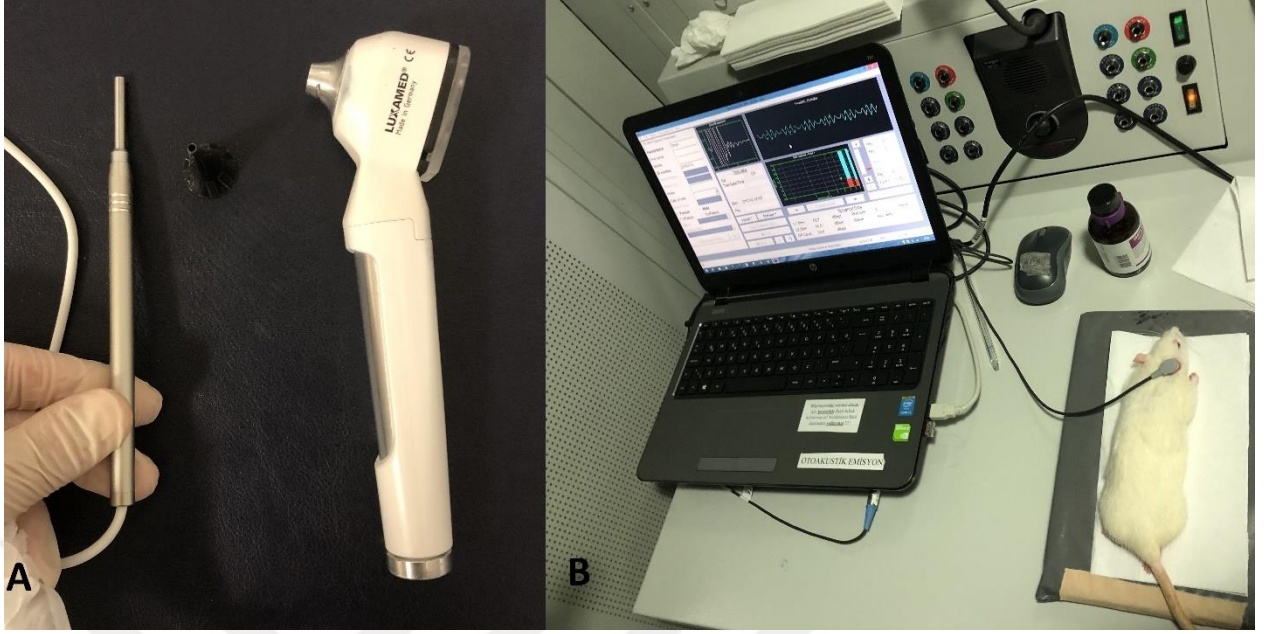
Sıçanlara genel anestezi, ketamin HCL (Ketasol Ampul, Richter Pharma, Avusturalya) 0,8 ml/80 mg/kg İP ve xylazine HCl (Rompun® Ampul, Bayer, İstanbul) 6 mg/kg İP verilerek sağlandı. Sedasyon vermek için ise izofloran (Isofluraneusp, Adeka ilaç, İstanbul) ve cam küvezler kullanıldı. Sıçanlara ABR ve İT ilaç uygulamasında genel anestezi, DPOAE ve IP ilaç uygulamasında izofloran ile sedasyon tercih edilmiştir (Şekil 22).



Şekil 22: A: Veterinerlikte anestezi için kullanılan Ketasol ve Rompun® **B:** Sedasyon için Isoflurane ticari formları

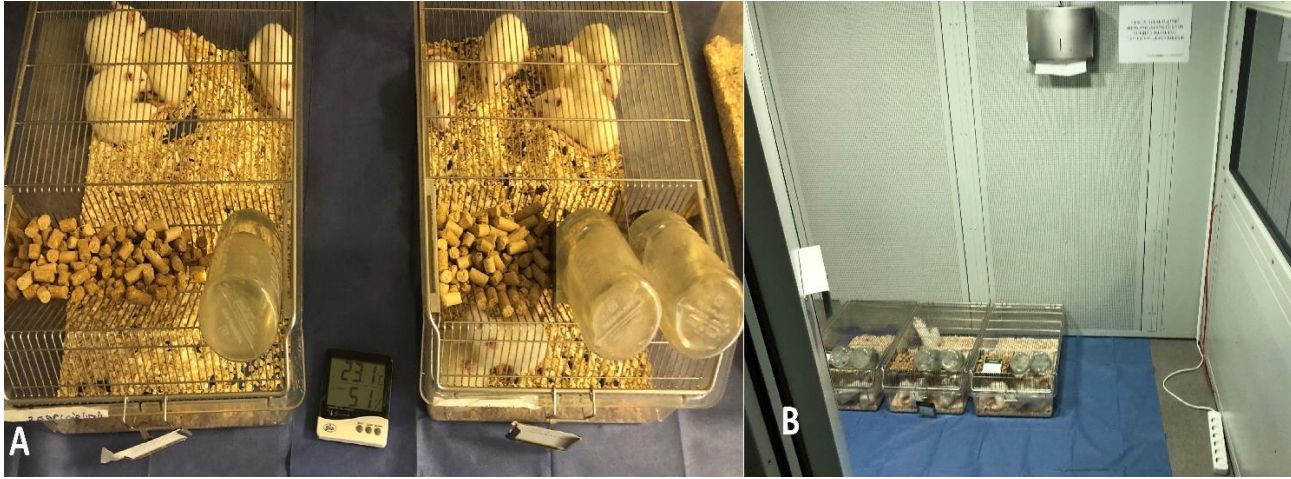
Çalışmamıza dahil ettiğimiz sıçanların hepsine otoskopik muayene otoskop (Luxamed, Auris LED, Almanya) ve kulak endoskopu (Visual EarPicker, R1589KW, P.R.C) ile yapılmıştır. Sonrasında hayvanlara DPOAE yapılmış ve herhangi bir patoloji-

si olanlar, emisyon alınamayanlar çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil 23).



Şekil 23: A: Kulak endoskopu ve otoskop **B:** Tarama ve hayvan seçimi için yapılan DPOAE ölçümü

Sıçanlar 21-24°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık sirkadiyen ritmi gözetilerek, serbest yemek ve su alabildikleri, arka plan gürültü seviyesinin 40 dB'in altında olduğu kapalı havalandırma sistemi olan odyometri kabinlerinde barındırıldı (Şekil 24).



Şekil 24: A: Hayvanların barınması, ortam sıcaklığı ve nemi **B:** Hayvanların barındığı odyolojik sessiz kabin

Bu deneysel çalışmada enjekte edilebilir oksitosin hormonu (Postuitrin Fort, 5 IU/5 ml ampul; İbrahim Ethem Ulagay İlaç, Topkapı, Türkiye) kullanıldı. İlaç 3.gruptaki hayvanlara İP olarak 1mg/kg günlük dozunda, 4.gruptaki hayvanlara ise İT olarak 01-0.3 ml günlük dozda her bir kulağa yapıldı. Oksitosin hormonunun soğuk zincirde +4°C de saklanmasına özen gösterildi (Şekil 25).



Şekil 25: Enjekte edilebilir oksitosin hormonu (Postuitrin Fort, 5 IU/5 ml ampul; İbrahim Ethem Ulagay İlaç, Topkapı, Türkiye)

28 adet hayvan rastgele 7'şerli 4 gruba ayrıldı. Hem anestezi hem de oksitosin hormonu dozunu ayarlamak için hayvanlar hassas elektronik tartı (Ohaus, NV 2101, Almanya) ile tartıldı (Şekil 26).



Şekil 26: Hassas elektronik tartı ile hayvanların ağırlık ölçümü

4 gruptaki tüm hayvanlara bazal işitme eşiklerini ölçmek amacı ile genel anestezi altında ses yalıtımı olan bir odyometri kabininde ABR ve DPOAE yapıldı (Şekil 27). (Bknz. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller ve Kayıt bölümü)



Şekil 27: ABR ve DPOAE ölçümlerinin yapıldığı odyolojik sessiz kabin

3. ve 4.grupta bulunan hayvanlara ön testler (0.gün) yapıldıktan sonra 3.gruba 3 gün boyunca İP oksitosin, 4. Gruptaki hayvanlara ise 3 gün boyunca İT oksitosin uygulandı. 2, 3, 4.gruba gürültü verildi ve gürültü verildikten sonraki gün 1.gün olarak kabul edildi. (Bknz. Gürültü bölümü)

3.Grupta bulunan hayvanlara gürültü verildikten sonra 5 gün boyunca İP oksitosin, 4. Gruptaki hayvanlara ise İT oksitosin uygulandı. 7.gün ve 21.günde tüm gruplara genel anestezi altında ses yalıtımı olan bir kabin içinde ABR ve DPOAE yapıldı. (Bknz. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller ve Kayıt bölümü)

4 gruptan rastgele olarak seçilen 3'er hayvan ve her hayvanın 2 kulağı olmak üzere toplam 24 adet kokleadiseke edildi ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile incelendi. (Bknz. Diseksiyon ve histopatolojik inceleme)

GÜRÜLTÜ

Gürültüye bağılı işitme kaybı modeli oluşturmak için ses yalıtımı olan bir odyometri kabini kullanıldı (Şekil 28).



Şekil 28: Gürültünün verildiğiodyolojik sessiz kabin

120 dB şiddette 4 kHz frekansta dar band gürültü 4 saat boyunca verildi. Gürültüyü oluşturmak için bir odyometri cihazı (Oscilla, SM960-C, Danimarka) (Şekil 29-A) ve bu cihaza bağılı 4 adet tweeter (Spekontweeter, CT51AS, Almanya) (Şekil 29-B) kullanıldı (Şekil 29-C). Her bir tweeterin altına bir kafes yerleştirildi ve her kafese sadece bir hayvan koyuldu. Hayvanlara gürültü verilmeden önce cihaz kalibrasyonları yapıldı ve desibelmetre (PCE, Data Logger PCE-430, Almanya) (Şekil 29-D) yardımı ile gürültü ölçümleri 4 kafes için ayrı ayrı yapıldı.



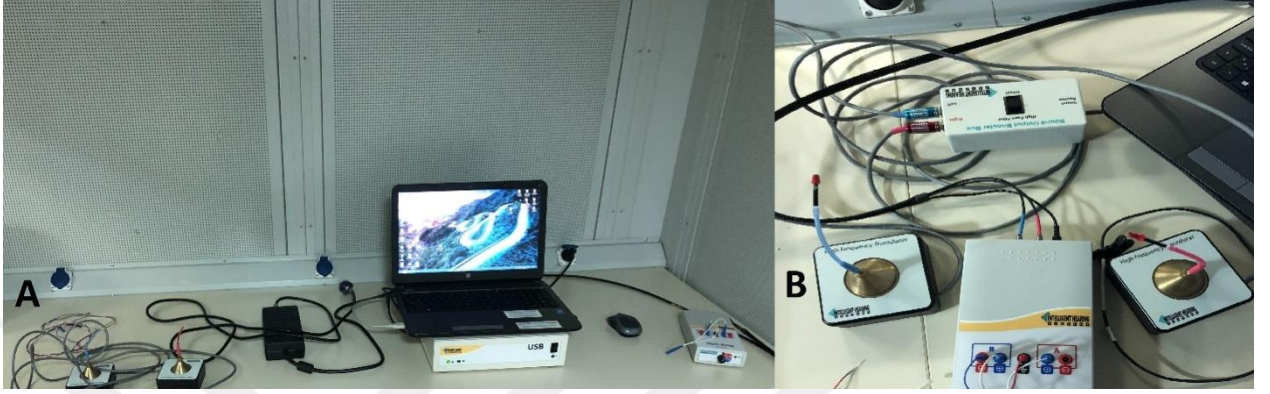
Şekil 29: A: Odyometri cihazı B: Tweeter C: Gürültü düzeneği D: Ses ölçümü için desibelmetre cihazı.

Odyometri cihazı 120 dB şiddetinde gürültü verebilecek şekilde seçilmiş olup ve her bir hayvan için ayrı tweeter ile kafes kullanılmıştır. Bu sayede gürültünün homojen bir şekilde her hayvana ulaşması sağlanmıştır. Ayrıca her hayvan ayrı kafeslerde bulunduğu için strese bağlı olarak hayvanların birbirine zarar verilmesinin önüne geçilmiştir.

İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN ÖLÇÜMÜ

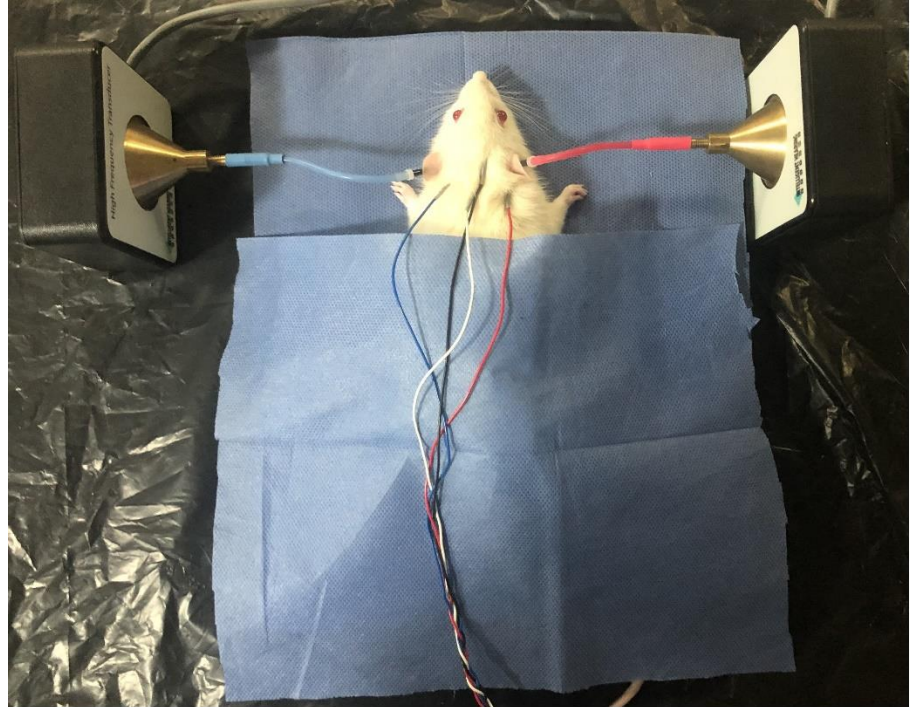
ABR ölçümleri genel anestezi altında ses yalıtımı olan bir kabinde Intelligent Hearing Systems (Miami) cihazı (Şekil 30-A) kullanılarak her iki kulak için ayrı ayrı ya-

pıldı. Uyarı vermek için 32 kHz frekansa kadar stimulus verebilen ve sadece hayvan çalışmalarında kullanmak için üretilmiş hoparlörler (Intelligent Hearing Systems, High Frequency Speaker for Animal Research, Miami) ve yüksek frekans filtresi bulunan usbbooster (Intelligent Hearing Systems, USB Booster with High PassFilter, Miami) kullanıldı (Şekil 30-B).



Şekil 30: A: ABR Cihazı B: ABR cihazının hoparlörleri ve yüksek frekans filtesi

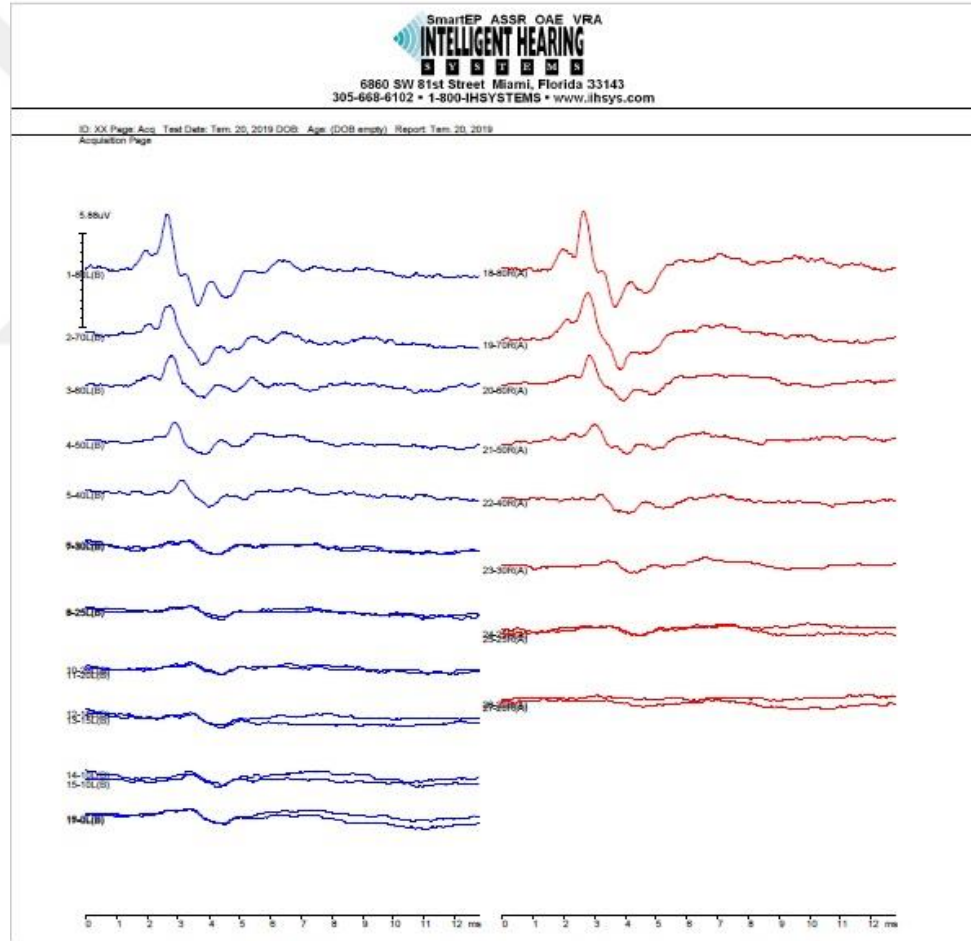
ABR ölçümleri subkutan iğne elektrotlarla (U61-426-SET, ABD) kaydedildi. Elektrot yerleşimi; aktif elektrot vertekse, referans elektrotlar mastoid bölgeye, topraklama elektrodu ise dorsal bölgeye yerleştirilecek şekilde yapıldı (Şekil 31).



Şekil 31: ABR ölçümünde kullanılan iğne elektrot ve hoparlörlerin yerleşimi

Deneyimizde 8, 12, 16, 20 kHz frekanslarında tone burst uyarılar kullanılmıştır. Uyarıcılar alterne polaritede sunulmuştur. Uyarıların tekrar oranı 19,3/sn; zaman penceresi 31,3 msn olarak ayarlandı. Sinyal averajlama 1000 örnekleme ile alındı. Filtre ise 100-3000 Hz olarak ayarlandı.

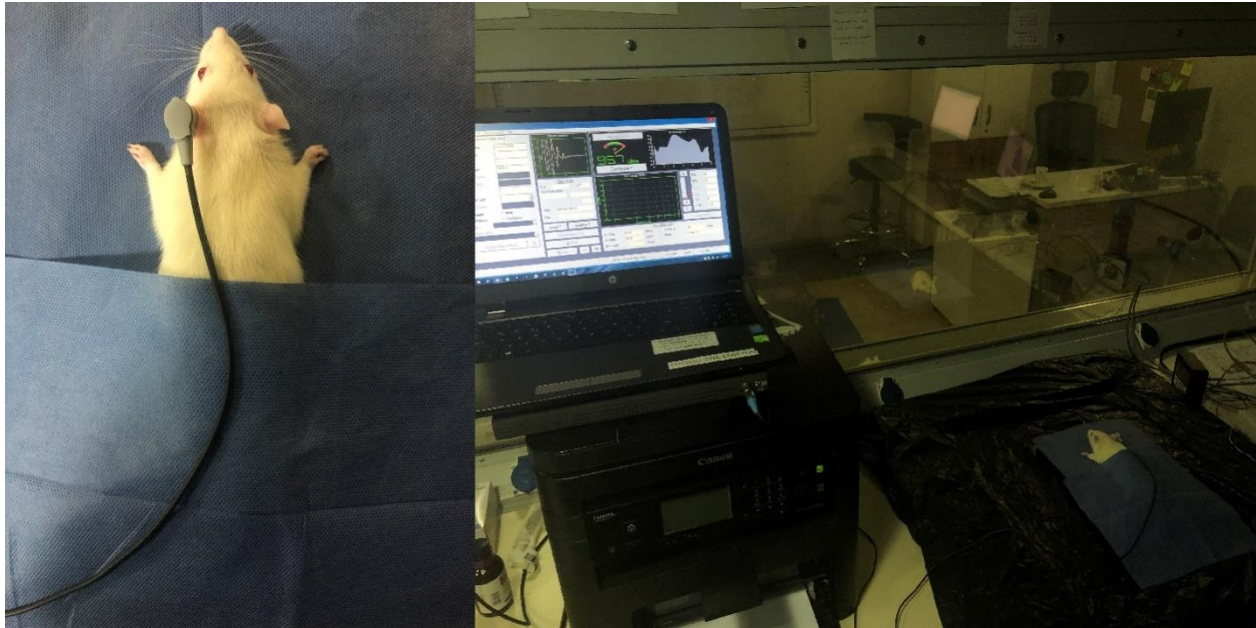
Eşik düzeyi gözle ayırt edilebilen ve tekrarlanabilen en düşük dalga tepesinin görüldüğü seviye olarak alındı. Sesli uyarılar hoparlör aracılığı ile her iki kulak için ayrı ayrı 80 dB şiddetinden başlayarak en az iki tekrarda dalga görülecek şekilde verildi. Uyarılar 20 dB azaltılarak verilmeye devam edildi ve dalga konfigasyonu kaybolduğunda 10 dBlik artışlarla eşik değeri saptandı. 80 dB de dalga görülmediği durumlarda 90 gerekirse 100 dB uyarı verildi. Latans değerleri hesaplanırken 80 dB uyarıda II. Dalganın tepe noktası esas alınmıştır (Şekil 32).



