



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜRÜLTÜYE MARUZ BIRAKILAN RATLARDA
NİMODİPİN VE DEKSAMETAZONUN BİRLİKTE
KULLANIMININ ETKİLERİNİN ODYOLOJİK VE
HİSTOPATOLOJİK OLARAK GÖSTERİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

NİHAT ÇAKIR

ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜRÜLTÜYE MARUZ BIRAKILAN RATLARDA
NİMODİPİN VE DEKSAMETAZONUN BİRLİKTE
KULLANIMININ ETKİLERİNİN ODYOLOJİK VE
HİSTOPATOLOJİK OLARAK GÖSTERİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

NİHAT ÇAKIR

ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gürültüye Maruz Bırakılan Ratlarda Nimodipin ve Deksametazonun Birlikte
Kullanımının Etkilerinin Odyolojik ve Histopatolojik Olarak Gösterilmesi

Nihat ÇAKIR

Doktora Tezi

01/07/2020

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ

Prof. Dr. Ali Sami BERÇİN

Prof. Dr. Hatice Seyra ERBEK

Doç. Dr. Banu MÜJDECİ

Doç. Dr. Bilgehan BÖKE

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Doktora derecesi için
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN

Enstitü Müdürü

Bu tezin Doktora derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

13.6.2020

Nihat ÇAKIR



"Babam, Annem ve kardeşlerime ithaf ediyorum"

TEŞEKKÜR

Tezin başlangıç aşamasından itibaren beni bilimi geliştirmeye, yenilikler yapmaya iten, bu sürecin zorlukları karşısında motive eden ve hepsinden önemlisi beni meslektaş olarak gördüğünü her aşamada belli eden tez hocam Prof.Dr. Muzaffer KIRIŞ'a, süreç boyunca her başım sıkıştığında bilgisine ve yardımına başvurduğum, beni her konuda destekleyip doğruya yönlendiren Doç.Dr. Banu MÜJDECİ'ye, yazım aşamasında tecrübelerini benimle paylaşan, çalışmayı sahiplenen ve güleryüzünü esirgemeyen Doç.Dr.Bilgehan BÖKE'ye,

Hayvan çalışmasının zorluklarını bilerek bana laboratuvarın kapılarını açan ve cihazlar dahil hiçbir yardımı esirgemeyen Prof.Dr.Bülent ŞERBETÇİOĞLU'na, gecenin gündüze karıştığı çalışma sırasında benimle birlikte uykusuz kalıp yüzlerini hiç asmayan Caner YATMAZ ve Furkan BÜYÜKKAL'a,

Histolojik çalışmalar sırasında laboratuvarda uzun zaman geçirmek zorunda kalan Marmara Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Dilek AKAKIN ve ekibine,

Çalışmanın çok yönlü olması nedeniyle ilişkilerin planlanmasında bana yol gösterici olan ve gün içinde defalarca aramama rağmen hep müsait olan Çağatay TÜRE'ye, motivasyonumum düştüğü yerde beni tekrar canlandırmayı her seferinde başaran, neye ihtiyacım olduğunu sormadan anlayan Op.Dr.Ahmet MUTLU'ya, hayvan çalışmaları konusundaki tecrübesini bize aktaran ve yardımları konusundaki samimi davranışlarını esirgemeyen Öğr.Gör.Dr.Serpil Mungan DURANKAYA'ya, Resimlerin çizimindeki özverişi dolayısıyla Ody.Meryem Yavuz'a,

Akademik sürecimin her aşamasında beni destekleyen ancak tezimin bitişini göremeyen rahmetli babam Selahaddin ÇAKIR'a ve ailemin tüm üyelerine,

Emeği geçen veteriner, sekreter, teknik eleman ve tüm personele sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Nihat ÇAKIR

Temmuz 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.İnsanlarda İşitme Yolları Anatomisi.....	3
2.1.1.Corti Organı.....	5
2.2.Ratlarda İşitme Yolları Anatomisi ve Fizyolojisi.....	10
2.3.Kalsiyumun İşitme Fizyolojisindeki Rolü.....	11
2.4.Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı.....	13
2.5.İşitme Yollarının Odyolojik Değerlendirilmesi.....	17
2.5.1.İşitsel Beyinsapı Cevapları (ABR).....	17
2.5.2.Otoakustik Emisyon (OAE).....	19
2.6.Kortikosteroidler.....	20
2.6.1.Deksametazon.....	22
2.6.2.İç Kulaktaki Steroid Reseptörleri.....	23
2.7.Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları.....	23
2.7.1.Nimodipin ve Diğer Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	26

3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1.Deney Hayvanları ve Grupların Oluşturulması.....	27
3.2.İşitme Yollarının Değerlendirilmesi.....	29
3.2.1.İşitsel Beyinsapı Cevabı (ABR).....	29
3.2.2.Distorsiyon Ürünü Otoaskustik Emisyon (DPOAE).....	30
3.3.Gürültü Uygulanması.....	31
3.4.Anestezi Verilmesi.....	31
3.5.İlaçların Verilmesi.....	32
3.6.Histopatolojik İnceleme.....	33
3.7.İstatistiksel Yöntem.....	36
4.BULGULAR.....	37
4.1.ABR Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	37
4.1.1.ABR Eşik Değerlerinin 8 kHz Frekansında Karşılaştırılması....	38
4.1.2.ABR Eşik Değerlerinin 12 kHz Frekansında Karşılaştırılması...	41
4.1.3.ABR Eşik Değerlerinin 16 kHz Frekansında Karşılaştırılması...	43
4.1.4.ABR Eşik Değerlerinin 20 kHz Frekansında Karşılaştırılması...	47
4.2.DPOAE Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	50
4.2.1. DPOAE Sonuçlarının 2002 Hz Frekansında Karşılaştırılması..	51
4.2.2. DPOAE Sonuçlarının 2380 Hz Frekansında Karşılaştırılması...	54
4.2.3. DPOAE Sonuçlarının 2832 Hz Frekansında Karşılaştırılması..	56
4.2.4. DPOAE Sonuçlarının 3369 Hz Frekansında Karşılaştırılması...	59

4.2.5. DPOAE Sonuçlarının 4004 Hz Frekansında Karşılaştırılması...	61
4.2.6. DPOAE Sonuçlarının 4761 Hz Frekansında Karşılaştırılması...	64
4.2.7. DPOAE Sonuçlarının 5652 Hz Frekansında Karşılaştırılması...	66
4.2.8. DPOAE Sonuçlarının 6726 Hz Frekansında Karşılaştırılması...	69
4.2.9.DPOAE sonuçlarının 7996 Hz Frekansında Karşılaştırılması....	71
4.3.Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi.....	74
4.3.1.Hematoksilen-Eozin Boyasıyla Corti Organının Değerlendirilmesi.....	74
4.3.2.Hematoksilen Eozin Boyasıyla Stria Vaskülaris ve Spiral Ganglionun Değerlendirilmesi.....	75
4.3.3.TUNEL Yöntemiyle Corti Organı ve Stria Vaskülarisin Değerlendirilmesi.....	77
5.TARTIŞMA.....	82
5.1.İlaçlar ve gürültü uygulamasının zamansal ilişkisi.....	84
5.2.Uygulanan gürültünün özellikleri ve süresi.....	86
5.3.Değerlendirmede kullanılan testlerin belirlenmesi.....	86
5.4.Kullanılan ilaçların ve kombinasyonların belirlenmesi.....	89
5.5.İlaçların dozu ve uygulanma süresi.....	89
5.6.ABR, DPOAE ve histopatolojik sonuçlarımızın literatürle yorumlanması	90
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99
7.KAYNAKLAR.....	101
8.EKLER	
EK-1. ETİK KURUL KARARI.....	113

EK-2. ÖZGEÇMİŞ.....	115
---------------------	-----



ÖZET

Gürültüye Maruz Bırakılan Ratlarda Nimodipine ve Deksametazonun Birlikte Kullanımının Etkilerinin Odyolojik ve Histopatolojik Olarak Gösterilmesi

Gürültüye bağlı işitme kaybı çağımızın en sık karşılaşılan endüstriyel ve sağlıkla ilgili sorunlarından biridir. Gürültünün işitme yollarındaki etki mekanizması aydınlandıkça tedavi amaçlı olarak farmakolojik ajanlar ön plana çıkmaktadır ve bu amaçla çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Biz de çalışmamızda gürültünün oluşturduğu işitme kaybı üzerine bir L tipi kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin ve bir sentetik glukokortikoid olan deksametazonun etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda ratları 5 gruba ayırdık. Birinci gruba gürültü uygulanmadı ve herhangi bir ilaç verilmedi. İkinci gruba gürültü uygulandı ve serum fizyolojik verildi. Üçüncü gruba gürültü uygulandı ve nimodipin verildi. Dördüncü gruba gürültü uygulandı ve deksametazon verildi. Beşinci gruba ise gürültü uygulandı ve hem nimodipin hem de deksametazon verildi. Çalışmanın sonuçları işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ve distortion product otoakustik emisyon (DPOAE) testleriyle değerlendirildiği gibi histolojik olarak Hematoksilen-Eozin boyasıyla Corti organında dış tüylü hücre sayımı, spiral ganglion ve stria vascularis hücrelerinin değerlendirilmesi yapıldı. Ayrıca apoptozisin varlığını araştırmak amacıyla TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling) yöntemi kullanıldı. Çalışmamızın sonucunda ABR ve DPOAE testlerinin sonucuna göre gürültü verilmeden önce sonuçlar tüm gruplarda aynı iken maruziyet sonrasında 2, 3, 4 ve 5. gruplar tüm test günlerinde 1.gruba göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. İlaç verilen 3, 4, ve 5. gruplar ise serum fizyolojik verilen 2.gruba göre 7 ve 21. günlerde fark göstermemişlerdir. Histolojik olarak elde ettiğimiz sonuçlar verdiğimiz ilaçların anlamlı olarak etki ettiğini gösterecek yeterlilikte değildir. Bazı histolojik sonuçlar deksametazon verilen gruplarda anlamlı olarak fark gösterse de bu durum diğer histolojik sonuçlarla ve ABR ile DPOAE gibi fonksiyonel testlerle desteklenmemektedir.

Anahtar kelimeler: ABR, deksametazon, gürültüye bağlı işitme kaybı, nimodipin, OAE

ABSTRACT

The audiological and histological demonstration of nimodipine and dexamethasone combination's effects in noised exposed rats.

Noised induced hearing loss is one of the most common health problems in industrial era. Although legal regulations and personal precautions are accepted to avoid the exposure, this dilemma still persists. A few pharmacological agents were studied after the understanding the effects of noise on hearing pathways. In our study, we studied the effects of a L-type calcium channel blocker- nimodipine and a synthetic glucocorticoid- dexamethasone on the noise induced hearing loss. In our study rats were separated in 5 different group and first group recieved neither noise nor treatment. Second group was exposed to noise and received saline solution. Third group recieved noise and nimodipine treatment. Forth group received noise and dexamethasone treatment. Fift group exposed noise and received both nimodipine and dexamethasone treatments. Study was conducted with auditory brainstem response (ABR) and distortion product otoacoustic emmissions (DPOAE) tests. Outer hair cells of organ of corti, spiral ganglion and stria vascularis were evaluated in hematoxilene-eosine stain. Moreover, TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling) method was used to determine the existance of apoptosis.

In our study, all the hearing levels were found similar in first examination but after the noise exposure hearing thresholds of 2nd, 3rd, 4th, 5th groups were significantly differed from the group 1. 3rd, 4th, 5th groups didn't show any significant difference in 7th and 21st days of the trial. Number of histological samples were insufficient to provide a result. Few histological results showed significant significancy but other histological and functional test didn't support the related result. A few studies were investigated different pharmacological agents in noise induced hearing loss and some studies found significant results. In our study, single or combination usage of dexamethasone and nimodipine didn't effect hearing loss.

Keywords: ABR, dexamethasone, noise induced hearing loss, nimodipine, DPOAE

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABR :Auditory Brainstem Response

OAE :Otoakustik Emisyon

DPOAE :Distortion Product Otoakustik Emisyon

TEOAE :Transient Evoked Otoakustik Emisyon

TUNEL :Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Deoxyuridine Triphosphate Nick End Labeling

DKY :Dış Kulak Yolu

dB :Desibel

DTH :Dış Tüylü Hücreler

İTH :İç Tüylü Hücreler

Ca :Kalsiyum

K :Potasyum

Na :Sodyum

NTF :Nörotrofik Faktör

SPL :Sound Pressure Level

GBİK :Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

ROS :Reaktif Oksijen Türleri

RNS :Reaktif Nitrojen Türleri

TTS :Temporary Threshold Shift

PTS :Permanent Threshold Shift

Hz :Hertz

kHz	:Kilohertz
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:Dehidroepiandrosteron Sulfat
CRH	:Corticotropin Releasing Hormone
ACTH	:Adrenocorticotropic Hormone
DNA	:Dezoksiribonükleik Asit
RNA	:Ribonükleik Asit
mRNA	:Messenger Ribonükleik Asit
VKKK	:Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları
LVA	:Low Voltage Activated
HVA	:High Voltage Activated
ATP	:Adenozin Trifosfat

MEDİTAM:İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi

EDTA	:Etilendiamin Tetraasetik Asit
H&E	:Hematoksilen-Eozin
DAB	:Diaminobenzidine
GDNF	:Glial Derived Nörotrofik Faktör
TNF	:Tumor Necrosis Factor
IL	:Interleukin
SNR	:Signal Noise Ratio
CAP	:Compound Action Potentials

NAC	:N-Acetyl Cysteine
MAPK	:Mitogen-activated Protein Kinase
KKB	:Kalsiyum Kanal Blokeri
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
NFκB	:Nuclear Factor κ-B
ANXA1	:Annexin 1
GR	:Glukokortikoid Reseptörleri
PLA	:Fosfolipaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dış kulak anatomisi.....	4
Şekil 2.2. Orta kulak anatomisi. Dış ve iç kulakla bağlantıları.....	5
Şekil 2.3. Cochlea kesiti.....	6
Şekil 2.4. Corti organı.....	7
Şekil 2.5. İlerleyen dalga.....	8
Şekil 2.6. Laboratuvar hayvanlarının işitebildiği frekans aralıkları.....	12
Şekil 2.7. Apoptotik Süreç: Gürültünün tüylü hücrelere etkisinin şematizasyonu....	16
Şekil 2.8. GBİK'e uygun odyogram örneği.....	16
Şekil 3.1. Ratlara ABR testinin yapılışı.....	29
Şekil 3.2. Ratlara DPOAE testinin yapılışı.....	30
Şekil 3.3. Ratlara gürültü verilme düzeneği.....	31
Şekil 3.4. Ratlara anestezi için verilen ilaçlar.....	32
Şekil 3.5. Ratlara ilaç verilmesi. (A) Oral gavaj uygulaması, (B) İntraperitoneal uygulama.....	32
Şekil 4.1. Gürültü uygulanmamış bir ratın ABR dalga örneği.....	37
Şekil 4.2. Gürültü uygulanmış bir ratın ABR dalga örneği.....	38
Şekil 4.3. 8kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).....	41
Şekil 4.4. 12 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).....	44
Şekil 4.5. 16 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).....	47

Şekil 4.6. 20 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).....	50
Şekil 4.7: Gürültü uygulanmamış bir ratın DPOAE örneği.....	51
Şekil 4.8: Gürültü uygulanan bir ratın DPOAE örneği.....	51
Şekil 4.9. Corti organına ait ışık mikroskobu görüntüsü. (A) kontrol grubuna ait düzgün dizilimli dış tüy hücreleri, (B) serum fizyolojik grubuna ait dağılmış sitoplazmalı dış tüy hücreleri.....	75
Şekil 4.10. Stria vaskülarise ait ışık mikroskobu görüntüsü. (A) kontrol grubuna ait düzgün dizilimli stria vaskülaris hücreleri, (B) serum fizyolojik grubuna ait bütünlüğü bozulmuş düzensiz sitoplazmalı hücreler.....	78
Şekil 4.11. Spiral gangliona ait ışık mikroskobu görüntüsü. (A) kontrol grubuna ait normal görünümlü spiral ganglion hücreleri, (B) serum fizyolojik grubuna ait sitoplazmik vaküolizasyon ve hasarlı çekirdeğe sahip spiral ganglion hücreleri.....	78
Şekil 4.12. Corti organına ait TUNEL immünohistokimyası. (A) Kontrol grubuna ait bir ratın Corti organı görüntüsü, (B) Serum fizyolojik grubuna ait bir ratın Corti organında TUNEL pozitif hücreler. (TUNEL immünohistokimyası).....	80
Şekil 4.13. Stria vaskülarise ait TUNEL immünohistokimyası. (A) Kontrol grubuna ait stria vaskülaris görüntüsü, (B) Serum fizyolojik grubuna ait bir ratın stria vaskülarisinde TUNEL pozitif hücreler. (TUNEL immünohistokimyası).....	80

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo.2.1. Kalsiyum kanallarının sınıflandırılması ve özellikleri.....	24
Tablo 3.1. Deney grupları ve uygulamalar.....	28
Tablo 4.1. Gruplara göre ABR testi 8 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4.2. ABR Testi 8 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	39
Tablo 4.3. Gruplara göre ABR testi 12 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4.4. ABR testi 12 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	42
Tablo 4.5. Gruplara göre ABR testi 16 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 4.6. ABR testi 16 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	46
Tablo 4.7. Gruplara göre ABR testi 20 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.8. ABR testi 20 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	49
Tablo 4.9. Gruplara göre DPOAE 2002 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 4.10. DPOAE 2002 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	53
Tablo 4.11. Gruplara göre DPOAE 2380 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	55
Tablo 4.12. DPOAE 2380 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	55
Tablo 4.13. Gruplara göre OAE 2832 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	57
Tablo 4.14. DPOAE 2832 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	58
Tablo 4.15. Gruplara göre DPOAE 3369 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	59
Tablo 4.16. DPOAE 3369 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	60
Tablo 4.17. Gruplara göre DPOAE 4004 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	62
Tablo 4.18. DPOAE 4004 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	62

Tablo 4.19.	Gruplara göre DPOAE 4761 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	64
Tablo 4.20.	DPOAE 4761 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	65
Tablo 4.21.	Gruplara göre DPOAE 5652 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	67
Tablo 4.22.	DPOAE 5652 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	67
Tablo 4.23.	Gruplara göre DPOAE 6726 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	69
Tablo 4.24.	DPOAE 6726 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	70
Tablo 4.25.	Gruplara göre DPOAE 7996 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	72
Tablo 4.26.	DPOAE 7996 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	73
Tablo 4.27.	Gruplara göre dış tüylü hücre sayısının karşılaştırılması.....	75
Tablo 4.28.	Gruplar arası sağlam DTH karşılaştırılması.....	76
Tablo 4.29.	Gruplara göre stria vaskülaris ve spiral ganglionun değerlendirilmesi..	76
Tablo 4.30.	Gruplar arası stria vaskülaris ve spiral ganglion karşılaştırılması.....	77
Tablo 4.31.	Gruplara göre TUNEL yöntemiyle değerlendirme sonuçları.....	79
Tablo 4.32.	TUNEL yöntemi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırma sonuçları....	79
Tablo 4.33.	Hematoksilen-Eozin boyası DTH, stria vaskülaris ve spiral ganglion değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları.....	81
Tablo 4.34.	TUNEL yöntemi ile yapılan çalışmanın istatistiksel anlamlılıkları.....	81

1.GİRİŞ

Gürültünün işitme yollarına olan etkisi yıllardır bilinmekte olan ve hem önlemek hem de tedavi etmek için oldukça çaba harcanan bir konudur. Günümüz teknolojisinin gelişmesi ile beraber gürültü maruziyeti arttığı gibi gürültüye bağlı işitme kaybının önlenmesi konusundaki gelişmeler de artmıştır.

Gürültüye bağlı işitme kaybı, erişkinlerde yaşa bağlı işitme kaybından sonra en sık görülen işitme kaybıdır. 40 yaş altındaki erişkinlerde ise en sık görülen işitme kaybı sebebidir. Bu durum hem sosyal hem de mesleki olarak kişiyi olumsuz etkiler. Gürültüye bağlı işitme kaybını önlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır ancak bu çalışmalar genellikle yeterli olmamakta ve hem sosyal ortamlarda hem de işyerlerinde gürültü nedeniyle işitme kaybı gelişmektedir.

Gürültü tüm işitme yollarını etkilese de asıl zararlı etkisini koklea üzerinde yapmaktadır. Bu etkisi hem yapısal olarak hem de metabolik olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle gürültüye bağlı işitme kaybının tedavisinde tüylü hücrelerdeki gürültüye maruz kalma sonucu oluşan metabolik olayların önlenmesi ya da azaltılması konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Kalsiyum tüylü hücrelerin fonksiyonları sırasında önemli rol oynar. Tüylü hücrelerdeki steroid reseptörleri de hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde oldukça etkilidir. Tüylü hücrelerin gürültüye maruz kalması sonucu hem kalsiyum metabolizması hem de steroid reseptörleri hücrenin gördüğü zarar üzerinde rol oynar.

Biz bu çalışmamızda bir L tipi kalsiyum kanal blokeri olan Nimodipin ve sentetik bir adrenokortikotropik hormon olan Deksametazonun ayrı ayrı ve kombine kullanımlarının gürültüye maruz bırakılan ratlardaki etkisini hem odyolojik testlerle hem de histolojik olarak göstermeyi amaçladık.

Çalışmanın hipotezi,

Ratlarda oluşturulan gürültü modelinde kalsiyum kanal blokeri olan Nimodipin ile sentetik glukokortikoid olan Deksametazonun birlikte kullanılması gürültüye bağlı işitme kaybının düzeltilmesinde etkilidir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnsanlarda İşitme Yolları Anatomisi

Çevremizde oluşan ses dalgalarının dış kulak ve orta kulaktan geçip iç kulağa ulaşması ve burada elektriksel enerjiye çevrilip işitme siniri ve beyin sapındaki işitme yolları aracılığı ile temporal bölgedeki işitme merkezine ulaşmasına işitme adı verilir. İşitme fonksiyonunu algılayan organımız olan kulak başın her iki tarafında yerleşmiştir ve anatomik olarak dış kulak, orta kulak ve iç kulak olmak üzere 3 bölümde incelenir (1).

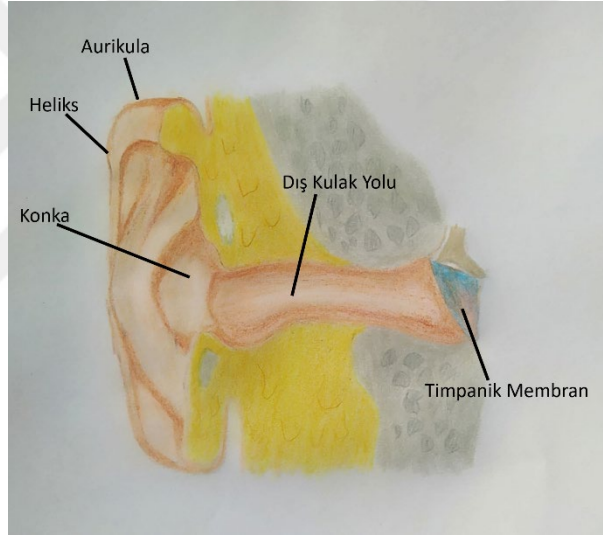
Dış ve orta kulak anatomisi kaba hatlarıyla anlatılıp gürültünün asıl olarak etkilediği iç kulak ve nöral yapılar ayrıntılı olarak incelenecektir.

Dış kulak temel olarak aurikula ve dış kulak yolu olmak üzere iki kısımda incelenir. Aurikula kafatasının lateralinde yer alan ve üzeri perikondrium ve cilt ile örtülü olan elastik kıkırdaktan oluşur. Çeşitli kıvrım ve girintilerden oluşan aurikulanın alt kısmında bulunan yağ dokusundan oluşan kısma lobül adı verilir. Aurikulanın dış kulak yolu ile devam eden çukur kısmına konka denir. Dış kulak yolu (DKY); aurikula ile timpanik membran arasındaki kanala verilen isimdir (Şekil 2.1). Kıvrımlı bir şekilde ilerleyen DKY'nin uzunluğu timpanik membranın yerleşiminden dolayı da önde ve arkada değişmekle beraber yaklaşık 3 cm'dir. 1/3 dış kısmı kıkırdaktan, 2/3 kısmı kemikten oluşmaktadır. DKY'yi örten deri kıkırdak kısmında kalın, kemik kısmında incedir (1, 2).