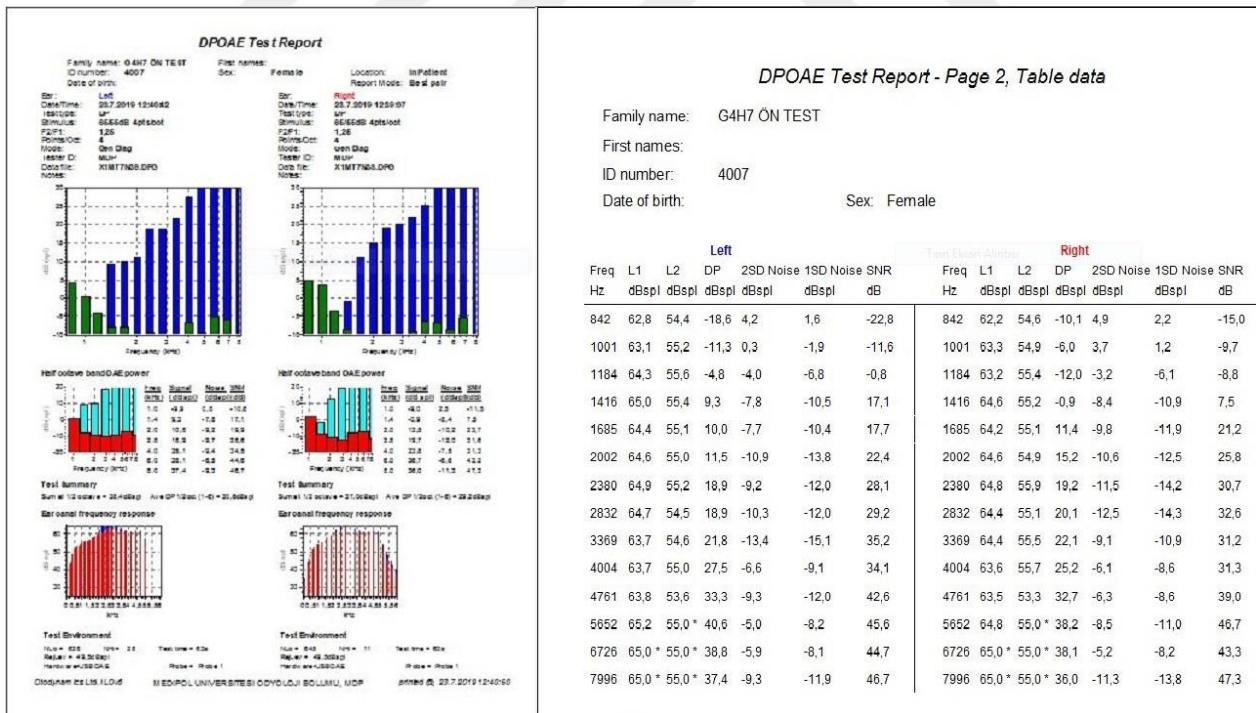
Şekil 32: ABR ölçümü

DPOAE, ABR ile aynı şekilde ses yalıtımı olan bir kabinde Otodynamics in Echoport 292 (İngiltere) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Kulak problemleri-

nın hayvanların kulağına tam olarak yerleştiği emin olunduktan sonra 842, 1001, 1184, 1416, 1685, 2002, 2380, 2832, 3369, 4004, 4761, 5652, 6726, 7996 Hz frekanslarında uyarılar verilerek emisyon değerleri kaydedilmiştir (Şekil 33,34).



Şekil 33: DPOAE testi



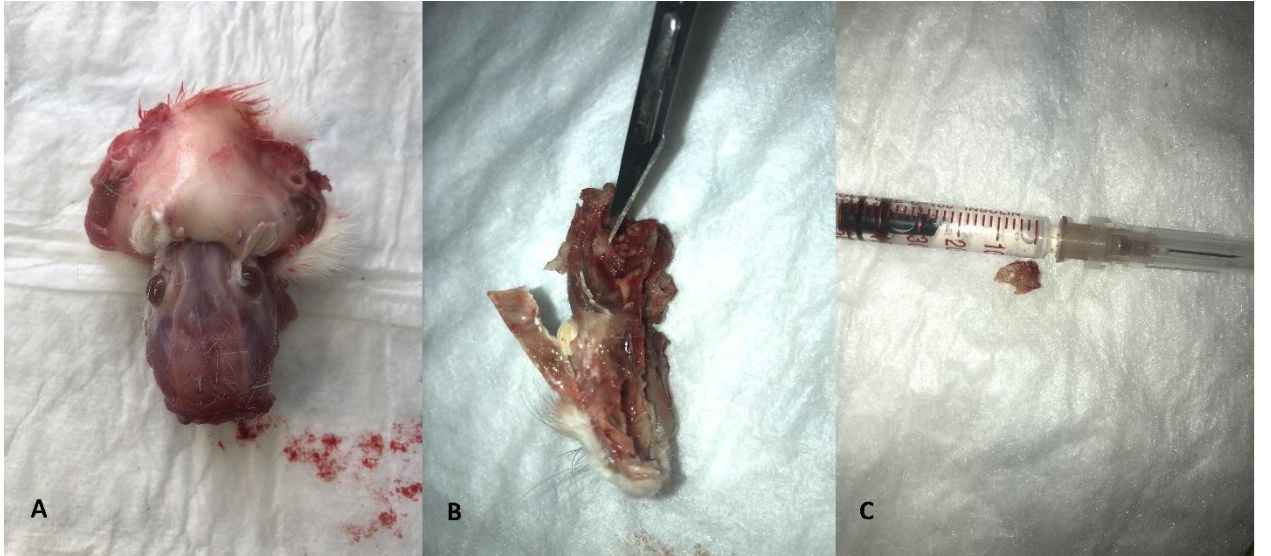
Şekil 34: DPOAE ölçümü

DİSEKSİYON VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme için 4 gruptan rastgele seçilen 3 er hayvan genel anestezi altında servikal dislokasyon işlemi ile sakrifiye edildi (Şekil 35). Sonrasında hayvanların her iki kulağına koklear diseksiyon yapılarak otik kapsül çıkarıldı (Şekil 36).

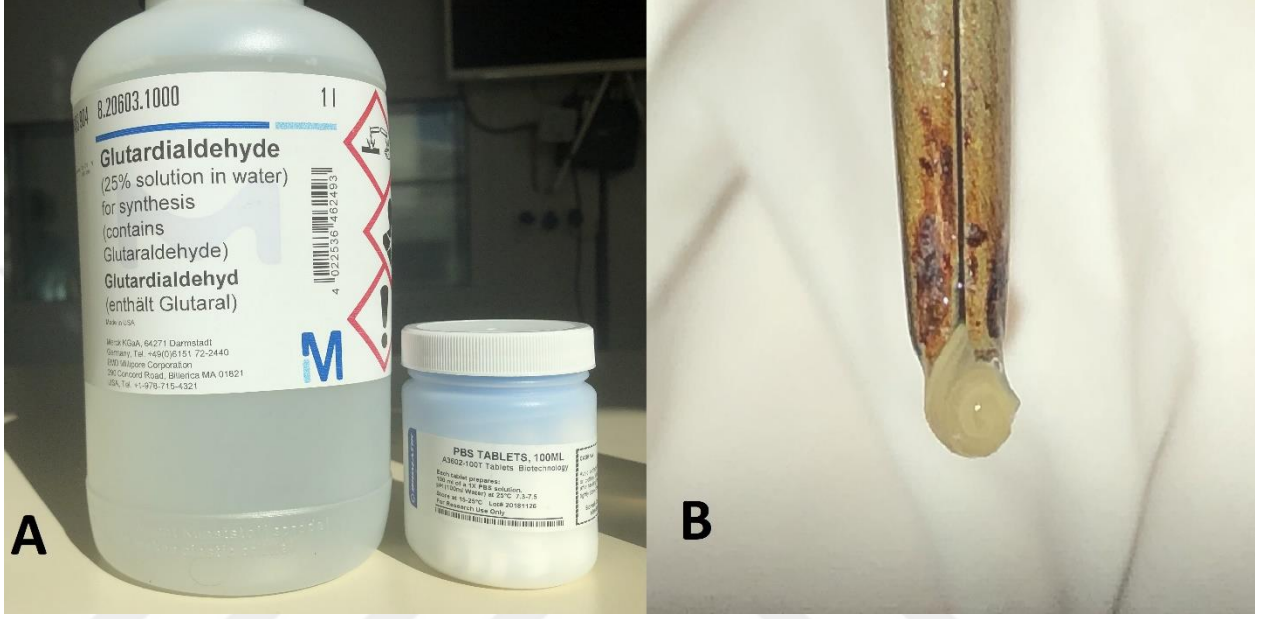


Şekil 35: Diseksiyon öncesi hazırlık, kullanılan cerrahi alet ve malzemeler



Şekil 36: A: Dekapitasyon sonrası cildin elevasyonu B: Temporal kemiği içeren diseksiyon C: Otik kapsül

Toplamda 24 adet örnek %2,5 glutaraldehid (0,1 M fosfat tamponu, pH:7,4) solusyonunda 12 saat +4⁰C sıcaklığında sonrasında 12 saat oda sıcaklığında olacak şekilde 24 saat tutuldu (Şekil 37-A). Dekalsifikasyon işlemi için hidroklorik asit ve formaldehit içeren hızlı dekalsifikatör (osteomol Irapid decalcifier for histology, Almanya) kullanıldı. Kokleaların kemik kapsülü mikroskop altında diseke edildi (Şekil 37-B).



Şekil 37: A: Fiksasyon için kullanılan solusyonlar **B:** Membranöz labirent şeklinde kalan dekalsifiye olmuş koklea materyali

Çıkarılan koklealar %1 lik ozmiyum tetraoksit (OsO₄) ile 1 saat postfiksasyon işlemi uygulandıktan sonra 0,1 molarlık fosfat tamponu ile yıkandı ve yükselen alkol serilerinde örneklerin dehidrate olması sağlandı. Dehidratasyon işleminden sonra dokular amil asetat içine alındı. Sonra sıvı karbondioksit (CO₂) basıncı altında kritik kurutucu (Bio-Rad E 3000, HemelHempstead, İngiltere) tarafından kurutuldu. Altın kaplama cihazı (Bio-Rad SC502, HemelHempstead, İngiltere) ile örnekler kaplandı ve taramalı elektron mikroskopu (JEOL JSM-5200, Japonya) ile inceleme yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın istatistiksel analizinde IBM-SPSS (Statistical Program for SocialSciences)22.0 istatistik programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama (Mean) ±

Standart Sapma (SD) olarak ifade edildi. %95 güven aralığı olarak alındı ve p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu değer daha alt grupların karşılaştırılmasında “Bonferroni-Dunn düzeltmesi” kullanılarak yeniden hesaplandı.

BULGULAR

İstatistiksel analiz, her gruptan rastgele seçilen 10 kulağın işitme test sonuçları üzerinden yapıldı. Sıçanların ABR testindeki duyma eşik değerleri 8, 12, 16, 20 kHz frekansta tone burst uyarılar verilerek ölçülmüştür. Bu ölçümler tüm gruplardaki hayvanlar için ön test, 1. gün, 7. gün, 21.gün olacak şekilde dört kere ölçülmüş ve sonuçlar grup içi ve gruplar arası olarak analiz edilmiştir.

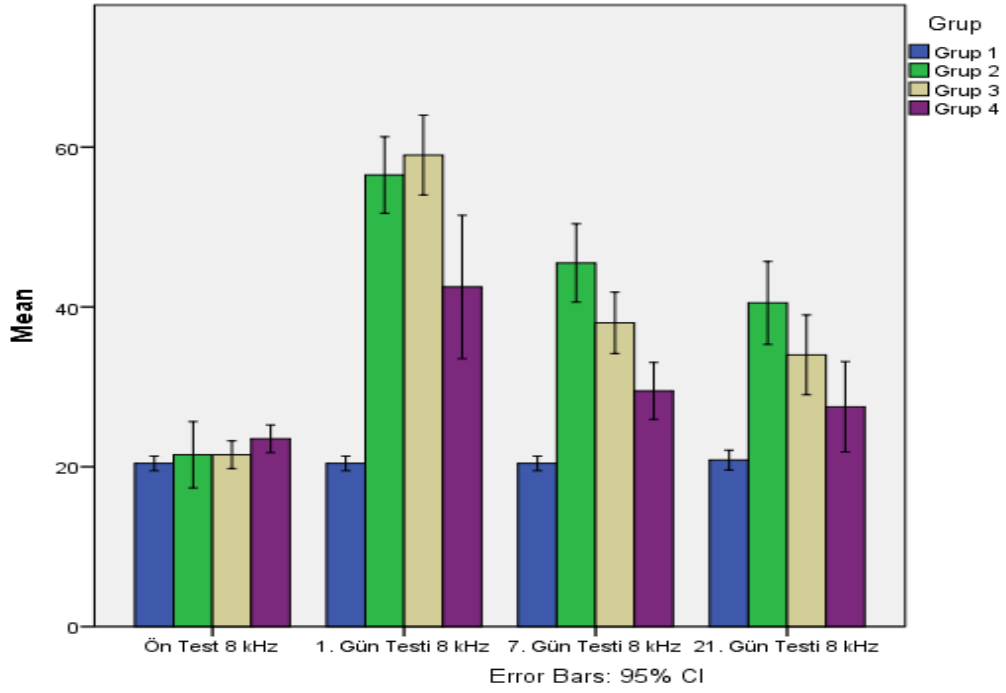
DPOAE ölçümleri ise her gruptaki hayvana ön test, 1, 7, 21. gün olmak üzere dört kere 842, 1001, 1416, 1685, 2002, 2380, 3369, 4004, 4761, 5652, 6726, 7996 kHz frekanslarında yapıldı ve ölçümler analiz edildi.

SEM inceleme ise her gruptan rastgele seçilen 6 kokleanın diseksiyonu sonucu elde edilen materyalin fiksasyon, dekalsifikasyon ve altın kaplama gibi prosedürleri tamamlandıktan sonra yapıldı ve sonuçlar skorlama ile analiz edildi.

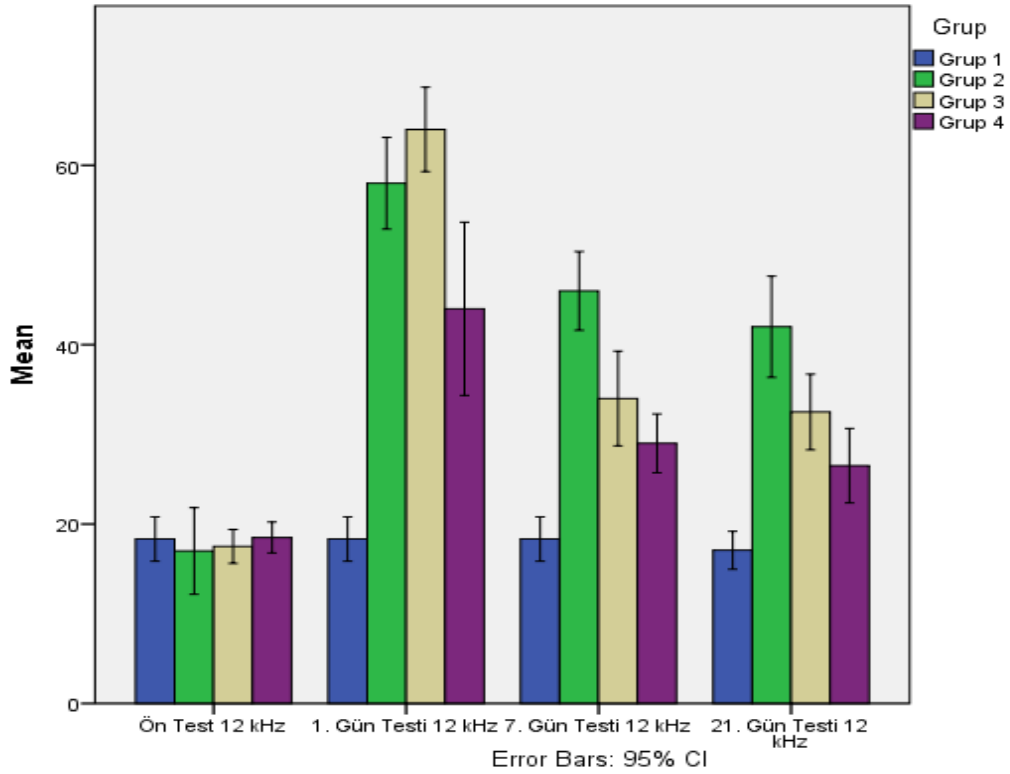
1.ABR BULGULARI

ABR eşik değerlerinin analizinde verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olmadığı görüldüğü için non-parametrik testlerden yararlanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testinden; ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney testinden yararlanıldı. (Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3, Grafik 4)

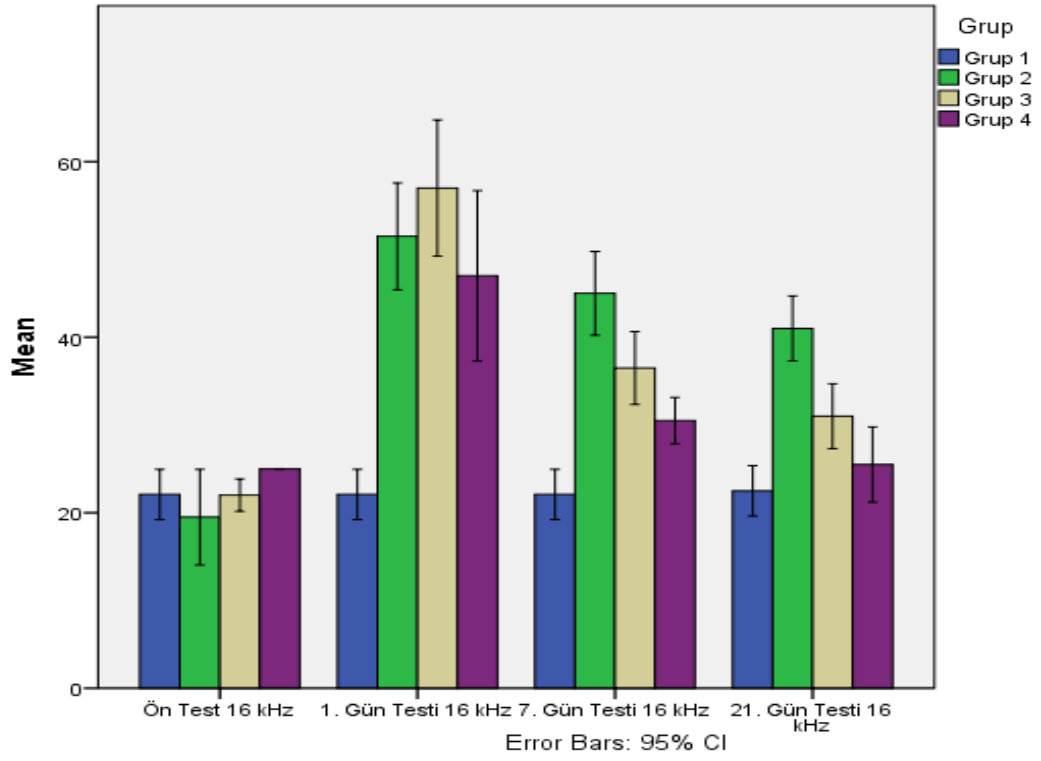
Gruplar arası karşılaştırmaya bakmak gerekirse;



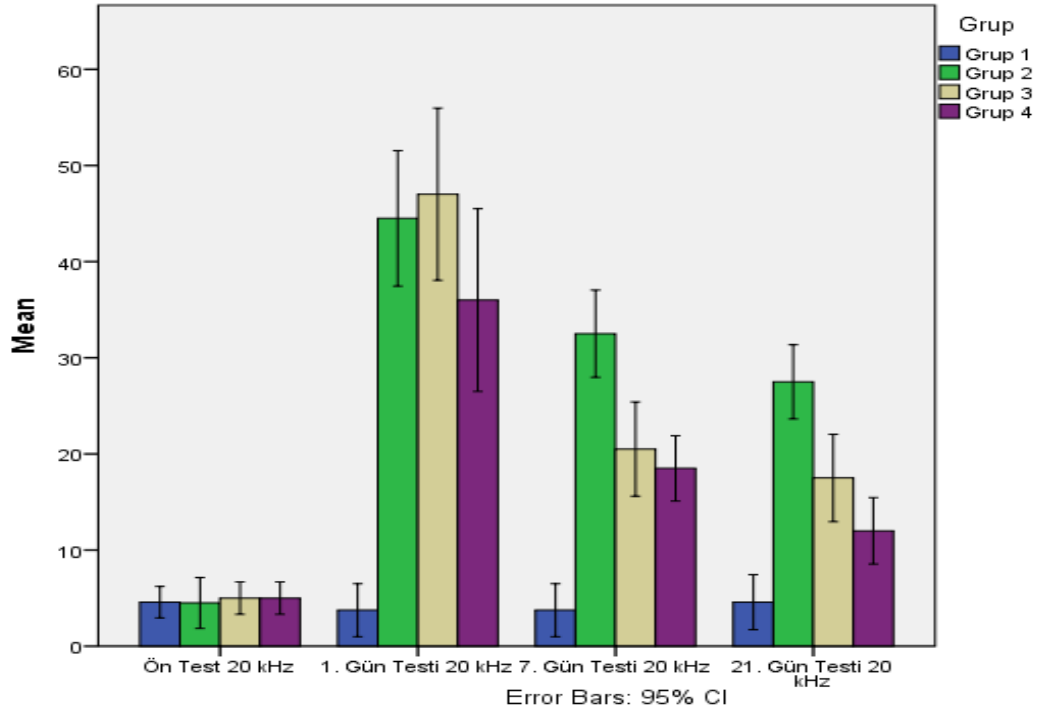
Grafik 1: 8 kHz frekans da ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



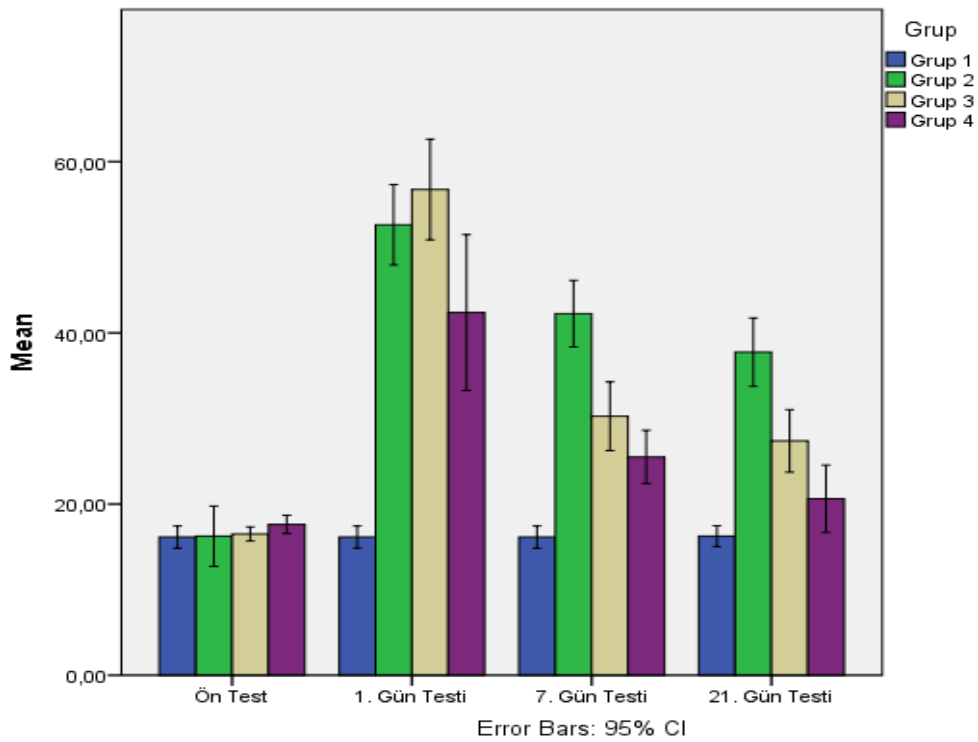
Grafik 2: 12 kHz frekans da ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



Grafik 3: 16 kHz frekans da ön test 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



Grafik 4: 20 kHz frekans da ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



Grafik 5: 8,12,16, 20 kHz frekansların ortalama değerlerinin, ön test, 1.gün, 7.gün, 21.günlerde gruplar arasındaki dağılımı ve SD

Ön test yani bazal ABR eşik değer ölçümlerinde tüm gruplar arasında 8, 12, 16, 20 kHz de anlamlı fark izlenmedi. (Tablo 1) Yani dört gruptan seçilen hayvanlar arasında işitme eşik değerleri açısından anlamlı bir fark yoktur.

Frekans- ön test	8 kHz	12 kHz	16 kHz	20 kHz
P değeri	0,071	0,677	0,398	0,226

Tablo 2: Tüm grupların ön test ABR ölçümlerinin karşılaştırılması

1.gün ölçümlerinde 4 grup arasında 4 frekans için de anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). Kontrol grubu (1.grup) ve gürültü verilen (2, 3, 4. Grup) gruplar arasında 1. günde anlamlı bir eşik farkı izlenmiş ve gürültü, 2, 3 ve 4. grupların ABR eşik değerlerinde yükselmeye neden olmuştur. Materyal metod bölümünde değindiğimiz gibi gürültü verilmeden 3 gün önce her gün 3. gruptaki hayvanlara İP, 4. Gruptaki hayvanlara İT olarak oksitosin hormonu enjekte edilmiş ve oksitosinin gürültüye karşı olan koruyuculuğu test edilmiştir. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar ile ilacın koruyuculuğu araştırılmıştır. Mann Whitney-U testi ile gruplar arasında ikili karşılaştırma yapılmış ve “Bonferroni-Dunn düzeltmesi” kullanılarak p

değeri 0,0125 olarak belirlenmiştir.

1. gün ABR eşik değer ölçümlerinde grup 1 (kontrol) ile grup 2 (gürültü), grup 3 (gürültü+IPoksitosin), grup 4 (gürültü+IToksitosin) arasında 4 frekansta da anlamlı fark görülmüştür ($p=0,000^{**}$). Bu da verilen gürültünün ABR eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı miktarda arttırdığını ve işitme kaybı yarattığını gösterir.

1.gün ölçümlerinde 2.grup ile 3.grubu karşılaştırdığımızda 4 frekans için de anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,0125$). Grup 2 ile grup 4 arasında ise 12 kHz dışında benzer şekilde anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,0125$). **Bu da intraperitoneal ve intraimpanik verilen oksitosinin gürültüye bağlı işitme kaybında anlamlı bir koruyucu etkisinin olmadığını göstermiştir.** Sadece intraimpanik olarak verilen oksitosin 12 khz'de ($p=0,009^{*}$) anlamlı fark yaratmış ve daha düşük eşik değerlere sahip olmuştur.

Ayrıca 1.gün ölçümlerinde 3.grup ile 4.grup arasında 8 ile 12 kHz de anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 2). Bu da 4.grubun 3. Gruba göre 8 ve 12 kHz de gürültüden daha az etkilendiğini ve 3. Gruba göre daha koruyucu olduğunu göstermiştir. Ama gürültünün asıl etki ettiği 16 ve 20 kHz de bu iki grup arasında bir fark görülmemesi bu durumu anlamlı kılmamaktadır.

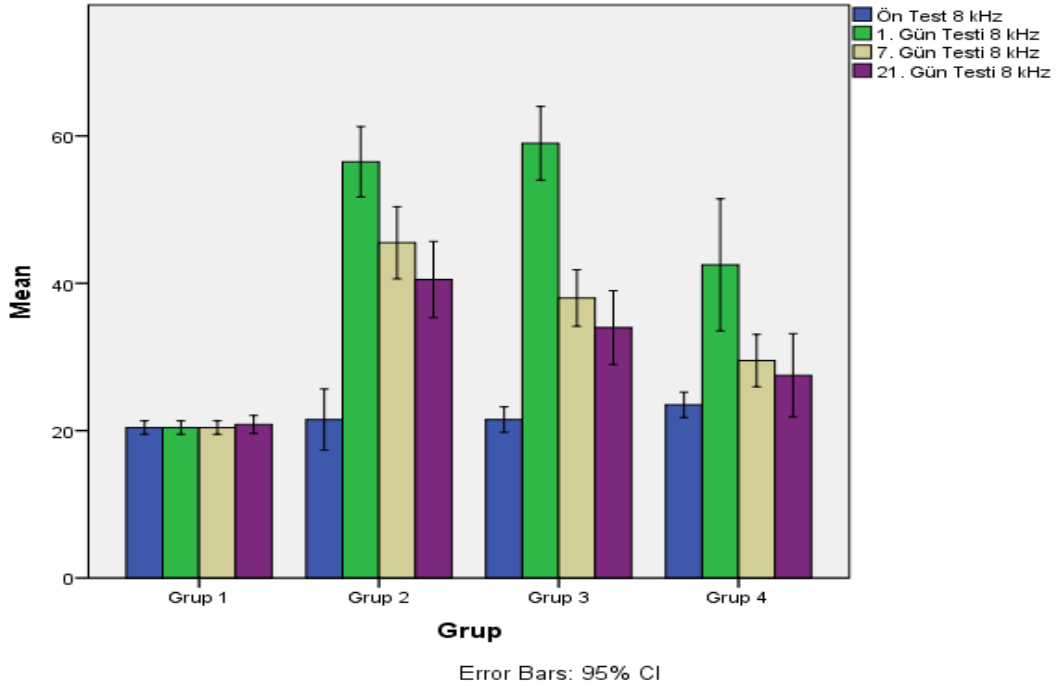
Frekans-1.gün	8 kHz	12 kHz	16 kHz	20 kHz
P değeri	0,010*	0,002**	0,107	0,086

Tablo 3: 1.günde frekanslara göre 3.grup ve 4. Grup arasında istatistiksel analiz ($p=0,0125^a$)

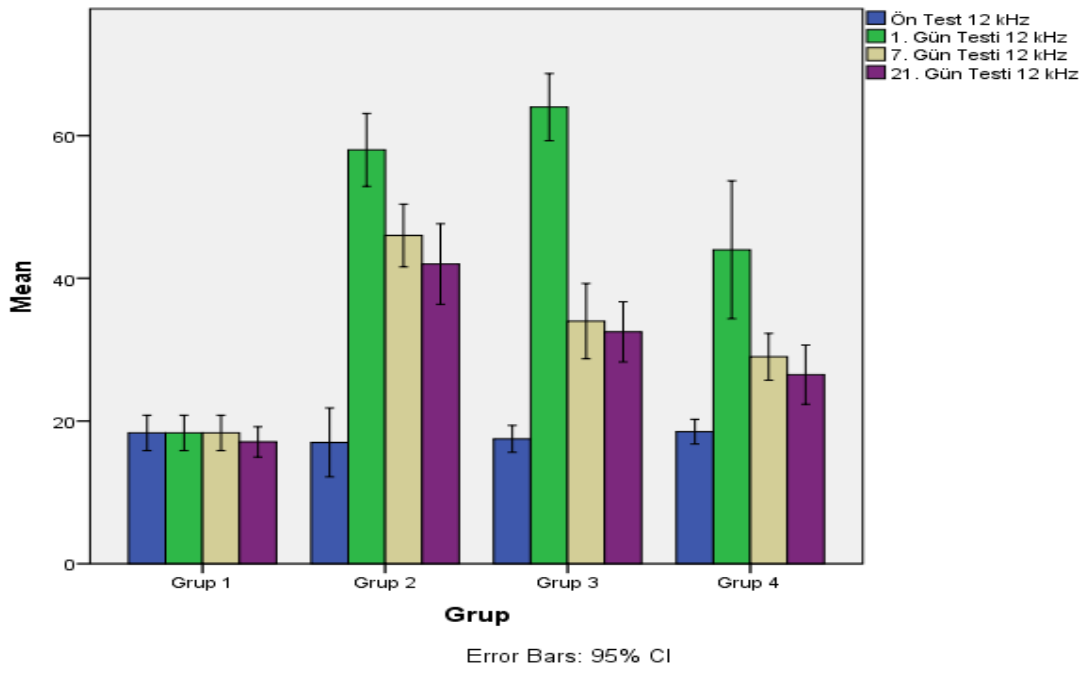
7.gün ölçümlerinde 4 grup arasında 4 frekans için de anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). 1.grup ile diğer 3 grup arasında 1. günde gibi anlamı bir fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). 2.grup ile 3.grup arasında ve 2.grup ile 4.grup arasında 4 frekansta da anlamlı fark izlenmiş olup ortalama değerlere bakıldığında 3.grup ve 4.grubun ABR eşik değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir. **Bu da bize intraperitoneal ve intratimpanik olarak verilen oksitosinin erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkisi olduğunu göstermektedir.** Grup 3 ve grup 4 ün 7. Gündeki eşik değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında 4 frekansta da anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,0125$). Bu da ilacın veriliş şeklinin iyileşme üzerinde erken dönemde bir fark yaratmadığını göstermiştir.

21. gün ölçümlerine bakıldığında 4 frekans için de anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). 1.grup ile 2.grup ve 3.grup arasında 1.ve 7. gündeki gibi anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). 1.grup ile 4.grup arasında 21. Günde 8, 12 ve 16 kHz de anlamlı bir fark izlenmemiş ($p>0,0125$); 20 kHz de ise anlamlı bir fark izlenmiştir($p=0,000^{**}$). Bu da bize grup 4 de bulunan hayvanların 8, 12 ve 16 kHz de kontrol grubundaki değerlere yaklaşacak kadar iyi iyileştiğini göstermektedir. 7. Günde olduğu gibi 2.grup ile 3.grup arasında ve 2.grup ile 4.grup arasında 4 frekansta da anlamlı fark izlenmiş olup ortalama değerlere bakıldığında 3.grup ve 4.grubun ABR eşik değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir. **Yani intraperitoneal ve intratimpanik olarak verilen oksitosinin hem erken dönemde hem de geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkinliği bulunmaktadır.** 3.grup ile 4.grup karşılaştırıldığında ise 4.grubun tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük eşik değere sahip olduğu görülmüştür. **Yani intratimpanik oksitosin grubu geç dönemde intraperitoneal oksitosin grubuna göre daha iyi iyileşmiştir.**

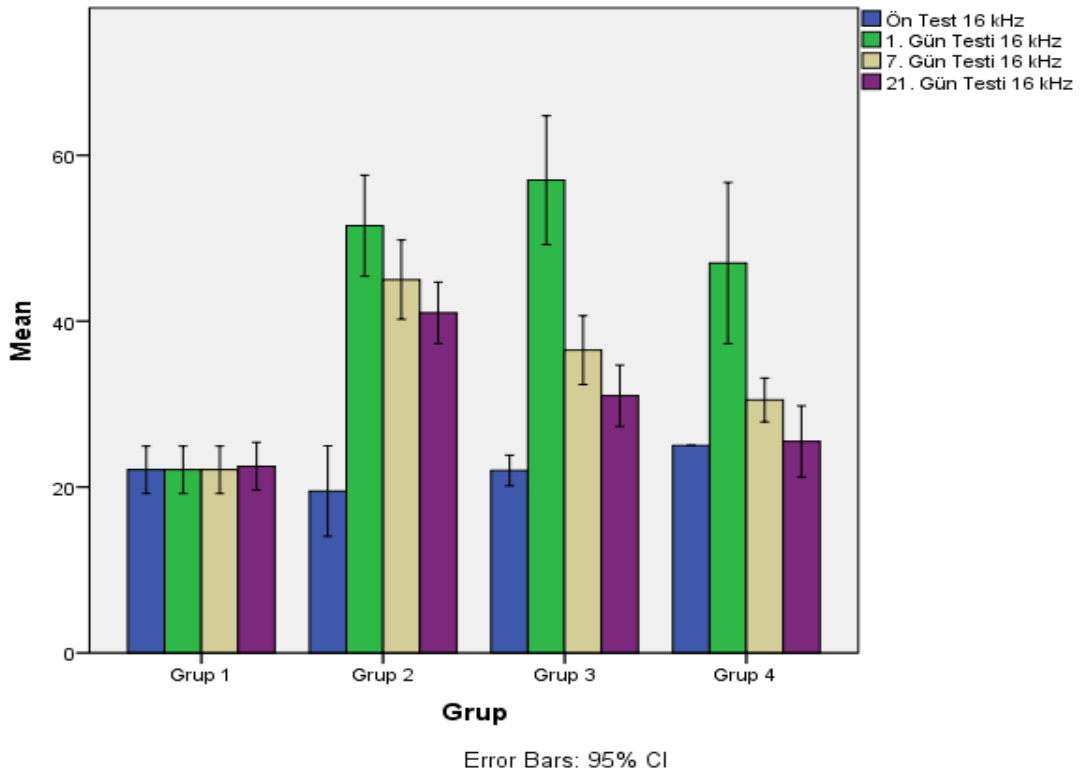
Grup içi karşılaştırmalarda ise her bir frekans için ayrı ayrı grup içi homojenite, iyileşme zamanları ve miktarları araştırılmıştır (Grafik 6, Grafik 7, Grafik 8, Grafik 9, Grafik 10).



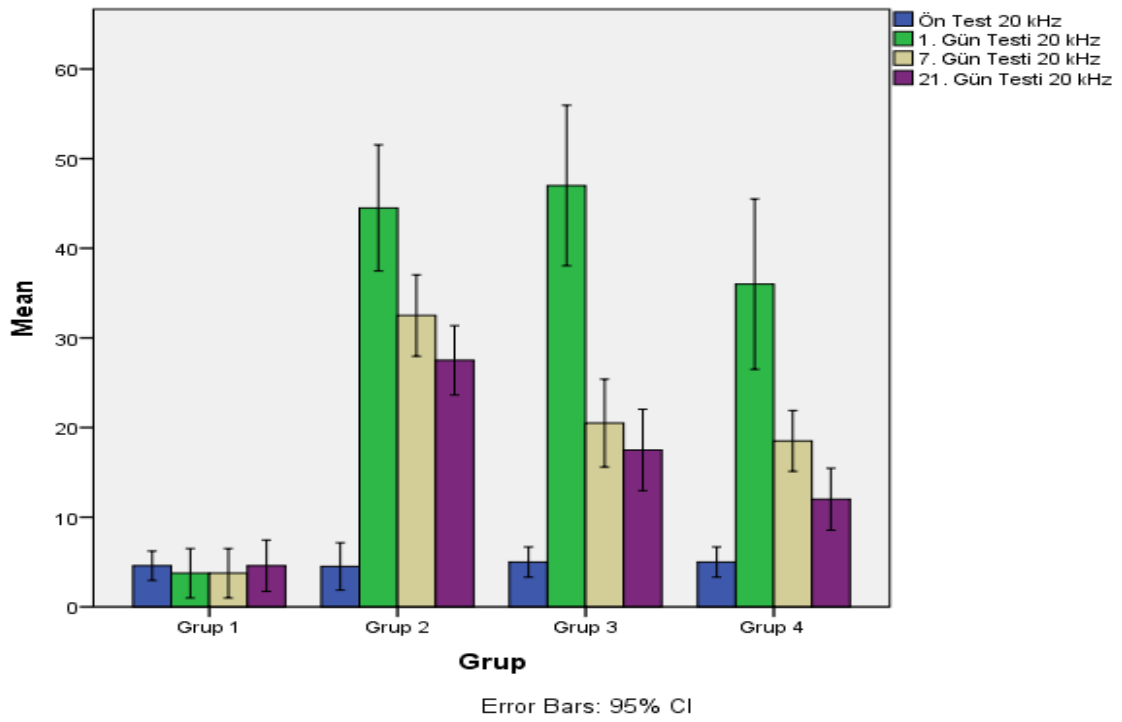
Grafik 6: 8 kHz frekans da grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



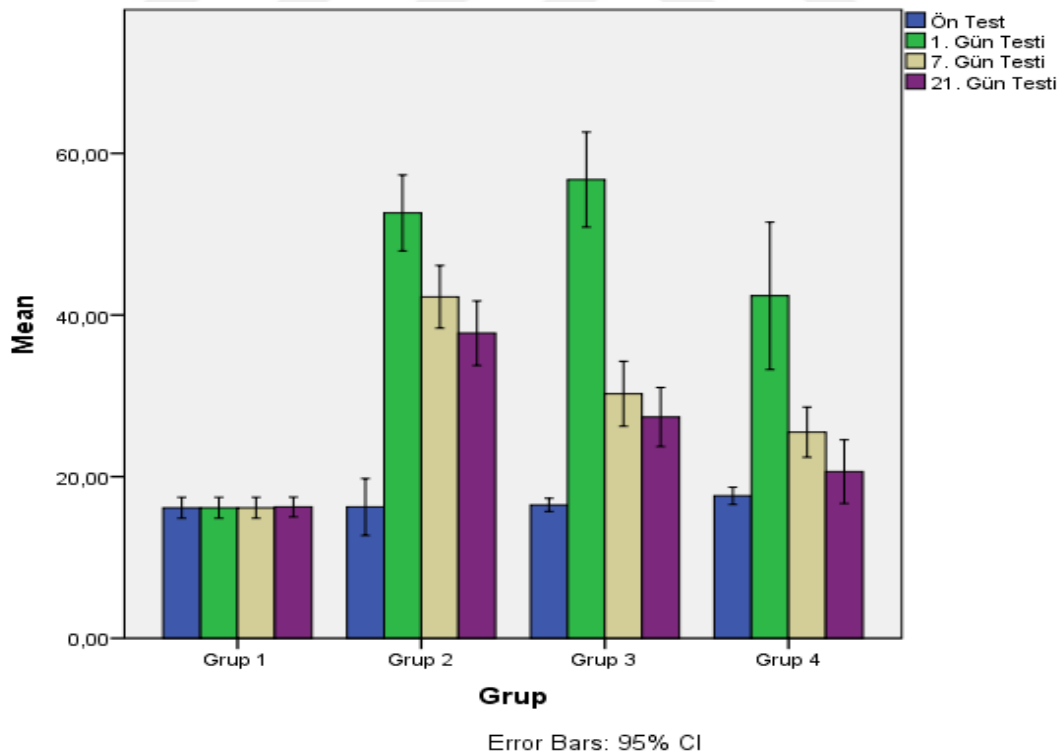
Grafik 7: 12 kHz frekans da grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



Grafik 8: 16 kHz frekans da grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



Grafik 9: 20 kHz frekans da grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD



Grafik 10: 8,12,16, 20 kHz frekans da grup içinde günlere göre ABR eşik değer ortalamalarının gruplar arasındaki dağılımı ve SD

Grup 1 yani kontrol grubunda 4 frekans içinde ön test, 1, 7, 21. günlerde anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Grup 2 de yani gürültü grubunda 4 frekans için de ön test, 1, 7, 21. günlerde anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). İkili testler ile günler birbirleri arasında Freidman testi ile incelendiğinde ise 8, 12, 16, 20 kHz'in hepsinde ön test ile 1. gün testi arasında fark çıkmış ve 1. gün testlerinin ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Yani gürültü 4 frekansta da grup içinde homojen bir şekilde işitme kaybı yaratmıştır. Aynı zamanda 4 frekans için de 7. gün ile 1. gün arasında anlamlı bir fark çıkmıştır. **7. gün ABR eşik değer ortalamalarına bakıldığında 1. güne göre anlamlı düşme olduğu yani erken dönemde 4 frekansta da (1 ile 7. gün arasında) anlamlı spontan iyileşme olduğu görülmektedir.** Geç dönem iyileşmesine bakıldığında ise 7. gün ile 21. gün arasında 8 ve 20 kHz'deanlamlı bir fark olduğu, 12 ve 16 kHz'de anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ortalama değerleri karşılaştırdığımızda **8 kHz'de anlamlı spontan geç iyileşme meydana gelmiş ama 12, 16, 20 kHz de geç iyileşme meydana gelmemiştir.** Ön test ile 21. Gün testi arasında 4 frekans için de anlamlı fark izlendi yani spontan erken iyileşme tüm frekanslarda olmuş, geç iyileşme ise sadece 8 kHz'de olmuş ama hiçbir iyileşme ön test değerlerine yaklaşamamıştır.

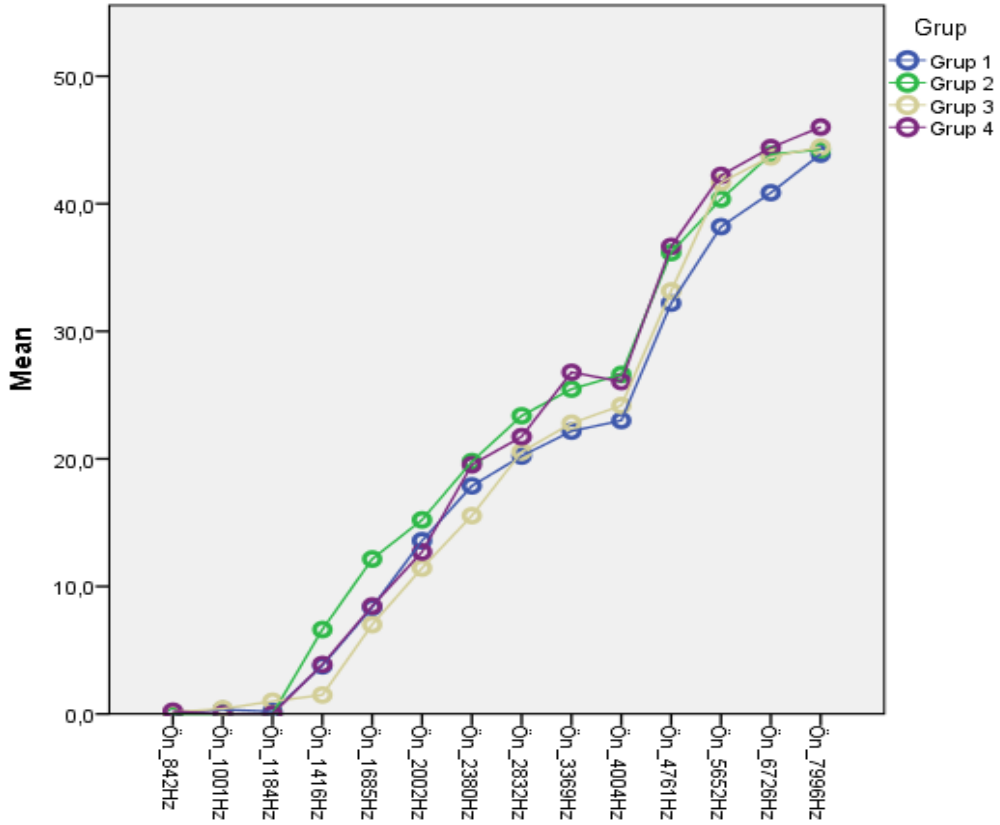
Grup 3 de (gürültü+ intraperitoanel oksitosin) 4 frekans için de ön test, 1, 7, 21. günlerde anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). 2'li karşılaştırmalarda 4 frekans için de ön test ve 1. gün testleri arasında anlamlı fark çıkmış yani gürültü eşik değerlerde anlamlı bir yükselme meydana getirmiştir. **Tüm frekanslarda 1 ile 7. Gün arasında erken iyileşme olmuş($p<0.0125$) fakat 7 ile 21. gün arasında geç iyileşme olmamıştır.** Yani 3. grup sadece gürültü verilen 2. grup gibi erken dönemde iyileşmiş geç dönemde iyileşmemiştir ama gruplar arası karşılaştırmadan da hatırladığımız gibi bu iyileşme 3. grupta, 2. gruba göre daha iyi olmuştur. Hatta 16 kHz'de ön test ile 7. gün ve ön test ile 21. gün testleri arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Yani iyileşme bu frekansta ön testteki işitme eşikleri ile fark kalmayacak kadar düşük olmuştur.