Dış kulak resonatör etkisiyle ses dalgalarının şiddetini erişkin kulakta yaklaşık 15-20 dB arttırarak timpanik membrana ulaşmasını sağlar. Bu etki en çok 2500-3500 Hz'de görülmektedir. Ayrıca ses dalgalarının her iki kulağa farklı süre ve şiddette ulaşması da sesin lokalizasyonu açısından bilgi vericidir (3).

Orta kulak genel olarak; timpanik membran, orta kulak boşluğu (cavum tympani), Eustachii tüpü ve mastoid hücreler olmak üzere 4 kısımda incelenir. Timpanik membran DKY ile orta kulak boşluğu arasındaki zardır. Vertikal çapı 9-10 mm, horizontal çapı 8-9 mm uzunluğundadır ve yaklaşık alanı 55 mm²'dir. Timpanik

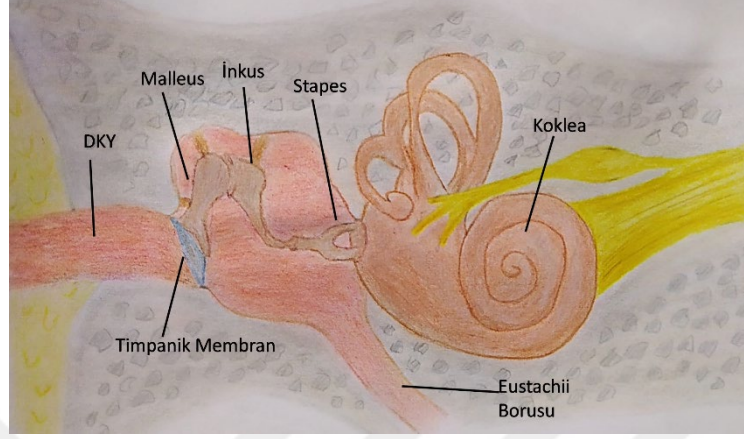
membranın üzerinde malleusun uzun kolu görünür ve bunun uç noktasındaki zarın en çukur bölgesine umbo adı verilir. Muayene sırasında umbonun ucundan başlayıp öne doğru uzanan ışık üçgenine Politzer Üçgeni denir. Timpanik membranın geniş olan alt kısmı daha gergindir ve pars tensa adını alır. Daha gevşek olan üst kısmı ise pars flaccida adını alır. Orta kulak boşluğu dış kulak ile iç kulak arasındaki içi hava dolu boşluktur. Ön-arka çapı yaklaşık 12-15 mm'dir, mediolateral çapı ise üstte 6 mm iken altta 4 mm kadardır. Orta kulak boşluğunda lateralden mediale doğru malleus, incus ve stapes adını alan 3 kemikçik mevcuttur. Malleus lateralde timpanik membrana tutunurken medialde incus ile incudomalleolar eklemi yapar. İncus lateralde malleus ile eklem yaparken medialde stapes ile incudostapedial eklemi yapar. Stapes ise lateralde incus ile eklem yaparken medialde yuvarlak pencereye tutunur (1, 2).



Şekil 2.1. Dış kulak anatomisi.

Cavum timpaninin ön duvarında, nasofarinkse açılan Eustachii borusunun ağzı bulunmaktadır. Arka duvarda ise cavum timpaniyi mastoid hücrelere bağlayan aditus ad antrum adı verilen pencere bulunur. Mastoid hücrelerin en büyüğüne antrum adı verilir. Cavum timpanide iki adet kas bulunur. Bunlardan m.tensor tympani malleusun uzun kolu olan manubrium malleiye tutunur ve 5.kraniyal kafa çifti tarafından inerve edilir. Kasıldığında timpanik membranı mediale doğru çeker. M.Stapedius ise stapes kemiğinin baş kısmına tutunur ve 7.kraniyal kafa çifti tarafından inerve edilir.

Kasıldığında stapesi oval pencereden uzaklaştırır. Özellikle stapes kasının kasılması iç kulağa giden ses enerjisini azaltarak iç kulağı koruma görevi üstlenir (3, 4).



Şekil 2.2. Orta kulak anatomisi. Dış ve iç kulakla bağlantıları.

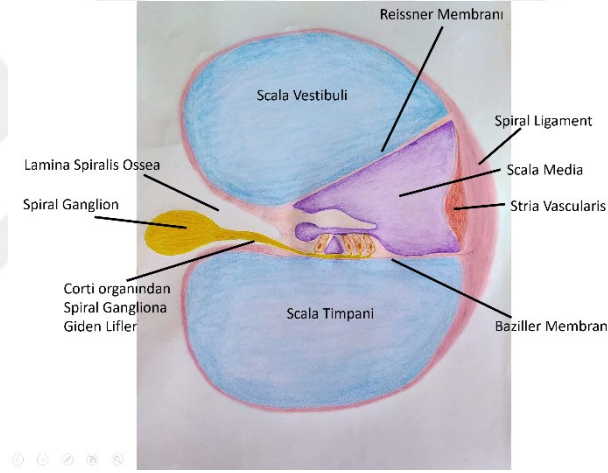
Dış kulaktan gelen ses dalgaları timpanik membranda titreşime neden olur ve bu titreşim malleus, incus ve stapes aracılığı ile oval pencereye ulaşır. Normalde dış kulağın hava ortamından iç kulağın sıvı ortamına geçen ses dalgaları daha yüksek bir dirençle karşılaşır ve enerji azalmasına uğrar. Bu azalma yaklaşık 30 dB civarındadır. Ancak orta kulağın mekanik özellikleri bu enerji azalmasını telafi eder. Buna impedans denkleştirme denir. Timpanik membran ile stapes tabanı arasındaki oran, kemikçiklerin kaldıraç etkisi ve timpanik membranın koni şeklinde olması sayesinde dış kulaktan iç kulağa geçerken kaybedilen enerji telafi edilir (4).

2.1.1. Corti Organı

İç kulak anatomik olarak kemik labirent ve zar labirent olmak üzere ikiye ayrılır. Kemik labirent dışta bulunur ve zar labirent genel olarak kemik labirentin içinde bulunur. Kemik labirent ile zar labirent arasında perilenf, zar labirentin içinde ise endolenf bulunur. Perilenf sodyumdan zengin, endolenf ise potasyumdan zengindir.

İç kulağın fonksiyonları açısından genel olarak koklea ile içinde bulunan Corti organı işitme fonksiyonumuzu, vestibulum ile içinde bulunan utriculus, sacculus ve 3 adet ductus semisirculares denge fonksiyonumuzu sağlarlar (1, 3).

Koklea; modiolus adı verilen yapı etrafında 2,5 defa dolanan spiral şeklinde bir organdır. Arkadaki taban kısmı 8-9 mm, öndeki tepe kısmı ise 4-5 mm'dir. Koklea içinde bulunan ductus cochlearis aracılığı ile 3 boşluğa ayrılır. Üstte bulunan ve perilenf içeren boşluğa scala vestibuli, ortada bulunan ve endolenf içeren boşluğa scala media, altta bulunan ve perilenf içeren boşluğa ise scala timpani denir. Scala vestibuli ve scala timpani kokleanın apeksinde birleşirler ve bu bölgeye helicotrema denir. Scala media ile scala vestibuli birbirinden Reissner membranı ile ayrılırken, scala media ile scala timpani arasında baziller membran bulunur (Şekil 2.3).

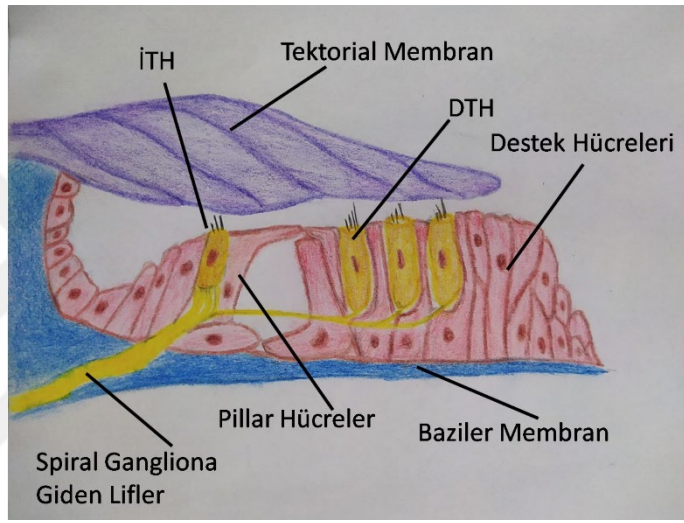


Şekil 2.3. Cochlea kesiti.

İşitme yollarının sensör organı baziller membran üzerinde bulunan Corti organıdır. Corti organı bir çok tip epitel hücresi ve yapı içerir. Bu hücrelerden reseptör fonksiyonu olan hücreler dış tüylü hücreler (DTH) ve iç tüylü hücrelerdir. (İTH). Bu tüylü hücrelerin apekslerinde stereocilia adı verilen uzantıları mevcuttur (1, 2). Stereocilialar içten dışa doğru olmak üzere kısıdan uzuna doğru sıralanırlar. Stereociliaları birbirine bağlayan elastik filamentlere tip link adı verilir. Dış tüylü hücreler 3 sıra halinde, İç tüylü hücreler ise tek sıra halinde dizilmişlerdir (Şekil 2.4).

Corti organında tüylü hücrelerin etrafında yer alan diğer hücrelere destek hücreleri adı verilir. Dış tüylü hücrele ve iç tüylü hücrelerin arasında yer alan iç ve dış pillar hücreler tepe noktalarında birleşerek Corti tüneline oluştururlar. Pillar hücrelere

Corti çubukları adı da verilir. Dış tüylü hücreler dış falangeal hücrelerin (Deiters' hücreleri), İTH'ler de iç falangeal hücrelerin üzerinde yerleşmişlerdir. Bu hücrelerin falangeal uzantıları retiküler laminanın oluşumuna katkıda bulunurlar. Diğer destek hücreleri olarak iç tüylü hücrelerin medialinde iç sınır hücreleri, dış tüylü hücrelerin lateralinde Caludius ve Hensen hücreleri bulunur. Dış tüylü hücrelerin kendi aralarındaki ve DTH'ler ile dış pillar hücreler arasındaki boşluklara Nuel boşlukları adı verilir. Dış tüylü hücreler ile Hensen hücreleri arasındaki boşluğa ise dış Corti tüneli denir. Corti tüneli ve Nuel boşluklarında kimyasal olarak perilenfe benzeyen cortilenf bulunur (1)



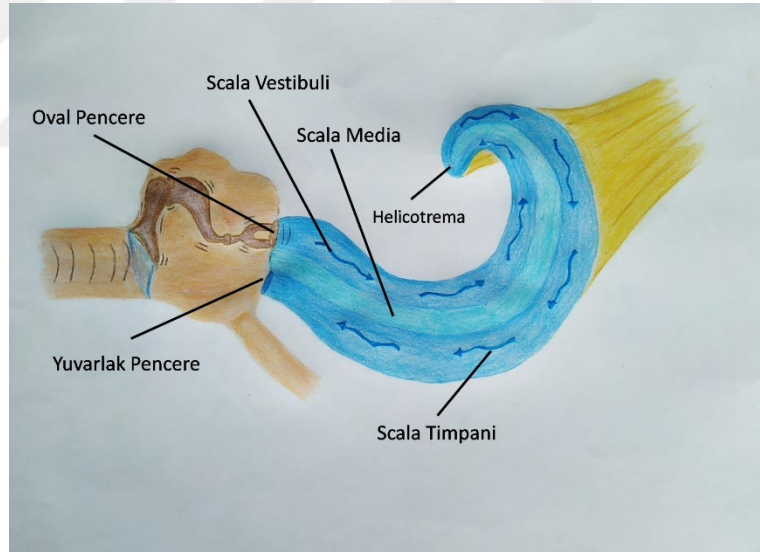
Şekil 2.4. Corti organı.

Scala mediada içten dışa doğru uzanan asıl olarak kollajenden yapıli olan jelatinöz bir yapı bulunur. Bu yapıya Tectorial Membran adı verilir. Tectorial membran DTH'lere daha yakın olmak üzere tüylü hücrelerin üzerini örter (Şekil 2.4). Tüylü hücrelerin apikal kısımları kalınlaşmış bir alan içerir ve buna cuticular plate adı verilir. Cuticular plate destek hücrelerinin de katılımıyla Reticular Lamina'yı oluşturur.

Scala vestibuli ve scala timpanide bulunan perilenf sodyumdan zenginken, scala mediada bulunan endolenf potasyumdan zengindir. Scala mediadaki elektrolit kompozisyonu, endolenfte perilenfe göre yaklaşık +80 mV'lık bir potansiyel oluşturur ve buna endokoklear potansiyel denir. Bu elektrokimyasal fark, stria vascularis tarafından sağlanır. Scala medianın dış duvarında bulunan stria vascularis içerdiği iyon kanalları sayesinde endolenfin kimyasal içeriğini ve pozitif elektriksel potansiyelini

oluşturur. Corti tüneline ve Nuel boşluklarında bulunan cortilenfte, kimyasal içerik olarak perilenfe benzer. Bu nedenle endolenfle perilenf arasındaki elektrokimyasal sınır, baziller membran değil lamina reticularistir (1, 2).

Dış ve orta kulağı geçen ses enerjisi stapes tabanında titreşime neden olur ve bu titreşim scala vestibuli boyunca ilerleyip helicotrema'dan scala timpaniye ve yuvarlak pencereye doğru ilerleyen dalgalanmaya neden olur. Bu dalgalanma sırasında scala vestibulideki basıncın scala timpaniye göre daha yüksek olmasından dolayı baziller membran ve Corti organında da bir vibrasyon oluşur. Baziller membrandaki bu hareket kokleanın bazalinden apeksine doğru bir 'ilerleyen dalga' şeklindedir (Şekil 2.5). Baziller membranın kalınlığı ve genişliği bazalden apekse doğru değişir. Bazalde daha dar ve sert olan baziller membran apekte daha geniş ve gevşektir. Bu nedenle ilerleyen dalga'nın amplitüdü baziller membranın her alanında farklı şekilde oluşur. Yüksek frekanslı sesler kokleanın bazal kısmında, alçak frekanslı sesler ise kokleanın apeks kısmında daha yüksek amplitüde ulaşırlar ve sonrasında sönümlenirler (3, 4).



Şekil 2.5. İlerleyen dalga.

Baziller membranının yukarıya, tectorial membrana doğru hareketi tüylü hücrelerin stereocilialarının uzun olanın tarafına doğru eğilmesine ve dolayısıyla tip linklerin gerilmesine neden olur. Tip linklerin gerilmesiyle stereocilialardaki katyon kanalları açılır. Tip linklerin gerilmesinde Ca^{++} iyonunun önemli rolü vardır. Katyon kanallarının açılmasıyla endolenfte yüksek oranda bulunan K^+ iyonu hücre içine girer. K^+ ile beraber Ca^{++} iyonu da hücre içine girer. Potasyum girişi ile hücre içinin elektrik

yükü daha pozitif olur buna depolarizasyon denir. Depolarizasyonla birlikte voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum girer. Hücre içinde kalsiyumun artışı sinaptik vesiküllerin hücre membranına yapışmasına ve nörotransmitterin sinaptik boşluğa salınımını tetikler. Tüylü hücrelerde eksitator nörotransmitter olarak glutamat salgılanır. Stereociliaların ters yönde hareketi ile iyon kanalları kapanır ve hücre içi daha negatif hale gelir buna hiperpolarizasyon denir. Depolarizasyon sırasında hücre içine giren potasyum, hücre dışına çıkarak destek hücrelerinin arasındaki bağlantılardan (gap junction) geçerek stria vascularis aracılığı ile tekrar endolenfe döner. Bu şekilde endolenfatik potansiyel sürdürülmüş olur. Potasyumun hücre dışına çıktığı kanalların açılmasında yine kalsiyum rol oynar. Bu nedenle bu kanallara 'kalsiyum bağımlı potasyum kanalları' adı verilir (3).

Dış tüylü hücreler, İTH'lerden farklı olarak voltaj değişikliklerine cevap olarak boyutunu değiştirebilme özelliğine de sahiptir. Depolarizasyon sırasında kasılır, hiperpolarizasyon sırasında ise boyu uzar. DTH'lerin boyutundaki bu değişikliklerin olabildiğini sağlayan, prestin adı verilen membran proteindir. DTH'lerin bu hareketi baziler membranın oluşturduğu vibrasyon hareketine ek bir enerji sağlar. Yani DTH'ler koklear amplifikatör olarak, stapes tabanının yaptığı hareket ile oluşan enerjiyi güçlendirerek İTH'lere ulaşmasını sağlar (3, 4).

Destek hücreleri genel olarak pasif yapılar olarak bilinirdi ancak şimdi biliniyor ki homeostasisde ve tüy hücreleri fonksiyonları için uygun çevresel ihtiyaçları sağlamada aktif rol oynar. Bu fonksiyonlara koklear sıvıların iyon içeriğinin düzenlenmesi, retiküler laminanın oluşturulması, aşırı sinaptik glutamatın temizlenmesini içerir. Destek hücreleri ayrıca tüy hücrelerini, 8. sinir nöronlarını ve bunların bağlantılarını etkileyen NTF3 gibi bir düzenleyici faktör salgılar. Son çalışmalar ayrıca göstermiştir ki destek hücreleri, stres durumunda tüy hücrelerini koruyan ısı şok proteini de salgılayabilir (5).

Glutamatın sinaptik boşluğa yayılmasıyla spiral ganglionda bulunan işitsel nöronların dendritleri uyarılır ve bu uyarıları işitsel nöronlara taşınır. Spiral ganglionda tip I ve tip II olmak üzere iki tip nöron bulunur. Tip I nöronlar toplam nöronların %90'ını oluşturur ve dendritleri İTH'ler ile sinaps yapar. Tip II nöronlar ise toplam nöronların %10'unu oluştururlar ve DTH'ler ile sinaps yaparlar. Bir İTH yaklaşık 10 tane tip I nöron ile sinaps yapar, bir tip II nöron 15-20 kadar DTH ile sinaps yapar.

2.2.Ratlarda İşitme Yolları Anatomisi ve Fizyolojisi

İnsan kulağı ile rat kulağı arasındaki benzerlikler nedeniyle kulakla ilgili araştırmalarda ratlar sıklıkla kullanılmaktadır. İç kulakla ilgili araştırmalarda da rat kullanımı sıktır. Rat temporal kemiği squamöz, petrozal, timpanik ve mastoid kısımdan oluşur. Timpanik kısım temporal kemiğin orta ve alt kısmını oluşturur ve timpanik bulla ile dış kulak yolunu içerir (6). Timpanik bulla dış kulak yolunun medialinde yerleşmiş olan düzgün yüzeyli, içi hava dolu mastoid benzeri bir boşluktur ve timpanik membranın DKY'den görülmesini önemli ölçüde engeller. (7, 8). Timpanik bullanın lateral duvarı, dış kulak yolunun süperior, inferior ve anterior duvarını oluşturur. DKY'nin arka duvarı ise squamöz ve mastoid parçalar tarafından oluşturulur (6). Ratlarda timpanik membranın alanı insanlara göre oldukça küçüktür ve yaklaşık 11 mm²'dir. İnsanlarda pars flaccida timpanik membranın çok küçük bir kısmını kaplamasına rağmen ratlarda pars flaccidanın zarın tümüne oranı 1/3-1/4 arasındadır (9). Pars tensa kemik annulusa fibroz kartilaj aracılığı ile tutunur (6).

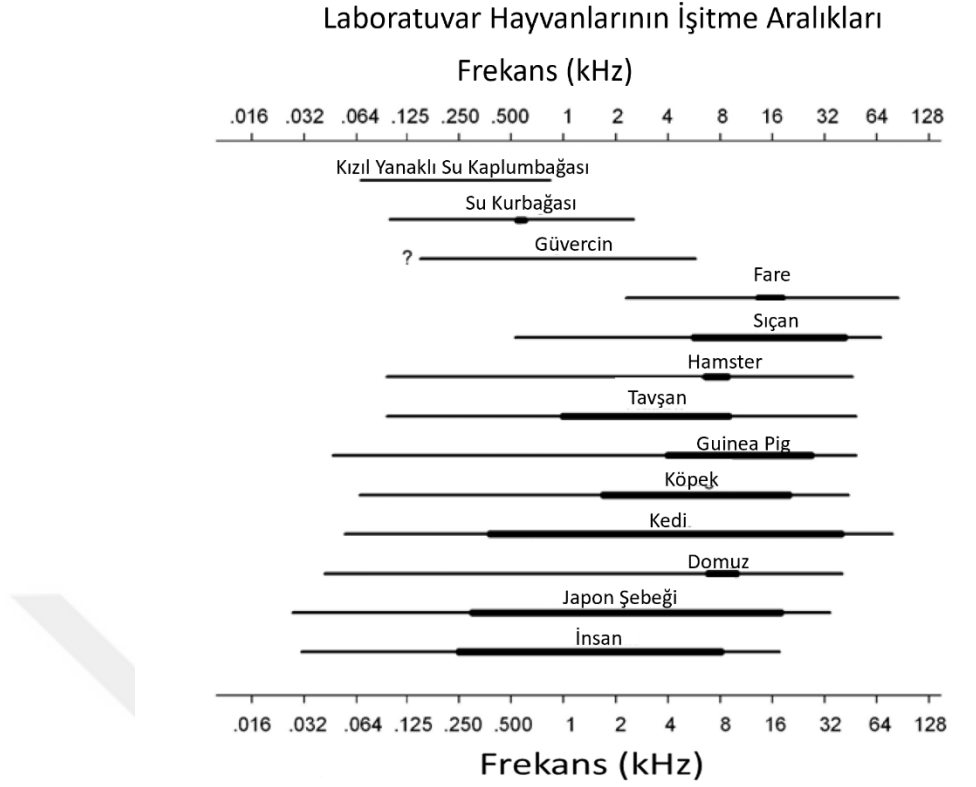
Ratların orta kulak boşluğu büyük oranda insanlarınkine benzer (7). Orta kulak boşluğunun lateral duvarını büyük oranda timpanik membran oluşturur. Medial duvarı ise kokleanın yaptığı çıkıntı olan promontorium ile oval ve yuvarlak pencereyi içerir. Oval pencerenin üst kısmında fasiyal kanalın horizontal segmenti bulunur. Promontoriumun ön altında Eustachii Tüpünün ağzı bulunur. Orta kulakta malleus, incus ve stapes bulunur. Stapesin ön ve arka krusları arasından, insanlardan farklı olarak, stapediale arter geçer (6). Malleus ve incus beraber malleus-incus kompleksi olarak isimlendirilebilmektedir (9).

Ratların iç kulağı koklea ve vestibülden oluşur. Koklea vestibüle göre ön kısımda bulunur ve modiolus etrafında 2,5 tur atar. Koklea içinde insanlardaki gibi baziller membran ve Reissner membranı tarafından sınırlanmış scala vestibuli, scala media ve scala timpani bulunur. Baziller membran üzerinde Corti organı bulunur ve Corti organı iç ve dış tüylü hücreler ile destek hücrelerini içerir. Scala vestibuli ve scala timpani perilemfa içerirken, scala media endolimfa içerir. Tüylü hücreler, işitsel nöronlar ile sinaps yaparlar. Afferent ve efferent sinir lifleri modiolusta habenula perforatadan geçerek tüylü hücrelerle sinaps yaparlar (6).

Heffner ve arkadaşları, laboratuvar hayvanlarında davranışsal testlerle yaptığı çalışmada memelilerin genel olarak yüksek frekanslı sesleri insanlara göre daha iyi işittiğini, düşük frekanslı sesleri ise insanlara göre daha zayıf işittiğini belirtmiştir. Ratlardaki frekans spektrumu da insanlara göre daha yüksek frekansları içermektedir (10). Ratların işitme frekans spektrumu 70 dB SPL'de 250 Hz ile 80 kHz arasında bulunmuştur. En hassas oldukları frekans aralığı ise 8-38 kHz arasında saptanmıştır (Şekil 2.6) (11).