Grup 4'te (gürültü+İT oksitosin) 4 frekans için de ön test, 1, 7, 21. günlerde anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). İkili testlere bakarsak tüm dört frekansta iyileşmenin 2. grup ve 3. grupta olduğu gibi 1 ile 7. Gün arasında olduğu, 7-21 gün arasında ise iyileşmenin olmadığı izlenmiştir. **8, 12 ve 16 kHz'de 21. Gün eşikleri ile ön testler arasında anlamlı bir fark olmadığı, yani işitme eşiklerindeki iyileşmenin**

bazal değerlerden fark olmayacak kadar iyi olduğu izlenmiştir. 20 kHz de ise ön test ile 21. Gün testi arasında fark görülmüştür.

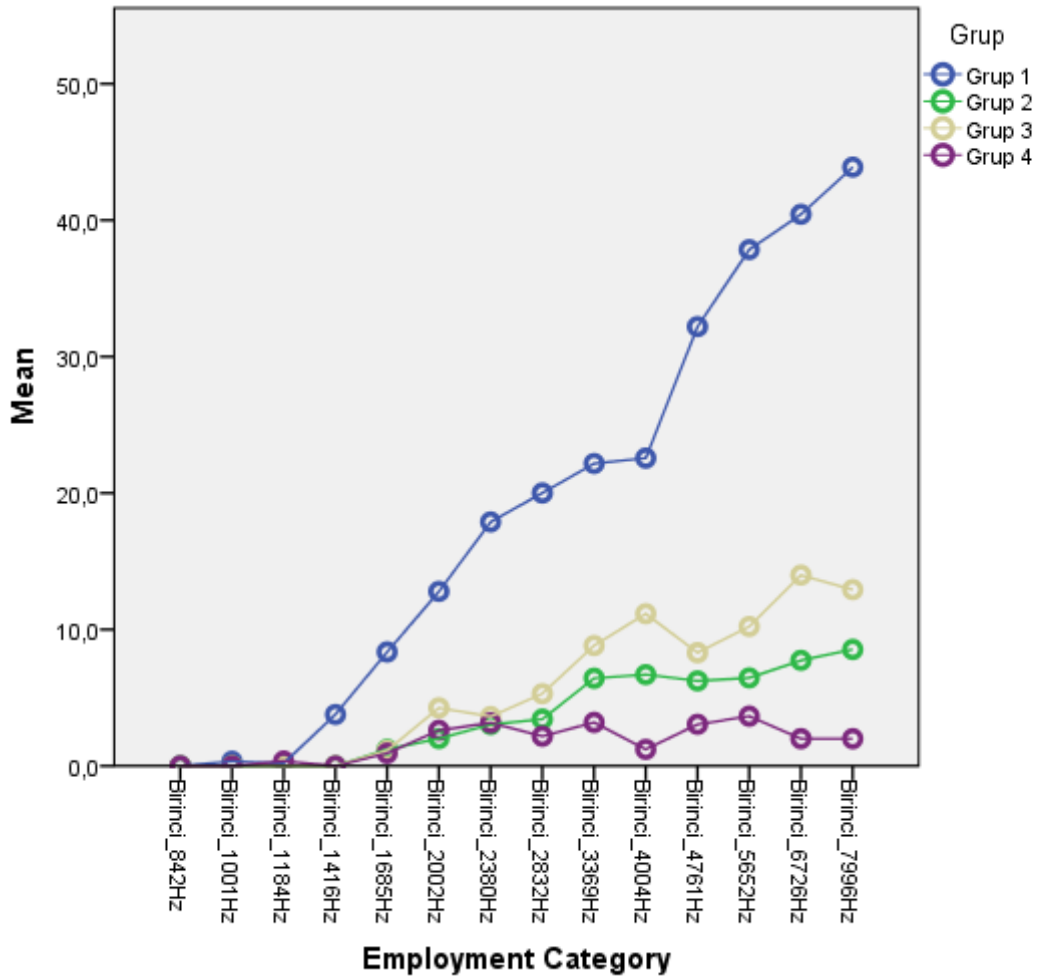
2.DPOAE BULGULARI

DPOAE ölçümleri ise her gruptaki hayvana ön test, 1, 7, 21. gün olmak üzere dört kere 842, 1001, 1416, 1685, 2002, 2380, 3369, 4004, 4761, 5652, 6726, 7996 kHz frekanslarında yapıldı ve ölçümler analiz edildi.



Grafik 11: Ön testte bulunan tüm frekanslardaki emisyon değerlerinin grup içindeki ortalama değerleri

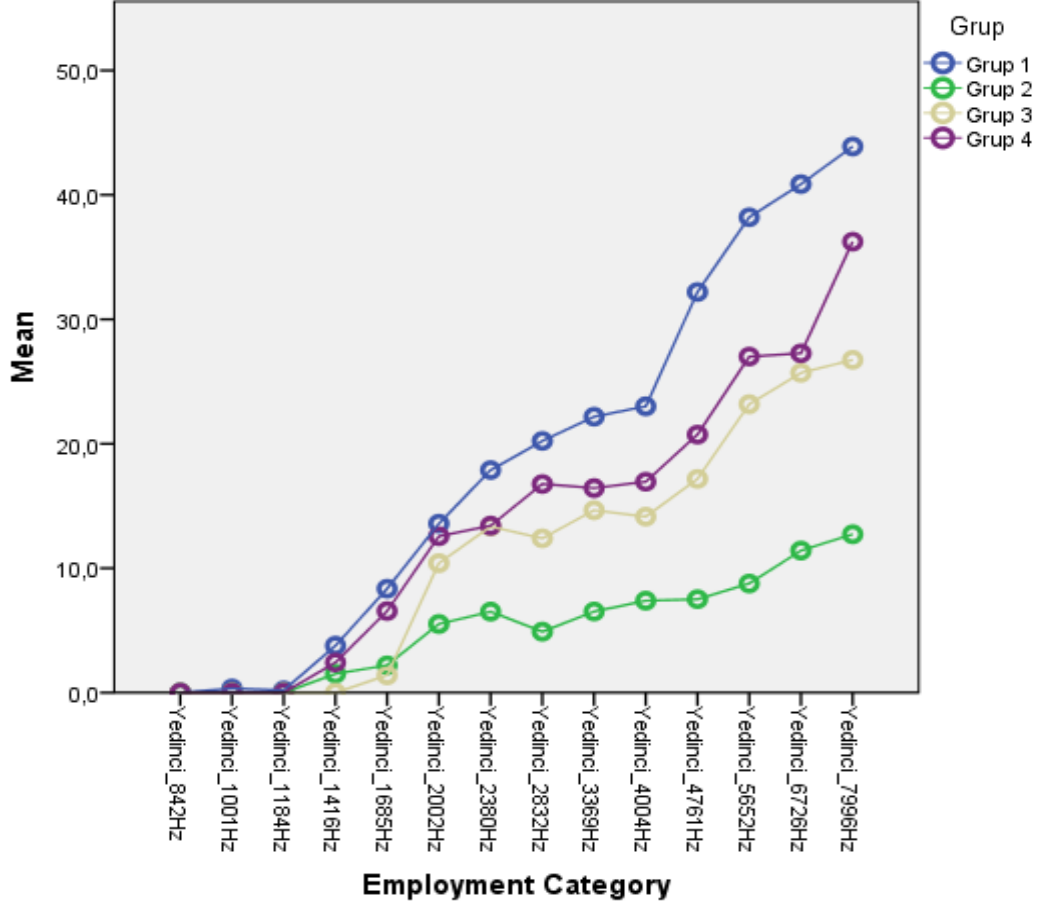
Ön test yani bazal emisyon değerlerinin ölçümünde 4 grup arasında tüm frekanslarda hiçbir anlamlı fark izlenmedi. Yani gruplardaki hayvanlar arasında emisyon değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi.



Grafik 12: 1.günde, tüm frekanslardaki emisyon değerlerinin grup içindeki ortalama değerleri

1.gün ölçümlerinde 4 grup arasında 842, 1001, 1184 Hz frekansları hariç tüm frekanslarda anlamlı fark izlenmiştir($p=0,000^{**}$). Kontrol grubu (1.grup) ve gürültü verilen (2, 3, 4. Grup) gruplar arasında 1. günde anlamlı bir eşik farkı izlenmiş ve gürültü 2, 3 ve 4. grupların otoakustik emisyon değerlerinde anlamlı derecede düşmeye neden olmuştur. Materyal metod bölümünde değindiğimiz gibi gürültü verilmeden 3 gün önce her gün 3. gruptaki hayvanlara İP, 4. Gruptaki hayvanlara İT olarak oksitosin hormonu enjekte edilmiş ve oksitosinin gürültüye karşı olan koruyuculuğu test edilmiştir. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar ile ilacın koruyuculuğu araştırılmıştır. Mann Whitney-U testi ile gruplar arasında ikili karşılaştırma yapılmış ve “Bonferroni-Dunn düzeltmesi” kullanılarak p değeri 0,0125 olarak belirlenmiştir.

1. gün ölçümlerinde grup 2 ile grup 3 ve grup 4 ü karşılaştırdığımızda tüm frekanslar için anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,0125$). Aynı şekilde 1. gün ölçümlerinde grup 3 ile grup 4 ü karşılaştırdığımızda tüm frekanslar için anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,0125$). **Bu da intraperitoneal ve intraimpanik verilen oksitosinin anlamlı bir koruyucu etkisinin olmadığını göstermiştir.**

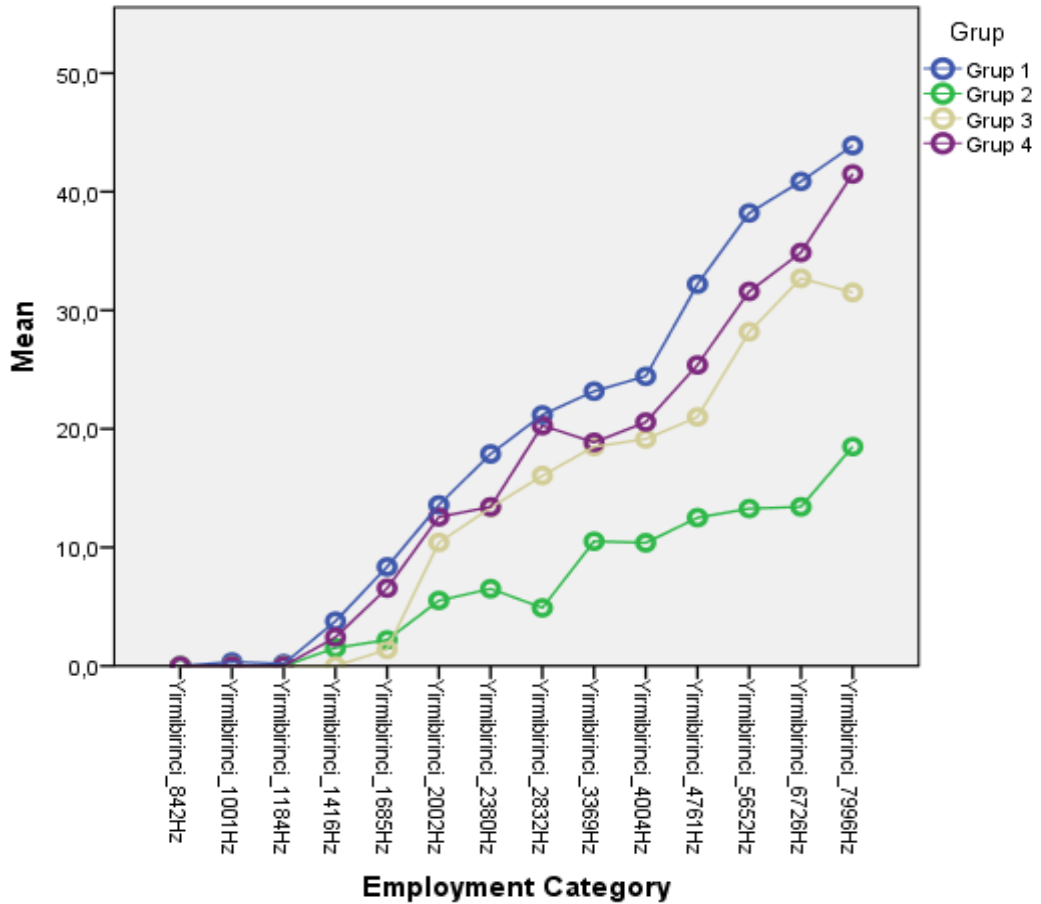


Grafik 13: 7.günde, tüm frekanslardaki emisyon değerlerinin grup içindeki ortalama değerleri

7.gün ölçümlerinde 4 grup arasında 842, 1001, 1184 Hz frekansları hariç tüm frekanslarda anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000^{**}$). Kontrol grubu (1.grup) ile 2.grup arasındaki karşılaştırmada 2380 Hz ve daha düşük yani pes frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$). 1.grup ile 3.grup arasındaki karşılaştırmada 4004 Hz ve daha düşük frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$). 1.grup ile 4.grup arasındaki karşılaştırmada 5652 Hz ve daha düşük frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$). 2.grup ile 3.grubu karşılaştırdığımızda ise 4761 Hz den daha yüksek frekanslarda istatik-

sel olarak anlamlı fark çıkmış olup($p<0,0125$) ortalama emisyon değerlerinde 3. grubun emisyon değerlerinde anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür. 2.grup ile 4.grubu karşılaştırdığımızda ise 2832 Hz den daha yüksek frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmış olup($p<0,0125$) ortalama emisyon değerlerinde 4. grubun emisyon değerlerinde anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür. 3.grup ile 4.grubu karşılaştırdığımızda ise 7996 Hz dışında tüm frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$). 7996 Hz de grup 4 ün emisyon değerleri daha iyi çıkmıştır.

Yani intraperitoneal ve intratimpanik olarak verilen oksitosinin erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkinliği bulunmaktadır. Grup 3 ve grup 4 ün 7. Gündeki eşik değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında 7996 Hz dışında tüm frekanslarda anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir ($p>0,0125$). **Bu da ilacın verilmiş şeklinin iyileşme üzerinde erken dönemde bir fark yaratmadığını göstermiştir.**



Grafik 13: 7.günde, tüm frekanslardaki emisyon değerlerinin grup içindeki ortalama değerleri

21.gün ölçümlerinde 4 grup arasında 842, 1001, 1184, 1416 Hz frekansları hariç tüm frekanslarda anlamlı fark izlenmiştir($p=0,000^{**}$). Kontrol grubu (1.grup) ile 2.grup arasındaki karşılaştırmada 2380 Hz ve daha düşük yani pes frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$). 1.grup ile 3.grup arasındaki karşılaştırmada 4761 Hz ve daha düşük frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$). 1.grup ile 4.grup arasındaki karşılaştırmada tüm frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$). 2.grup ile 3.grubu karşılaştırdığımızda ise 4004 Hz frekansı hariç 2832 Hz den daha yüksek frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmış olup ($p<0,0125$) ortalama emisyon değerlerinde 3. Grubun emisyon değerlerinde anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür. 2.grup ile 4.grubu karşılaştırdığımızda ise 3369 Hz frekansı hariç 2832 Hz den daha yüksek frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmış olup ($p<0,0125$) ortalama emisyon değerlerinde 4. Grubun emisyon değerlerinde anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür. **3.grup ile 4.grubu karşılaştırdığımızda ise tüm frekanslarda anlamlı fark izlenmedi ($p>0,0125$).**

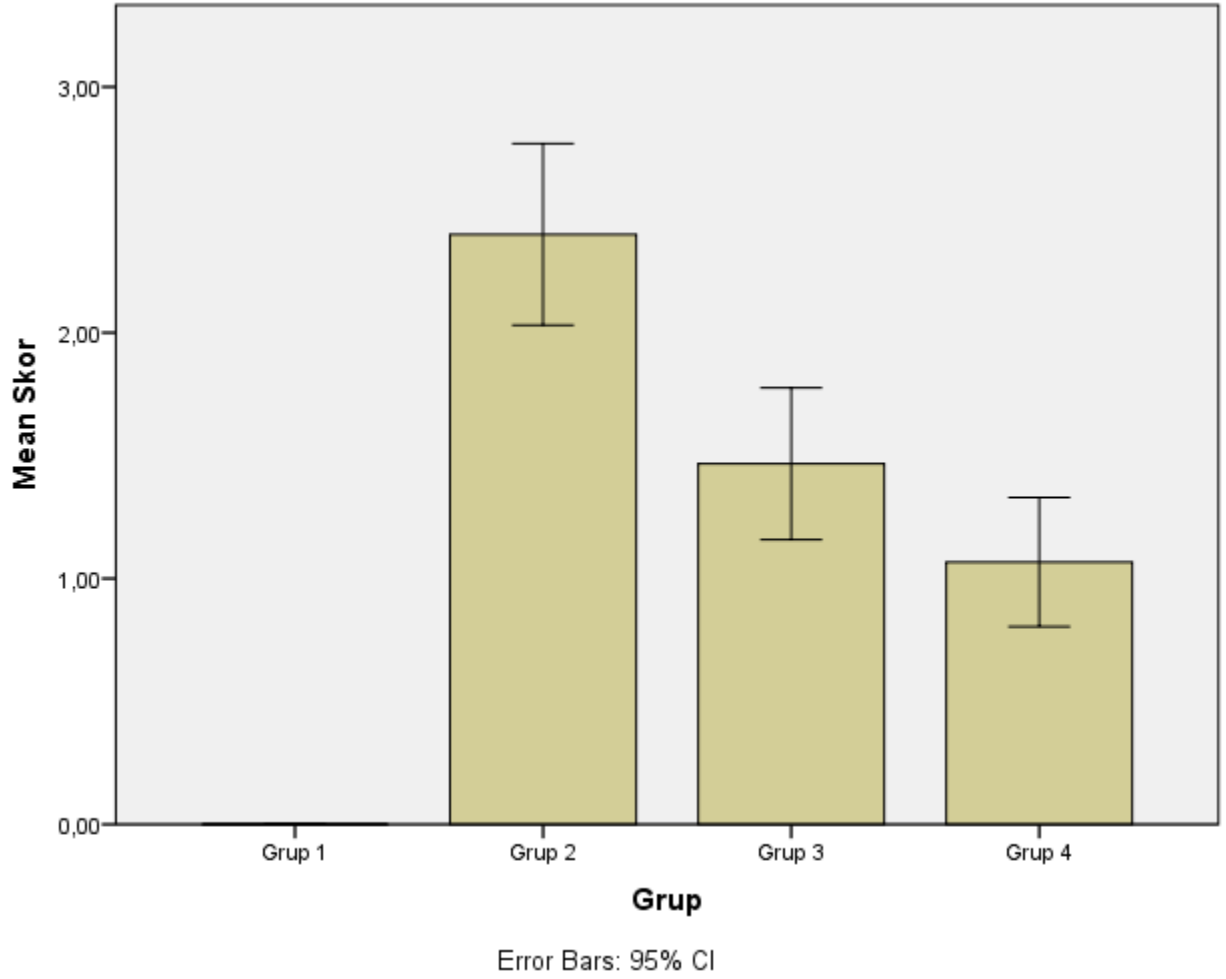
Yani intraperitoneal ve intratimpanik olarak verilen oksitosinin erken ve geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkinliği bulunmaktadır. Grup 4'te tüm frekanslarda, grup 3'te 4761 Hz ve altında iyileşmenin kontrol değerleri ile fark olmayacak şekilde iyi olduğu görülmüştür. Grup 3 ve grup 4 ün 21. Gündeki eşik değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında tüm frekanslarda anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir ($p>0,0125$). Bu da ilacın verilmiş şeklinin iyileşme üzerinde geç dönemde bir fark yaratmadığını göstermiştir. Bu bilginin aksine ABR ölçümlerinde İT yolla verilen ilacın geç dönemde daha iyi iyileşme sağladığı görülmüştür. Bunun haricinde tüm DPOAE bulguları, ABR ile uyumlu çıkmıştır.

3.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

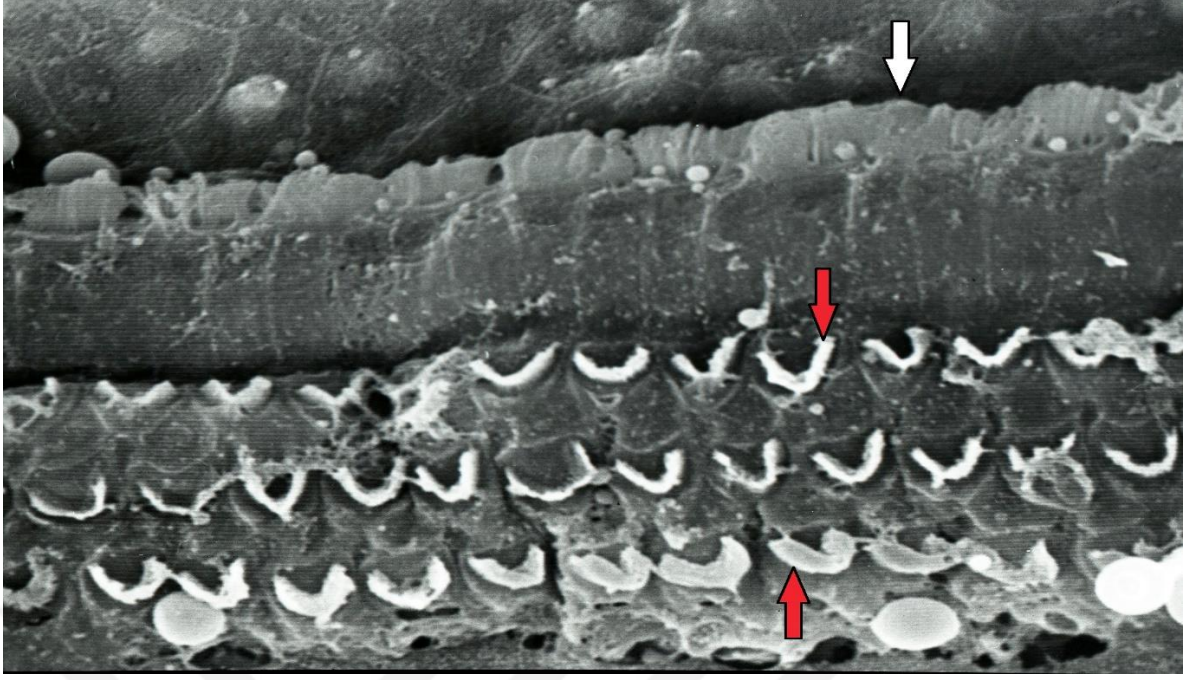
Elektron mikroskopik incelemede skrolama, iç ve dış tüy hücrelerin kaybı, stereosilya boylarının kısalması veya yapışması değerlendirilerek yapıldı. Kokleanın bazal, orta ve apikal segmenti ayrı ayrı incelendi ve ortalama değerler alındı. (Skorlama; 0=hasar yok, 1=hafif hasar, 2=orta hasar, 3=ağır hasar). Skorlamanın sonuçları IBM-SPSS v24 ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda gürültü verilen gruplarda, kontrol grubuna göre anlam-

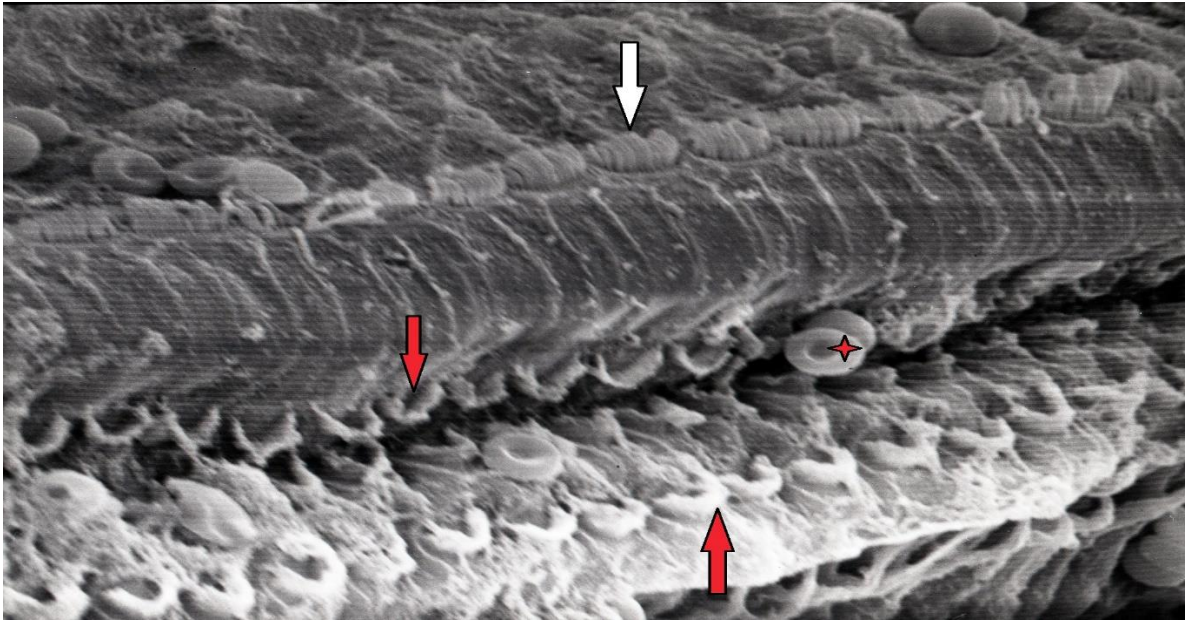
lı miktarda skorlarda yükselme olduğu izlendi. İP (grup 3) ve İT (grup 4) oksitosin tedavisi alan gruplardaki hayvanlarda sadece gürültü verilen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük skor değerleri izlendi. İT ve İP oksitosin tedavisi alan grupları karşılaştırdığımızda İT tedavi alan gruplarda daha düşük skor değerleri izlendi. İT tedavi alan gruplarda özellikle DTH'lerin morfolojisinin gürültü alan diğer gruplardaki hayvanlara göre daha iyi korunduğu izlendi ($p<0,05$).



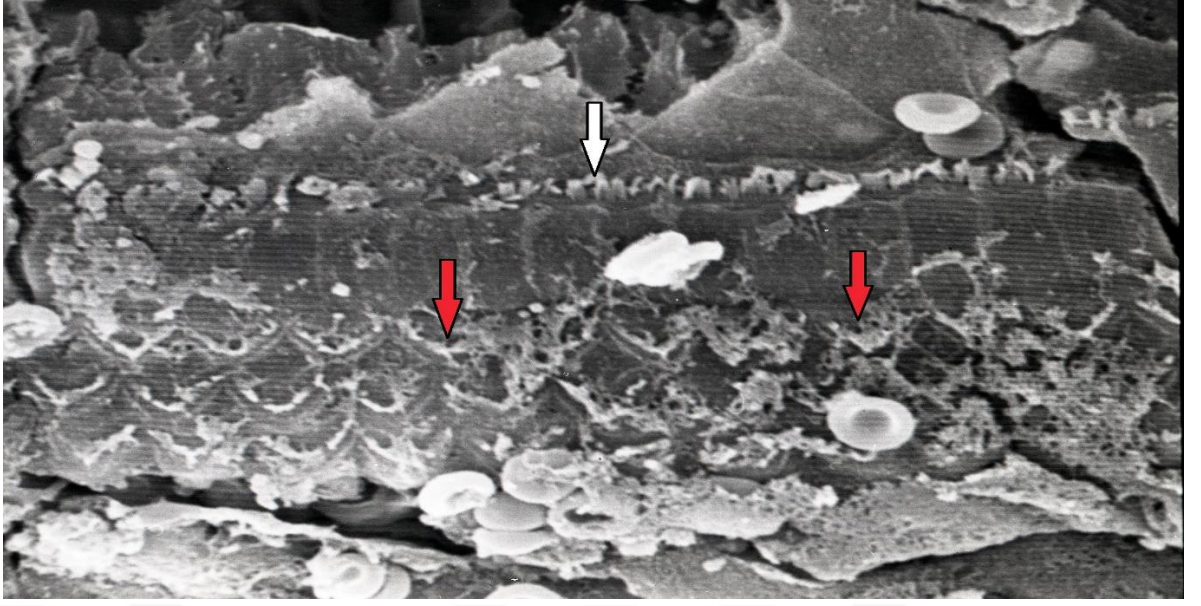
Grafik 14: Histopatolojik skarlama analizi



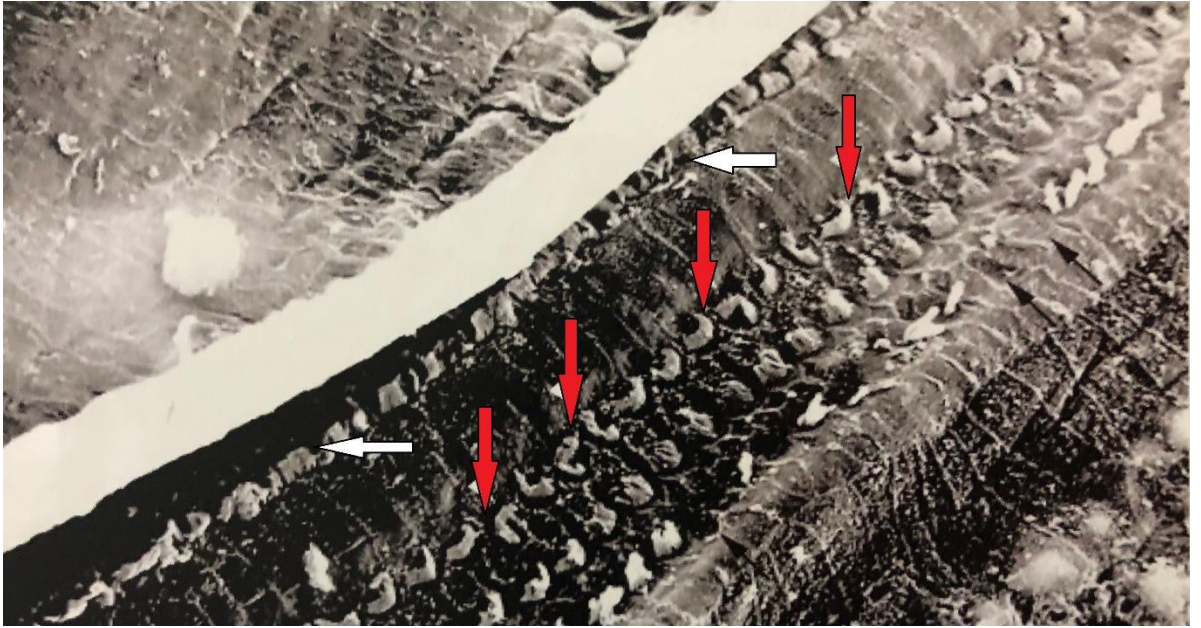
Şekil 38: Kontrol grubu koklea SEM örneği; tek sıralı halde bulunan iç tüy hücreleri (beyaz ok), 3 sıra halinde bulunan dış tüy hücreleri (kırmızı ok) ve sağlam stereosilya yapıları (SEM mikrogram x2000)



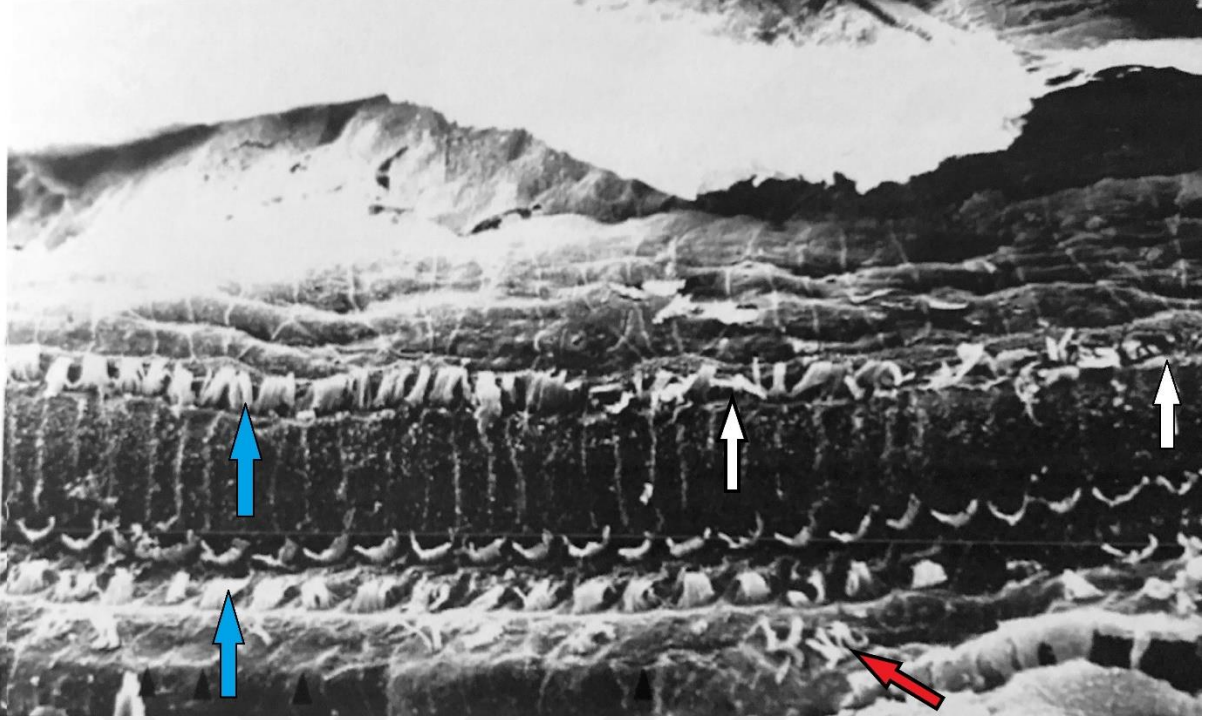
Şekil 39: Kontrol grubu koklea SEM örneği; iç tüy hücreleri (beyaz ok) dış tüy hücreleri (kırmızı ok) ve eritrosit (kırmızı yıldız), İTH'lerin stereosilyaları DTH'lerinkine göre daha belirgin gözükmemekte (SEM mikrogram x2000)



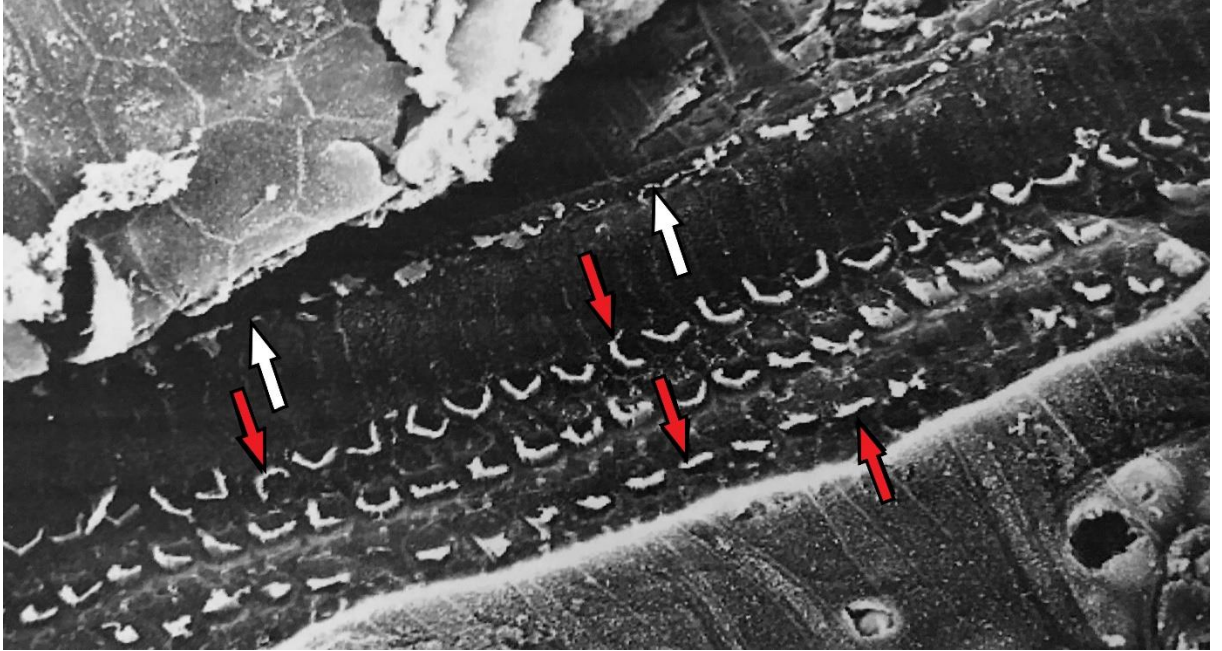
Şekil 40: Gürültü grubunda akustik tramvaya bağlı gelişen iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya kaybı, düzensiz yerleşimi ve yapışması (SEM mikrogram x1000)



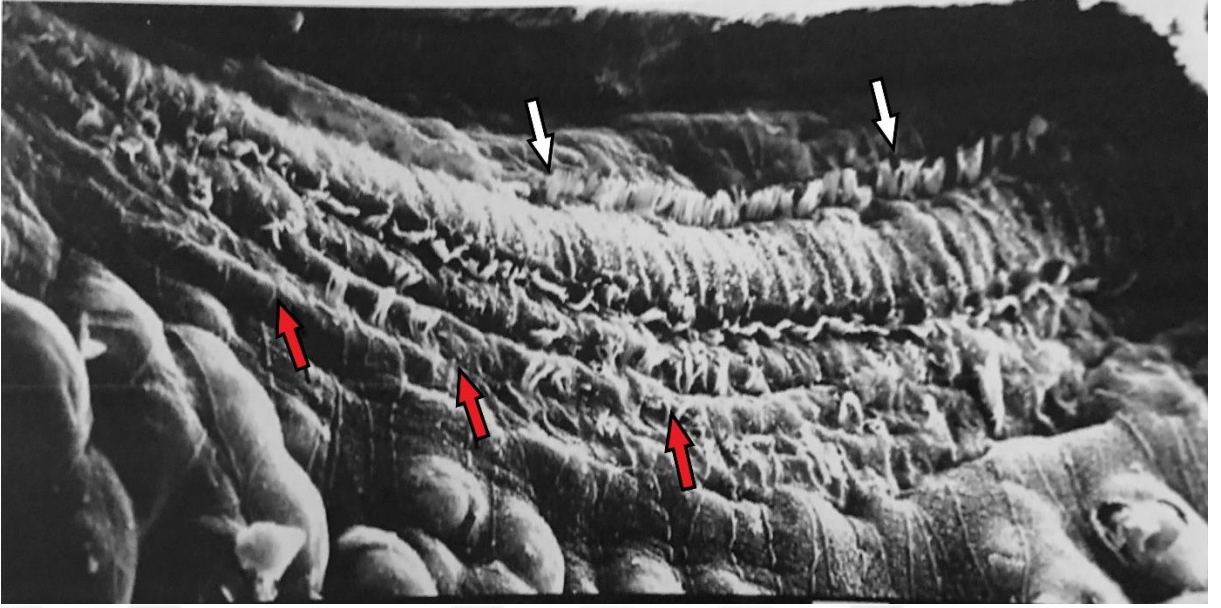
Şekil 41: Gürültü grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (siyah ok) (SEM mikrogram x2000)



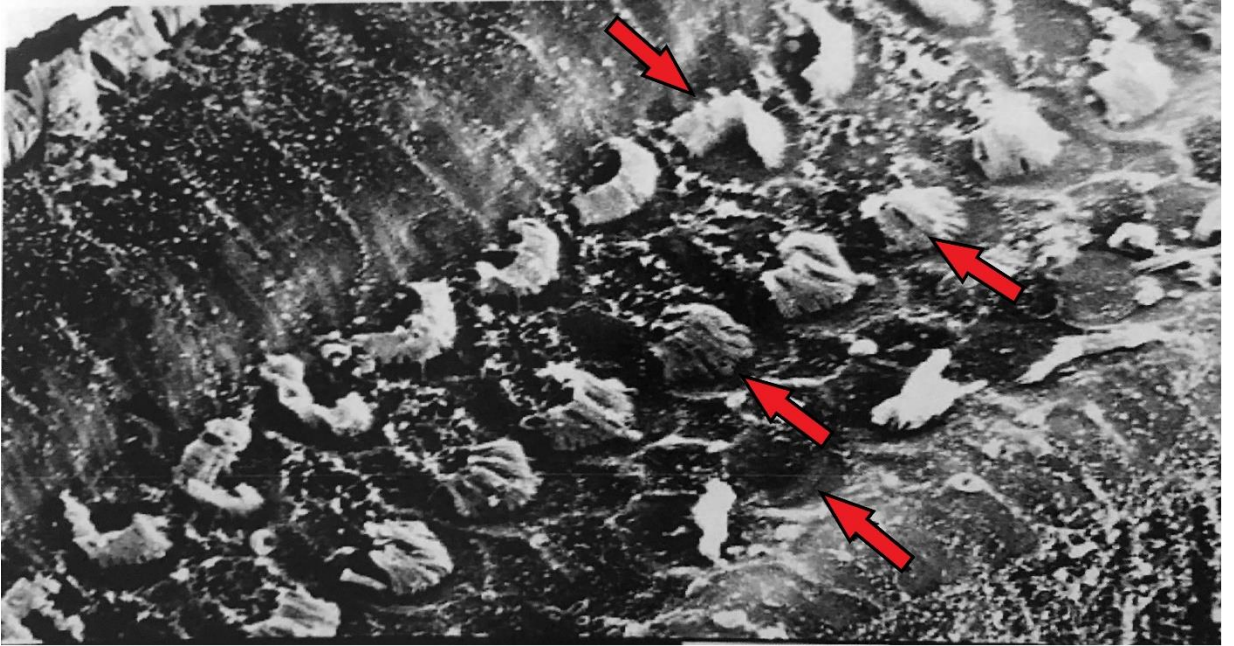
Şekil 42: Gürültü + intraperitoneal oksitosin grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı; üstte İTH altta DTH sağlam stereosilya yapıları (SEM mikrograf x2000)



Şekil 43: Gürültü + intraperitoneal oksitosin grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüy hücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (SEM mikrograf x2000)



Şekil 44: Gürültü + intratimpanik oksitosin grubunda iç tüy hücre (beyaz ok) ve dış tüyhücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (SEM mikrograf x1000)



Şekil 45: Gürültü + intratimpanik oksitosin grubunda dış tüyhücre (kırmızı ok) stereosilya hasarı, düzensiz yerleşimi ve kaybı (SEM mikrograf x2000)

TARTIŞMA

GBİK, özellikle mesleki ve çevresel nedenlerden dolayı günümüzde daha çok karşımıza çıkan önlenabilir işitme kayıplarının en sık nedenidir. Gürültüye bağlı olarak orta kulak ve iç kulakta direk mekanik hasar olabilmekle beraber iç kulakta artan reaktif metabolitler yüzünden kokleada hücresel hasar da meydana gelmektedir. Reaktif metabolitlerinkokleada yarattığı bu hasarın antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği olan ajanlarla önlenbildiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Oksitosinin bu özelliklerinden faydalanarak gürültüye bağlı işitme kayıplarındaki koruyucu ve tedavi edici etkinliğini araştırdığımız randomize kontrollü hayvan deneyimizin sonucunda; İP ve İT yolla verilen oksitosinin hem erken dönemde hem de geç dönemde ABR, DPOAE test sonuçlarında ve histopatolojik incelemede istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkinliği bulunduğu görülmüştür. Ayrıca İT yolla verilen oksitosinin geç dönemde İP yolla verilen oksitosine göre anlamlı olarak daha iyi iyileştirdiği görülmüştür ($p<0.05$). İntratimpanik ve İPoksitosinin koruyucu etkinliği ise görülmemiştir ($p>0.05$).

Yüksek şiddette ses seviyelerine maruz kalma, kısa süreli bile olsa, işitme duyarlılığı ve işitme keskinliğinde kayıplara neden olabilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (2016), 12-35 yaş grubundaki 1,1 milyar insanın, özellikle gürültü kirliliğine bağlı yüksek sese maruz kalma sonucu işitme kaybı riski altında olduğunu tahmin etmektedir ve bu rakam yıllar geçtikçe artmaktadır (2). Gürültüye bağlı gelişen işitme kayıplarının hala kesin bir tedavisi bulunamamakla beraber gürültüyü önlemek için kullanılan kulak koruyucuları hala en etkin korunma aracı olarak görülmektedir. Ama bu araçların etkinliği, düzenli ve düzgün kullanılmasına göre değişmektedir. Mrena ve ark yaptığı epidemiyolojik çalışmada askerlerin kulak koruyucusu kullanmaktan fayda gördüğünü ama kulak koruyucularının kulağı gürültünün etkilerinden tamamen korumadığını belirtmiştir. Bunu da iki nedene bağlamıştır: Kulak koruyucularının efektif şekilde kullanılamaması ve laboratuvar şartları ile sahadaki şartların aynı olmaması. Aynı zamanda gerek askeriyede gerek ise bazı meslek gruplarında kulağın kapatılması çevresel algıyı azaltacağı ve iletişimi güçleştireceği için çok tercih edilmektedir (3). Bu da bize GBİK'larından korunma ve tedavi yolunda yeni araçlar bulmaya itmiştir.