2.3.Kalsiyumun İşitme Fizyolojisindeki Rolü

Kalsiyum işitme fizyolojisi için önemli bir iyonudur ve işitme yollarının birden fazla aşamasında önemli rol oynar. Tüylü hücrelerin apekslerinde bulunan stereociliaları birbirine bağlayan yapılara tip-link adı verilir (12). Stereociliaların uzun olanın tarafına doğru eğilmesi tip-linkleri gerer ve tip-linklerle bağlantılı olan 'gating spring' adı verilen elastik elementler mekanotransdüksiyon kanallarını açar (12, 13,). Bu mekanizmanın kalsiyuma bağımlı olduğu (12) ve ekstraselüler bölgede kalsiyumun azalmasının transdüksiyonu azalttığı gösterilmiştir (13). Kalsiyum sadece tip linklerin sertliğini gerginliğini sağlamakla kalmaz aynı zamanda mekanotransdüksiyon akımının da oluşmasına katkıda bulunur (12). Kalsiyum ayrıca stereociliaların devam eden eğilmeleri sırasında yeni stimulus alabilmesi için oluşan adaptasyon sürecinde de rol oynar (14). Adaptasyon sürecinde stereocilialar henüz normal pozisyonlarına dönmeden transdüksiyon kanalları kapanmaya başlar. Bu süreç iki aşamadan oluşur. Hızlı adaptasyon dönemi kalsiyumun transdüksiyon kanallarına girmesiyle oluşur ve kanalların parsiyel olarak kapanmasına neden olur. Hızlı adaptasyon dönemi 1-2 milisaniye sürer. Yavaş adaptasyon dönemi ise 10-50 milisaniye sürer ve miyosin moleküllerinin actin filamentleriyle etkileşimi sonucu olur ve bu durum tip linklerin gerilimini azaltarak iyon kanallarının kapanmasını sağlar. Myozinin actin ile etkileşimi de yine kalsiyum bağımlı bir olaydır ve kalsiyum, miyozinin aktivasyonunu sağlar (12, 14).



Şekil 2.6. Laboratuvar hayvanlarının işitebildiği frekans aralıkları (11).

Kalsiyum tüylü hücrelerin, işitsel sinir lifleriyle yaptığı sinapsların fonksiyon görmesi için de gerekli olan bir iyondur (12, 13). İşitsel nöronların tüylü hücrelerle yaptığı sinapslar ‘ribbon sinaps’ adı verilen bir sinaps türüdür. Ribbon, presinaptik bölgede bulunan, elektron mikroskopunda dens bir yapı olarak görülen ve sinaptik vesiküllerin tutunduğu bir yapıdır (15). Ribbonun senkronize şekilde multivesiküler nörotransmitter salgılanmasını sağladığı düşünülmektedir (12). Presinaptik plazma membranında nörotransmitterin postsinaptik bölgeye ulaşmak üzere salgılandığı alana aktif bölge (active zone) denir (16). Kalsiyum hem afferent sinapslarda glutamat salınımında hem de efferent sinapslarda asetil kolin reseptörlerinin inhibisyon etkisinde önemli rol oynar (12, 13).

Dış tüylü hücreler transdüksiyon fonksiyonu yanı sıra elektromotilite özellikleri ile de işitme fizyolojisinde rol oynarlar. Dış tüylü hücrelerin hareketini sağlayan protein hücre membranında bulunan prestindir. Dış tüylü hücrelerin bu motor fonksiyonu da bir kısmını kalsiyumun tetiklediği bir dizi yolak aracılığı ile olur (13).

2.4.Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

Yüksek şiddetteki sese maruz kalma sonucunda ortaya çıkan işitsel hassasiyetteki azalmaya gürültüye bağlı işitme kaybı denir (17). Erişkinlerde yaşa bağlı oluşan işitme kaybını takiben en sık görülen ikinci işitme kaybı sebebidir. Kırk yaşın altında ise en sık görülen sensörinöral işitme kaybı nedenidir. (18). Sese aşırı maruz kalma hem periferik hem santral işitme yollarında probleme yol açsa da ana maruziyet periferidedir. Periferik işitme yollarında da anatomik hasarın primer bölgesi end organın mekanoreseptörleri yani tüylü hücrelerdir (19). Gürültüye bağlı hasar iki şekilde ortaya çıkar: Direkt mekanik stres ve sekonder metabolik bozukluklar (18).

Kokleada gürültüye bağlı olarak gelişen mekanik hasarlar stereociliaların kırılması, yapışması ya da tip linklerin kopması şeklinde olabilir (20). Ayrıca stereociliaların tektorial membrana temas ettiği yerden ayrılması, pillar hücrelerin zarar görmesi, 8.kraniyal kafa çiftinin afferent liflerinin dendritik uçlarında şişme ve kopma görülebilir (21). Gürültüye bağlı olarak aşırı glutamat salgılanması, postsinaptik bölgedeki glutamat reseptörlerinde aşırı uyarılmaya neden olur. Buna eksitotoksiste denir ve bu durum postsinaptik hücre gövdelerinde ve dendritlerde şişmeye neden olur. Yüksek şiddetteki ses ayrıca stria vasculariste şişmeye ve koklear kan akımında azalmaya neden olur (21, 22).

Gürültü kokleadaki hücrelerin çoğuna zarar verebilir ancak en belirgin hasar dış tüy hücrelerinde görülür (23). Kokleanın bazal bölgelerindeki dış tüy hücreleri öncelikle zarar görür. Ancak daha şiddetli gürültü maruziyeti iç tüy hücrelerine de zarar verir (21). Çok yoğun akustik stimülasyonda destek hücreleri de etkilenir. Maruz kalınan stimulusun fiziksel özelliklerine göre (şiddeti, frekansı, süresi vs) tüylü hücrelerde total harabiyetten sadece stereociliaların bükülmesi ya da birleşmesi gibi daha hafif zararlar görülebilir (19).

Patlama tarzındaki gürültü, Corti organının baziller membrandan ayrılmasına, Pillar ve Hensen hücrelerinin zarar görmesine ve destek hücreleri arasındaki bağlantıların kopmasına neden olabilir (21).

Gürültünün genel olarak tüylü hücrelerde ve destek yapılarında mekanik destrüksiyona yol açarak, biraz da iç kulağın kan akımını azaltarak işitme kaybına yol

açtığı düşünülürdü. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar hücre içindeki metabolik aktivitenin önemli bir etken olduğu gösterilmiştir (22).

GBİK'ın ikinci majör mekanizması olan metabolik hasar oksidatif stres, eksitoksisite, azalmış kan akımı ve iyon homeostazisinde bozulma ile gerçekleşir. Tüy hücreleri gürültüye karşı reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üreterek cevap verir. ROS ve RNS seviyesi, hücresel antioksidan etkisinin üstesinden gelebileceğinden fazla olduğunda hücre DNA'sında, lipid ve proteinlerinde oksidatif hasar oluşur ve bunu takiben hücre ölümü ve işitme kaybı gelişir (24). Reaktif oksijen türleri olarak süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil, reaktif nitrojen türleri olarak da nitrik oksit ve nitrojen dioksit örnek verilebilir (25).

Gürültüye bağlı olarak gelişen işitme kaybı klinikte 3 farklı şekilde ortaya çıkar (17):

1-Geçici Eşik Kayması – GEK (Temporary Threshold Shift - TTS)

2-Kalıcı Eşik Kayması - KEK (Permanent Threshold Shift - PTS)

3-Akustik Travma

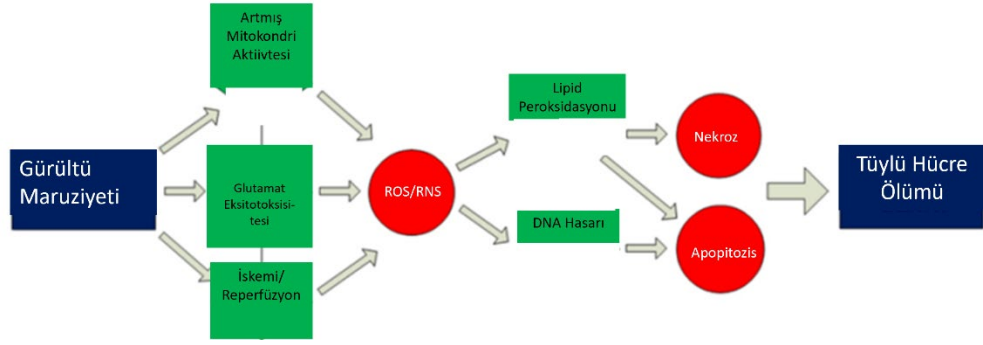
Geçici eşik kayması (GEK); gürültüye maruz kaldıktan sonra oluşan işitme kaybının saatler ya da günler sonra iyileşmesidir. Oluşan işitme kaybı sensörinöraldır ve genellikle 3000-6000 Hz arasında olmak üzere yüksek frekanslardadır (17, 19). Bir defalık gürültü maruziyetinde yaklaşık 50 dB'e kadar olan eşik kaymaları tamamen düzelebilir ancak bunun üzerindeki kaybın kalıcı olma ihtimali oldukça yüksektir (26). GEK genel olarak 24-48 saat içinde düzelir ancak genç yaşlarda yaşanan GEK'lerin yaşa bağlı işitme kaybını hızlandırdığı gösterilmiştir (27).

Gürültüye bağlı olarak stereosilialar arasındaki tip linklerin kopması mekanotransdüksiyon kanallarının açılmasını bozar. Ayrıca actin filamenti zarar görürse stereosiliaların sertliği de bozulur. Eğer gürültüye maruz kalma kesilirse actin filamenti rejenere olur ve stereosiliaların sertliği düzelir. Tip linkler de kendini yeniler. Bu durumda düzelmiş olan işitme kaybı geçici eşik kayması olarak isimlendirilir. Eğer sadece tip linkler koptuysa işitme kaybı süreci daha kısa, actin yapısı da bozulduysa daha uzun sürer. Ancak stereosilialardaki hasar belli bir noktadan sonra geri dönüşümsüz olabilir ve KEK ortaya çıkar (5).

GEK'de oluşan işitme kaybının derecesi ve iyileşme süresi birkaç faktöre bağlıdır: Gürültünün tipi (patlama ya da kronik gürültü), gürültünün şiddeti ve süresi, frekans spektrumu ve sürekliliği. Bireysel faktörler olarak da gürültü önleyici araç kullanıp kullanmadığı, maruziyetler arasındaki dinlenme süresi, maruziyet öncesindeki işitme seviyesi, yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, genetik yatkınlık, daha önce gürültüye maruz kalma öyküsü, sigara ve diyet özellikleri sayılabilir (26).

KEK genel olarak hücre ölümü ve geri kalan hücrelerde kalıcı fonksiyon bozukluğu ile olur. KEK büyük sıklıkla tüylü hücrelerin ve/veya işitme siniri nöronlarının kaybı nedeniyle olur. Sensörinöral işitme kaybı ayrıca stria vascularisteki intermediate hücrelerin ölümüne bağlı olarak ortaya çıkan endolenfatik potansiyel ve iyon transportundaki bozulmalara bağlı gelişir. Bu da sekonder olarak tüylü hücre ve işitme siniri kaybına neden olur. (5).

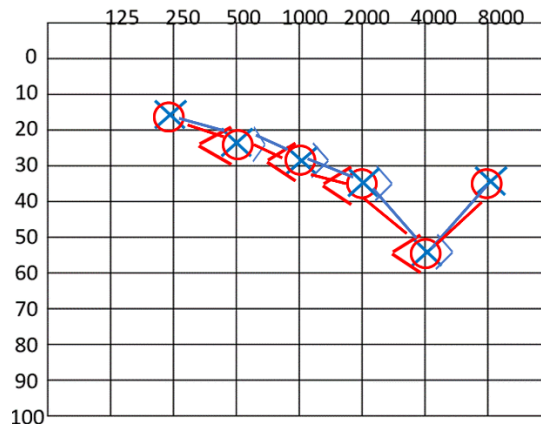
Gürültüye bağlı olarak gelişen işitme kaybı apoptosis ya da nekroza bağlı olarak gelişebilir. Apoptosis spesifik hücre içi moleküler ağların kontrolünde olan programlanmış hücre ölümüdür. Nekroz ise daha pasif ve kontrol dışı bir hücre ölümüdür (5). Oksidatif stres GBİK için merkezi rol oynar. ROS ve RNS; hücre metabolizması sonucu oluşur ve gürültüye maruz kalma sonrası hücre ölümüne ve işitme kaybına yol açabilir. ROS mitokondri tarafından, sitokrom p450 metabolizması, mikrozomlar, nitrik oksid sentezi ve diğer inflamatuvar süreçler sonucunda üretilir. Bazı endojen defans sistemleri ROS'u detoksifiye eder. Serbest radikallerin aşırı üretimi membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücre proteinlerinin denaturasyonu, DNA zararı ve hücre ölümüne neden olur. ROS ve RNS ile hücre içi antioksidanlar arasındaki dengesizlik, apoptosis ve nekroz şeklindeki hücre ölümündeki ana faktördür. Gürültüye maruz kalma sonrasında mitokondrideki aerobik solunum artar, fazla miktarda oksijen tüketilir ve bunun sonucu olarak süperoksid ve diğer ROS artar. Ayrıca koklear kan akımında geçici azalma olur. (28) (Şekil 2.7). ROS gürültü maruziyeti sonrasında hemen ortaya çıkar ve yaklaşık 7-10 gün kadar devam eder (27).



Şekil 2.7. Apoptotik Süreç: Gürültünün tüylü hücrelere etkisinin şematizasyonu (28).

Akustik travma çok şiddetli, tek, kısa süreli sese maruz kalma sonucu ortaya çıkan ani ve bazen ağırlı işitme kaybını ifade eder. Akustik travmada timpanik membran ve kemikçikler de zarar görebilir (19).

Yıllardır GBİK'nın odyogramda görülen işitme eşiklerindeki düşüşe göre tanısı konmasına rağmen, son yıllarda gösterilmiştir ki, düşük konuşmayı ayırdetme skorlarına yol açan ancak işitme eşiklerinde düşüşe yol açmayan sinaptopati de gürültüye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu duruma “gürültüye bağlı gizli işitme kaybı” adı verilmektedir. Sinaptopatinin gösterilmesinde, ABR’de eşiklerin normal olmasına rağmen eşiküstü seviyelerde I.dalganın bozulması ve işitme eşikleri normal olmasına rağmen stapes refleksi eşiklerinin artmasının değerli olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (27).



Şekil 2.8. GBİK’e uygun odyogram örneği.

Kronik gürültüye bağlı işitme kaybının bazı özellikleri vardır: Daima sensörinöraldır, tipik olarak bilateral ve çoğunlukla simetriktir, genellikle 4000 Hz’de

olmak üzere çentik vardır (Şekil 2.8), yüksek frekanslarda 75 dB'i düşük frekanslarda 40 dB'i genellikle aşmaz, ilk 10-15 yıldan sonra ilerlemesi yavaşlar, gürültüye maruz kalma kesilince ilerlemesi durur, 85 dB'in üzerinde maruziyette risk artar (29).

Gürültüye bağlı işitme kaybıyla ilgili olarak, oluşmasını önlemek primer amaçtır. Ancak günümüz şartlarında bu pek mümkün olmamaktadır. Gürültüye maruz kalınması sonucunda ortaya çıkan süreçlerin daha iyi biliniyor olması farmakolojik tedaviyi de ön plana çıkarmaktadır. Son dekatlarda bununla ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur (42, 49, 54, 67, 74, 85, 104).

2.5.İşitme Yollarının Odyolojik Değerlendirilmesi

2.5.1.İşitsel Beyinsapı Cevapları (ABR)

Dış uyaranlara karşı merkezi sinir sisteminde oluşan cevaplara, uyarılmış potansiyeller denir. Akustik uyarana karşı kokleadan işitme merkezine kadar uzanan yapıların elektriksel aktivitelerine de işitsel uyarılmış potansiyel adı verilir. Elektriksel aktivite hücre ve nöronlarda iyonların membrandan geçişleri ile oluşan, hücre dışı sıvıdaki voltaj değişikliğidir. İşitsel uyarılmış potansiyeller; akustik bir uyarı sonrasında koklea, işitme siniri, koklear nükleus, superior oliver nükleus, lateral lemniscus, inferior colliculus, medial genikulat ganglion ve işitme merkezinde ortaya çıkan cevaplardır. Kokleaya yakın olarak oluşan cevaplar daha kısa latanslı olarak, işitme merkezine yakın olan cevaplar ise daha uzun latanslı olarak ortaya çıkar (30).

İşitsel potansiyellerin kaydedilmesi genellikle saçlı deriye yerleştirilen yüzey elektrodları ile yapılır. Bazen iğne elektrodlar da kullanılabilir. İşitsel Beyinsapı Potansiyelleri (ABR- Auditory Brainstem Response), erken latanslar sınıfına girer. Elde edilen cevaplar 8.sinir ve beyin sapına aittir (30, 31). İlk beşi klinik kullanımda daha sık olmak üzere 7 dalga elde edilir. Bu dalgaların kaynaklandığı düşünülen bölgeler şu şekildedir:

I.dalga: 8.sinirin distal kısmı

II.dalga: 8.sinirin proksimal kısmı

III.dalga: Koklear nükleus ve superior oliver kompleks

IV.dalga: Superior oliver kompleks

V.dalga: Tepe kısmı lateral lemniscus, inen kısmı inferior colliculus

ABR değerlendirilmesi genel olarak dalgaların latansları ve amplitüdleri ve eşikleri baz alınarak yapılır. Düşük ses şiddetlerinde dahi elde edilebilen ve klinikte en çok değerlendirilen dalga V.dalgadır. ABR kaydı sırasında akustik uyaran olarak click uyaran, tone burst uyaran ve chirp uyaran en sık kullanılan uyaran çeşitleridir. Bu uyaranlar supraaural ya da insert kulaklıkla verilebilir. ABR nörodiagnostik amaçla ya da işitme eşiklerinin tahmini amacıyla kullanılabilir. Yenidoğan taramalarında da ABR, otoakustik emisyonla beraber kullanılmaktadır (30, 31).

2.5.1.1.Ratlarda İşitsel Beyinsapı Cevapları

İşitme yolları ile yapılan çalışmalarda ratlar sık kullanılır ve ratların işitme yollarının değerlendirilmesinde de ABR en sık uygulanan test yöntemidir. Kemirgenlerdeki ABR kayıtları ile insanlardaki kayıtlar arasında bazı farklar vardır. Bu farkların başında dalgaların kaynak aldıkları bölgeler gelir. Bu dalgaların kaynakları konusunda belirsizlikler de vardır ancak farelerde yapılan bir çalışmada dalgaların kaynakları şu şekilde belirlenmiştir (32):

I.dalga işitsel sinir

II.dalga: posterior ventral koklear nükleus

III.dalga anterior ventral koklear nükleus ve corpus trapezoideum

IV.dalga süperior oliver kompleks

V. dalga: lateral lemniscus ve inferior colliculus

Bir başka çalışmada ise ratlarda IV.dalganın lateral lemniscus ve inferior colliculus, V.dalganın ise medial genikulat cisim ve talamokortikal bölgeden kaynaklandığı bildirilmiştir (32).

İnsanlarda en belirgin olan ve ses şiddeti düştükçe en geç kaybolan dalga V.dalga olmasına rağmen ratlarda en belirgin dalga II.dalgadır (32, 33). Eşik değerlendirilmesinde de II.dalga kullanılır (33).

Ratlarda frekans spektrumu insanlara göre daha yüksek olduğu için stimulus olarak da 16000-32000 Hz frekansa kadar uzanan stimuluslar tercih edilmektedir (32, 33). Ratlarda ABR kaydı yaparken de insanlardan farklı olarak genellikle iğne elektrodlar kullanılmaktadır (33).

2.5.2.Otoakustik Emisyon (OAE)

Otoakustik emisyonlar (OAE), dış tüy hücrelerinin kasılıp gevşeme özellikleriyle ortaya çıkan mikrofonik seslerdir. Bu sesler orta kulaktan geçerek dış kulak yoluna gelir ve buraya yerleştirilen mikrofonige duyarlı mikrofonlar ile kaydedilir (34). Bu emisyonlar dışarıdan verilen uyarılarla ortaya çıkabileceği gibi uyarı olmaksızın da olabilir. OAE sınıflandırması ortaya çıkmasını sağlayan uyarana göre yapılır:

1-Spontan OAE

2-Uyarılmış OAE

a-Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

b-Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar

c-Stimulus Bağımlı Frekans Otoakustik Emisyonlar

Spontan OAE bir dış uyaran verilmediğinde elde edilen emisyonlardır. Sağlıklı kişilerin yaklaşık %50'sinde vardır. Elde edilebildiğinde kokleanın sağlıklı olduğu konusunda bilgi verir ancak elde edilemezse bir patoloji göstergesi değildir.

Uyarılmış OAE, elde edilmesi için bir uyarının verildiği emisyonlardır. Eğer verdiğimiz uyarı kısa süreli, click ya da tone burst şeklinde bir uyarıysa, bu şekilde oluşan emisyonlara transient evoked otoakustik emisyon (TEOAE) denir. Klik uyarı gibi geniş spektrumlu uyarılar verildiğinde, yanıtların oluşma süreleri

değerlendirilerek frekans analizi yapılabilir. Eğer uyarı olarak iki saf ses eşzamanlı olarak verilirse elde edilen emisyonlara distortion product otoakustik emisyon (DPOAE) denir. İnsanlarda DPOAE kayıtlarında en yüksek emisyon amplitüdü iki saf sesin frekans oranı 1,22, şiddet farkı da 10-15 dB olduğunda alınmaktadır. Stimulus frequency otoakustik emisyonlar (SFOAE) ise bir saf sesin sürekli olarak verilmesiyle elde edilen emisyonlardır (34, 35).

OAE değerlendirilmesi genel olarak elde edilen emisyonun amplitüdü ya da sinyal gürültü oranına göre yapılır. Genel olarak, sinyal gürültü oranının 6 db üstünde olması o frekansta emisyonun var olduğu şeklinde yorumlanır. Ayrıca emisyonların tekrar edilebilirlik oranı (reproducibility) değerlendirmede önemlidir. Bu oranın %50-75'in üzerinde olması beklenmektedir.

OAE genel olarak koklea fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Dolaylı olarak orta kulak yapıları ve dış kulak hakkında da bilgi verir. Kullanım alanları olarak yenidoğan taramalarında, koklear-retrokoklear ayırımında, gürültüye bağlı işitme kaybının erken tanınmasında, ototoksik ilaçlara maruz kalan kişilerin tanı ve takibinde, işitsel nöropati spektrum bozukluğu tanısında, işitme cihazı adaylarında dış tüylü hücrelerin durumunun belirlenmesinde kullanılır (34, 35).

2.6.Kortikosteroidler

Kortikosteroidler adrenal bezden (böbreküstü bezi) salgılanan lipofilik hormonlardır. Adrenal bez, korteks ve medulladan oluşur ve bu iki kısım birbirinden yapısal ve fonksiyonel olarak ayrıdır. Kortikosteroidler adrenal korteksten salgılanırlar, adrenal medulladan ise katekolaminler salgılanır. Adrenal korteks dışta zona glomerulosa, ortada zona fasciculata ve içte zona reticularis olmak üzere üç kısımdan oluşur (36). Kortikosteroidler fonksiyonları açısından 3 kısımda incelenir: Mineralokortikoidler, glukokortikoidler, seks steroidleri.

Kortikosteroidler ve mineralokortikoidler 21 karbonlu bileşiklerdir ancak seks steroidleri 19 karbonludur (37).

Mineralokortikoidler genel olarak zona glomerulosada üretilirler ve aldosteron mineralokortikoidler arasında en güçlüsüdür. Aldosteron böbrekler başta olmak üzere,

ter ve tükürük bezlerini de etkileyerek sodyum geri Emilimini arttırıp, potasyum atılımını arttırarak hücre dışı sıvıda elektrolit dengesinin korunmasını sağlar. Hücre dışı sıvıda potasyumun artışı aldosteron salınımını arttıran en önemli faktörlerdendir (36).

Glukokortikoidler zona fasciculatada üretilirler ve glukokortikoid aktivitenin çok büyük çoğunluğu kortizol (hidrokortizon) tarafından oluşturulur. İnsanlarda primer glukokortikoid kortizol iken kemirgenlerde kortikosterondur (38). Glukokortikoidler genel olarak karbonhidrat metabolizması üzerine etki ederler. Ayrıca protein sentezini inhibe ederek ve protein yıkımını arttırarak aminoasitlerin kandaki konsantrasyonunu arttırır. Yağ metabolizmasında ise lipolizi arttırarak kanda serbest yağ asitlerinin dolaşımını hızlandırır. Kortizol salınması sonucu oluşan kandaki aminoasit, glikoz ve yağ asidi gibi enerji kaynakları, egzersiz ya da uzun süreli açlık gibi durumların tolere edilmesini sağlar. Kortikosteroidlerin ayrıca bağışıklık sistemini baskılamak ve inflamatuvar cevabı inhibe etmek gibi etkileri vardır. Kortizol inflamasyon sırasında hasarlı dokudan salgılanan proteolitik enzimleri inhibe eder. Glukokortikoidler kemik metabolizmasında da etkilidirler ve D vitaminine ters etki yaparlar. Genel olarak osteoblastik etkiyi azaltıp, osteoklastik etki yaparlar (36).