Gürültü, maruz kalınan sesin şiddetine ve süresine bağlı olarak, iç kulakta iki tür hasar ile sonuçlanabilir: Geçici eşik kayması (TTS) veya kalıcı eşik kayması (PTS) (4,5). İşitme kaybı genellikle TTS'den sonra 24-48 s içinde iyileşir (130). Bununla birlikte, hayvan modeli kullanılarak yapılan son çalışmalar, genç yaşta TTS yaşamının işitme eşikleri kısa bir sürede tamamen normale gelse bile yaşa bağlı işitme kaybını hızlandırdığını bulmuştur (131). Patoloji araştırmaları sonucunda TTS'de geçici işitme kaybının nedeninin DTH' silyalarının tectorial membrandan geri dönüşümlü olarak ayrılması olduğu görülmüştür. PTS'de ise bazal sırada bulunan DTH'lerin belirgin kaybı, sınırlı olarak iç tüy hücrelerinin kaybı, bu hücrelerin baziler membrandan ayrılması, reisner ve retiküler membranın yırtılması, hücre bağlantılarının bozulması ve endolenf ve perilenf sıvılarının karışması gibi değişiklikler olduğu görülmüştür (6). Ayrıca DTH'lerin kaybı ile koklear sinirin dejenerasyonu hem insan hem de fare temporal kemik diseksiyonlarında histopatolojik olarak gösterilmiştir (132).

Mekanik hasarın yanında gürültüye bağlı oluşan indirekt hücre hasarında süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen molekülleri (ROS), reaktif nitrojen molekülleri ve diğer serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmuştur (1, 5, 7-10). Gürültüye bağlı oluşan stres ile ROS başta olmak üzere reaktif oksijen ürünlerinin kokleadaki konsantrasyonu 30 kata kadar artar ve bu moleküller ya direk olarak lipid, protein, DNA hasarı yaparak hücre hasarı yapar ya da apoptozu indükleyen sinyal moleküllerine bağlanarak hücre hasarı yapar (76-78). Vancampen ve arkalarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, gürültüye maruz bırakılan sıçanlardan koklea, beyin, karaciğer, serum ve idrar örnekleri alındı ve analiz edildi. Oksidatif DNA hasarında yükselen 8-hidroksi-2P-deoksiguanozin (8OH dG)'in ve lipid peroksidasyonunda yükselen tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS)'in gürültüye maruz bırakılan hayvanlarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu ölçüldü (133). Bu mekanizmadan yararlanılarak yapılan birçok çalışma ışığında diyebiliriz ki antioksidan maddeler serbest oksijen radikallerine bağlanarak onları etkisiz hale getirir ve kokleayı gürültüye bağlı gelişen hasardan koruyabilir veya oluşan hasarı tedavi edebilir (134-136). Ohlemiller ve ark yaptığı hayvan deneyinde ROS'a bağlanarak onları etkisiz hale getiren Cu/Zn-süperoksit dismutaz (SOD)'un sitozolik formunu sentezleyen gen olan Sod1'i spesifik olarak çıkarılmış (knockout) farelerde gürültüye bağlı gelişen koklea hasarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (137). Ohinata ve arkın guinea pigler üze-

rinde yaptığı deneyde antioksidan özelliği bilinen glutatyon (GSH) dan fakir besinle beslenen hayvanların normal diyet alan kontrol grubuna göre gürültüden daha çok etilendikleri görülmüştür (78).

Bu mekanizmaların yanında gürültüye bağlı olarak koklear kan akımının bozulduğu ve bu kan akımını düzenleyen ilaçların işitme kayıplarında etkili olabileceği savunulmuştur (138). Shin ve ark yaptığı hayvan deneyinde gürültüye maruz bırakılan ve PTS olan farelerde kontrol grubu ve TTS olanlara göre stria vaskularis ve spiral ligamanda bulunan koklear kan akımının daha düşük olduğu damar geçirgenliğinin azaldığı, mikroskopik incelemede damarsal yapıların zarar gördüğü ve vazodilatasyon yapan sitokinlerin azalıp vazokonstriksiyon yapan enzimlerin arttığı görülmüştür (139). Miller ve arklarının guinea pigler üzerinde yaptığı çalışmada gürültüye maruziyetin kokleada 8-izoprostaglandin F2(8-iso-PGF2) seviyesini 10 kata kadar arttırdığı ve bu molekülün güçlü vazokonstriksiyon etkisi ile kan akımının yüzde 30'a kadar azalabileceği görülmüştür (140).

Ayrıca mitokondriyal hasara bağlı kalsiyum hemostazının bozulması (141), stres zamanı artan ve hücre ölümünde rol oynayan MAP kinaz yolağının aktivasyonu ile tüylü hücre ölümü (142), kaspaz yollarının aktivasyonu ile programlı hücre ölümü (143), IL-6 gibi inflamatuvar ve proinflamatuvar moleküllerin artışına bağlı inflamasyon (144), gürültüye bağlı gelişen hücre hasarı ve fonksiyon kaybından sorumlu tutulmuştur.

Oksitosin, hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventriküler çekirdek içindeki özelleşmiş hücrelerde üretilen ve hipofizin arkasından yani nörohipofizden salgılanan aminopeptid yapıda hormondur (101, 102). Oksitosin, en çok doğum, emzirme veya çiftleşme dönemindeki görevleri ile tanınmaktadır (104). Bu özelliklerinin yanında oksitosin hormonunun nörohipofizyal sisteme etki ederek stresin hem fizyolojik hem de psikolojik olarak beyne olan etkilerini azalttığı Huber ve ark tarafından yapılan hayvan deneyinde gösterilmiştir (106,107). Oksitosinin otizimli olan insanlarda plazma seviyesinin normalden daha düşük olduğu ve otizimli hastalara sistemik olarak verilen oksitosin hormonu ile otizmde görülen tekrarlayan davranış değişiklikleri ve bilişsel problemleri azalttığı yönünde yeni çalışmalar mevcuttur (108-110). Bunun yanında literatürde oksitosinin madde bağımlılığı, agresif kişilik bozukluğu, şizofreni, borderline kişilik bozukluğu, depresyona yatkınlıkta etki gösterdiğine dair araştırmalar bulunmaktadır (145).

Oksitosin hormonunun yeme alışkanlığını düzenlediği ve plazma seviyesinin obez fare ve sıçan modellerinde düşük olduğu, dışarıdan verilen sistemik oksitosinin hayvanların yeme alışkanlığını değiştirerek kilo vermesini sağladığı gösterilmiştir (111,112).

Günümüzde yapılan çalışmalarda özellikle sitoprotektif ve antioksidan özelliği öne çıkan oksitosin hormonunun meme kanseri ve birkaç kanser türünde antimitotik etkinliği olduğu kanıtlanmıştır (146-148). Oksitosin hormonunun gerek ANP (atriyal natriüretik peptid) sayesinde gerek ise direk olarak antiapoptatik özelliği sayesinde kalpte bulunan kök hücrelerin kardiyomiyositlere dönüşmesini uyardığı gösterilmiştir (149). Yapılan hayvan çalışmalarında myokard enfarktüsü modeli hazırlanan sıçanlara verilen oksitosinin miyokarde infarktüsüne bağlı gelişen hasarı azalttığı, anjiyogenezi uyardığı ve kalp için antiinflamatuvar, antioksidan, antiapoptatik etki yaptığı gösterilmiştir (19). Ayrıca oksitosin hormonu ile beraber verilen mezenkimal kök hücrelerin oksidatif hasara daha dayanıklılığı olduğu glukozu daha rahat hücre içinde tuttuğu ve kalpte meydana gelen hasarı daha iyi onardığı gösterilmiştir (21).

Oksitosinin yaşla birlikte düşen kas rejenerasyon hızını azalttığı ve kas dokularının iyileşmesinde etkili olduğu ayrıca gene yaşla beraber görülen osteoporozun hızının azalttığı görülmüştür (114).

Oksitosin hormonu nörogenezi, anjiyogenezi uyarıp anti inflamatuvar, antioksidan, antiapoptetik özelliği ile hücre ölümünü engellemesi sayesinde yapılan deneylerde kalp, mesane, greft, kas reperfüzyonunda veya diyabet, kalp hasarı vs gibi otolog hücre nakli yapılabilecek durumlarda etkili olabileceği gösterilmiştir (19-21).

Bekmez ve ark. yaptığı hayvan deneyinde cisplatin ototoksitosisinde İT ve İP yolla verilen oksitosin hormonunun tedavi edici özelliği otoakustik emisyon ile bakılmış ve İT tedavi verilen grubun daha fazla olmak üzere oksitosin verilen hayvanlarda anlamlı olarak daha fazla iyileşme olduğu görülmüştür (150). Akın ve ark. yaptığı çalışmada akustik travmada İT oksitosinin tedavi edici özelliği olduğu ama koruyucu olmadığı görülmüştür. Ayrıca sadece İT olarak verilen oksitosinin ABR ve DPOAE değerlerinde değişiklik yaratmadığı yani ototoksik etkisinin olmadığı görülmüştür (151). Yapılan bir pilot çalışmada oksitosin hormonunun çınlamayı engellediğine ve azalttığına dair bulgular olduğu görülmüştür

(152). Oksitosin hormonunun antioksidan, antienflamatuar, antiapoptetik etkileri gözetilerek gürültüye bağlı işitme kayıplarında etkili olabileceği düşünülerek deneyimiz tasarlanmıştır.

Gürültüye veya ototoksiteye bağlı gelişen işitme kayıplarını ve koklea hasarını belirlemek amacı ile deneysel çalışmalarda OAE, ABR ve histokimyasal incelemeler kullanılmaktadır. Biz de deneyimizin sonuçlarını değerlendirmek için bu üç enstrümandan faydalandık (153, 154, 151). İnsanların en duyarlı olduğu frekans aralığı 250-8.000 Hz iken anatomik yapısından dolayı sıçanlarda bu frekans aralığı 4.000-50.000 Hz arasındır. GBİK'larında insanda en çok kayıp 4 kHz'de olur iken sıçanlarda bu kayıp daha çok 16 kHz'de olmaktadır. Bu yüzden sıçanlarda işitmeyi değerlendirmek için yaptığımız OAE ve ABR ölçümleri, insanlara kıyasla daha yüksek frekanslarda (8, 12, 16, 20, 32 kHz) ölçüm yapabilen cihazlar ile yapılmaktadır. Biz de deneyimizde hem OAE hem de ABR için yüksek frekanslara duyarlı cihazlar kullandık (155).

Otoakustik emisyon, iç kulakta bulunan DTH'ler başta olmak üzere dış kulak, orta kulak ve iç kulak yapılarının anatomik ve fizyolojik bütünlüğü durumunda elde edilen akustik enerjilerdir. Güvenilir, basit, hızlı, noninvaziv ve hasta uyumunun kolay olduğu pozitif prediktif değeri yüksek bir testtir (156). Özellikle DTH'lerin fonksiyonlarını göstermesinden ötürü gürültüye bağlı işitme kayıplarında tanı ve tedavisinin izleminde sıkça kullanılmaktadır (157). Otoakustik emisyon türleri içinde koklea hasarını erken dönemde en iyi gösteren, 4 kHz ve üzeri ölçümlerde daha iyi sonuç veren, koklea hasarını lokalize edebilen ve TEOAE'dan farklı olarak 20 dB üzeri kayıplarda da alınabilen DPOAE kullanılmıştır (158,159). Jahani ve ark yaptığı hayvan deneyinde farklı dozlarda 2 hafta boyunca atorvastatin alan sıçanlarda akustik travmanın hasarının daha az olduğu DPOAE gösterilmiş ve atorvastatinin düşük dozda koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (160). Yapılan diğer birçok GBİK hayvan modelinde de DPOAE'nun yüksek frekanslarda ölçüm yapılarak kullanıldığı görülmüştür (161-163).

ABR (işitsel beyinsapı cevabı), isminden de anlaşıldığı gibi akustik uyarılara 8. (vestibulokoklear) sinir ve beyin sapındaki işitme yolağı tarafından verilen yanıtın elektriksel aktivite olarak elektrotlar tarafından kaydedildiği bir testtir (164,165). Pozitif verteks dalgaları ABR de kaydedilen temel dalgalar. Bu dalgalar içinde amplitüdü en yüksek olanı insanlarda 5. Dalga olup sıçanlarda 2. Dalgadır ve klinik değerlendirmelerde en çok kullanılan dalga budur. Çalışmamızda bu bilgiler doğrultu-

sunda 2. dalganın görüldüğü son ABR ölçümü 2 tekrar almak şartı ile eşik değeri olarak sayılmıştır. Ölçümler sıçanların duyarlı olduğu yüksek frekansları ölçülecek şekilde 8, 12, 16, 20 Khz de ölçümler ABR cihazı ile odyoloji kabiniinde yapılmıştır. Bu şekilde GBİK değerlendirildiği birçok deneysel çalışma mevcuttur (166-168). Biz bu çalışmamızda ABR ve OAE testini birlikte kullanarak test güvenilirliğini arttırmayı hedefledik ve literatürle uyumlu olarak bu iki test sonuçlarının korele olduğunu izledik (167,169,170). Gürültüye bağlı işitme kayıplarında DPOAE ve ABR ile yapılan ölçümler ile işitme fonksiyonları değerlendirilirken; elektron mikroskopisi ile koklea hasarının ve iyileşmesinin histopatolojik olarak incelenmesi yapılabilmekte ve objektif sonuçlar elde edilebilmektedir (171,172). Geçirimli elektron mikroskopisi (TEM-transient elektron mikroskopisi) örnekten geçen elektronlar ile oluşan iki boyutlu kesitsel görüntüyü bize sunarken, taramalı elektron mikroskopisi (SEM-scanning elektron mikroskopisi) örnekten yansıyan elektronlar ile üç boyutlu bir görüntü sunabilmektedir (173). Bu çalışmamızda histopatolojik inceleme için koklea örnekleri gereç ve yöntem kısmında belirtildiği gibi hazırlandı ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM-scanning elektron mikroskopisi) ile incelendi. Literatürde ototoksiste ve gürültüye bağlı işitme kayıpları ile yapılan birçok deneyde kokleaninhistopatolojik incelemesi için elektron mikroskopisi kullanıldığı görülmüştür (162,174). Ada ve ark. yaptığı hayvan deneyinde akustik travmaya uğrayan sıçanlarda oral verilen N-asetilsisteinin etkisi araştırılmış, OAE ve ABR olmadan sadece ışık ve taramalı elektron mikroskopisi ile histopatolojik inceleme yapılarak antioksidan etkinliği ile NAC ın GBİK larında etkili olduğu görülmüştür (15). Kaymakçı ve ark yaptığı hayvan deneyinde ise akustik travmada koklea kan akımını arttırmak amacı ile verilen 2-aminoetil Difenborinat (2-ADB) ın gürültüye bağlı gelişen hasarı önlediği ABR, taramalı ve geçirimli elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir (175).

Literatürdeki gürültüye bağlı işitme kayıplarının incelendiği deneysel hayvan çalışmalarında gürültünün çok farklı şiddet, frekans ve sürelerde verildiği; başta sıçan, fare, guinea pig olmak üzere farklı hayvanların kullanıldığı ve ortak bir akustik travma hayvan modelinin olmadığı izlenmiştir. Aynı şekilde bu deneysel hayvan modellerine akustik travma, GBİK veya akut akustik travma gibi isimler verildiği görülmüştür. Biz çalışmamızda maliyetinin düşük oluşu, dayanıklı ve rahat manipule edilebilmesi, iyi tanımlanmış işitme yapılarının insana oldukça benzemesi ve yüksek frekans aralıklarında duyarlı olarak akustik travmadan rahat etkilenebilmesi nedeni ile wistar albino tip sıçanlar tercih ettik (176-178). Gürültü modeli, odiyometri kabiniinin içinde

120 dB şiddette 4 kHz frekansta dar band gürültü 4 saat her kafese ayrı verilerek yapılmıştır. Gürültüyü vermek için oscilla SM960-C marka odyometri cihazı, bu cihaza bağlı 4 adet tweeter kullanmış her bir tweeterin altına kafes yerleştirilerek her kafese sadece bir hayvan konulmuştur. Bu sayede gürültüden tamamen izole edilmiş bir ortamda her hayvana aynı şiddette gürültü verildiğine emin olunarak hayvanlar ve kulaklar arasındaki fark minimuma indirilmiştir.

Literatür araştırması yaptığımızda karşılaştığımız gürültü modellerinin, kullanılan maddelerin ve sonuçlarının oldukça farklı olduğu görülmektedir. İşitme fizyolojisinde ve gürültüye hassasiyetinde steroid hormonlarının etkili olduğu ortaya çıktıktan sonra özellikle deksametazon ve metil prednizolon üzerine birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Wang ve ark yaptığı hayvan deneyinde; guinea piglere 5 gün boyunca İP olarak 1 mg/kg deksametazon enjekte edilmiş sonra 115 dB şiddetinde geniş band yani tüm frekanslarda eşit miktarda ses içeren beyaz gürültü 3 saat boyunca verilmiştir. Deney sonucunda deksametazon tedavisi uygulanan grubun gürültüden daha az etkilendiğini görülmüştür. Muhtemelen bu etki mekanizmasının glukokortikoid reseptör bağımlı mekanizmaya etki eden koklear Hes1 ekspresyonunun azalmasına bağlı olduğu düşünülmüş ve PCR ile bu düşünce desteklenmiştir (179).

Arslan ve ark. yaptığı hayvan deneyinde 26 adet sıçan kullanılmış ve tedavi grubunda 3 farklı protokol izelenerek sonuçları ABR ile değerlendirilmiştir. Gürültü, 115 dB şiddetinde beyaz gürültü olarak 10 gün boyunca günde 3 saat olacak şekilde verilmiştir. Tedavi gruplarından ilkinde 7 gün boyunca her gün gürültü verildikten 1 saat sonra 2 mg/kg olacak şekilde IP deksametazon, ikincisine gürültüden 3 saat sonra HBOT, üçüncüsüne ise gürültüden 24 saat sonra HBOT uygulanmıştır. Sonuç olarak deksametazone verilen ve 24. saatte HBOT verilen grupta anlamlı bir iyileşme görülürken erken verilen HBOT de herhangi bir iyileşme görülmemiştir (180).

Özdoğan ve ark. yaptığı hayvan deneyinde 16 adet sıçan kullanılmış ve İT metilprednizolonun gürültüye bağlı işitme kayıplarındaki etkinliği DPOAE ve ışık mikroskopisi ile histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Gürültü 110dB olarak 8 saat boyunca beyaz gürültü şeklinde verilmiş ve tedavi grubuna gürültüden 2 saat sonra başlayarak 14 gün boyunca günde bir defa İT metilprednizolon 0.1 ml olarak yapılmıştır. Sonuçlar 3, 7, 14. günlerde DPOAE ile sonrasında ise diseksiyon materyalinin incelenmesi ile değerlendirilmiş ve GBİK'larında İT metil prednizolonun

anlamli iyilestirici etkinligi olduğu görülmüstür (181).

Başka bir çalışmada; Takemura ve ark ları guinea piglerin scala timpanisine yerleştirdikleri pompa ile direk olarak intrakoklear 1, 10, 100 ve 1000 ng / ml dozlarda deksametazon uygulamış ve dördüncü gününde sıçanlara 120 dB şiddetinde 4 kHz frekansında gürültüyü 24 saat boyunca vermiştir. Sonuçlar ABR ve epiflorasan mikroskopisi ile histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve deksametazonun GB K da hem koruyucu hem de tedavi edici olduğu sonucuna varılmıştır (182).

Bu çalışmaların tersi olarak steroid hormon tedavisinin etkili olmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (183,184). Bas ve ark yaptığı hayvan deneyinde 32 adet sıçan üzerinde deksametazone, melatonin ve takrolimusun GB K da etkinligi araştırılmıştır. Gürültü 120 dB beyaz gürültü olarak 4 saat boyunca verilmiş deney sonuçları ABR, DPOAE ve histopatolojik olarak incelenmiş ve steroidlerin tedavide etkili olmadığı belirtilmiştir (185).

Akın ve ark yaptığı çalışmada  T olarak verilen oksitosinin sıçanlarda GB K koruyucu ve tedavi edici etkinligi araştırılmıştır. Çalışmamız yapılırken çıkan bu yayından farklı olarak bizde sistemik oksitosinin de etkilerine bakılmış,  T ile  P yolların etkinligi karşılaştırılmış, gürültü daha güçlü ve homojen bir şekilde verilmiş, sonuçlarda yüksek frekans ABR ile karşılaştırılmış ve taramalı elektron mikroskopisi kullanılmıştır. Bu çalışmada gürültü beyaz gürültü olarak 107 dB 15 saat verilmiş bizim çalışmamızda 4 kHz dar banda 120 dB 3 saat her hayvana ayrı ayrı olarak verilmiştir gürültü grubunda ABR sonuçlarında bizim çalışmamızdaki standart sapmanın düşüklüğü bunu kanıtlamaktadır. Sonuç olarak çalışmamız sonuçları ile korele olacak şekilde  T oksitosinin GB K sıçanlarda tedavi edici olduğu ama koruyucu olmadığı g r lm ştir (151).

Zhou ve ark. larının 53 adet gönüllü ile yaptıkları klinik çalışmada tedavisi geçikmiş GB K hastalarının bir kısmına sistemik olarak metil prednizolone verilmiş bir kısmına ise hem  T hem de sistemik olarak metil prednizolone verilmiştir. Sonuç olarak kombine tedavinin sistemik tedaviden üstün olduğu g r lm ştir (186).

GB K'larında oksidatif stressin rolü anlaşıldıkça bu mekanizmaya etki etmek amacı ile antioksidan maddeler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yamasoba ve ark yaptığı çalışmada guinea piglere 5 gün boyunca günde 3 saat olacak şekilde 102 dB şid-

detinde gürültü verilmiş ve glutasyonun etkinliği araştırılmıştır. Sonuçlar ABR ile değerlendirilmiş glutasyonun GBİK da etkili olduğu görülmüştür (12). Ohinata ve ark. da aynı şekilde glutasyonun GBİK etkin olduğunu belirtmiştir (11).