Seks steroidleri zona reticularisten salgılanırlar ve bu hormonlar dehidroepiandrosteron (DHEA) ile dehidroepiandrosteron sulfattır (DHEAS). Bunların insandaki etkileri zayıftır ve genel olarak gonadlardan salgılanan seks hormonlarının fonksiyonlarını desteklerler.

Üç farklı gruptaki steroid hormonlarının hepsinin öncüsü kolesteroldür. Kolesterolden sonra farklı yollarla devreye girerek farklı sınıftaki steroidler oluşur. Glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidler zayıf olarak da olsa birbirlerinin aktivitesini gösterirler (36).

Kortikosteroidler genel olarak vücudun strese cevabını yansıtır ve hipotalamus-hipofiz- adrenal korteks aksının işlemesi sonucu salgılanırlar. Hipotalamustan salgılanan CRH (Corticotropin Releasing Hormone - Kortikotropin Serbestleştirici Hormon), ön hipofizi uyarak buradan ACTH (Adrenocorticotropik Hormone - Adrenokortikotropik Hormon) salgılanmasını sağlar. Adrenokortikotropik

Hormon'da böbreküstü bezinden kortikosteroidlerin salgılanmasını düzenler. ACTH daha çok glukokortikoidlerin salınımını artırır.

Steroidler hücre içinde, sitoplazmadaki steroid reseptörlerine bağlanırlar. Reseptörüyle beraber nükleusa taşınır ve DNA'ya bağlanır. Burada bazı genlerin transkripsiyonu sonucu oluşan yeni mRNA sitoplazmaya geçerek, hedef hücredeki etkileri oluşturan yeni proteinler sentezlenir. Steroidler bu proteinler aracılığı ile etkilerini gösterirler (36).

Doğal kortikosteroidlerin yanısıra sentetik olarak üretilip ilaç olarak kullanılan kortikosteroidler de vardır. Sentetik kortikosteroidler, doğal olanların kimyasal yapısı değiştirilerek elde edilirler ve bu şekilde emilim hızı, etki süresi glukokortikoid ve mineralokortikoid etki üstünlükleri, veriliş yolları değiştirilebilir (37). Sentetik glukokortikoidlerin, mineralokortikoid etkileri çok zayıflatılmıştır. Başlıca sentetik glukokortikoidler prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon ve deksametazondur. Sentetik mineralokortikoid olarak da fludrokortizon sayılabilir (39).

2.6.1.Deksametazon

Kimyasal yapısı 9α -floro- 16α -metilprednisolon şeklindedir (37). Glukokortikoid etkinliği ön plandadır, mineralokortikoid etkinliği yok denecek kadar azdır. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir. Plazma yarılanma ömrü 225 dakikadır. Kortizolün glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinliklikleri 1 olarak kabul edildiğinde, rölatif olarak deksametazonun glukokortikoid etkinliği 25-30, mineralokortikoid etkinliği ise 0 olarak kabul edilir (39). Deksametazon sodyum fosfat, suda iyi çözülen bir deksametazon esteridir. İntravenöz ve intramuskuler olarak kullanılabilir (37).

2.6.2.İç Kulaktaki Steroid Reseptörleri

Hem glukokortikoid reseptörleri hem de mineralokortikoid reseptörleri iç kulakta bulunurlar (38). Her ikisinde sitoplazmada bulunan protein yapılı bileşiklerdir (37). Steroid reseptörleri genel olarak 3 kısımdan oluşur. N terminal bölgesi: DNA’da transkripsiyon oluşmasını sağlayan ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşimde olan bölgedir. DNA binding bölgesi, hormon reseptör kompleksinin DNA’da ilgili bölgeye bağlanmasını sağlar. C teminal bölgesi ise hormonun reseptöre bağlandığı bölgedir. Hormon reseptör kompleksinin bağlandığı DNA bölgesine ise hormon cevap bölgesi (hormone response element) denir (38, 37, 40).

2.7.Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları

Ca^{++} kanalları membran depolarizasyonu ile aktive olup hücre içine Ca^{++} girişini sağlayan kanallardır. Hücre membranında potansiyel değişiklikleri ile açılıp kapandıklarından Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları (VKKK) olarak isimlendirilirler (41). İstirahat potansiyeli sırasında bu kanallar kapalıdır ve bu şekilde hücre dışı kalsiyum miktarı hücre içine göre çok yüksek olarak kalır. Ancak depolarizasyona cevap olarak bu kanallar açılır ve kalsiyum hücre içine girerek kalsiyuma bağlı potasyum kanallarının aktivasyonuna, nörotransmitter ve hormon salınımına, kas kasılmasına, nöron eksitasyonuna ve gen ekspresyonuna neden olur. Kalsiyumun hücre içindeki ilk artışından sonra, Na^+Ca^{2+} değişim sistemleri ve kalsiyumun hücre içindeki organellerin içine alınması ile tekrar azalmaya başlar (42). VKKK aracılığı ile hücre içine giren Ca^{++} , ikincil haberci olarak fonksiyon görür ve farklı hücre içi olayları başlatır (41).

Voltaj kapılı kalsiyum kanalları farklı altgrupları olan kompleks bir proteindir ($\alpha 1$, $\alpha 2\delta$, $\beta 1-4$, and γ). En büyüğü 190-250 kDa ağırlığı ile $\alpha 1$ 'dir. Kanalin voltaja bağımlı olarak açılıp kapanmasını sağlayan ve molekülün bağlandığı bölgedir. Diğer alt gruplar kanalın farmakolojik ve elektrofizyolojik özelliklerinde yardımcı olmaktadır (41, 42).

Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, açıldığı membran potansiyeli değerine göre iki büyük gruba ayrılır. Düşük voltajla aktive olanlar ve yüksek voltajla aktive olanlar.

Düşük voltajla aktive olanlar (T tipi - low-voltage activated- LVA) istirahat membran potansiyelindeki küçük değişikliklerle aktive olur ve daha çabuk inaktive olur. Bunun tersine yüksek voltajla aktive olanlar (high-voltage activated- HVA) daha güçlü depolarizasyonla aktive olurlar ve değişken inaktivasyon kinetiği gösterirler. Bugüne kadar, tek kanal kondüktansı, kinetikleri, farmakolojisi ve hücresel dağılımına göre çok sayıda yüksek voltajla aktive olan kalsiyum kanalı tipi (L, N, P/Q, R tipi) sınıflandırılmıştır (43) (Tablo.2.1).

Long-lasting (L tipi) kanallar, yavaş inaktive olurlar, aktive olmaları için güçlü depolarizasyona ihtiyaçları vardır ve organik L tipi kalsiyum kanal blokerleri ile (dihydropyridines, nifedipine ve nimodipine) bloke edilirler. Kokleadaki sensöriyel hücreler ağırlıklı olarak L tipi VKKK içerirler (41, 42).

Tablo.2.1. Kalsiyum kanallarının sınıflandırılması ve özellikleri.

Düşük Voltajla Aktive Olanlar	Membranın istirahat potansiyelindeki küçük değişikliklerle aktive olur	T(Transient) Tipi	Talamustan kortekste işitme merkezine giden nöronlarda bulunur
Yüksek Voltajla Aktive Olanlar	Membran istirahat potansiyelindeki güçlü değişikliklerle aktive olurlar	L(Long Lasting) Tipi	Kokleada sensöriyel hücreler ağırlıklı olarak L tipi VKKK içerirler. Dihidropiridin türevi ilaçlarla inhibe olurlar
		P/Q (Purkinje) Tipi	Purkinje nöronlarında görülür. Olivokoklear-efferent-iç tüylü hücre kolinerjik sinapsında bulunurlar.
		N(Neural) Tipi	Presinaptik terminallerde bulunurlar. İşitel efferent sistemin sinaptik aktivasyonundan sorumludurlar (P/Q Tipi ile beraber)
		R(Resistant) Tipi	Korteks, hipokampus, striatum, amigdala ve interpedinküler nükleusta yer alır ve genel olarak rollerinin uzaysal hafıza, korku davranışları ve ağrı algısı üzerine olduğu düşünülür. Dihidropiridin gibi kalsiyum kanal blokerlerine karşı dirençlidirler

Voltaj kapılı kalsiyum kanallarından P/Q tipi olanlar serebellumdaki Purkinje nöronlarında görülür. Presinaptik yüksek voltajla aktive olan kanallardır ve nörotransmitter salınımı için nöronu uyarırlar. P/Q VKKK olivokoklear efferent-iç tüylü hücre kolinerjik sinapsında bulunurlar ancak işitme kaybı patolojisinde rolü olup olmadığı bilinmemektedir (42). N tipi VKKK (Neural) yüksek voltajla aktive olan kanallardır ve merkezi ve periferik sinir sisteminde presinaptik terminallerde bulunurlar ve P/Q tipi kanallar gibi inhibitör işitsel efferent sistemin sinaptik aktivasyonundan sorumludurlar. Bunların dışında R tipi VKKK, yüksek (L, P/Q, N) ile düşük voltajla aktive olan (T tipi) kanalların arasında voltaj bağımlılığı vardır. L, P/Q ve N tipi kanalları bloke eden ilaçlara tipik olarak dirençlidir (Resistant). Korteks, hipokampus, striatum, amigdala ve interpedinküler nükleusta yer alır ve genel olarak rollerinin uzaysal hafıza, korku davranışları, ağrı algısı ve morfin analjezisi üzerine olduğuna inanılır. Son olarak T tipi kanallar (Transient) düşük voltajlarda aktive ve inaktive olurlar (42).

Kalsiyum kanallarının $\alpha 1$ subünitine göre sınıflaması şu şekilde sembolize edilir. Ca: Kalsiyum V: Voltaj olmak üzere: Cav1, Cav2, Cav3 şeklinde sınıflandırılır. Cav1 (Cav1.1 den Cav1.4' e kadar) L tipi VKKK' nı içerir. Cav2 (Cav2.1 den Cav2.3'e kadar) P/Q, R ve N tipi VKKK'nı içerir. Cav3 (Cav3.1 den Cav3.3' e kadar) T tipi VKKK'nı içerir (42, 44).

İstirahat halinde tüylü hücrelerin içinde kalsiyum miktarı oldukça düşüktür ancak akustik stimülasyon ile VKKK aracılığı ile hızla artar. Kalsiyumun hücre içi yapılardan salınımı daha az rol oynar. Kalsiyumun hücre içine girişi, hücrenin bazolateral kısmından nörotransmitter salınımını artırır. Hücrenin aktif bölgesinde ribbon adı verilen ve sinaptik vesiküllerin tutunduğu bir yapı vardır. Ribbon, uzayan stimülusta nörotransmitter salınımının sürekli olmasını sağlar. Hücre içi kalsiyum yayılımı, bazı tamponlama sistemleri ile sınırlanır ve sinapstan uzaklaştırılır. Plazma membranındaki CaATPase tip 2 pompasıyla da hücre dışına atılır. Kalsiyum ayrıca Ca-bağımlı K kanallarını da açar ve hücrenin repolarizasyonunu sağlar. Kalsiyum ve Potasyum kanallarının sayısı, dağılımı ve kinetikleri tüylü hücrenin cevap verdiği karakteristik frekansı belirler. Oliver nükleusta L tipi kanallar gösterilmiştir ancak

daha çok P/Q tipi kanallar vardır. Düşük voltajla aktive olan T tipi kanallar talamustan korteksteeki işitme merkezine giden nöronlarda bulunurlar (42).

2.7.1.Nimodipin ve Diğer Kalsiyum Kanal Blokerleri

Hücre dışındaki kalsiyumun VKKK aracılığı ile hücre içine girişini engelleyen ilaçlara kalsiyum kanal blokerleri denir. Bu ilaçların kalsiyum kanallarını tıkaması dışında kalsiyumla ilgili başka bir etkileri yoktur (45).

Kalsiyum kanal blokerleri genel olarak L tipi kanallar üzerine etkilidir. Kalsiyum kanal blokerleri 3 gruba ayrılırlar (45):

1-Dihidropiridinler: Bu grupta nifedipin, nikardipin, amlodipin ve nimodipin sayılabilir.

2-Fenilalkilaminler: Bu grubun başlıca üyesi verapamildir.

3-Benzotiazepinler: Bu grupta da başlıca diltiazem bulunur.

Nimodipine dihydropiridine sınıfında bir kalsiyum kanal blokeridir. Lipofilik olduğu için kan-beyin bariyerini kolay geçer. L tipi kanalları bloke eder. Subaraknoid kanama sonrası serebral arter spazmını önlemede ve nörolojik defisiti azaltmak amacıyla kullanılır (46). İç kulakta nimodipinin perilenfatik perfüzyonu aksiyon potansiyelinde önemli bir düşüşe yol açar (42).

3.MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Doktora Tezi olarak yapılmıştır. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM)'da yapılan bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 8.10.2018 tarih ve 38828770-604.01.01-E.44144 numaralı karar ile alınmıştır. Çalışma sırasında Helsinki Deklarasyonunda bildirilen hayvan deneyleri ile ilgili etik kurallara uyulmuştur.

3.1.Deney Hayvanları ve Grupların Oluşturulması

Çalışmaya 30 adet 4 aylık, ağırlıkları 237-372 gram arasında değişen (ortalama 303 gram) Sprague Dawley cinsi erkek rat dahil edilmiştir. Ratlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlıkta, 25 santigrad derecede, serbestçe yiyecek ve su alabildikleri bir ortamda arka plan gürültüsü 50 dB'in altında olacak şekilde barındırılmıştır.

Çalışmaya katılan ratların öncelikle genel anestezi altında otoskopik muayeneleri yapılmış ve eğer mevcutsa buşonları temizlenmiştir. Ödem, enfeksiyon gibi dış kulak problemleri ya da timpanik membranda hiperemi ve perforasyon gibi orta kulak iltihabını düşündüren bulgusu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya katılan ratlar rastgele olacak şekilde her biri 6 rattan oluşan 5 gruba ayrıldılar. Bu gruplar şu şekilde oluşturulmuştur (Tablo 1).

1.Kontrol grubu (n=6): Bu gruptaki hayvanların ön testleri yapıldıktan sonra 0.gün, 7. gün ve 21.günlerde testleri tekrar edildi. Daha sonra sakrifiye edilerek kokleaları eksize edildi. Gürültüye maruz bırakılmadılar ve herhangi bir ilaç verilmedi.

2.Serum fizyolojik grubu (n=6): Bu gruptaki hayvanların ön testleri yapıldıktan sonra gürültüye maruz bırakıldılar. 0.gün (gürültüye maruz bırakıldıkları gün) testleri yapıldıktan sonra 7 gün boyunca intraperitoneal olarak ve oral gavaj yoluyla serum fizyolojik uygulandı. 7.gün ve 21.gün testleri yapıldıktan sonra sakrifiye edildiler ve kokleaları eksize edildi.

3.Nimodipin grubu (n=6): Bu gruptaki hayvanların ön testleri yapıldıktan sonra gürültüye maruz bırakıldılar. 0.gün testleri yapıldıktan sonra 7 gün boyunca oral gavaj yoluyla nimodipin ve intraperitoneal olarak serum fizyolojik uygulandı. 7.gün ve 21.gün testleri yapıldıktan sonra sakrifiye edildiler ve kokleaları eksize edildi.

4.Deksametazon grubu (n=6): Bu gruptaki hayvanların ön testleri yapıldıktan sonra gürültüye maruz bırakıldılar. 0.gün testleri yapıldıktan sonra 7 gün boyunca oral gavaj yoluyla serum fizyolojik ve intraperitoneal olarak deksametazon verildi. 7.gün ve 21.gün testleri yapıldıktan sonra sakrifiye edildiler ve kokleaları eksize edildi.

5.Nimodipin-Deksametazon grubu (n=6): Bu gruptaki hayvanların ön testleri yapıldıktan sonra gürültüye maruz bırakıldılar. 0.gün testleri yapıldıktan sonra 7 gün boyunca oral gavaj yoluyla nimodipin ve intraperitoneal olarak deksametazon verildi. 7.gün ve 21.gün testleri yapıldıktan sonra sakrifiye edildiler ve kokleaları eksize edildi.

Tablo 3.1. Deney grupları ve uygulamalar.

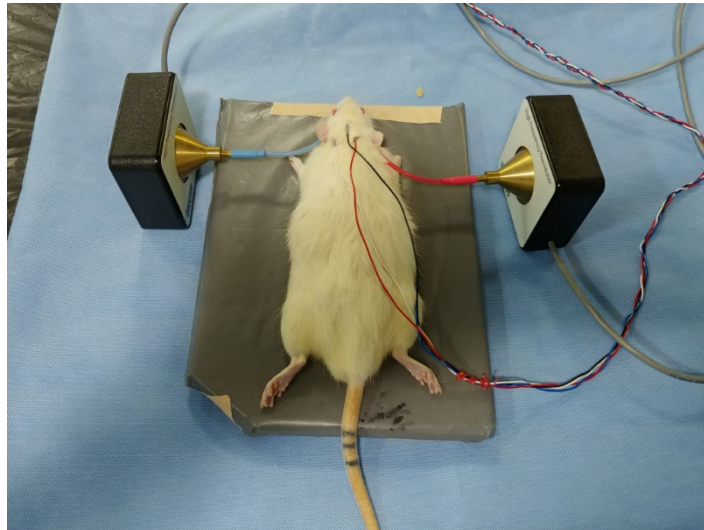
	GRUBUN ADI	TEST	GÜRÜLTÜ	İLAÇ	KOKLEA EKŞİZYONU
1	Kontrol	+	Uygulanmadı	Verilmedi	+
2	Serum Fizyolojik	+	Uygulandı	Serum Fizyolojik	+
3	Nimodipin	+	Uygulandı	Nimodipin	+
4	Deksametazon	+	Uygulandı	Deksametazon	+
5	Nimodipin-Deksametazon	+	Uygulandı	Nimodipin-Deksametazon	+

3.2.İşitme Yollarının Değerlendirilmesi

Ratlara gürültünün etkisi ve uygulanan ilaçların etkinliğini değerlendirmek amacıyla işitsel beyinsapı cevabı testi (ABR) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi (DPOAE) uygulanmıştır.

3.2.1.İşitsel Beyinsapı Cevabı (ABR)

İşitsel Beyinsapı Ölçümleri (ABR); IHS Smart EP marka (IHS, Miami FL, System No:5947, Work Order No: 45209) cihaz ile ve AMBU marka subdermal iğne elektrotlar kullanılarak yapılmıştır. Ölçümler genel anestezi altında ve gürültü düzeyinin 50 dB'den düşük olduğu odada yapılmıştır. Aktif elektrot vertekse, referans elektrot mastoid bölgeye, toprak elektrot ise karşı kulağın mastoidi üzerine yerleştirilerek değerlendirme yapılmıştır (Şekil 3.1). Elektrot impedansı 3 kOhm'un altında kalmasına dikkat edilmiştir. Ölçümler sırasında saniyedeki tekrar oranı 19,3, filtre aralığı 100-3000 Hz olacak şekilde ayarlanmış ve 15 msn'lik zaman penceresi seçilerek alterne polaritede test yapılmıştır. Sinyal averajlama amacıyla en yüksek amplitüdlü dalganın voltajı 3 mikrovolt ya da daha üstündeyse saniyede 500 uyarı, 3 mikrovoltun altındaysa saniyede 1000 uyarı verilmiştir.



Şekil 3.1. Ratlara ABR testinin yapılışı.

Uyaran olarak insert kulaklıklarla 8, 12, 16 ve 20 kHz'de tone burst uyaran verilmiştir. Tone burst uyaran verilirken 1-0-1 zarfı seçilmiştir. Ölçümlere 80 dB SPL

düzeyinden başlanmıştır ve 20 dB’lik kademelerle azaltılmıştır. En yüksek amplitüdlü dalganın voltajı 3 mikrovolt veya üstündeyse 20 dB’lik düşüşler, 3 mikrovoltun altına indiye 10 dB’lik düşüşler, 2 mikrovoltun altına düştüğünde de 5 dB’lik düşüşlerle test yapılmıştır. Herhangi bir dalganın gözlemlendiği en son şiddet düzeyi eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Her test en az 2 trase olacak şekilde çalışılmıştır.

ABR ölçümleri genel anestezi altında gürültü verilmeden önce (öntest), gürültü verildiği gün (0.gün), 7 günlük ilaç uygulamasının sonunda (7.gün) ve 21.günde yapılmıştır.

3.2.2.Distorsiyon Ürünü Otoaskustik Emisyon (DPOAE)

DPOAE ölçümleri Otodynamic ILO V6 marka cihaz (London, UK. Seri No: EP4/13111531) ile yapılmıştır (Şekil 3.2). Test sırasında yenidoğan probu kullanılmıştır ve f1/f2 oranı 1,25 olarak seçilmiş, L1:65 dB, L2: 55dB olacak şekilde ölçüm yapılmıştır. f2 frekansı olarak 2002, 2380, 2832, 3369, 4004, 4761, 5652, 6726, 7996 Hz seçilmiştir. Eğer sinyal gürültü oranı 3 dB ya da daha üstündeyse emisyon var olarak kabul edilmiştir.

DPOAE ölçümleri genel anestezi altında olmak üzere gürültü verilmeden önce (öntest), gürültü verildiği gün (0.gün), 7 günlük ilaç uygulamasının sonunda (7.gün) ve 21.günde yapılmıştır.



Şekil 3.2. Ratlara DPOAE testinin yapılışı.

3.3.Gürültü Uygulanması

Öntest olarak tüm ratlara ABR ve DPOAE testleri uygulandıktan sonra, 2., 3., 4. ve 5. gruplara 120 dB SPL düzeyinde, 4 kHz merkez frekansı olacak şekilde 4 saat süreyle darbant gürültü uygulanmıştır. Gürültü uygulaması König pro 3608 marka 4 kanallı amfi ve Spekon ct51as marka tweeter kullanılarak her bir hayvana 30 cm mesafede olacak şekilde hayvanların tek tek tutulduğu 20x20x30 cm'lik kafeslerde uygulanmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Ratlara gürültü verilme düzeneği.

3.4.Anestezi Verilmesi

Hayvanlara genel anestezi amacıyla 60 mg/kg olacak şekilde Ketamine HCL (Ketasol flakon, Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) ve 6 mg/kg olacak şekilde Xylazine HCL (Rompun flakon, Bayer, İstanbul) intraperitoneal olarak verilmiştir. Uygulama insülin enjektörüyle gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.4).



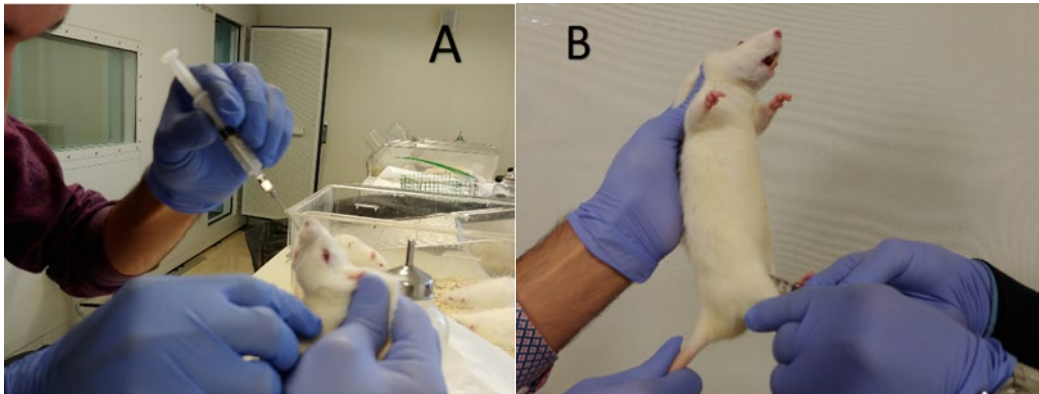
Şekil 3.4. Ratlara anestezi için verilen ilaçlar.

3.5.İlaçların Verilmesi

1.gruba herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır.

2.gruba öntestler, gürültü uygulaması ve 0.gün testlerini takiben 1-7 günler arasında intraperitoneal olarak 0,15 cc ve oral gavaj yoluyla iki doza bölünmüş halde 3 cc serum fizyolojik uygulanmıştır.

3.gruba öntestler, gürültü uygulaması ve 0.gün testlerini takiben 1-7 günler arasında intraperitoneal olarak 0,15 cc serum fizyolojik ve oral gavaj yoluyla 6 mg/kg nimodipin (Nimotop 30 mg tablet, Bayer, İstanbul) uygulanmıştır. Nimodipin'in 30 mg'lık tabletleri 50 cc serum fizyolojik içinde çözülmüştür. Toplam 3 cc eriyik günlük 2 doza bölünerek uygulanmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Ratlara ilaç verilmesi. (A) Oral gavaj uygulaması, (B) İntraperitoneal uygulama.