N-asetilsistein, antioksidan mekanizması ile özellikle GBİK'larındaki kalıcı eşik kaymasının engellemesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (13). Lu ve ark. yaptığı hayvan deneyinde; 115 dB şiddetinde 10-20 kHz bandında gürültüye 1 saat boyunca maruz bırakılan ve gürültüden 1 saat sonra başlayacak şekilde 2 gün boyunca NAC verilen sıçanlarda GBİK hasarının daha az olduğu ABR ve DPOAE ile 7. ve 21. gün testleri ile gösterilmiştir (14). Ada ve ark. yaptığı hayvan deneyinde; 7 gün boyunca oral gavaj yolu ile 100mg/kg/gün NAC alan sıçanlara 7.günün sonunda 110 dB şiddetinde 1-12 kHz bandında beyaz gürültü 6 saat boyunca uygulanmış ve NAC in GBİK larındaki koruyucu etkisi olduğu ışık mikroskopu ve taramalı elektron mikroskopu ile histopatolojik olarak gösterilmiştir (15). Choi ve ark yaptığı çalışmada 30 adet chin-chillas kemirgeni üzerinde oral NAC in akustik travmadaki etkileri araştırılmıştır. 105 dB şiddetindeki gürültü 4 kHz dar bandında 6 saat olarak verilmiş ve gürültüden 4 saat sonra başlayarak 2 gün boyunca günde 2 kere NAC alan hayvanlarda GBİK hasarının daha az olduğu ABR ve DPOAE ile gösterilmiştir (16). Bielefeld ve ark. ları da Choi ve ark. gibi chin-chillas kemirgenlerine 105 dB şiddetinde 4 kHz frekansında 6 saat gürültü vermiş ve NAC'inekilerine bakmıştır. Sonuçlar ABR ile değerlendirildiğinde NAC in tedavi edici etkisi olduğu görülmüştür (187). Uemaetomari ve ark. yaptığı hayvan deneyinde fareler 128 dB şiddetinde 4 kHz frekansta gürültüye 4 saat boyunca maruz bırakmış ve kalsiyum kanal blokerlerinin etkinliği ABR ve histokimyasal olarak araştırılmıştır. Sonuç olarak diltiazem, nikardipin, nimodipin gibi L-type Ca kanal blokerlerinin GBİK larında hasarı azalttığı görülmüştür (188). Heinrich ve ark. benzer şekilde diltiazemin GBİK'larındaki etkinliğini araştırdığı hayvan deneyinde gürültü olarak silah atışını taklit eden 158 şiddetinde 4-6 kHz bandında ani gürültü kullanılmış sonuçlar ABR ve histopatolojik olarak incelendiğinde diltiazemin GBİK da tedavi edici olduğu görülmüştür (189).

Antioksidan etkinliği olan A, C ve E vitaminleri de yine GBİK larında etkinliği araştırılan diğer ilaçlardır (190). McFadden ve ark. yaptığı çalışmada 35 gün boyunca normal diyet, C vitamininden zengin ve fakir diyet ile beslenen guineapigler 114 dB şiddetinde 4 kHz dar bandda gürültüye 6 saat boyunca maruz bırakıldı ve C vitaminin koruyucu etkisi olduğu ABR (4, 8, 12, 16 kHz) ile gösterildi (191). Fischer ve ark. yaptı-

ğı çalışmada da benzer şekilde C vitamini gürültüden 14 gün önce başlanarak verilmiş ve 14 günün sonunda 31 adet wistar albino sıçana 105 dB 2 saat gürültü verilmiştir. Sonuçlar DPOAE ile değerlendirildiğinde C vitaminin koruyucu olduğu görülmüştür (192).

Hou ve ark 48 adet guinea pig üzerinde yaptığı hayvan deneyinde İP yolla verilen vitamin E nin koruyucu ve tedavi edici özelliğine bakılmıştır. 3 gün boyunca günde 8 saat 100 dB şiddetinde gürültü verilen hayvanlara gürültü verilmeden 3 gün önce ve 3 gün sonra verilen E vitaminin koruyucu ve tedavi edici özelliğinin bulunduğu görülmüştür (193).

Fetoni ve ark. yaptığı hayvan deneyinde lipid peroksidasyonunu engelleyen, ATP üretimini arttıran ve antioksidan özelliği olan koenzim Q10 (CoQ10) un gürültüye bağlı gelişen işitme kayıplarında guinea piglerdeki etkinliğine ABR ve taramalı elektron mikroskopisi ile bakılmış ve GBİK hasarında belirgin bir düzelme olduğu görülmüştür. Gürültü hayvanlara 6 kHz dar bandda 120 dB şiddetinde 1 saat verilmiş CoQ10 ise gürültüden 1 saat önce ve gürültüden sonra 3 gün boyunca günde 1 kere İP olarak verilmiştir (18).

Ahn ve ark yaptığı deneyde antiapoptatik özelliği olduğu bilinen all-trans retinoikasit (ATRA) nın GBİK larında fareler üzerindeki etkisini araştırmıştır. Farelere 2 gün boyunca ATRA oral gavaj ile verilmiş sonra beyaz gürültü 122dB 3 saat olmak üzere 3 gün boyunca verilmiş bu günlerde de ATRA tedavisi devam edilmiştir. Sonuçlar ABR ve ışık mikroskopisi ile değerlendirilmiş ve ATRA'nın anlamlı derecede koruyucu ve tedavi edici özelliği olduğu görülmüştür (194).

Çalışmamızın sonuçlarını incelersek; 4 grup için de ön testte ABR nin 8, 12, 16, 20 kHz eşik değerleri ve DPOAE nun tüm frekanslarındaki emisyon değerleri için anlamlı fark izlenmedi.

1.gün ölçümlerinde ABR ve DPOAE nun tüm frekanslarında gürültü verilen gruplarda (2, 3 ve 4) anlamlı bir eşik yükselmesi ve emisyon kaybı görülmüştür. Taramalı elektron mikroskobu incelemesinde benzer çalışmalarda olduğu gibi gürültüye maruz kalan gruplarda tüylü hücre ve silya morfolojisinin bozulması, baziler membran hasarı vs izlenmiştir (15, 175). Bu da gürültü modelimizin başarılı olduğunu ve tüm gruptaki hayvanlar üzerinde homojen etki ettiğini göstermektedir.

Gürültü grubundaki hayvanlar (2.grup) ile gürültüden 3 gün önce oksitosinin İP (Grup 3) ve İT (Grup 4) yolla verildiği hayvanlar arasında 1. Gün testlerinde DPOAE tüm frekanslarında ve ABR nin 12 kHz frekansı hariç diğer frekanslarında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu da bize oksitosinin İT ve İP yolla verilmesinin koruyucu olmadığını göstermiştir. Bunun nedeni gürültüden 3 gün önce başlanan oksitosin hormonunun koruyucu etkisinin ortaya çıkması için yeterli süreye sahip olamaması olabilir. GBİK etkilerinden korunmak için ilaç tedavisinin hangi yolla ve ne kadar süre ile verilmesiyle ilgili kesin bir görüş bulunmamaktadır. McFadden ve ark. nın C vitamini ile yaptığı deneyde oral vitamin 35 gün önceden başlanmış (191), Fischer ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde C vitamini incelenmiş 14 gün önce oral başlanmış (192), Hou ve ark 3 gün önce oral E vitamini vermiş (193), Ahn ve ark 2 gün boyunca oral ATRA (194), Akın ve ark ise 3 gün önce IT oksitosin başlamıştır (151). Yamashita ve ark. yaptığı çalışmada deneyimizde kullanıldığı gibi 4 kHz dar band 120 dB şiddetinde gürültü 5 saat verilmiş ve antioksidan tedavi gürültüden 3 gün önce, 1 saat sonra, 1gün, 3gün, 5 gün sonra olmak üzere 5 grup için ayrı ayrı zamanlarda başlanmış. Sonuçlar ABR ile değerlendirildiğinde 3 gün önce başlanan tedavinin koruyucu, 5 gün hariç diğer gruplardaki tedavinin ise etkili olduğu görülmüştür (195).

7.gün ölçümlerinde İP ve İT olarak verilen oksitosinin erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkisi olduğu ABR ve DPOAE testlerinde görülmüştür. İT ve İP tedavi verilen grupların 7.gün sonuçlarını karşılaştırsak ilacın verilmiş şeklinin iyileşme üzerinde erken dönemde bir fark yaratmadığını görmekteyiz. Han ve ark. yaptığı İT ve İP yolla verilen deksametazonun GBİK daki etkinliğini ABR, DPOAE ve histopatolojik olarak araştırdıkları hayvan deneyinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada İT ve İP yolla 5 gün boyunca verilen ilaç tedavisinin gürültü sonrası 7.günde yapılan ölçümlerde GBİK’da belirgin iyileşme gerçekleştirdiği ve bu iki yol arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (196).

21. gün ölçümlerine bakıldığında İP ve İT olarak verilen oksitosinin hem erken dönemde hem de geç dönemde istatistiksel olarak anlamlı iyileştirici etkisi olduğu ABR ve DPOAE test sonuçlarında çıkmaktadır. İT ve İP tedavi verilen grupların 21.gün sonuçlarını karşılaştırsak İT yolla verilen oksitosin geç dönemde İP oksitosine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür.

El Hennawi ve ark. yaptığı çalışmada 15 gün boyunca İT olarak verilen metil prednizolon tedavisi sonrası 21. Günde DPOAE ve taramalı elektron mikroskopisi yapılmış sonuçlar çalışmamızla korele çıkmıştır (197).

Grup içi karşılaştırmalarda ise gürültüye maruz kalan tüm gruplar için iyileşmenin en belirgin olduğu zamanın erken dönem olduğu görülmüştür. İT yolla tedavi alan grubun 21. Gün eşikleri ile ön testler arasında anlamlı bir fark olmadığı, yani işitme eşiklerindeki iyileşmenin ön testten fark olmayacak kadar iyi olduğu izlenmiştir. Akın ve ark yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar alınmış İT oksitosinin tedavi edici özelliği ABR, DPOAE ve ışık mikroskopisinde görülmüş, ama koruyucu özelliği görülmemiştir. Akın ve ark. bunu akustik travmadan 2 gün önce başlamanın yeterli olmayabileceği nedenine bağlamıştır (151).

Sonuç olarak yaptığımız bu deneysel çalışmada, İP ve İT olarak verilen oksitosinin hem erken (7.gün) hem de geç (21.gün) dönemde laboratuvar sıçanlarında akustik travmadan kaynaklanan iç kulak hasarını iyileştirici etkisi olduğu ama koruyucu etkisi olmadığı görülmüştür. ABR testi ve histopatolojik incelemenin sonuçlarına göre İT yolla oksitosin verilen grubun geç (21.gün) dönemde İP yolla oksitosin verilen gruba göre daha iyi iyileştiği görülmüştür. Bu çalışma farklı yollarla verilen ilaçların etkinliğinin karşılaştırması ve üzerine birçok çalışma yapılan gürültüye bağlı işitme kayıplarında gerek tedavi gerek ise korunma için yeni bir bakış açısı getirdiği için önem taşımaktadır. İnsanlarda benzer etkilerin olup olmadığını değerlendirmek için daha ileri klinik çalışmalar gereklidir.

SONUÇLAR

1. Odiyometri kabinin içinde 4 kHz frekansta 120 dB şiddette 4 saat süreyle verilen gürültü, tüm sıçanlarda homojen bir biçimde akustik travma yaratmış ve OAE'da emisyon değerlerinin düşmesine, ABR'de eşik değerlerin yükselmesine neden olmuştur.
2. Gürültü verilmeden 3 gün önce başlanan oksitosinin veriliş yolundan bağımsız olarak gürültüye bağlı işitme kayıplarında koruyucu etkisinin olmadığı görülmüştür.
3. İP ve İT olarak verilen oksitosinin hem erken (7.gün) hem de geç (21.gün) dönemde sıçanlarında akustik travmadan kaynaklanan iç kulak hasarını azalttığı ve gürültü grubuna göre daha iyi iyileşme gösterdiği görülmüştür.
4. İT yolla oksitosin verilen grubun geç (21.gün) dönemde İP yolla oksitosin verilen gruba göre daha iyi iyileştiği görülmüştür. Ayrıca İT tedavi alan grupta ABR testinin 21. Gün eşikleri ile ön test eşikleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, yani işitme eşiklerindeki iyileşmenin ön testten fark olmayacak kadar iyi olduğu izlenmiştir.
5. Grup içi karşılaştırmalarda ise gürültüye maruz kalan tüm gruplar için iyileşmenin en belirgin olduğu zamanın erken dönem (1 ile 7. Gün) olduğu görülmüştür.
6. Taramalı elektron mikroskopik incelemede; gürültü verilen gruplarda iç ve dış tüy hücrelerin kaybının olduğu, silyalarda ve membranlarda deformasyonun olduğu izlenmiştir. Bu hasarın İT tedavi verilen grupta daha fazla olmak üzere oksitosin verilen gruplarda daha az olduğu görülmüştür bu da oksitosin hormonunun tedavi edici özelliği olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Trung NL, Louise VS, Jane L, Brian WL et al. Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options. *Journal of Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2017 May 23;46(1):41.
2. Etienne K, Maria AC, Shelly C. Hearing loss due to recreational exposure to loud sounds: A review. World Health Organization: 2015.
3. Mrena R, Ylikoski J, Kiukaanniemi H, Makitie AA, Savolainen S. The effect of improved Hearing protection regulations in the prevention of military noise-induced Hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:997–1003.
4. I. International Standard, I. S. O. 1999 Acoustics- Determination of occupational noise exposure and estimation of noise-induced hearing impairment. In: Edited by: Standardization GIO.
5. Kurabi A, Keithley EM, Housley GD, Ryan AF et al. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hearing Research* (2017) Jun;349:129-13.
6. Nordmann AS, Bohne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear Res.* 2000 Jan;139(1-2):13-30.
7. Colleen G. Le P, Daisuke Y, Shujiro BM. Mechanisms of Noise-Induced Hearing Loss Indicate Multiple Methods of Prevention. *Hear Res.* 2007 Apr; 226(1-2): 22–43.
8. Lukas DL, Sasa V, Takeshi F. et al. Cytokine Levels in Inner Ear Fluid of Young and Aged Mice as Molecular Biomarkers of Noise-Induced Hearing Loss. *Front Neurol.* 2019; 10: 977.
9. Christine TD, Stefania G, Esperanza B. et al. Molecular regulation of auditory hair cell death and approaches to protect sensory receptor cells and/or stimulate repair following acoustic trauma. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 96.
10. Donald H, Eric CB, Kelly CH, Bo HH. et al. The Role of Oxidative Stress in Noise-Induced Hearing Loss. *Ear and Hearing* 2006; 27(1):1-19.
11. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathione limits noise-induced Hearing loss. *HearRes* 2000; 146:28–34.
12. Yamasoba T, Nuttall AL, Harris C, Raphael Y, Miller JM. Role of glutathione in protection against noise-induced Hearing loss. *Brain Res* 1998; 784:82–90.
13. Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: from the bench top to the clinic. *HearRes* 2007; 226:114–125.
14. Lu J, Li W, Du X, Ewert DL, West MB, Stewart C. et al. Antioxidants reduce cellular and functional changes induced by intense noise in the inner ear and cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol* 2014; 15:353–372
15. Ada S, Hanci D, Ulusoy S, Veyselova D. ve ark. Potential protective effect of N-acetylcysteine in acoustic trauma: An experimental study using scanning electron microscopy. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Sep;26(6):893-897.
16. Choi CH, Du X, Floyd RA, Kopke RD Therapeutic effects of orally administered antioxidant drugs on acute noise-induced hearing loss. *Free Radic Res* 2014; 48:264–272

17. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. et al. Free radical scavengers vitamins A, C and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med* 2007; 42:1454–1463.
18. Fetoni AR, Piacentini R, Fiorita A, Paludetti G, Troiani D. Water-soluble Coenzyme Q10 formulation (Q-ter) promotes outer hair cell survival in a guinea pig model of noise induced Hearing loss (NIHL). *Brain Res* 2009; 1257:108–116.
19. Fadini GP, Sartore S, Schiavon M, Albiero M, Baesso I, Cabrelle A, et al. Diabetes impairs progenitor cell mobilisation after hindlimb ischaemia-reperfusion injury in rats. *Diabetologia* 2006; 49:3075-84.
20. Petersson M, Wiberg U, Lundeborg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides*. 2001; 1479-84.
21. Noiseux N, Borie M, Desnoyers A, Menaouar A, Stevens LM, Mansour S, et al. Preconditioning of stem cells by oxytocin to improve their therapeutic potential. *Endocrinology* 2012; 153:5361-72.
22. Gary C, Steven B, Philip R. Development of the Ears. *Larsen's Human Embryology*, 2015; fifth edition Chapter 18, 473-487.
23. Lauren B, Lourdes Q, Dieck MD. Embryology and anatomy of the ear. *Operative Techniques in Otolaryngology -Head and Neck Surgery*, 2017-06-01, Volume 28, Issue 2, Pages 66-71.
24. Bruce M. Embryology, Anatomy, and Histology of the Ear. *Atlas of Head and Neck Pathology*, 2017; Chapter 22, 1075-1081.e1.
25. Wael A, Vera R. Embryology and Anatomy of the Neck. *Sperling Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging*, 2019;13, 97-104.
26. Cristina C. General Anatomy and Embryology with Radiology Correlates. *FACS ENT Secrets*, 2016; Chapter 1, 7-14.
27. Susan S. Development of the ear. *Gray's Anatomy*, 2016;39, 658-660.e1.
28. David L, Stanley K. Basic Embryology Fetal and Neonatal Physiology, 2017;3, Chapter 138, 23-39.e2.
29. Gary C, Steven B, Philip R. Development of the Ears. *Larsen's Human Embryology*, 2015; fifth edition Chapter 18, 473-48.
30. Hugh D, R. Thomas B. Embryology, Anatomy, and Imaging of the Temporal Bone. *Head and Neck Imaging*, 2011; Chapter 15, 1053-1096.
31. Michael J. Ear, nose and throat. *Wareing Hutchison's Clinical Methods*, 2018; 21, 439-463.
32. John T. Head and Neck-Ear anatomy. *Netter's Clinical Anatomy*, 2019; Chapter 8, 437-555.
33. Richard L, Adam W. Head and Neck-Ear anatomy. *Gray's Atlas of Anatomy*, 2015; 8, 475-608.
34. F. Paulsen. Ear. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, 2019; Vol. 3, 10, 133-160.
35. Janfaza P, Fabian RL. (Çev. Güçlü E, Bozan S) Temporal kemik, kulak. Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian RL, Montgomery WW. (Çev ed. Cansız H, Yüksel S) Baş ve boyunun cerrahi anatomisi, Ankara, Nobel tıp kitabevi, 2002; 419- 480
36. Akyıldız N. Orta kulak anatomisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Cilt 1. Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998, s 35-49.
37. Michael S, Eric S, Udo S. Ear anatomy. *Prometheus* 2009.
38. Francis V, Nishchay M. and Robin D. Ear, nose and throat and eye disease. *Hamilton Kumar and Clark's Clinical Medicine*, 2017; 30, 1311-1336.
39. Frank H. Head and Neck-Ear anatomy. *Netter MD Atlas of Human Anatomy*, 2019; 2, 11-174.e16.

40. Aslan A, Belgin E. Kulak anatomisi ve isitme fizyolojisi. Koç C, editör. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisinde. Ankara: Günes Tıp Kitapevi; 2004; p. 45–71.
41. Wade WC, Daniel JL. Physiology of the Auditory System Cummings Otolaryngology, 2015; 129, e.
42. Austin DF. Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. çev ed. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; p. 838–57.
43. Frank H. Head and Neck-Ear anatomy Netter MD Atlas of Human Anatomy, 2019; 2, 11-174.e16.
44. Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and central auditory pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3 rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book;1998.p.2803–26.
45. Lee KJ. Anatomy of the ear. Essential Otolaryngology. Connecticut: Appleton&LangeCompany, 2006.
46. Akyıldız N. İşitme Fizyolojisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt: 77-102.
47. Geisler CD. From sound to synapse: physiology of the mammalian ear. New York: Oxford UniversityPress, 1998;5.
48. Jos J. E. Hearing Basics. Hearing Loss, Chapter 1, 2017; 3-36.
49. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK, Luebke AE. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Şenocak D, çev. ed. Otolaringoloji Baş Boyun cerrahisi. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 879–929.
50. Bluestone CD. Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. İn Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhpff WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB SaundersCompany; 1991; p. 163–97.
51. Dallos P. The Auditory periphery: Biophysics and physiology, Academic press, New York, 1973.
52. PJ. A. Physiology of the auditory system, 2. ed. St. Louis Missouri: MosbyYearBookInc; p. 2566-603. 1993.
53. Von Békésy G: Experiments in hearing. McGraw-Hillseries in psychology. New York: McGraw-Hill, 1960.
54. Lawrence M. Introduction to inner ear (Fluid) physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB SaundersCompany; 1991; p. 199–217.
55. Willems PJ. Genetic causes of Hearing loss. N Engl J Med 2000;342[15]:1101-1109.
56. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore: Williams &WilkinsCo; 1976.
57. Oliveira JAA. Audio-Vestibular toxicity of drugs. Florida: CRC Press; 1989. p.560.
58. Santos PF. et al. Achadosoto microcópicos e histológicos da miringoes- cleroseinduzida em ratos: estudocrítico de um modelo experimental. Rev Bras Otorinolarinol. 2005;71(5):668-74.
59. Hellström S, Salen B, Stenfors L-E. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. Acta Anat 1982; 112: 346.
60. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117: 438–47.
61. Tang Z, Wu L, Xiao Z, Feng 3 et al. Manganese-enhanced MRI (ME MRI) in evaluation of the auditory pathway in an experimental rat model. NMR Biomed. 2017 Feb;30(2).

62. Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91: 82–89.
63. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anat Rec* 2005; 2: 253–61.
64. Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 126 (Suppl): 2–15.
65. Gettel finger JD, and Dahl JP. Syndromic Hearing Loss: A Brief Review of Common Presentations and Genetics. *J Pediatr Genet.* 2018;7(1):1-8.
66. Sennaroglu L, and Bajin MD. Classification and Current Management of Inner Ear Malformations. *Balkan Med J.* 2017;34(5):397-411.
67. Beyea JA, Agrawal SK, and Parnes LS. Recent advances in viral inner ear disorders. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(5):404-8.
68. Occupational Safety and Health Administration, Department of Labor: Occupational noise exposure: Hearing conservation amendment. *Fed Reg* 1981; 46: pp. 4078-4179.
69. Wang Y, Hirose K, and Liberman MC: Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the Mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2002; 3: pp. 248-268.
70. Wade W. Chien and Daniel J. Lee Noise-Induced Hearing Loss. *Cummings Otolaryngology*, 2015; 129, e3.
71. Caiazzo AJ, and Tonndorf J: Ear canal resonance and temporary threshold shift. *Otolaryngology* 1978; 86: pp. 820.
72. Kopke RD, Coleman JK, Liu J, et al: Candidate'sthesis: enhancing intrinsic cochlear stress defense storeduce noise-induced Hearing loss. *Laryngoscope* 2002; 112: pp. 1515-1532.
73. Nordmann AS, Bohne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *HearRes* 2000; 139: pp. 13-30.
74. Wada T, et al. Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced Hearing loss in terms of treatment and Hearing prognosis. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(sup565):48-52.
75. Kujawa SG, Liberman MC. Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearingloss. *HearRes.* 2015; 330: pp. 191-199.
76. Campbell, K.C. Ototoxicity: Understanding oxidative mechanisms. *J. Am. Acad. Audiol.* 2003; 14, 121–123. 22
77. Donald H, Eric CB, Kelly CH, Bo HH. et al. The Role of Oxidative Stress in Noise-Induced Hearing Loss. *Ear and Hearing* 2006; 27(1):1-19.
78. Yoshimitsu O, Tatsuya Y, Jochen S. Glutathion limits noise-induced hearing loss Article in *Hearing Research* September 2000; 146(1-2):28-34.
79. Davies RA. Audiometry and other Hearing tests. *HandB Clin Neurol.* 2016; 137:157-76.
80. İkiz AÖ. Ses fiziği ve orta kulak mekaniği. Çelik O, editor. *Otoloji ve Nöro-otoloji.* İstanbul: Elit Ofset Matbaacılık; 2013. p.105-29.
81. Meister H. Speech audiometry, speech perception, and cognitive functions HNO. 2017 Jan;65 (Suppl 1):1-4.

82. İletim Tipi İşitme Kaybı. Çelik O, editor. Otoloji ve Nöro-otoloji. İstanbul: Elit Ofset Matbaacılık; 2013. p.1075-84.
83. Brenda L, Lonsbury-M, Martin GK, Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head & Neck, 2000; 948-1005.
84. Kemp DT. Otoacoustic Emissions in Perspective. In Robinette MS, Glatke TJ. Otoacoustic Emissions Clinical Applications. New York. Stuttgart Thieme, 1997: 1- 21.
85. Robinette MS, Glatke TJ. Otoacoustic Emissions. In Roeser, Valente, Hosforddunn. Audiology: Diagnosis. Thieme Medikal Publishers, Inc, New York. 2000; 503-526.
86. Kim DO, Leonard G, Smurzynski J, Jung MD. Otoacoustic Emissions and Noise-induced Hearing Loss: Human Studies. In Cochlear Mechanism. Chapter 9; 2000; 98-105.
87. Bonfils P, Avan P, Francois M, Marie P, Trotoux j, Narcy P. Clinical Significance of Otoacoustic Emissions: a Perspective. Ear and Hearing. 11,2. 1990: 155-158.
88. Bright KE. Spontaneous Otoacoustic Emissions Clinical Applications. New York. Stuttgart Thieme; 1997: 46-62.
89. Wilson JP. Otoacoustic Emissions and Noise- induced Hearind loss. In Cochlear Mechanism. Chapter 8; 2004 89-97.
90. Rahko T, Kumpulainen P, Ihalainen H, Ojala E, Aumala O. A New Analysis Method for the Evaluation of Transiently Evoked Otoacoustic Emissions. Acta Otolaryngol 1997; Suppl 529: 66-68.
91. Stenvens JC, Webb HD, Hutchinson J, Connel J, Smith MF, Buffin JT. Click Evoked Otoacoustic Emissions Compared with Brain Stem Electric Response. Archives of Disease in Childhood 1989; 64: 1105-1111
92. Lonsbory-Martin BL, Martin G. A review of otoacoustic emissionnns. J. Acoust.Soc. Am. 89(5), May 1991; 2027-2067.
93. Lonsbory-Martin BL, Martin G. The Clinical Utility of Distortion Product Otoacoustic Emissions. Ear and Hearing. 11,2. 1990; 144-154.
94. Bonfils P, Avan P. Distortion Product Otoacoustic Emissions Values for Clinical Use. Arc Otolaryngol Head Neck Surg. Vol 118; Oct. 1992; 1069-1076.
95. Carolyn JB. and Tiffany AJ. Electrophysiologic Assessment of Hearing Cummings Otolaryngology, 2015; 134, 2071-2083.e3.
96. Lin HC, Chou YC, WangCH. Correlation between auditory brainstem response and Hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural Hearing loss patient. Auris Nasus Larynx. 2017 Dec;44(6):678-684.
97. Rocha-Muniz CN, Filippini R, Neves-Lobo IF Can speech-evoked Auditory Brainstem Response become a usefultool in clinical practice? Cudas. 2016 Jan-Feb;28(1):77-80.
98. Sadegh J, Akram P. Morphology variations of click-evoked auditory brainstem response with low and high rate stimuli in rat Aud Vestib Res 2019; 28(1):22-27.
99. Alvarado JC, Fuentes-Santamaría V, Jareño-Flores T, Blanco JL, Juiz JM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in Wistar rats. Neurosci Res. 2012; 73(4): 302-11.

100. Church MW, Hotra JW, Holmes PA, Anumba JI, Jackson DA, Adams BR. Auditory brain stem response (ABR) abnormalities across the life span of rats prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012; 36(1):83-96.
101. FitzGerald MJT, Gruener G, Mtui E. Hypothalamus. *Clinical Neuro anatomy and Neuroscience*. Chapter 26, 6th ed. London: SaundersElsevier; 2012; p. 278-83.
102. Kabilan A. Pharmacological role of oxytocin-a shortreview. *Pharm Sci&Res* 2014; 6:220-3.
103. Anirudha K. Pharmacological Role of Oxytocin – A Short Review *J. Pharm. Sci. &Res*. Vol. 6(4), 2014; 220-223.
104. Erba O. Oksitosinin fizyolojik etkileri ve klinik uygulama alanları. *Izm Univ Med J* 2013; 1:43-53.
105. Gimpl G, Fahrenholz F. “The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation” *Physiology Rev*. 2001; 81:629–83.
106. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005; 308:245-8.
107. Neumann ID. Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamopituitary-adrenal axis. *Prog Brain Res* 2002; 139:147-62.
108. Frith U. Mind blindness and the brain in autism. *Neuron* 2001; 32:969-79.
109. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998; 43:270-7.
110. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61:498-503.
111. Olszewski PK1, Klockars A, Levine AS. Oxytocin and potential benefits for obesity treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; Oct,24(5):320-325.
112. Blevins JE, Baskin DG. Translational and therapeutic potential of oxytocin as an anti-obesity strategy: Insights from rodents, nonhuman primates and humans. *Physiol Behav* 2015; 31-9384.
113. Pharmacological Role of Oxytocin – A Short Review *J. Pharm. Sci. &Res*. Vol. 6(4), 2014; 220-223.
114. Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, Chen RY, Chooljian MS, Li J, et al. Oxytocin is an age specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun* 2014; 5:4082.
115. Petersson M, Lundeberg T, Sohlström A, Wiberg U, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin increases the survival of musculocutaneous flaps. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998; 357:701– 4.
116. Petersson, M, Lundeberg, T, Uvnäs-Moberg K. Short-term increase and long-term decrease of blood pressure in response to oxytocin -potentiating effect of female steroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33:102– 8.
117. Petersson M, Hulting A-L, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin causes a sustained decrease in plasma levels of corticosterone in rats. *Neurosci Lett* 1999; 264:41– 4.
118. Earsner MS, Spiegel EA, Alexander MH: Transtympanic injection of anesthetics for the treatment of Ménière's syndrome. *AMA Arch Otolaryngol* 1951; 54:43–52.
119. Völger G: Beseitigung von Labyrinth liquor druck störungen bei dem Menièrschen Symptom komplex durch das Hyaluronidasepräparat Kinetin (in German). *HNO* 1952; 3:142–147.
120. Schuknecht HF: Ablation therapy for the relief of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1956; 66:859–870.

121. Alec NS, Stefan K. Principles of Local Drug Delivery to the Inner Ear *Audiol Neurotol* 2009;14:350–360.
122. Saijo S, Kimura RS: Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity. *Acta Otolaryngol* 1984; 97:593– 610.
123. Wagner N, Cayé-Thomasen P, Laurell G, Bagger-Sjöbäck D, Thomsen J: Cochlear hair cell loss in single-dose versus continuous round window administration of gentamicin. *Acta Otolaryngol* 2005; 125:340–345.
124. Stöver T, Yagi M, Raphael Y: Cochlear gene transfer: round window versus cochleostomy inoculation. *HearRes* 1999; 136:124– 130.
125. Mikulec AA, Plontke SK, Hartsock JJ, Salt AN: Entry of substances into perilymph through the bone of the otic capsule after intratympanic applications in guinea pigs: implications for local drug delivery in humans. *Otol Neurotol* 2009; 30:131–138.
126. Goycoolea MV: Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:437–447.
127. Salt AN, Hale SA, Plontke SK: Perilymph sampling from the cochlear apex: a reliable method to obtain higher purity perilymph samples from scala tympani. *J Neurosci Methods* 2006; 153:121–129.
128. Light JP, Silverstein H: Transtympanic perfusion: indications and limitations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12: 378–383.
129. Plontke SK, Mynatt R, Gill RM, Salt AN: Concentration gradient along scala tympani following the local application of gentamicin into the round window membrane. *Laryngoscope* 2007; 117:1191–1198.
130. Humes LJJ, Durch J. Noise and military service implications for Hearing loss and tinnitus. Washington DC: National Academic Press; 2005.
131. Kujawa SG, Liberman MC. Acceleration of age-related Hearing loss by early noise exposure: evidence of a missed opportunity. *J Neurosci*. 2006; 26:2115–23.
132. Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the Mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2002; 3:248–68. 2000;139:13–30.
133. Luann E. VC, William J. M, Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat *Hearing Research* 164 2002.
134. Shi X, Nuttall AL. Upregulated iNOS and oxidative damage to the cochlear stria vascularis due to noise stress. *Brain Res*. 2003; 967, 1-10.
135. Vljakovic SM, Lee KH, Wong ACY, Guo CX. et al. Adenosine amine congener mitigates noise-induced cochlear injury. *Purinergic Signalling* 2010; 6, 273–281.
136. André K, Angela D, Mirabela H. Novel QUEST MRI In Vivo Measurement of Noise-induced Oxidative Stress in the Cochlea. *Scientific Reports*, December 2019; 9(1)
137. Kevin K. Ohlemiller SL. McFadden Da-LD. Targeted Deletion of the Cytosolic Cu/Zn-Superoxide Dismutase Gene (Sod1) Increases Susceptibility to Noise-Induced Hearing Loss. *Audiol Neurotol* 1999; 4:237–246
138. A. Turcot, S. A. Girard, M. Courteau, J. Baril and R. Larocque. Noise-induced hearing loss and combined noise and vibration exposure. *Occupational Medicine* 2015; 65:238–244

- 139.Sun-AS, Seong-HJ. Acoustic Trauma Modulates Cochlear Blood Flow and Vasoactive Factors in a Rodent Model of Noise-Induced Hearing Loss. *Int J Mol Sci.* 2019; Nov, 20(21): 5316.
- 140.Josef MJ, Nadine Brown JS. 8-Iso-Prostaglandin F₂, a Product of Noise Exposure, Reduces Inner Ear Blood Flow. *Audiol Neurotol*, 2003; 8:207–221.
- 141.Fridberger A, Flock A, Ulfendahl M, Flock B, Acoustic over stimulation increases outer hair cell Ca²⁺ concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95, 7127-7132.
- 142.Murai N, Kirkegaard M, Järleback L. et al. Activation of JNK in the inner ear following impulse noise exposure. *J Neuro trauma*, 2008; 25, 72-77.
- 143.Hu BH, Henderson D, Nicotera TM, Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *HearRes.* 2002; 166, 62-71.
- 144.Wakabayashi K, Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ. et al. Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved Hearing impairment in noise-damaged mice cochlea. *Neurosci Res.* 2010; 66, 345-352.
- 145.Zik JB, Roberts DL. The many faces of oxytocin: implications for psychiatry. *Psychiatry Res.* 2015 Mar 30;226(1):31-7.
- 146.Cassoni P, Sapino A, Fortunati N. Oxytocin inhibits the proliferation of MDA-MB231 human breast-cancer cells via cyclic adenosine monophosphate and protein kinase A. *Int J Cancer* 1997;72:340-4.
- 147.Cassoni P, Sapino A, Stella A, Fortunati N, Bussolati G. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. *Int J Cancer* 1998; 77:695-700.
- 148.Cassoni P, Sapino A, Stella A, Fortunati N, Bussolati G. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. *Int J Cancer* 1998; 77:695-700.
- 149.Oyama T, Nagai T, Wada H, Naito AT, Matsuura K, Iwanaga K, et al. Cardiac side population cells have a potential to migrate and differentiate into cardiomyocytes in vitro and in vivo. *J Cell Biol* 2007; 176:329-41.
- 150.Bekmez Bilmez ZE, Aydın S, Şanlı A, Altıntoprak N, Demir MG ve ark. Oxytocin as a protective agent in cisplatin-induced ototoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Apr;77(4):875-9.
- 151.Akin Ocal FC, Kesici GG, Gorgen SG, Ocal R, Erbek S. The effect of intratympanic oxytocin treatment on rats exposed to acoustic trauma. *Laryngol Otol.* 2019 Jun;133(6).
- 152.Azevedo AA, Figueiredo RR, Elgoyhen AB, Langguth B, Penido NO et al. Tinnitus Treatment with Oxytocin: A Pilot Study. *Front Neurol.* 2017 Sep 21; 8:494.
- 153.Araujo JG, Serra LSM, Lauand L, Kückelhaus SAS, Sampaio ALL. Protective Effect of Melatonin on Cisplatin-induced Ototoxicity in Rats. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2453-2458.
- 154.Hesse G, Kastellis G. Hidden Hearing loss-damage to Hearing processing even with low-threshold noise exposure? *HNO.* 2019 Jun;67(6):417-424.
- 155.Heffner HE, Heffner RS. Hearing ranges of laboratory animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS* 2007; 46: 20-22.
- 156.Paul RK, Teresa AZ. *Diagnostic Audiology Cummings Otolaryngology*, 133,2015; 2051-2070.e1.

157. Ramakers GG, Kraaijenga VJ, Cattani G, vanZanten GA, Grolman W. Effectiveness of Ear plugs in Preventing Recreational Noise-Induced Hearing Loss: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Jun 1;142(6):551-8.
158. Nelson Textbook of Pediatrics Hearing Loss 2019, Chapter 655, 3400-3411.e1.
159. Lonsbury-Martin B.L, Martin G.K., Evoked otoacoustic emissions as objective screeners for ototoxicity. *Semin Hear,* 2001; 22:377-92.
160. I Jahani L, Mehrparvar AH, Esmailidehaj M, Rezvani ME, Moghbelolhossein B, Razmjooei Z. The Effect of Atorvastatin on Preventing Noise-Induced Hearing Loss: An Experimental Study. *Int J Occup Environ Med.* 2016 Jan;7(1):15-21.
161. Gumrukcu SS, Topaloglu İ, Salturk Z, Tutar B ve ark. Effects of intratympanic dexamethasone on noise-induced Hearing loss: An experimental study. *Am J Otolaryngol.* 2018 Jan - Feb;39(1):71-73.
162. Soyalıç H, Gevrek F, Karaman S. Curcumin protects against acoustic trauma in the rat cochlea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Aug; 99:100-106.
163. Wang Q, Zhao H, Zheng T, Wang W Otoprotective effects of Mouse nerve growth factor in DBA/2J mice with early-onset progressive Hearing loss. *J Neurosci Res.* 2017 Oct;95(10):1937-1950
164. Joseph H, Sonam ND, Jaclyn BS. Nelson Textbook of Pediatrics Hearing Loss 2019, Chapter 655, 3400-3411.e1.
165. Lonsbury-Martin B.L, Martin G.K., Evoked otoacoustic emissions as objective screeners for ototoxicity. *Semin Hear,* 22:377-92, 20017.
166. Xiao-Peng L, Lin C Auditory brainstem response as a possible objective indicator for salicylate-induced tinnitus in rats *Brain Research,* 2012-11-16, Volume 1485
167. Yezdan F, Ahmet K, Orhan O, Nur E. Experimental otoacoustic emission and auditory brainstem response changes by stellate ganglion blockage in rat. *ENT Updates* 2015; 5(3):119–123.
168. Cowper-Smith CD, Dingle RN, Guo Y, Burkard R, Phillips DP. Synchronous auditory nerve activity in the carboplatin-chin chilla model of auditory neuropathy. *J Acoust Soc Am.* 2010 Jul;128(1).
169. Zarandy MM1, Ashtiani MT, Bastaninejad S, Satri SD et al. Prognosticating Hearing outcome in patients with idiopathic sudden sensorineural Hearing loss by means of otoacoustic emissions and auditory brainstem response. *Ear Nose Throat J.* 2017 Dec;96(12):E1-E5.
170. Ptok M1. Otoacoustic emissions, auditory evoked potentials, pure tone thresholds and speech intelligibility in cases of auditory neuropathy HNO. 2000 Jan;48(1):28-32.
171. Kujawa SG, Liberman MC. Translating animal models to human therapeutics in noise-induced and age-related hearing loss. *Hear Res.* 2019 Jun; 377:44-52.
172. Waqas M, Gao S, Ali MK, Ma Y, Li W. Inner Ear Hair Cell Protection in Mammals against the Noise-Induced Cochlear Damage. *Neural Plast.* 2018 Jul 15;2018:3170801.
173. Choi CH, Du X, Floyd RA, Kopke RD. Therapeutic effects of orally administered antioxidant drugs on acute noise-induced Hearing loss. *Free Radic Res.* 2014 Mar;48(3).
174. Kaymakçı M, Acar M, Burukoglu D, Kutlu HM, Shojaolsadati P ve ark. The Potential Protective Effects of 2-aminoethyl Diphenyl borinate against Inner Ear Acoustic Trauma: Experimental Study Using Transmission and Scanning Electron Microscopy. *J Int Adv Otol.* 2015 Apr;11(1):1-5.

175. Willott JF. Factors affecting hearing in mice, rats, and other laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007; 1: 23-7.
176. Martini, A, Hatzopoulos S, Rubini R, et al., An animal model based on the rat for the evaluation of ototoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 884:85-98, 1999.
177. Baizer JS, Wong KM, Manohar S, Hayes SH et al. Effects of acoustic trauma on the auditory system of the rat *Neuro science*. 2015 Sep10; 303:299-311.
178. Wang B, Liu Y, Chi F, Zhang Y, Yang M, Zhu X Dexamethasone suppresses cochlear Hes1 expression after noise exposure. *Acta Otolaryngol* 2013; 133:233–238.
179. Arslan HH, Satar B, Serdar MA, Ozler M, Yilmaz E. Effects of hyperbaric oxygen and dexamethasone on proinflammatory cytokines of rat cochlea in noise-induced Hearing loss. *OtolNeurotol* 2012; 33:1672–1678.
180. Ozdogan F, Ensari S, Cakir O, Ozcan KM, Koseoglu S, Ozdas T. et al. Investigation of the cochlear effects of intratympanic steroids administered following acoustic trauma. *Laryngoscope* 2012; 122:877–882
181. Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T et al Direct innerearinfusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *HearRes* 2004; 196:58–68
182. Takahashi K, Kusakari J, Kimura S, Wada T, Hara A. Theeffect of methylprednisolone on acoustic trauma. *Acta Otolaryngol* 1996; 116:209–212.
183. Tabuchi K, Murashita H, Tobita T, Oikawa K, Tsuji S, Uemaetomari I. et al. Dehydroepiandrosteronesulfate reduces acoustic injury the Guinea-Pig Cochlea. *Journal of Pharmacological Sciences* Volume 99, Issue 2, 2005, Pages 191-194.
184. Bas E, Martinez-Soriano F, Lainez JM, Marco J An experimental comparative study of dexamethasone, melatonin and tacrolimus in noise-induced Hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2009; 129:385–389.
185. Zhou Y, Zheng G, Zheng H, Zhou R, Zhu X, Zhang Q Primary observation of early transtympanic steroid injection in patients with delayed treatment of noise-induced Hearing loss. *Audiol Neurotol* 2013; 18:89–94.
186. Bielefeld EC, Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Henderson D. Noise protection with N-acetyl-L-cysteine *Eur Arch Otorhinolaryngol* 123 (NAC) using a variety of noiseexposures, NAC doses, androutes of administration. *ActaOtolaryngol* 2007; 127:914–919.
187. Uemaetomari I, Tabuchi K, Nakamagoe M, Tanaka S, Murashita H, Hara A L-typevoltage-gated calcium channel is involved in the pathogenesis of acousticinjury in thecochlea. *Tohoku J ExpMed* 2009; 218:41–47.
188. Heinrich UR, Maurer J, Mann W Ultrastructural evidence for protection of the outer hair cells of the inner ear during intense noise exposure by application of the organic calcium channel blocker diltiazem. *ORL J OtorhinolaryngolRelatSpec* 1999; 61:321–327.
189. LePrell CG, Hughes LF, Miller JM Free radical scavengers vitamins A, C and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med* 2007; 42:1454–1463.
190. McFadden SL, Woo JM, Michalak N, Ding D Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced Hearing loss in guinea pigs. *HearRes* 2005; 202:200–208.

191. Fischer I, Heinrich UR, Brieger J, Schmidtman I, Li H, Rümelin A et al Protection of the cochlea by ascorbic acid in noise trauma. *HNO* 2009; 57:339–344.
192. Hou FX, Wang S Preventive effects of vitamin E on shortter noise-induced Hearing loss in guinea pigs. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2005; 23:408–410.
193. Ahn JH, Kang HH, Kim YJ, Chung JW Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335:485–490.
194. Yamashita D1, Jiang HY, Le Prell CG, Schacht J, Miller JM. Post-exposure treatment attenuates noise-induced Hearing loss. *Neuroscience*. 2005;134(2):633-42.
195. Han MA1, Back SA, Kim HL, Park SY, Yeo SW, Park SN. Therapeutic Effect of Dexamethasone for Noise-induced HearingLoss: Systemic Versus Intratympanic Injection in Mice. *Otol Neurotol*. 2015 Jun;36(5):755-62.
196. El-Hennawi DM, El-Deen MH, Abou-Halawa AS et al. Efficacy of intratympanic methylprednisolone acetate in treatment of drill-induced sensorineural Hearing loss in guinea pigs. *LaryngolOtol*. 2005 Jan;119(1):2-7.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Eren BOLDAZ

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul/Ağustos 1991

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: Karlıktepe Mahallesi, Şengül Sokak, No: 7 Atapark Konakları B blok Daire: 2 Kartal / İstanbul

E-posta: eren_boldaz@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce/Advanced

II-Eğitimi

2016 – halen: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği (Asistan Hekim)

2015 – 2016: İstanbul Üniversitesi Ümraniye Toplum Sağlığı Merkezi

2009 – 2015: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2005 – 2009: İstanbul Atatürk Fen Lisesi

2001 – 2005: Rauf Orbay Orta Okulu

1996 – 2001: Mareşal Fevzi Çakmak İlk Öğretim Okulu

III-Mesleki Deneyimi

1 yıl toplum sağlığı merkezinde ve aile sağlığı merkezinde pratisyen hekim

4 yıl kulak burun boğaz asistanı

IV-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

KBB-BBC derneği (Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi) derneği

V-Bilimsel İlgi Alanları

Kongrelerde 3 sözlü bildirim, 12 poster; ulusal dergilerde 2 case report (2. isim)

Diğer Bilgiler

39, 40, 41. Ulusal Kulak Burun Boğaz Kongresi

13. Uluslararası Kulak Burun Boğaz Kongresi

15. Rinoloji-Otoloji Kongresi