4.gruba öntestler, gürültü uygulaması ve 0.gün testlerini takiben 1-7 günler arasında intraperitoneal olarak 2 mg/kg olacak şekilde deksametazon (Onadron 8 mg/2ml ampul, İbrahim Etem Ulagay, İstanbul) intraperitoneal olarak verilmiştir (0,15 cc). Ayrıca oral gavaj yoluyla 2 doza bölünmüş şekilde toplam 3 cc serum fizyolojik verilmiştir.

5.gruba öntestler, gürültü uygulaması ve 0.gün testlerini takiben 1-7 günler arasında oral gavaj yoluyla 6 mg/kg nimodipin (Nimotop 30 mg tablet, Bayer, İstanbul) ve 2 mg/kg olacak şekilde deksametazon (Onadron 8 mg/2 ml ampul, İbrahim Etem Ulagay, İstanbul) intraperitoneal olarak verilmiştir. Nimodipin'in 30 mg'lık tabletleri 50 cc serum fizyolojik içinde çözülerek günlük 2 doza bölünerek uygulanmıştır (3 cc nimodipin eriyiği ve 0,15 cc deksametazon).

Çalışmaya her grupta 6 adet rat ile başlandı ancak çalışmanın sonuna kadar ölen ratlar oldu. 1.grupta öntest sonrası bir rat öldü ve çalışma 5 ratla tamamlandı. 2.grupta 6 rat da çalışmayı tamamladı. 3.grupta 1 rat ilaç verilme sürecinde öldü ve çalışma 5 ratla tamamlandı. 4.grupta 3 rat ilaç uygulama döneminde 1 rat da 7.gün testlerinin sonunda öldü. Bunun üzerine 4.gruba 5 rat daha dahil edildi. Bunların da 1'i öntestlerin sonunda, 1'i ilaç verilme sürecinde öldü. Dolayısıyla 4.grup 5 rat ile tamamlanmış oldu. 5.grupta 2 rat ilaç verilme sürecinde öldü. Bunun üzerine çalışmaya 3 rat daha dahil edildi. Bunların da 2'si ilaç verilme sürecinde öldü. Dolayısıyla 5.grup 5 ratla tamamlanmış oldu.

3.6.Histopatolojik İnceleme

Çalışmamızda ratların kokleları eksize edilerek histopatolojik inceleme yapıldı. Bu çalışmalar Marmara Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Histopatolojik olarak ışık mikroskobu ile Hematoksilen-Eozin boyası kullanılarak Corti organında dış tüylü hücre sayımı, stria vaskülaris ve spiral ganglion hücrelerinde ise histolojik skorlama yapıldı. Ayrıca TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling) histokimyasal yöntemi ile Corti organında ve stria vaskülaris hücrelerinde apoptozsin göstergesi olarak TUNEL pozitif hücre sayımı yapıldı.

Işık mikroskopuyla hücre skorlaması yaparken kokleanın bazal bölgesinden 2 kesit, orta bölgesinden (mid) 2 kesit ve apeksinden bir kesit incelenerek dış tüylü hücrelerin (DTH) sayımları yapılmıştır. Bu sayım sırasında DTH nükleusunun intakt olan hücre sağlam olarak değerlendirilmiştir. Buna göre:

0: DTH yok

1: 1 sıra DTH var

2: 2 sıra DTH var

3: 3 sıra DTH var olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca stria vaskülaris ve spiral ganglion hücreleri de değerlendirilmiştir. Stria vaskülaris ve spiral ganglion hücrelerinin değerlendirilmesi sübjektif olarak yapılmıştır. Stria vaskülariste marginal hücrelerde blebbing, sitoplazmik vakuolizasyon ve intermediate hücre atrofisi baz alınarak yapılan değerlendirme şu şekilde skorlanmıştır:

0: SV normal kalınlıkta, marjinal cell blebbing, sitoplazmik vakuolizasyon ve intermediate hücre atrofisi yok

1: Hafif derecede hasar

2: Orta derecede hasar

3: Şiddetli hasar

Spiral ganglionda ise değerlendirme vakuolizasyon ve nükleer dejenerasyona göre yapılmıştır ve skarlama şu şekildedir:

0: Vakuolizasyon ve nükleer dejenarasyon yok

1: Hafif derecede hasar

2: Orta derecede hasar

3: Şiddetli hasar

TUNEL yönteminde ise Corti organı ve stria vaskülarisdeki TUNEL pozitif hücreler sayılmıştır.

Dekapitasyon yapıldıktan sonra ışık mikroskopik incelemeler için tüm gruptaki ratlardan elde edilen koklea dokuları nötral tamponla hazırlanmış %10'luk formalin içine alınarak fikse edildi. Dekalsifikasyon (EDTA -etilendiamin tetraasetik asit- ile) sonrasında doku örnekleri distile suda yıkandıktan sonra yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi. Ksilende şeffaflandırılan dokular daha sonra 60°C'de 4 saat boyunca parafin içerisinde bekletildi. Parafin penetrasyonunun ardından örnekler gömme cihazında kasetlenerek bloklandı. Bloklardan döner mikrotom ile kesilen yaklaşık 4 µm kalınlığındaki kesitler morfolojik değerlendirme yapmak amacıyla Hematoksilen-Eosin (H&E) boyası ile boyandı. Boyanan kesitler Olympus BX51 mikroskopu (Tokyo, Japonya) ile görüntülenerek Olympus DP72 kamera (Tokyo, Japonya) ile fotoğraflandı. Corti organı dış tüy hücreleri, stria vaskülaris ve spiral ganglion bölgeleri morfolojik hasar (hücre bütünlüğü korunması, çekirdekte piknoz, hücre büzülmesi ve sitoplazmik bozulma) açısından yarı-kantitatif olarak değerlendirildi (110).

TUNEL yöntemi için ise parafin bloklardan alınan 4 mikrometre kalınlığındaki kesitlerde apoptotik hücreleri işaretlemek amacıyla in situ DNA uç işaretleme yöntemi (TUNEL) uygulandı. Yöntem TUNEL kiti (ApopTag Plus, In Situ Apoptosis Detection Kit, S7101, Millipore) içinde yer alan kılavuza göre gerçekleştirildi. 1 gece 37°C etüvde bekletilen kesitler 20 dakika ksilen ve 20 dakika %96 alkolden geçirildi ve PBS ile yıkandı. 15 dakika oda ısısında Proteinaz K (20µg/ml) ile inkübe edilen kesitler distile su ile yıkandı. Endojen peroksidaz blokajı için %3'lük hidrojen peroksit oda ısısında 5 dakika uygulandı, PBS ile yıkandı. Dengeleyici tampon ile 30 dakika oda ısısında inkübe edilen kesitler daha sonra Tdt enzimi ile 37°C derece etüvde nemli ortamda inkübe edildi. Durdurma/yıkama tamponu ile 10 dakika oda ısısında yıkanan kesitler PBS ile de yıkandıktan sonra anti-digoxigenin peroksidaz ile 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitler 3,3'-diaminobenzidine (DAB) ile muamele edilerek immün işaretleme yapıldı. Zıt boyama Mayer Hematoksilen ile yapıldı. Kesitler %96 alkolden geçirilerek kurutuldu ve entellan ile kapatıldı. Kesitler Olympus BX51 mikroskopu (Tokyo, Japonya) altında görüntülenerek TUNEL-pozitif hücreler açısından değerlendirildi (111).

3.7.İstatistiksel Yöntem

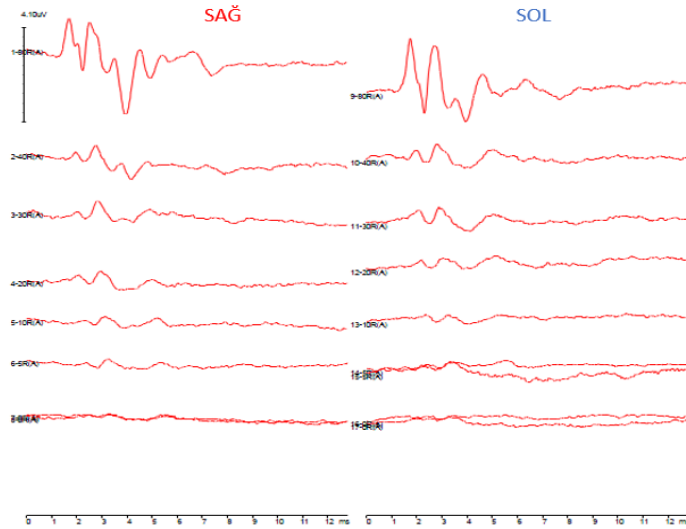
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grup nicel verilerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırmalarında Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

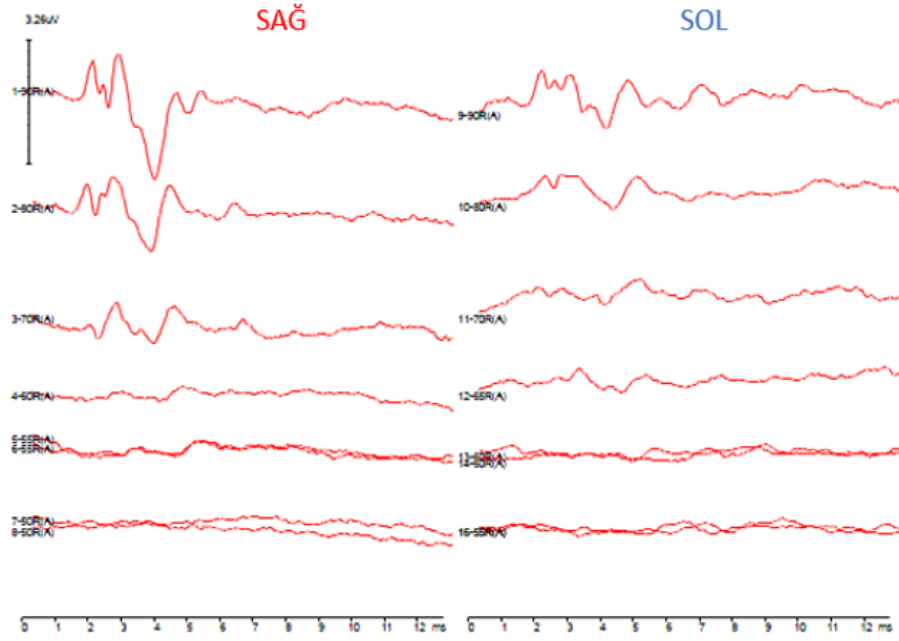
Her bir gruba gürültü öncesi (öntest), gürültüden hemen sonra (0.gün), gürültüden 7 gün sonra (7.gün) ve gürültüden 21 gün sonra (21.gün) olmak üzere ABR testi ve DPOAE testi uygulandı. 21.gün testlerinden sonra ratlar dekapite edilerek kokleaları çıkarıldı ve ışık mikroskobu ile Hematoksilen-Eozin boyası kullanılarak Corti organında, stria vasküleriste ve spiral ganglionda hücre değerlendirmesi yapıldı. İmmünohistokimyasal olarak da Corti organında ve stria vasküleriste TUNEL yöntemi ile apoptotik hücre değerlendirmesi yapıldı.

4.1.ABR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

ABR testi 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 20 kHz’de olmak üzere tone burst uyaran kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analiz her bir frekansta ayrı ayrı olmak üzere herhangi bir dalganın görülebildiği en düşük şiddet olarak kabul edilen eşik değeri üzerinden yapılmıştır (Şekil 4.1). Her bir test gününde elde edilen sonuçların gruplar arası karşılaştırması yapıldığı gibi grup içinde de farklı test günlerinde elde edilen bulgular birbirleriyle karşılaştırılmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Gürültü uygulanmamış bir ratın ABR dalga örneği.



Şekil 4.2. Gürültü uygulanmış bir ratın ABR dalga örneği.

4.1.1.ABR Eşik Değerlerinin 8 kHz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test 8 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Gruplara göre 0.gün 8 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.1). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 0.gün 8 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.004$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün 8 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Gruplara göre 7.gün 8 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.1). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 7.gün 8kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.004$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 7.gün 8 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Gruplara göre ABR testi 8 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.

Eşik 8 kHz		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a p
Ön test	Min/Mak (Medyan)	15/ 25 (20)	15/ 25 (20)	15/ 25 (20)	10/ 25 (20)	10/ 30 (20)	0,228
	Ort±Ss	20,83±2,89	21,25±3,77	19,58±3,34	20,23±3,93	18,33±4,85	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	15/ 25 (20)	55/ 70 (60)	55/ 70 (65)	55/ 85 (60)	50/ 70 (60)	0,001**
	Ort±Ss	21,00±3,16	60,42±5,42	63,33±3,89	63,00±7,85	61,11±5,83	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	15/ 20 (20)	35/ 70 (50)	35/ 60 (50)	25/ 65 (52,5)	35/ 60 (52,5)	0,001**
	Ort±Ss	19,00±2,11	49,58±11,17	48,00±8,88	50,42±10,33	50,50±8,32	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	15/ 25 (20)	25/ 65 (50)	25/ 55 (45)	40/ 60 (52,5)	35/ 55 (50)	0,001**
	Ort±Ss	20,00±2,36	47,50±13,57	43,50±9,14	53,50±6,69	50,00±6,24	
^b p		0,215	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-5/ 5 (0)	0/ 45 (25)	5/ 35 (27,5)	20/ 40 (32,5)	5/ 40 (35)	0,001**
	Ort±Ss	-1,00±3,16	26,25±13,51	24,50±9,85	32,00±7,89	32,00±10,33	
^c p		1,000	0,043*	0,046*	0,034*	0,015*	

^aKruskal Wallis Test^bFriedman Test^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Tablo 4.2. ABR testi 8 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.

Eşik 8 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test- 21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,004**	0,001**	0,001**	0,003**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,004**	0,049*	0,028*
Grup 1 -Grup 4	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 5	0,851	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 2 -Grup 3	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	0,392	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	0,468	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

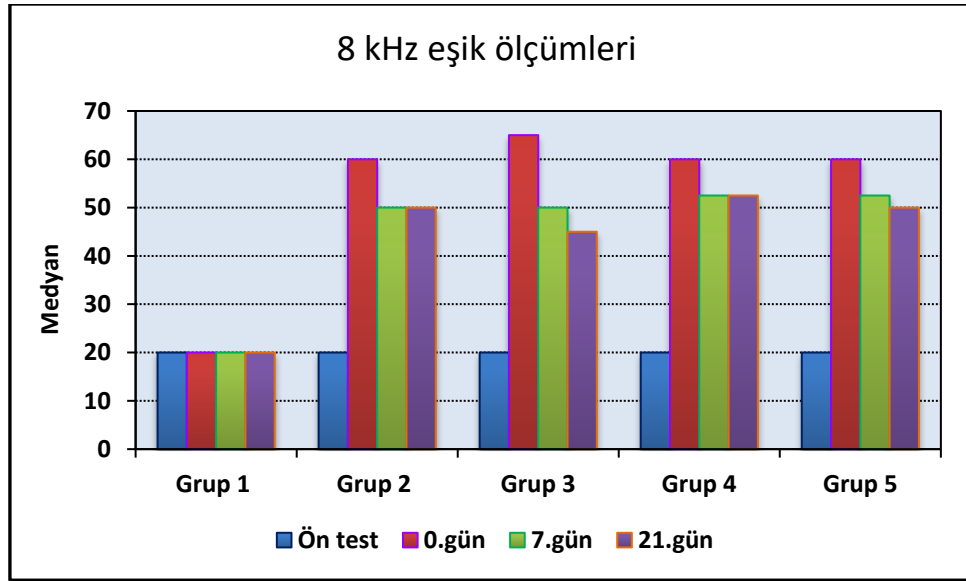
Gruplara göre 21.gün 8 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01) (Tablo 4.1). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4

ve Grup 5'in 21.gün 8 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.049$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$). Diğer grupların 21.gün 8 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 8 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 8 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 8 kHz ABR eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.043$; $p<0.05$) (Tablo 4.1). Grup 3'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 8 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 8 kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$; $p<0.05$) (Tablo 4.1). Grup 4'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 8 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 8kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$; $p<0.05$) (Tablo 4.1). Grup 5'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 8 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 8 kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$; $p<0.05$) (Tablo 4.1).

Ön teste göre 21.gün 8 kHz ABR eşiklerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.1). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in ön teste göre 21.gün 8 kHz ABR eşiklerindeki değişim, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.003$; $p=0.028$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün 8 kHz ABR eşiklerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

8 kHz'de ABR eşik ölçümlerinin medyan değerleri grafiksel olarak Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. 8kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).

4.1.2.ABR Eşik Değerlerinin 12 kHz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test 12 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3). Gruplara göre 0.gün 12 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.3). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 0.gün 12 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün 12 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Gruplara göre 7.gün 12 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.3). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 7.gün 12 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.002$; $p=0.007$; $p<0.01$). Diğer grupların 7.gün 12 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Gruplara göre 21.gün 12 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.3). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 21.gün 12 kHz ABR eşikleri, Grup

1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.005$; $p=0.002$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 21.gün 12 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Gruplara göre ABR testi 12 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.

Eşik 12 kHz		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a p
Ön test	Min/Mak (Medyan)	15/ 25 (17,5)	10/ 20 (15)	10/ 25 (15)	10/ 25 (15)	10/ 25 (15)	0,175
	Ort±Ss	17,92±3,34	15,83±2,89	16,25±4,33	16,59±3,58	14,72±4,01	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	15/ 20 (15)	60/ 80 (65)	60/ 70 (67,5)	55/ 80 (65)	50/ 80 (67,5)	0,001**
	Ort±Ss	16,00±2,11	65,83±6,34	66,67±3,89	65,75±6,34	65,28±8,48	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	10/ 20 (15)	40/ 75 (60)	35/ 70 (60)	40/ 65 (52,5)	35/ 65 (52,5)	0,001**
	Ort±Ss	15,50±3,69	57,92±8,38	56,00±12,43	53,33±8,62	52,50±9,50	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	10/ 25 (15)	45/ 65 (55)	25/ 65 (55)	35/ 70 (52,5)	40/ 65 (55)	0,001**
	Ort±Ss	17,50±4,86	55,42±6,89	49,00±13,50	52,00±11,35	53,00±7,89	
	^b p	0,400	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test-21.gün	Min/Mak (Medyan)	-10/ 10 (0)	30/ 50 (40)	5/ 45 (37,5)	15/ 55 (35)	25/ 50 (40)	0,001**
	Ort±Ss	0±6,24	39,58±8,38	32,00±12,95	34,00±11,97	39,50±9,26	
	^c p	1,000	0,034*	0,414	0,015*	0,026*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.4. ABR testi 12 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.

Eşik 12 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test-21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,001**	0,005**	0,011*
Grup 1 -Grup 4	1,000	0,001**	0,002**	0,002**	0,007**
Grup 1 -Grup 5	0,862	0,001**	0,007**	0,001**	0,001**
Grup 2 -Grup 3	0,158	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 12 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3). Grup 2'de ön

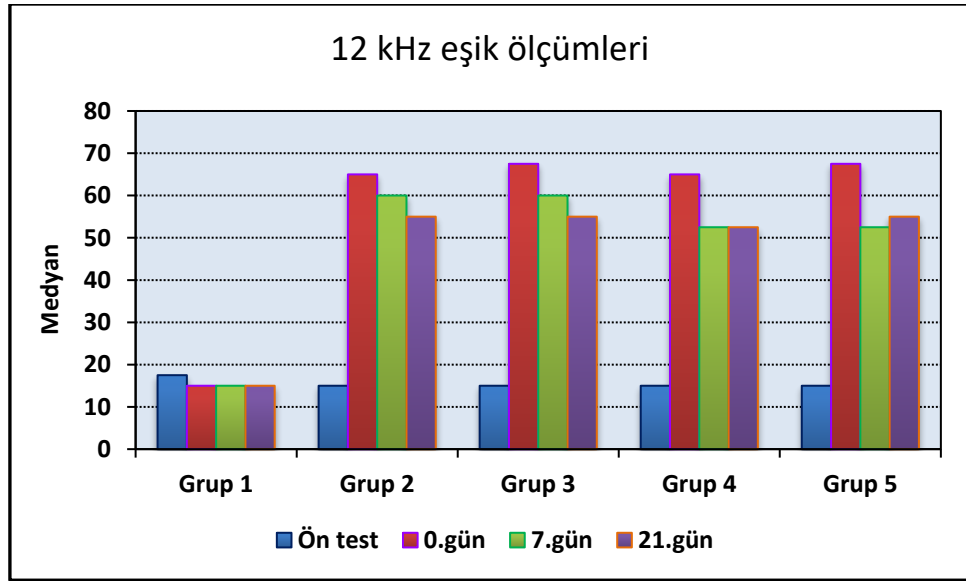
test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 12 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 12 kHz ABR eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$; $p<0.05$) (Tablo 4.3). Grup 3’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 12 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 12 kHz eşik ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.414$; $p>0.05$) (Tablo 4.2). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 12 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 12 kHz ABR eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$; $p<0.05$) (Tablo 4.3). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 12 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 12 kHz ABR eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$; $p<0.05$) (Tablo 4.3).

Ön teste göre 21.gün 12 kHz ABR eşiklerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.3). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’in ön teste göre 21.gün 12 kHz ABR eşiklerindeki değişim, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.011$; $p=0.007$; $p=0.001$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün 12 kHz ABR eşiklerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

12 kHz’de ABR eşik ölçümlerinin medyan değerleri grafiksel olarak Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

4.1.3.ABR Eşik Değerlerinin 16 kHz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test 16 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5).



Şekil 4.4. 12 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).

Gruplara göre 0.gün 16 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.5). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 0.gün 16 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.007$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün 16 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Gruplara göre 7.gün 16 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.5). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 7.gün 16 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.008$; $p=0.003$; $p<0.01$). Diğer grupların 7.gün 16 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Gruplara göre 21.gün 16 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.5). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 21.gün 16 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.002$; $p=0.006$; $p=0.012$; $p<0.05$). Diğer grupların 21.gün 16 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Gruplara göre ABR testi 16 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.

Eşik 16 kHz		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	20/ 25 (20)	15/ 25 (20)	15/ 20 (20)	15/ 25 (20)	15/ 25 (20)	0,620
	<i>Ort±Ss</i>	20,42±1,44	21,25±3,11	19,58±1,44	20,45±3,05	20,00±3,43	
0.gün	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	15/ 25 (20)	55/ 80 (65)	60/ 70 (67,5)	40/ 75 (65)	45/ 70 (60)	0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	20,00±3,33	65,83±7,02	65,83±4,69	63,25±9,50	60,00±6,86	
7.gün	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	15/ 25 (20)	40/ 75 (52,5)	35/ 65 (55)	40/ 65 (47,5)	35/ 60 (52,5)	0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	20,50±2,84	55,42±10,10	54,00±8,76	48,75±8,56	50,00±7,82	
21.gün	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	20/ 25 (20)	40/ 65 (55)	25/ 60 (52,5)	25/ 65 (50)	20/ 60 (47,5)	0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	21,00±2,11	53,75±7,42	49,50±10,12	46,50±13,75	47,50±11,12	
	^b <i>p</i>	0,833	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test-21.gün	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-5/ 5 (0)	20/ 45 (32,5)	5/ 40 (35)	0/ 45 (30)	0/ 40 (27,5)	0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	0,50±2,84	32,50±6,57	30,00±10,27	24,50±15,17	28,00±11,60	
	^c <i>p</i>	1,000	0,027*	0,030*	0,019*	0,015*	

^aKruskal Wallis Test^bFriedman Test^cBonferroni Dunn Test**p*<0.05***p*<0.01

Grup 1’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 16 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*p*>0.05) (Tablo 4.5). Grup 2’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 16 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 16 kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.027; *p*<0.05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. ABR testi 16 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.

Eşik 16 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test-21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,001**	0,002**	0,001**
Grup 1 -Grup 4	1,000	0,001**	0,008**	0,006**	0,020*
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,007**	0,003**	0,012*	0,007**
Grup 2 -Grup 3	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	1,000	0,774	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	0,631	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

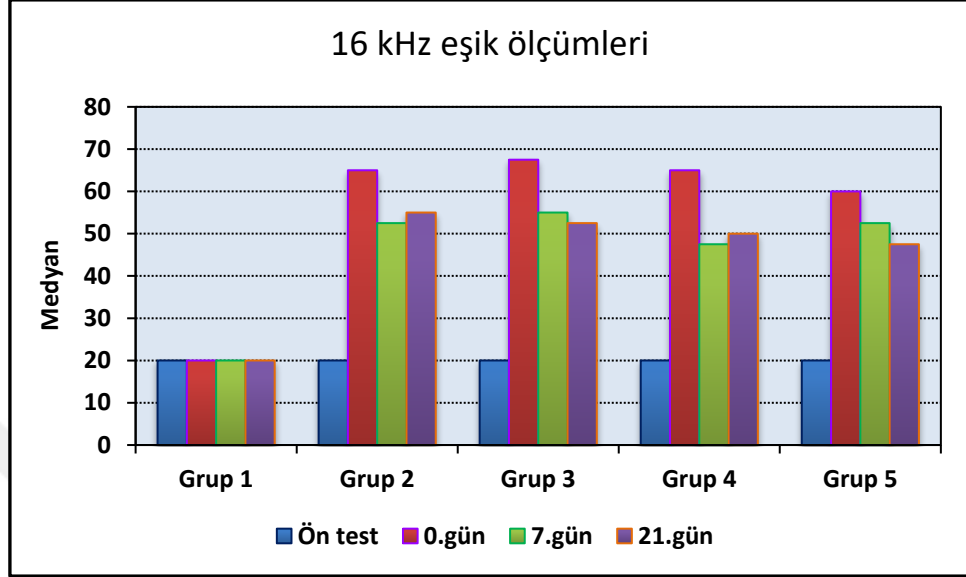
* $p<0.05$

** $p<0.01$

Grup 3’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 16 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 16 kHz ABR eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.030$; $p<0.05$) (Tablo 4.5). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 16 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 16 kHz ABR eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.019$; $p<0.05$) (Tablo 4.5). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 16 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 16 kHz ABR eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$; $p<0.05$) (Tablo 4.5).

Ön teste göre 21.gün 16 kHz ABR eşiklerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.5). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’in ön teste göre 21.gün 16 kHz ABR eşiklerindeki değişim, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.020$; $p=0.007$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün 16 kHz ABR eşiklerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

16 kHz’de ABR eşik ölçümlerinin medyan değerleri grafiksel olarak Şekil 4.5’te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. 16 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).

4.1.4.ABR Eşik Değerlerinin 20 kHz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test 20 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Gruplara göre 0.gün 20 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.7). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’in 0.gün 20 kHz ABR eşikleri, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün 20 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Gruplara göre 7.gün 20 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.7). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’in 7.gün 20 kHz ABR eşikleri, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.006$; $p=0.003$; $p<0.01$). Diğer

grupların 7.gün 20 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Gruplara göre 21.gün 20 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.7). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in 21.gün 20 kHz ABR eşikleri, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.004$; $p=0.001$; $p=0.004$; $p<0.01$). Diğer grupların 21.gün 20 kHz ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Gruplara göre ABR testi 20 kHz eşiklerinin değerlendirilmesi.

Eşik 20 kHz		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	<i>^ap</i>
Ön test	Min/Mak (Medyan)	0/ 5 (5)	0/ 15 (5)	0/ 10 (5)	0/ 20 (5)	0/ 10 (2,5)	0,289
	Ort±Ss	2,92±2,5 7	4,17±4,69	5,00±3,69	5,45±4,34	3,33±3,83	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	0/ 5 (0)	40/ 65 (50)	40/ 60 (55)	20/ 75 (50)	30/ 60 (50)	0,001*
	Ort±Ss	2,00±2,5 8	50,83±8,21	53,75±5,28	48,25±13,6 0	46,94±10,1 7	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	0/ 5 (5)	10/ 60 (32,5)	20/ 65 (40)	10/ 45 (30)	10/ 55 (30)	0,001*
	Ort±Ss	3,00±2,5 8	34,58±13,0 5	39,00±13,5 0	28,75±10,6 9	31,50±12,0 3	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	0/ 5 (5)	10/ 55 (32,5)	5/ 50 (32,5)	10/ 50 (35)	15/ 55 (30)	0,001*
	Ort±Ss	4,00±2,1 1	34,58±12,8 7	30,00±13,1 2	31,50±12,2 6	30,50±12,3 5	
	^b p	0,149	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-5/ 5 (0)	5/ 50 (25)	0/ 40 (27,5)	5/ 40 (25)	10/ 45 (27,5)	0,001*
	Ort±Ss	1,00±3,1 6	30,42±14,6 9	24,50±13,6 3	24,50±11,4 1	27,00±12,2 9	
	^c p	1,000	0,043*	0,340	0,012*	0,019*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.8. ABR testi 20 kHz eşiklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları.

Eşik 20 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test- 21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,001**	0,004**	0,007**
Grup 1 -Grup 4	0,923	0,001**	0,006**	0,001**	0,007**
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,001**	0,003**	0,004**	0,002**
Grup 2 -Grup 3	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	0,922	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	0,905	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

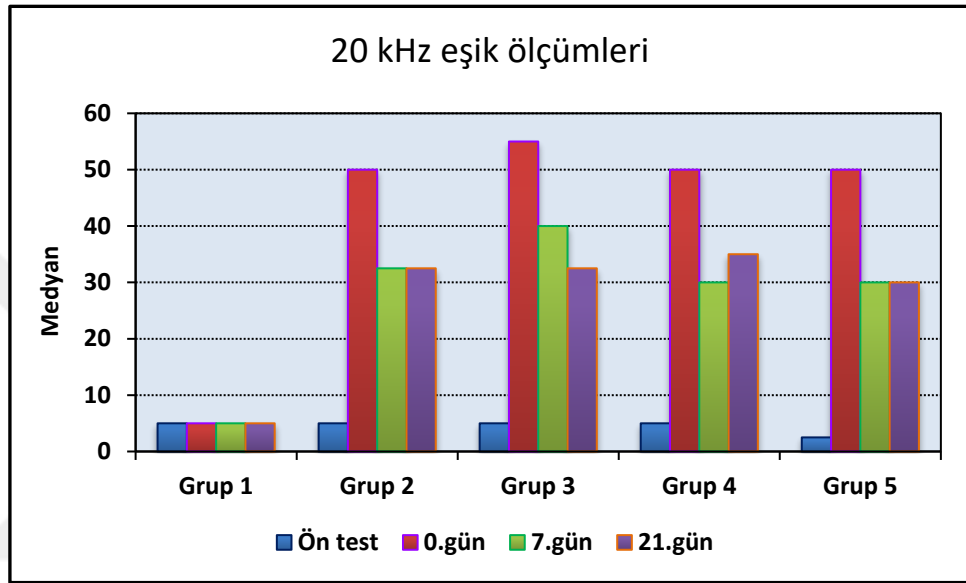
**p<0.01

Grup 1’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 20 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7). Grup 2’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 20 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 20 kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.043$; $p<0.05$) (Tablo 4.7). Grup 3’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 20 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 20 kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.340$; $p>0.05$) (Tablo 4.7). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 20 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 20 kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$; $p<0.05$) (Tablo 4.7). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün ABR testi 20 kHz eşiklerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün 20 kHz eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.019$; $p<0.05$) (Tablo 4.7).

Ön teste göre 21.gün 20 kHz ABR eşiklerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.7). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’in ön teste göre 21.gün 20 kHz ABR eşiklerindeki değişim, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla

$p=0.001$; $p=0.007$; $p=0.007$; $p=0.002$; $p<0.01$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün 20 kHz ABR eşiklerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

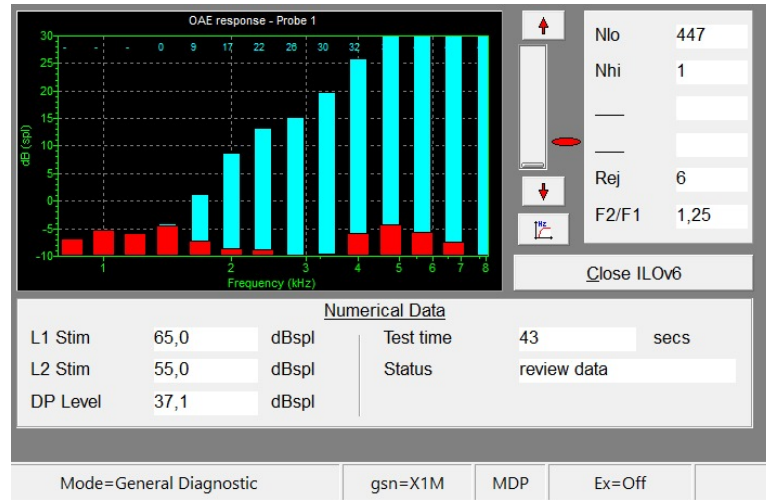
20 kHz'de ABR eşik ölçümlerinin medyan değerleri grafiksel olarak Şekil 4.6'te gösterilmiştir.



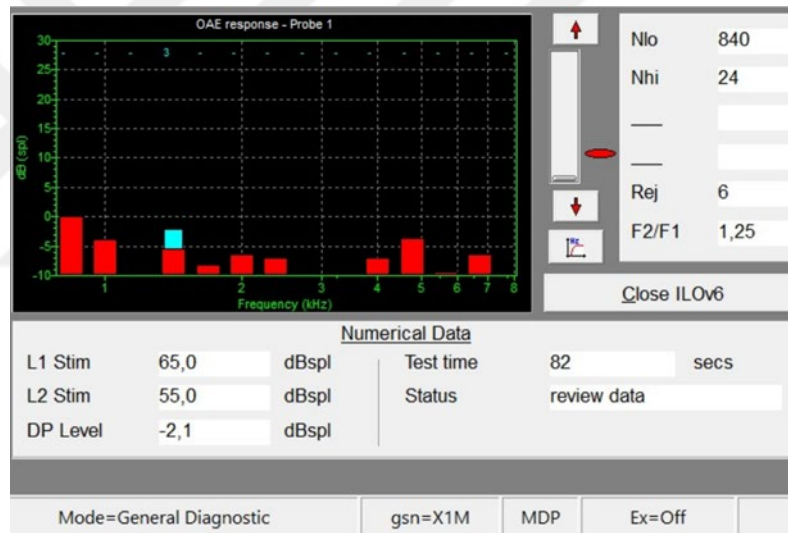
Şekil 4.6. 20 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafiksel gösterilmesi (Medyan değerleri).

4.2.DPOAE Sonuçlarının Değerlendirilmesi

OAE testi oldukça geniş bir frekans aralığında olmak üzere distortion product otoakustik emisyon tekniği kullanılarak yapılmıştır (Şekil 4.7, Şekil 4.8). İstatistiksel analiz her bir frekansta ayrı ayrı olmak üzere sinyal/gürültü oranı (SNR) üzerinden yapılmıştır. Eğer SNR 3 dB ve üzerindeyse emisyonlar mevcut olarak kabul edildi. Her bir test gününün gruplar arası karşılaştırması yapıldığı gibi grup içinde de test günleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.7: Gürültü uygulanmamış bir ratın DPOAE örneği.



Şekil 4.8: Gürültü uygulanan bir ratın DPOAE örneği.

4.2.1. DPOAE Sonuçlarının 2002 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 2002 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.014$; $p<0.01$) (Tablo 4.9). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in ön test DPOAE 2002 Hz ölçümleri, Grup 4'den daha yüksektir ($p=0.006$; $p<0.01$). Diğer grupların ön test DPOAE 2002 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Gruplara göre 0.gün DPOAE 2002 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.9). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 0.gün DPOAE 2002 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 2002 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Gruplara göre 7.gün DPOAE 2002 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Gruplara göre DPOAE 2002 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 2002		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	Min/Max (Medyan)	8,8/ 22,4 (18,3)	0/ 24,4 (18,3)	0/ 22,7 (11,1)	0/ 22,2 (12)	0/ 21,7 (11,1)	0,014*
	Ort±Ss	17,44±3,90	15,48±8,18	10,10±6,82	10,34±6,92	10,97±7,01	
0.gün	Min/Max (Medyan)	2,9/ 21,8 (15,7)	0	0	0	0/ 14,9 (0)	0,001**
	Ort±Ss	15,65±5,09	0	0	0	1,56±4,55	
7.gün	Min/Max (Medyan)	0/ 24,2 (11,1)	0/ 15,8 (3)	0/ 19,6 (10,5)	0/ 16,4 (1,9)	0/ 14,6 (5,5)	0,085
	Ort±Ss	11,40±8,17	4,12±4,88	9,68±7,45	4,92±5,88	5,06±5,19	
21.gün	Min/Max (Medyan)	1,2/ 20,9 (15,2)	0/ 16,7 (6,3)	0/ 26,7 (13,4)	0/ 11,9 (3,4)	0/ 19,4 (9,5)	0,004**
	Ort±Ss	13,95±6,05	7,15±5,96	13,59±9,09	3,42±3,88	9,05±6,56	
	^b <i>p</i>	0,334	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Max (Medyan)	-16,5/ 6,2 (-2,8)	-21,2/ 11,4 (-11,9)	-16,7/ 18,1 (5)	-17,7/ 2,8 (-4,9)	-16,5/ 16 (0,2)	0,074
	Ort±Ss	-3,39±7,92	-8,33±12,48	3,66±11,53	-7,08±6,73	-1,22±10,48	
	^c <i>p</i>	1,000	1,000	0,995	0,030*	1,000	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.10. DPOAE 2002 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 2002	<i>Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^cp</i>				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test-21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,245	0,260	1,000
Grup 1 -Grup 3	0,120	0,001**	1,000	1,000	1,000
Grup 1 -Grup 4	0,006**	0,001**	0,517	0,007**	1,000
Grup 1 -Grup 5	0,143	0,001**	0,704	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 3	0,516	1,000	0,605	0,592	0,087
Grup 2 -Grup 4	0,348	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	0,670	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	0,021*	0,254
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	0,655	1,000

^cBonferroni Dunn Test* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Gruplara göre 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.004$; $p<0.01$) (Tablo 4.9). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1 ve Grup 3'ün 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümleri, Grup 4'den daha yüksektir ($p=0.007$; $p=0.021$; $p<0.05$). Diğer grupların 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.9). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1.000$; $p>0.05$) (Tablo 4.9). Grup 3'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.995$; $p>0.05$) (Tablo 4.9). Grup 4'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.030$; $p<0.05$) (Tablo 4.9). Grup 5'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün

DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1.000$; $p>0.05$) (Tablo 4.9).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 2002 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

4.2.2. DPOAE Sonuçlarının 2380 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 2380 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.011$; $p<0.05$) (Tablo 4.11). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in ön test DPOAE 2380 Hz ölçümleri, Grup 5'den daha yüksektir ($p=0.024$; $p<0.05$). Diğer grupların ön test DPOAE 2380 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Gruplara göre 0.gün DPOAE 2380 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.11). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 0.gün DPOAE 2380 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 2380 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12). Gruplara göre 7.gün DPOAE 2380 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Gruplara göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.11). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.011$; $p=0.002$; $p=0.015$; $p<0.05$). Diğer grupların 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12). Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.11). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün

DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).

Tablo 4.11. Gruplara göre DPOAE 2380 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 2380		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	Min/Mak (Medyan)	16,6/ 30 (21)	11,1/ 29,9 (21,2)	6,9/ 29,5 (17,5)	0/ 28,7 (13,8)	4,3/ 28,5 (17,1)	0,011*
	Ort±Ss	22,10±4,86	20,95±6,00	17,48±6,41	14,24±6,76	15,75±7,91	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	12,4/ 29,1 (20,3)	0	0	0	0/ 9,7 (0)	0,001**
	Ort±Ss	20,37±5,49	0	0	0	0,78±2,45	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	0/ 27,5 (17)	0/ 13,7 (0)	0/ 25 (7,1)	0/ 19,3 (3,2)	0/ 16,1 (1,3)	0,149
	Ort±Ss	14,39±11,64	4,10±6,13	9,55±9,04	6,71±7,94	4,79±6,39	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	6,7/ 25,9 (20,5)	0/ 21,8 (2,1)	0/ 24,1 (13,3)	0/ 13,5 (0,9)	0/ 15,7 (3,5)	0,001**
	Ort±Ss	18,66±6,09	5,97±7,83	12,31±9,07	3,45±4,71	5,08±6,07	
	^b <i>p</i>	0,118	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-13,8/ 4,8 (-3,8)	-27,2/ 4,9 (-17)	-16,3/ 14,2 (-5,2)	-20,7/ 6,9 (-10,2)	-23,6/ 10,8 (-8)	0,039*
	Ort±Ss	-3,74±5,84	-14,98±9,31	-5,05±9,73	-8,57±9,23	-8,52±9,77	
	^c <i>p</i>	0,995	0,027*	1,000	0,019*	0,030*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.12. DPOAE 2380 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 2380	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c <i>p</i>				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test- 21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,189	0,011*	0,033*
Grup 1 -Grup 3	0,980	0,001**	1,000	1,000	1,000
Grup 1 -Grup 4	0,024*	0,001**	1,000	0,002**	1,000
Grup 1 -Grup 5	0,219	0,001**	0,588	0,015*	1,000
Grup 2 -Grup 3	1,000	1,000	1,000	0,960	0,163
Grup 2 -Grup 4	0,093	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	0,612	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	0,322	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	0,955	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.027$; $p<0.05$) (Tablo 4.11). Grup 3’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1.000$; $p>0.05$) (Tablo 4.11). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.019$; $p<0.05$) (Tablo 4.11). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.030$; $p<0.05$) (Tablo 4.11).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.039$; $p<0.05$) (Tablo 4.11). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2’in ön teste göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1’den daha yüksektir ($p=0.033$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 2380 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

4.2.3. DPOAE Sonuçlarının 2832 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.034$; $p<0.05$) (Tablo 4.13). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1 ve Grup 2’nin ön test DPOAE 2832 Hz ölçümleri, Grup 4’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.012$; $p=0.008$; $p<0.05$). Diğer grupların ön test DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.14). Gruplara göre 0.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.13). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’in 0.gün DPOAE 2832

Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.14). Gruplara göre 7.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.010$; $p<0.05$) (Tablo 4.13). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’in 7.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri, Grup 2 ve Grup 5’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.030$; $p=0.011$; $p<0.05$). Diğer grupların 7.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Gruplara göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.13). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’in 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 4 ve Grup 5’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.003$; $p<0.01$). Diğer grupların 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.13. Gruplara göre OAE 2832 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 2832		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	Min/Mak (Medyan)	19,4/ 30,1 (24,3)	13,7/ 32,5 (25,1)	10,4/ 29,2 (22,1)	0,2/ 29,4 (17,5)	6,8/ 31,6 (22,7)	0,034*
	Ort±Ss	24,63±3,94	24,99±5,09	20,85±5,88	17,84±7,72	20,62±6,77	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	16,4/ 29,9 (22,4)	0	0	0	0	0,001**
	Ort±Ss	23,12±4,45	0	0	0	0	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	0,7/ 28,3 (14,9)	0/ 18,4 (0,8)	0/ 26,8 (2,8)	0/ 17,9 (7,4)	0/ 15,2 (0)	0,010*
	Ort±Ss	16,33±9,93	4,07±5,99	6,34±8,75	7,37±6,32	3,13±5,27	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	8,5/ 37,8 (22,9)	0/ 15,1 (4,4)	0/ 23,4 (10,3)	0/ 16 (3,4)	0/ 14,8 (4,5)	0,001**
	Ort±Ss	22,37±8,06	5,41±5,57	10,10±8,55	5,43±6,21	5,62±5,44	
	^b <i>p</i>	0,104	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-10,9/ 11,8 (-2,7)	-26,6/ 0,3 (-22,6)	-24,2/ 9 (-11,1)	-26,3/ 1,3 (-9,9)	-24,7/ -4,8 (-13,9)	0,002**
	Ort±Ss	-2,00±6,88	-19,58±7,56	-10,93±10,30	-12,05±10,93	-13,31±6,31	
	^c <i>p</i>	0,599	0,034*	0,414	0,009**	0,015*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.14. DPOAE 2832 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 2832	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test-21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,030*	0,001*	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,092	0,123	0,472
Grup 1 -Grup 4	0,012*	0,001**	0,378	0,001**	0,274
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,001**	0,011*	0,003**	0,119
Grup 2 -Grup 3	1,000	1,000	1,000	1,000	0,523
Grup 2 -Grup 4	0,008**	1,000	1,000	1,000	0,874
Grup 2 -Grup 5	0,836	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Grup 1’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.13). Grup 2’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$; $p<0.05$) (Tablo 4.13). Grup 3’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.414$; $p>0.05$) (Tablo 4.13). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$) (Tablo 4.13). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$; $p<0.05$) (Tablo 4.13).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.002$; $p<0.01$) (Tablo

4.13). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2'nin ön teste göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1'den daha yüksektir ($p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 2832 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

4.2.4. DPOAE Sonuçlarının 3369 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 3369 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.15).

Gruplara göre 0.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.15). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 0.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.15. Gruplara göre DPOAE 3369 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 3369		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	Min/Mak (Medyan)	14,4/ 28,6 (23)	16,2/ 29,1 (24,2)	10,4/ 29 (19,1)	0/ 31,7 (18,5)	7,4/ 29,5 (21,2)	0,123
	Ort±Ss	22,95±4,08	23,83±4,14	20,06±5,14	18,43±7,73	20,22±6,40	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	14,3/ 25,7 (22,7)	0	0	0	0	0,001**
	Ort±Ss	22,44±3,49	0	0	0	0	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	0/ 28,2 (17,1)	0/ 13,3 (0)	0/ 19,4 (2,9)	0/ 17,3 (0)	0/ 9,9 (0)	0,003**
	Ort±Ss	16,45±10,20	2,48±4,08	6,93±8,14	2,58±5,33	1,87±3,95	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	11/ 35,9 (21,8)	0/ 12,9 (0)	0/ 29 (7,5)	0/ 11,7 (0)	0/ 12,6 (0)	0,001**
	Ort±Ss	22,50±6,10	2,38±4,64	8,69±9,89	3,44±4,88	2,80±4,71	
	^b <i>p</i>	0,253	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-9,8/ 21,5 (-1,3)	-29,1/ -5 (-24,1)	-26,9/ 0 (-9,3)	-28,4/ 0,4 (-14,2)	-27,9/ 1,2 (-18,8)	0,001**
	Ort±Ss	-0,14±8,32	-21,44±6,88	-11,23±8,87	-14,50±8,95	-16,67±9,32	
	^c <i>p</i>	0,995	0,004**	0,024*	0,015*	0,044*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.16. DPOAE 3369 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 3369	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test-21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,028*	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,425	0,098	0,330
Grup 1 -Grup 4	0,606	0,001**	0,008**	0,001**	0,057
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,001**	0,006**	0,001**	0,019*
Grup 2 -Grup 3	0,970	1,000	1,000	1,000	0,215
Grup 2 -Grup 4	0,225	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Gruplara göre 7.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.003$; $p<0.01$) (Tablo 4.15). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 7.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.028$; $p=0.008$; $p=0.006$; $p<0.05$). Diğer grupların 7.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Gruplara göre 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.15). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.15). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$; $p<0.01$) (Tablo 4.15). Grup 3'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre

21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.024$; $p<0.05$) (Tablo 4.15). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$; $p<0.05$) (Tablo 4.15). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.044$; $p<0.05$) (Tablo 4.15).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.15). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2 ve Grup 5’in ön teste göre 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.019$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 3369 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

4.2.5. DPOAE Sonuçlarının 4004 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.027$; $p<0.05$) (Tablo 4.17). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2’nin ön test DPOAE 4004 Hz ölçümleri, Grup 4’den daha yüksektir ($p=0.036$; $p<0.05$). Diğer grupların ön test DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.18). Gruplara göre 0.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.17). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’in 0.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Gruplara göre DPOAE 4004 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 4004		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a p
Ön test	Min/Mak (Medyan)	16,9/ 27,8 (24,8)	19,7/ 29,7 (27,3)	17,4/ 29,1 (21,9)	2,4/ 30,2 (19,3)	8,5/ 29,6 (21,5)	0,027*
	Ort±Ss	23,68±3,6	25,68±3,46	22,66±4,56	18,85±7,91	20,16±5,16	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	16,8/ 28,4 (25,6)	0	0	0	0/ 0,4 (0)	0,001**
	Ort±Ss	24,17±3,63	0	0	0	0,02±0,09	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	0/ 26,3 (18,6)	0/ 9 (0)	0/ 18,3 (4,7)	0/ 16,3 (1,5)	0/ 5,1 (0)	0,002**
	Ort±Ss	15,92±10,36	1,76±3,50	6,67±7,67	2,98±4,60	1,12±1,95	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	8,5/ 29,4 (26,3)	0/ 14,1 (0)	0/ 22,2 (5,1)	0/ 16,1 (3,4)	0/ 17,4 (1,8)	0,001**
	Ort±Ss	24,27±5,80	3,31±5,28	6,73±7,84	5,00±6,01	3,55±5,51	
	^b p	0,068	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-12,8/ 12,5 (0,6)	-28,1/ -5,6 (-24,2)	-28,5/ -6,2 (-17,9)	-24,4/ 7 (-15,4)	-22,4/ -3,6 (-18,9)	0,001**
	Ort±Ss	1,15±6,49	-22,37±7,11	-16,09±7,69	-13,35±10,13	-15,61±8,18	
	^c p	1,000	0,009**	0,009**	0,046*	0,009**	

^aKruskal Wallis Test^bFriedman Test^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Gruplara göre 7.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.002; p<0.01) (Tablo 4.17). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 7.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri, Grup 2 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla p=0.003; p=0.006; p<0.05). Diğer grupların 7.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. DPOAE 4004 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 4004	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test- 21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,003**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,433	0,006**	0,018*
Grup 1 -Grup 4	0,686	0,001**	0,154	0,008**	0,076
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,001**	0,006**	0,001**	0,025*
Grup 2 -Grup 3	1,000	1,000	1,000	1,000	0,912
Grup 2 -Grup 4	0,036*	1,000	1,000	1,000	0,308
Grup 2 -Grup 5	0,098	1,000	1,000	1,000	0,736
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Gruplara göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.17). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.006$; $p=0.008$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.17). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$) (Tablo 4.17). Grup 3'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$) (Tablo 4.17). Grup 4'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$; $p<0.05$) (Tablo 4.17). Grup 5'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$) (Tablo 4.17).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.17). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3 ve Grup 5'in ön teste göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.018$; $p=0.025$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 4004 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

4.2.6. DPOAE Sonuçlarının 4761 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.023$; $p<0.05$) (Tablo 4.19). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2'nin ön test DPOAE 4761 Hz ölçümleri, Grup 4'den daha yüksektir ($p=0.0283$; $p<0.05$). Diğer grupların ön test DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.20).

Gruplara göre 0.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.19). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 0.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.19. Gruplara göre DPOAE 4761 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 4761		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	Min/Mak (Medyan)	29,7/ 36,5 (34)	30,7/ 40 (34,5)	23/ 37,5 (31,1)	15/ 37,9 (30)	23,2/ 38 (33,1)	0,023*
	Ort±Ss	33,48±2,32	34,53±3,11	31,19±3,84	28,56±6,44	31,53±5,02	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	26,5/ 37,7 (32,5)	0	0	0	0	0,001**
	Ort±Ss	32,38±3,41	0	0	0	0	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	22/ 40,4 (31,4)	0/ 15,1 (0,8)	0/ 26,3 (2,6)	0/ 21 (2,7)	0/ 14,4 (0)	0,001**
	Ort±Ss	30,79±6,36	4,02±5,42	7,97±10,61	5,90±7,08	3,61±5,25	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	24/ 38 (31,8)	0/ 15,9 (2,4)	0/ 28,2 (3,9)	0/ 27,5 (7,6)	0/ 22,9 (5,6)	0,001**
	Ort±Ss	31,68±3,97	4,84±6,15	8,81±10,51	10,16±10,07	7,21±7,25	
	^b <i>p</i>	0,035*	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-6,2/ 2,1 (-0,9)	-38/ -15,2 (-30,8)	-37,5/ -4,5 (-28,1)	-34,7/ 10,7 (-24,5)	-34,8/ -6,9 (-28,3)	0,001**
	Ort±Ss	-1,48±2,21	-29,68±7,18	-22,71±12,07	-18,74±14,31	-23,88±10,46	
	^c <i>p</i>	0,714	0,016*	0,034*	0,500	0,024*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.20. DPOAE 4761 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 4761	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test-21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,003**	0,002**	0,006**
Grup 1 -Grup 4	0,179	0,001**	0,002**	0,013*	0,112
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,001**	0,001**	0,002**	0,005**
Grup 2 -Grup 3	0,545	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	0,028*	1,000	1,000	1,000	0,413
Grup 2 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Gruplara göre 7.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01) (Tablo 4.19). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 7.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla p=0.001; p=0.003; p=0.002; p=0.001; p<0.01). Diğer grupların 7.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.20).

Gruplara göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01) (Tablo 4.19). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla p=0.001; p=0.002; p=0.013; p=0.002; p<0.05). Diğer grupların 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.20).

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.035; p<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.714; p>0.05) (Tablo 4.19). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki

düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.016$; $p<0.05$) (Tablo 4.19). Grup 3’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$; $p<0.05$) (Tablo 4.19). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.500$; $p>0.05$) (Tablo 4.19). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.024$; $p<0.05$) (Tablo 4.19).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.19). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3 ve Grup 5’in ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.006$; $p=0.005$; $p<0.01$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 4761 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.20).

4.2.7. DPOAE Sonuçlarının 5652 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.002$; $p<0.01$) (Tablo 4.21). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’in ön test DPOAE 5652 Hz ölçümleri, Grup 4’den daha yüksektir ($p=0.005$; $p<0.01$). Diğer grupların ön test DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

Gruplara göre 0.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.21). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’in 0.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$;

p=0.001; p<0.01). Diğer grupların 0.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.22).

Tablo 4.21. Gruplara göre DPOAE 5652 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 5652		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a p
Ön test	Min/Mak (Medyan)	37,4/ 45 (42,4)	36,2/ 46,7 (41)	31,2/ 46,7 (37,9)	24,2/ 46,7 (37,5)	31,6/ 45,9 (38,5)	0,002**
	Ort±Ss	41,98±2,42	41,18±3,19	38,19±4,51	36,61±5,18	38,72±3,49	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	37,3/ 43,8 (41,3)	0	0	0	0	0,001**
	Ort±Ss	40,73±2,20	0	0	0	0	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	30,3/ 44,6 (40,1)	0/ 20,5 (1,9)	0/ 32,3 (3,8)	0/ 26,5 (12,3)	0/ 28,3 (3,2)	0,001**
	Ort±Ss	39,58±4,37	5,72±7,56	8,91±11,61	12,73±9,40	7,88±9,97	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	37,2/ 43,8 (40,2)	0/ 22,6 (5,3)	0/ 31,3 (9,1)	0,9/ 29,9 (11,6)	0/ 28,9 (10,2)	0,001**
	Ort±Ss	40,44±2,04	8,40±9,06	11,42±11,51	13,83±10,37	10,53±10,78	
	^b p	0,845	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test-21.gün	Min/Mak (Medyan)	-5,7/ 2,7 (-0,1)	-42,6/ -15,4 (-37,2)	-44/ -4,1 (-29,6)	-40,1/ -2 (-24,2)	-41,1/ -8 (-25,5)	0,001**
	Ort±Ss	-1,20±3,34	-32,78±9,77	-27,69±13,1	-22,68±13,08	-27,25±11,33	
	^c p	1,000	0,034*	0,015*	0,009**	0,026*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Tablo 4.22. DPOAE 5652 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 5652	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test-21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	0,107	0,001**	0,001**	0,001**	0,002**
Grup 1 -Grup 4	0,005**	0,001**	0,019*	0,012*	0,037*
Grup 1 -Grup 5	0,164	0,001**	0,001**	0,001**	0,003**
Grup 2 -Grup 3	0,556	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	0,055	1,000	0,938	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	0,888	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Gruplara göre 7.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.21). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 7.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.019$; $p=0.001$; $p<0.05$). Diğer grupların 7.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

Gruplara göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.21). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.012$; $p=0.001$; $p<0.05$). Diğer grupların 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.21). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$; $p<0.05$) (Tablo 4.21). Grup 3'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$; $p<0.05$) (Tablo 4.21). Grup 4'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$) (Tablo 4.21). Grup 5'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$; $p<0.05$) (Tablo 4.21).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo

4.21). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in ön teste göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.002$; $p=0.037$; $p=0.003$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 5652 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.22)

4.2.8. DPOAE Sonuçlarının 6726 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.23). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1 ve Grup 2'nin ön test DPOAE 6726 Hz ölçümleri, Grup 4'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.018$; $p=0.003$; $p<0.05$). Diğer grupların ön test DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.23. Gruplara göre DPOAE 6726 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 6726		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	Min/Mak (Medyan)	40,1/ 45,3 (44,1)	41,1/ 47,1 (44,5)	37,7/ 44,1 (41,4)	27,6/ 46,4 (39,9)	37,5/ 48,2 (41,5)	0,001**
	Ort±Ss	43,66±1,49	44,39±2,08	41,26±2,22	39,80±4,34	42,14±3,10	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	37,1/ 46,2 (44,2)	0	0	0	0/ 1,1 (0)	0,001**
	Ort±Ss	43,43±2,74	0	0	0	0,07±0,26	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	36,8/ 48,3 (42,3)	0/ 18,9 (8,3)	0/ 32,6 (0,6)	0/ 25,7 (13,7)	0/ 19,8 (7,6)	0,001**
	Ort±Ss	42,35±3,77	8,63±7,49	7,24±11,68	12,97±8,34	7,12±7,21	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	40,5/ 47,3 (42,3)	0/ 23,9 (1,2)	0/ 34,1 (0,9)	0/ 23,7 (5,4)	0/ 24,3 (13,6)	0,001**
	Ort±Ss	42,96±2,55	9,18±11,06	8,01±12,10	9,50±10,35	12,37±9,93	
	^b <i>p</i>	0,516	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test-21.gün	Min/Mak (Medyan)	-4/ 3,3 (-1,1)	-47,1/ -19,4 (-41)	-43,5/ -5,1 (-39,5)	-46,4/ -15 (-34,4)	-45,9/ -16,2 (-26,7)	0,001**
	Ort±Ss	-0,42±2,78	-35,21±10,73	-33,35±13,09	-31,67±11,71	-29,34±10,74	
	^c <i>p</i>	1,000	0,009**	0,026*	0,015*	0,030*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.24. DPOAE 6726 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 6726	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test- 21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	0,259	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 4	0,018*	0,001**	0,012*	0,001**	0,002**
Grup 1 -Grup 5	0,851	0,001**	0,001**	0,010*	0,009**
Grup 2 -Grup 3	0,083	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	0,003**	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	0,298	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Gruplara göre 0.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.23). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 0.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

Gruplara göre 7.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.23). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 7.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.012$; $p=0.001$; $p<0.05$). Diğer grupların 7.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

Gruplara göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.23). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.010$; $p<0.05$). Diğer grupların 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

Grup 1’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.23). Grup 2’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$) (Tablo 4.23). Grup 3’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$; $p<0.05$) (Tablo 4.23). Grup 4’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$; $p<0.05$) (Tablo 4.23). Grup 5’de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.030$; $p<0.05$) (Tablo 4.23).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.23). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’in ön teste göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.002$; $p=0.009$; $p<0.01$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 6726 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.24).

4.2.9.DPOAE sonuçlarının 7996 Hz Frekansında Karşılaştırılması

Gruplara göre ön test DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.013$; $p<0.05$) (Tablo 4.25). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2’nin ön test DPOAE 7996 Hz ölçümleri, Grup 3 ve Grup 4’den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.039$; $p=0.015$; $p<0.05$). Diğer grupların ön

test DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.26).

Gruplara göre 0.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.25). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 0.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 0.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.26).

Gruplara göre 7.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.25). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 7.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.002$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer grupların 7.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.25. Gruplara göre DPOAE 7996 Hz ölçümlerinin değerlendirilmesi.

DPOAE 7996		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^a <i>p</i>
Ön test	Min/Mak (Medyan)	40,4/ 52,3 (47,3)	43,9/ 52,3 (48,8)	35,9/ 49,1 (43,1)	32,5/ 51,3 (43,1)	39,4/ 50 (45,2)	0,013*
	Ort±Ss	46,33±3,89	48,43±2,49	43,41±4,39	43,04±5,62	45,25±3,33	
0.gün	Min/Mak (Medyan)	41,2/ 48,8 (45,7)	0	0	0	0	0,001**
	Ort±Ss	45,07±2,61	0	0	0	0	
7.gün	Min/Mak (Medyan)	35/ 51,2 (44,6)	0/ 21,9 (5,9)	0/ 35,6 (0)	0/ 29,6 (4)	0/ 22,6 (4,1)	0,001**
	Ort±Ss	43,82±4,59	6,53±6,96	6,42±11,78	10,03±11,72	6,69±8,74	
21.gün	Min/Mak (Medyan)	42,9/ 49,7 (45)	0/ 22,8 (1,7)	0/ 35,8 (0)	0/ 28,2 (2)	0/ 28,5 (16,5)	0,001**
	Ort±Ss	45,44±1,90	8,28±9,89	6,36±11,85	6,84±9,79	12,69±10,85	
	^b <i>p</i>	0,668	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	
Ön test- 21.gün	Min/Mak (Medyan)	-4/ 9,3 (-1,5)	-49,9/ -26,3 (-45)	-48,9/ -0,1 (-41,7)	-50,8/ -10,1 (-39,2)	-49,9/ -18,9 (-30,5)	0,001**
	Ort±Ss	0,15±4,43	-40,15±9,5	-	-	-	
				37,25±14,98	37,14±12,39	32,84±10,61	
	^c <i>p</i>	1,000	0,016*	0,008**	0,008**	0,012*	

^aKruskal Wallis Test

^bFriedman Test

^cBonferroni Dunn Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Tablo 4.26. DPOAE 7996 Hz ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırması.

DPOAE 7996	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p				
	Ön test	0.gün	7.gün	21.gün	Ön test- 21.gün farkı
Grup 1 -Grup 2	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	1,000	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 4	1,000	0,001**	0,002**	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,001**	0,001**	0,014*	0,030*
Grup 2 -Grup 3	0,039*	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 4	0,015*	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 2 -Grup 5	0,334	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Gruplara göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01) (Tablo 4.25). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'den daha yüksektir (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p=0.001; p=0.014; p<0.05). Diğer grupların 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.26).

Grup 1'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.25). Grup 2'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.016; p<0.05) (Tablo 4.25). Grup 3'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.008; p<0.01) (Tablo 4.25). Grup 4'de ön test, 0.gün, 7.gün ve 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.008; p<0.01) (Tablo 4.25). Grup 5'de ön test, 0.gün, 7.gün ve

21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; ön teste göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$; $p<0.05$) (Tablo 4.25).

Ön teste göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.25). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in ön teste göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki düşüş, Grup 1'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.030$; $p<0.05$). Diğer grupların ön teste göre 21.gün DPOAE 7996 Hz ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.26).

4.3.Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Histolojik olarak hematoksilen-eozin boyasıyla ışık mikroskobu kullanarak Corti organı, stria vaskularis ve spiral ganglion hücreleri incelendi. Ayrıca TUNEL histokimyasal yöntemi ile Cort organı ve stria vaskularisinde TUNEL pozitif hücre sayımı yapıldı.

4.3.1.Hematoksilen-Eozin Boyasıyla Corti Organının Değerlendirilmesi

H&E boyasıyla Corti organının değerlendirilmesi için yapılan kesitlerde kokleanın bazal bölgesinden 2 sıra, orta bölgesinden 2 sıra ve apekten 1 sıra olacak şekilde inceleme yapılmıştır (Şekil 4.8). Değerlendirilebilen koklea sayısı her grupta birbirinden farklı olmuştur. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırma yapabilmek amacıyla değerlendirilebilen kesitlerde sağlam bulunan hücre sayısının, olması gereken hücre sayısına oranı hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.27'de gösterilmiştir.

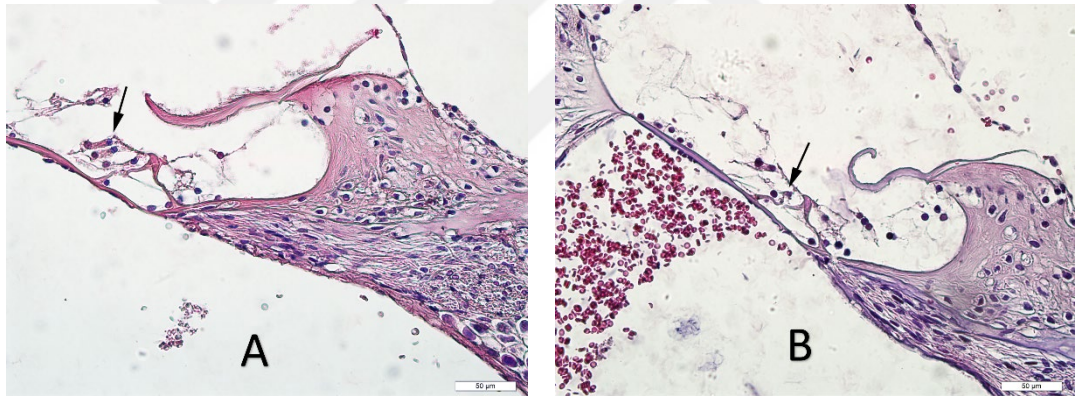
Gruplara göre sağlam DTH oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.004$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1 ve Grup 4'ün sağlam DTH oranı, Grup 2'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.009$; $p=0.018$; $p<0.05$). Diğer grupların sağlam DTH oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.27. Gruplara göre dış tüylü hücre sayısının karşılaştırılması.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sağlam hücre sayısı	3/3	1 (20,0)	0 (0)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	
	6/6	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	2 (50,0)	1 (20,0)	
	3/6	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	9/9	3 (60,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (40,0)	
	7/12	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	9/12	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	
	12/12	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)	0 (0)	0 (0)	
	6/15	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)	0 (0)	0 (0)	
	10/15	0 (0)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	11/15	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	12/15	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	
Sağlam hücre oranı	Min / Mak (Medyan)	1	0,5/ 0,8 (0,7)	0,4/ 1 (1)	1	0,8/ 1 (1)	^a 0,004**
	Ort±Ss	1	0,67±0,10	0,85±0,30	1	0,91±0,12	

^aKruskal Wallis Test

**p<0.01



Şekil 4.9. Corti organına ait ışık mikroskobu görüntüsü. (A) kontrol grubuna ait düzgün diziliimli dış tüy hücreleri (ok), (B) serum fizyolojik grubuna ait dağılmış sitoplazmalı dış tüy hücreleri (ok). (Hematoksilen-Eozin boyama, Ölçü çubuğu=50 µm).

4.3.2. Hematoksilen Eozin Boyasıyla Stria Vaskülaris ve Spiral Ganglionun Değerlendirilmesi

Hematoksilen Eozin boyasıyla stria vaskülaris ve spiral ganglionun değerlendirilmesinde bu bölgelerdeki hücrelerin gördüğü hasar derecesi karşılaştırılmıştır (Tablo 4.29).

Tablo 4.28. Gruplar arası sağlam DTH karşılaştırılması.

	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ^c p
	Sağlam DTH oranı
Grup 1 -Grup 2	0,009**
Grup 1 -Grup 3	1,000
Grup 1 -Grup 4	1,000
Grup 1 -Grup 5	1,000
Grup 2 -Grup 3	0,382
Grup 2 -Grup 4	0,018*
Grup 2 -Grup 5	0,194
Grup 3 -Grup 4	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000
Grup 4 -Grup 5	1,000

^cBonferroni Dunn Test

*p<0.05

**p<0.01

Tablo 4.29. Gruplara göre stria vaskülaris ve spiral ganglionun değerlendirilmesi.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	^d p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
SV	Normal	7 (100)	1 (12,5)	2 (33,3)	3 (75,0)	5 (100)	
	Hafif	0 (0)	3 (37,5)	4 (66,7)	1 (25,0)	0 (0)	
	Orta	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Şiddetli	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Min/Mak (Medyan)	0/ 0 (0)	0/ 3 (1,5)	0/ 1 (1)	0/ 1 (0)	0/ 0 (0)	0,001**
	Ort±Ss	0±0	1,63±1,06	0,67±0,52	0,25±0,5	0±0	
SG	Değişiklik yok	6 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)	
	Hafif	0 (0)	3 (42,9)	3 (75,0)	0 (0)	3 (75,0)	
	Orta	0 (0)	4 (57,1)	1 (25,0)	1 (50,0)	1 (25,0)	
	Min/Mak (Medyan)	0/ 0 (0)	1/ 2 (2)	1/ 2 (1)	0/ 2 (1)	1/ 2 (1)	0,008**
	Ort±Ss	0±0	1,57±0,53	1,25±0,5	1±1,41	1,25±0,5	

^aKruskal Wallis Test

**p<0.01

Gruplara göre Stria Vaskülaris (SV) skorlamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’de SV hücrelerinin zarar görme derecesi Grup 2 ve Grup 3’den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p:0,001; p:0,043; p<0,05). Grup 2’de SV hücre zarar görme düzeyleri ise Grup 4 ve Grup 5’den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p:0,018; p:0,001; p<0,05). Diğer grupların SV hücrelerinin zarar görme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo

4.30). Stria vaskularise ait olan kontrol grubunun ve serum fizyolojik grubunun H&E boyamasına ait resimler Şekil 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Gruplar arası stria vaskularis ve spiral ganglion karşılaştırılması.

	<i>Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; ‘p</i>	
	SV	SG
Grup 1 -Grup 2	0,001**	0,001**
Grup 1 -Grup 3	0,043*	0,015*
Grup 1 -Grup 4	0,501	0,125
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,015*
Grup 2 -Grup 3	0,170	0,520
Grup 2 -Grup 4	0,018*	0,372
Grup 2 -Grup 5	0,001**	0,520
Grup 3 -Grup 4	0,276	0,717
Grup 3 -Grup 5	0,063	1,000
Grup 4 -Grup 5	0,529	0,717

^c*Bonferroni Dunn Test*

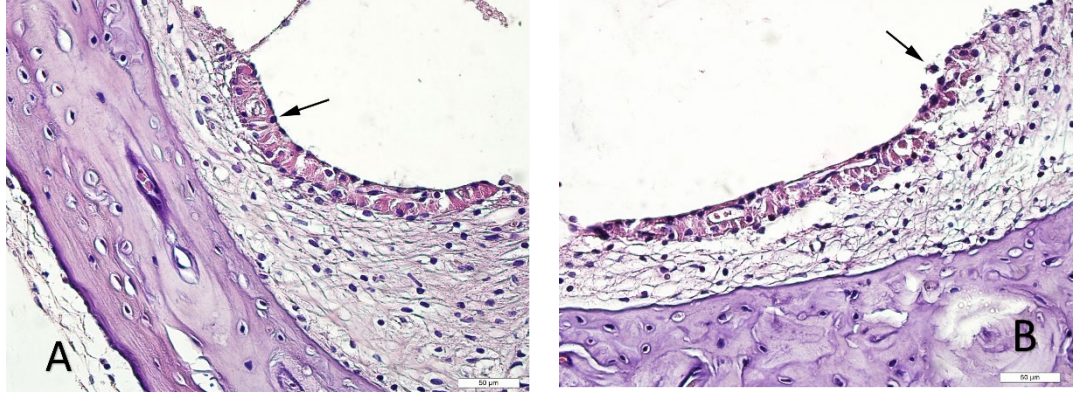
**p*<0.05

***p*<0.01

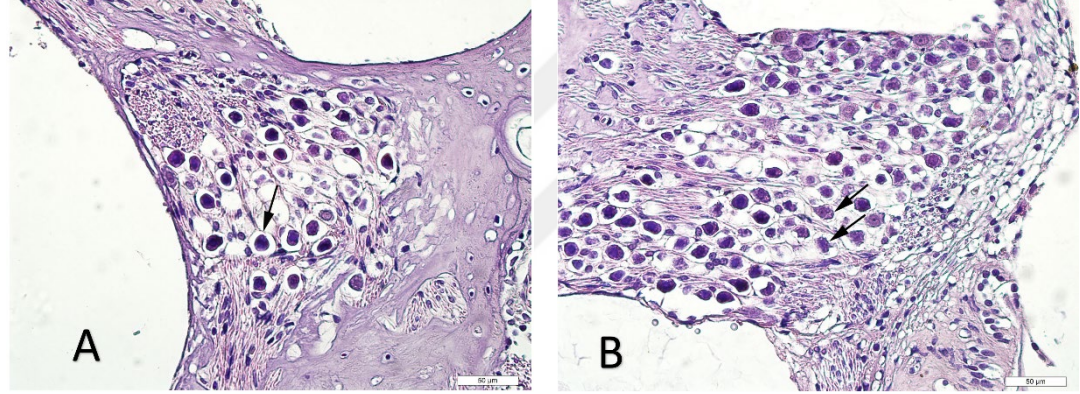
Gruplara göre spiral ganglion (SG) skorlamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.008$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1’de SG hücrelerinin zarar görme derecesi Grup 2, Grup 3 ve Grup 5’den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p:0,001$; $p:0,015$; $p:0,015$; $p<0,05$). Diğer grupların SG hücrelerinin zarar görme derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.30). Spiral gangliona ait olan kontrol grubunun ve serum fizyolojik grubunun H&E boyamasına ait resimler Şekil 4.10’da gösterilmiştir.

4.3.3.TUNEL Yöntemiyle Corti Organı ve Stria Vaskularisin Değerlendirilmesi

Tüm grupların koklea kesitlerinde Corti organında ve stria vaskulariste TUNEL yöntemiyle apoptotik hücre sayımı yapılmıştır (Şekil 4.11 ve 4.12). Değerlendirilebilen koklea sayısı tüm gruplarda farklı olmuştur. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.31’da gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Stria vaskülarise ait ışık mikroskobu görüntüsü. (A) kontrol grubuna ait düzgün diziliimli stria vaskülaris hücreleri (ok), (B) serum fzyolojik grubuna ait bütünlüğü bozulmuş düzensiz sitoplazmalı hücreler (ok). (Hematoksilen-Eozin boyama, Ölçü çubuğu=50 µm).



Şekil 4.11 Spiral gangliona ait ışık mikroskobu görüntüsü. (A) kontrol grubuna ait normal görünümlü spiral ganglion hücreleri (ok), (B) serum fzyolojik grubuna ait sitoplazmik vaküolizasyon ve hasarlı çekirdeğe sahip spiral ganglion hücreleri (oklar). (Hematoksilen-Eozin boyama, Ölçü çubuğu=50 µm).

Grup 1’de Corti organında TUNEL pozitif hücre sayısına ilişkin medyan değeri 0 iken, Grup 2’nin medyan değeri 8.5, Grup 3’ün medyan değeri 2, Grup 4’ün medyan değeri 2 ve Grup 5’in medyan değeri 4.5’dir

Tablo 4.31. Gruplara göre TUNEL yöntemiyle değerlendirme sonuçları.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	<i>p</i>
Stria vaskülaris	<i>n</i>	5	4	4	4	4	
	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0/ 2 (0)	10/ 14 (13)	0/ 6 (3)	0/ 3 (2,5)	0/ 5 (4,5)	0,014*
	<i>Ort±Ss</i>	0,80±1,10	12,50±1,73	3,00±2,58	2,00±1,41	3,50±2,38	
Cort organı	<i>n</i>	3	4	4	4	4	
	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0/ 3 (0)	6/ 11 (8,5)	1/ 3 (2)	1/ 4 (2)	4/ 6 (4,5)	0,006**
	<i>Ort±Ss</i>	1,00±1,73	8,50±2,08	2,00±0,82	2,25±1,50	4,75±0,96	

^aKruskal Wallis Test**p*<0.05***p*<0.01**Tablo 4.32.** TUNEL yöntemi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırma sonuçları.

	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <i>p</i>	
	Stria vaskülaris	Cort organı
Grup 1 -Grup 2	0,006**	0,017*
Grup 1 -Grup 3	1,000	1,000
Grup 1 -Grup 4	1,000	1,000
Grup 1 -Grup 5	1,000	0,281
Grup 2 -Grup 3	0,040*	0,059
Grup 2 -Grup 4	0,013*	0,104
Grup 2 -Grup 5	0,082	1,000
Grup 3 -Grup 4	1,000	1,000
Grup 3 -Grup 5	1,000	0,820
Grup 4 -Grup 5	1,000	1,000

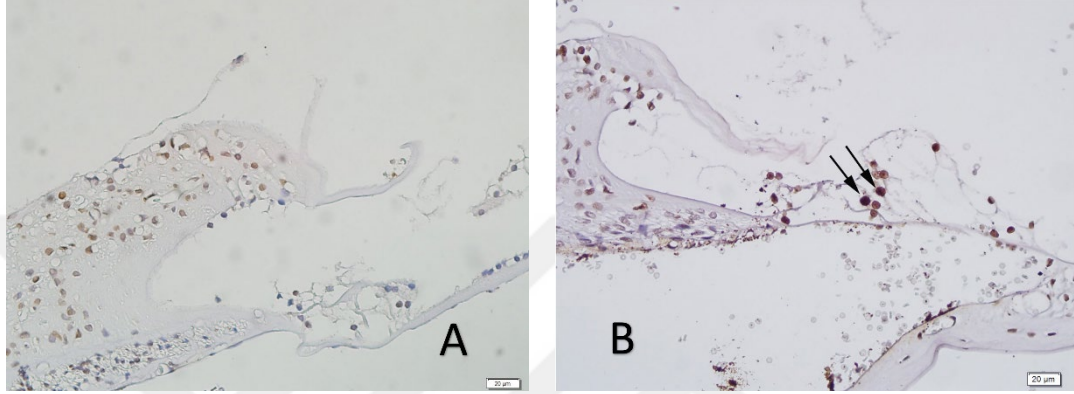
^cBonferroni Dunn Test**p*<0.05***p*<0.01

Gruplara göre Corti organındaki TUNEL pozitif hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0.006; *p*<0.01) (Tablo 4.31). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2'nin Corti organındaki TUNEL pozitif hücre sayısı, Grup 1'den daha yüksektir (*p*=0.017; *p*<0.05). Diğer grupların Corti organındaki TUNEL pozitif hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0.05) (Tablo 4.32).

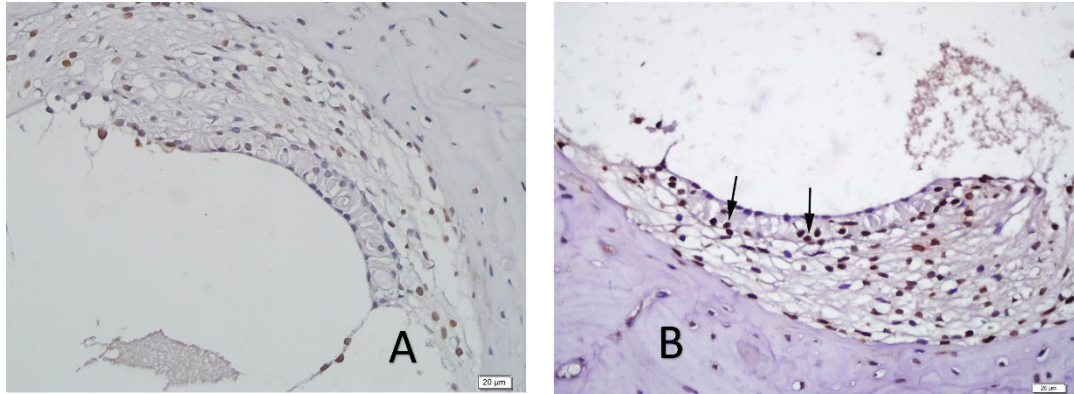
Grup 1'de stria vaskülarisde TUNEL pozitif hücre sayısına ilişkin medyan değeri 0 iken, Grup 2'nin medyan değeri 13, Grup 3'ün medyan değeri 3, Grup 4'ün medyan değeri 2.5 ve Grup 5'in medyan değeri 4.5'dir.

Gruplara göre stria vaskülarisdeki TUNEL pozitif hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0.014; *p*<0.05) (Tablo 4.31).

Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 2'nin stria vaskülarisdeki TUNEL pozitif hücre sayısı, Grup 1'den, Grup 3'den ve Grup 4'den daha yüksektir (sırasıyla $p=0.006$; $p=0,040$; $p=0,013$; $p<0.05$). Diğer grupların stria vaskülarisdeki TUNEL pozitif hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.32).



Şekil 4.12. Corti organına ait TUNEL immünohistokimyası. (A) Kontrol grubuna ait bir ratın Corti organı görüntüsü, (B) Serum fizyolojik grubuna ait bir ratın Corti organında TUNEL pozitif hücreler (oklar). (TUNEL immünohistokimyası, Ölçü çubuğu=20 µm)



Şekil 4.13. Stria vaskülarise ait TUNEL immünohistokimyası. (A) Kontrol grubuna ait stria vaskülaris görüntüsü, (B) Serum fizyolojik grubuna ait bir ratın stria vaskülarisinde TUNEL pozitif hücreler (oklar). (TUNEL immünohistokimyası, Ölçü çubuğu=20 µm)

Hematoksilen-Eozin boyasıyla yaptığımız histolojik çalışmanın gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları Tablo 4.33’de, TUNEL yöntemiyle yaptığımız çalışmanın gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları da Tablo 4.34’de gösterilmiştir.

Tablo 4.33. Hematoksilen-Eozin boyası DTH, stria vaskülaris ve spiral ganglion değerlendirmesinin istatistiksel sonuçları.

GRUPLAR	DTH	STRIA VASKÜLARİS	SPIRAL GANGLİON
1-2	+	+	+
1-3	-	+	+
1-4	-	-	-
1-5	-	-	+
2-3	-	-	-
2-4	+	+	-
2-5	-	+	-
3-4	-	-	-
3-5	-	-	-
4-5	-	-	-

+: İstatistiksel olarak anlamlı fark var, -: İstatistiksel olarak anlamlı fark yok

Tablo 4.34. TUNEL yöntemi ile yapılan çalışmanın istatistiksel anlamlılıkları

GRUPLAR	CORTİ	STRIA VASKÜLARİS
1-2	+	+
1-3	-	-
1-4	-	-
1-5	-	-
2-3	-	+
2-4	-	+
2-5	-	-
3-4	-	-
3-5	-	-
4-5	-	-

+: İstatistiksel olarak anlamlı fark var, -: İstatistiksel olarak anlamlı fark yok

5.TARTIŞMA

İşitme duyusu kişinin dış dünyayla ilişkisini sağlayan en önemli duyulardandır ve bu duyunun sağlanmasında vücudun hem anatomik hem de fizyolojik olarak en komplike yapılarından biri olan iç kulak önemli rol oynar. Memelilerde iç kulağın bu komplike yapısı, dış hasarlara karşı daha açık olmasına neden olmaktadır ve bir hasar yerleştikten sonra da iç kulağın kendini yenilemesi mümkün olmamaktadır. İç kulak hasarına bağlı olarak gelişen sensörinöral işitme kaybının sık görülen nedenleri arasında yaşlanma, gürültüye maruz kalma ve ototoksik ilaçlar kullanmak ilk sıradadır. Daha nadir sebepler olarak genetik işitme kayıpları, tümörler, otoimmün hastalıklar, travmalar sayılabilir (47).

Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) erişkinlerde, yaşa bağlı işitme kaybından sonra en sık görülen sensörinöral işitme kaybı nedenidir. 40 yaş altı erişkinlerde ise en sık görülen sebeptir (18). Özellikle işyerlerinde ve eğlence alanlarında gürültüye maruz kalma sıklığının ve maruz kalınan gürültünün şiddetinin artması ile ilgili olarak her geçen sürede GBİK insidansı artmaktadır. Eğlence alanlarında yüksek şiddetteki gürültü maruziyetine ve dijital müzik çalarlarla veya direkt kulaklıklarla yüksek şiddette müzik dinlemeye bağlı olarak genç insanlar arasında GBİK sıklığı artmakta ve bu durum toplumsal bir sorun haline gelmektedir (28).

GBİK’i diğer sensörinöral işitme kayıplarından ayıran önemli bir özellik önlenabilir olmasıdır. Gerek toplumsal gerek bireysel önlemlerle gürültü maruziyeti azaltılırsa, işitme kayıplı birey sayısı da azalacaktır. Bu nedenle işyerlerinde hem gürültü kaynaklarının kontrol altına alınması hem de çalışanların kişisel koruyucu donanımları uygun şekilde kullanmaları oldukça önemlidir. Bu donanımların kullanılması ve gürültü ölçümleri yapıp önlemler alınması ülkemizde dahil birçok ülkede yasalarla zorunlu hale getirilmiştir.

Tüm önlem ve uyarılara rağmen gürültü maruziyeti tüm toplumlarda önemli bir işitme kaybı nedeni durumundadır. Bu nedenle gürültü maruziyetinin önlenmesinin yanında, maruz kalındıktan sonra da işitme kaybı oluşmasının önlenmesi, ya da işitme kaybı oluşması durumunda işitme eşiklerinde düzelme sağlanması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmalar son dekatlarda oldukça yoğunlaşmıştır (22, 48, 49).

Gürültünün işitme yolları üzerine olan etkisi aydınlandıkça, ortaya çıkan hasarın nasıl önleneceği veya düzeltilebileceği konusunda da yeni hipotezler ortaya çıkmakta ve yeni çalışmalar yapılmaktadır (50). Yakın geçmişte gürültünün özellikle Corti organında mekanik hasar yaptığı ve işitme kaybının bu nedenle olduğu fikri ön planda iken, son yıllarda gürültünün mekanik hasar yanında hücre içinde moleküler düzeyde hasar oluşturduğu ve sadece Corti organında değil, tüylü hücrelerin dendritlerle yaptığı sinapslarda, spiral ganglion hücrelerinde ve bu hücrelerin aksonal uzantılarında da hasar yaptığı belirlenmiştir (50, 22, 51). Bu nedenle ortaya çıkan işitsel hasar sadece işitme eşiklerinde değil eşiküstü becerilerde de sorun yaşanmasına neden olmaktadır.

Hücre içinde moleküler düzeydeki süreçlerin gürültü maruziyeti ile bozulması sonucu hücre görevini uygun şekilde yapamaz ve işitme fonksiyonu etkilenir. Eğer bu problem hücre içi düzeltme mekanizmalarının kapasitesini aşacak derecedeyse, hücre kaybı ortaya çıkar ve fonksiyon kalıcı olarak ortadan kalkar (20, 52). Ancak moleküler düzeydeki etkilenme düzelirse hücre de fonksiyonunu yeniden kazanır. Bu moleküler süreçlerin neler olduğu ve nasıl etkilendiği ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, bu süreçlerin nasıl düzeltilebileceği ile ilgili de yeni fikirler ortaya çıkarmaktadır. Bu fikirler genel olarak hücre içindeki sinyal yollarındaki bozulmanın farmakolojik ajanlarla düzeltilebileceği şeklindedir (50, 53, 54). Birçok araştırmacı hücre içi sistemlerde gürültü ile ortaya çıkan problemlerin anlaşılmasıyla ve bunlar üzerine etki edecek farmakolojik ajanlarla ilgili olarak çalışmalar yapmıştır. Ancak bu problemlerin oldukça kompleks yapısı ve henüz aydınlatılamamış olması etkili bir farmakolojik ajan ya da kombinasyon belirlenmesini zorlaştırmıştır (53, 47, 55).

GBİK'in önlenmesi veya tedavi edilmesi ile ilgili olarak yapılacak araştırmalar yakın gelecekte de farmakolojik ajanlar üzerinden olacaktır. Bu nedenle gürültünün ortaya çıkardığı moleküler düzeydeki problemler ve bu problemler üzerine etki edecek farmakolojik ajanlar hakkında şu ana kadar elde edilen bilgileri iyi kavrayıp yeni çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle metotla ilgili olmak üzere bazı konular elde edilen verilerin değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. GBİK'in önlenmesi ya da tedavisi için verilen farmakolojik ajanların etkinliği ile ilgili deneyler çok büyük bir çoğunlukla hayvanlar üzerinde yapılmaktadır (56, 57, 58). Bu

Çalışmalarda oluşturulan deney şartları oldukça çeşitlilik göstermektedir. Verilen gürültünün süresi, şiddeti ve frekansı açısından büyük bir heterojenite mevcuttur. Verilen ilaçların gürültü ile olan zamansal ilişkisi de standart değildir. İlaçlar bazen gürültü maruziyetinden önce verildiği gibi gürültüden sonra da verilmekte ve bu durumda ne kadar sonra başlanıp, ne kadar süreceği konusunda literatürde oldukça farklılıklar bulunmaktadır. Verilen ilaçların uygulama yolları, dozları, süreleri ve birlikte uygulanan diğer ilaçlarda da çeşitlilik mevcuttur. Ayrıca gürültünün oluşturduğu hasarın ve ilaçların bu hasara olan etkilerinin ölçüldüğü testlerde de standardizasyon bulunmamaktadır. n plana çıkan değerlendirme yöntemleri ABR, OAE, histolojik incelemeler ve immünohistokimyasal incelemelerdir. Bu sebeplerden dolayı hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçların verimliliği sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle aşağıdaki başlıklarda verilen konuları özellikle tartışmak gerektiğini düşünüyoruz.

5.1.İlaçlar ve Gürültü Uygulamasının Zamansal İlişkisi

Gürültüye bağlı işitme kaybının önlenmesi ya da azaltılması ile ilgili hayvan çalışmalarında uygulanan metodlardaki en önemli farklılıklardan biri çalışılan farmakolojik ajanların gürültü maruziyetinden önce ya da sonra verilmesidir. Gürültüden önce verip hasarın önlenmesi ya da daha sonra verip oluşan hasarın düzeltilmesi veya hücreyi lme götüren sinyal yolaklarının durdurulması amalanabilmektedir.

Yamashita ve arkadaşları guinea piglerle yaptıkları çalışmada salisilik asit ve trolox (E vitamini analoğu) ajanlarını kullanmış ve bu ajanları gürültüden önce, gürültüden 1 saat sonra, 1 gün sonra, 3 gün sonra ve 5 gün sonra olmak üzere farklı gruplarda uygulamıştır. nce verilen grupta 3 gün sonrasına kadar verilen gruplarda kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar alınmış ancak 5 gün sonrasında verilen grup kontrol grubundan anlamlı fark göstermemiştir. İlaçların verilme süresi geciktikçe de sonuçlar daha kötü çıkmıştır. Yamashita gürültü maruziyetinden önce verilmesinin daha anlamlı olduğunu belirtmekle beraber maruziyetten 3 gün sonrasına kadar da ilaçların etkili olabileceği sonucuna varmıştır (59).

Tabuchi ve arkadaşları da metilprednizolonun GBİK üzerine etkisini araştırırken ilacın verilme zamanını ön plana çıkarmış ve metilprednizolonu gürültüden önce, gürültü verildikten hemen sonra ve gürültü verildikten 3 saat sonra olacak şekilde uygulamıştır. ABR eşikleri ve histolojik olarak değerlendirdikleri sonuçlarda önce ilaç verilen ve hemen sonra ilaç verilen grupta anlamlı düzelme olduğu ancak 3 saat sonra metilprednizolon verilen grupta anlamlı düzelme olmadığını göstermişlerdir (60).

Psilas ve arkadaşları da prednizolon ve pirasetam kombinasyonunu askerler üzerinden çalışmış ve bu ilaçları bir grupta silah atışından sonra 1 saat içinde, bir başka grupta 1 saat-16 saat arasında ve diğer grupta 24 saatten sonra başlamışlardır. Saf ses odyometri ile yaptıkları değerlendirmede 1 saat içinde başlanan grupta tam iyileşme diğerlerine göre anlamlı şekilde fazla bulunmuş, düzelme olmayan denek sayısı da 24 saatten sonra başlanan grupta anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Bu çalışma ile yine kullanılan farmakolojik ajanın maruziyet sonrasında ne kadar erken kullanılırsa etkisinin de o kadar fazla olacağı kanısına varılmıştır (61).

Gürültü maruziyetinden önce ilaç verilmesinin oldukça etkili olduğunu gösteren çalışmalar var olmasına rağmen, böyle bir durumun pratikte kullanımının büyük zorluk içermesi nedeniyle biz çalışmamızda ratlara gürültü uyguladıktan sonra ilaçları vermeyi tercih ettik. Zaten birçok çalışmada da gürültü maruziyetinin üzerinden uzun zaman geçmediği takdirde ilacın etkili olabildiği gösterilmiştir (59, 61).

Elde edilen sonuçların insanlar üzerinde kullanılabilirliği düşünüldüğünde de gürültü öncesi ilaç uygulaması pratikte pek uygulanamaz gibi gözükmektedir. Bu nedenle gürültü maruziyetinden hemen sonra ilaç verilmesinin daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Ayrıca unutulmaması gereken bir durumda şudur: Gürültüye maruz kaldıktan sonra hücre içerisindeki hasar süreci günlerce devam etmektedir. Bu süreç bir sinyal yolağı diğerini başlatıp hücreyi ölüme götürebilmesiyle ilgilidir. Yani gürültü maruziyetinden sonra başlanan tedaviler de henüz ortaya çıkmamış süreci engelleyebileceği için yine önleyici tedavi kapsamına girmektedir.

5.2.Uygulanan Gürültünün Özellikleri ve Süresi

GBİK ile yapılan çalışmalarda en fazla çeşitlilik gösteren durumlardan biri de gürültünün fiziksel özellikleri ve süresidir. Bu özellikler açısından çok fazla heterojenite görülmesi çalışmaların standardizasyonu açısından oldukça büyük zorluklar getirmektedir. Çalışmalarda darbant gürültü (55, 59, 60, 62, 63, 64, 65) genişbant gürültü (23, 48, 66), saf ses (67) ve impulse gürültü (68) yer almaktadır. En sık olarak merkez frekansı belirlenen darbant gürültü kullanılmaktadır. Ancak darbant kullanılan çalışmalarda bile merkez frekansı oldukça değişiklikler göstermektedir. Bu değişkenlik içerisinde 4 kHz merkez frekanslı darbant gürültü birçok çalışmada kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda gürültü frekansı olarak 4 kHz merkez frekanslı darbant gürültü kullandık ve ratlarda test sonuçlarında uygun şekilde kalıcı eşik kayması oluşturduğunu saptadık.

Uygulanan gürültünün şiddeti ve süresi de önemlidir. Ancak bu konuda da oldukça heterojen çalışmalar vardır. Genellikle tek seansta olmak üzere 2 saat ile 24 saat arasında gürültü uygulaması olduğu gibi (60, 62, 63, 64, 65), birbirini takip eden günlerde gürültü verilen çalışmalar da vardır (23). Bizim çalışmamızda tek seansta 4 saat boyunca gürültü uygulanmıştır.

Gürültünün şiddeti ile ilgili olarak taranan çalışmalarda 96 dB SPL ile 128 dB SPL arasında uygulamalar bulunmuştur (48, 55, 66, 62, 63, 64, 69). Kalıcı eşik kayması elde etmek için genellikle 110 dB SPL ve üzerinde gürültü şiddeti tercih edilmiştir. Biz de 120 dB SPL şiddetinde gürültü uyguladık.

Çalışmamızda kullanılan 4 kHz oktav bandında, 120 dB SPL şiddetinde, 4 saat süre ile uygulanan darbant gürültü hayvanlardaki gürültü modellemesi açısından yapılacak çalışmalar için tarafımızca önerilmektedir.

5.3.Değerlendirmede Kullanılan Testlerin Belirlenmesi

Hayvanlarda oluşturulan gürültü modellerinde işitme yollarında ortaya çıkan hasarın ve uygulanan tedavilerin bu hasar üzerine etkisinin değerlendirilmesi en önemli konulardan biridir. Bu değerlendirmeyi yaparken değerlendirme yönteminin objektifliği, uygulanabilme kolaylığı ve sonuçların yorumlanmasında net kriterlerin

olması gibi özellikleri taşıyabilmesi gereklidir. Bu özelliklerin tamamı konusunda tatminkar bir yöntem olmamasına rağmen hayvan deneylerinde en sık olarak ABR ve OAE gibi testler kullanılmaktadır (62, 69, 70, 71). Bu testlerin uygulaması sırasında kullanılan test parametreleri de çalışmalarda çok farklılık göstermektedir. Kullanılan stimulusun türü, çıkış ve iniş süreleri, sweep sayısı, rate gibi parametreler oldukça değişken olduğu gibi elektrot yerleşimleri ile elde edilen sonuçların yorumlanma kriterleri de çalışmalarda birbirinden farklı şekilde ele alınmıştır.

ABR sonuçlarının değerlendirilmesinde genellikle eşikler kullanılmaktadır. Ratlarda en belirgin dalga ve dolayısıyla en düşük şiddetlerde de elde edilen dalga II.dalga olarak kabul edilmesine rağmen (32, 33) bazı çalışmalarda III.dalga (55), bazı çalışmalarda I.dalga (72) bazı çalışmalarda da V.dalga (70) eşik belirlemede kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda ise dalgaların numaralandırmasından ziyade eşik değer, herhangi bir dalganın görülebildiği en düşük şiddet olarak belirlenmiştir (48, 66). Bizim çalışmamızda en belirgin dalga III. dalga olarak gözlemlenmesine rağmen ratlarda yapılan çalışmalarda dalgaların işaretlenmesi insanlara göre daha zor olabilmektedir. Bu nedenle eşik değer, herhangi bir dalganın görülebildiği en düşük şiddet seviyesi olarak kabul edilmesinin daha doğru olacağı kanaatindeyiz. Latanslar ise literatürde daha az kullanılmıştır. Latanslar, eşiklere göre işitme yollarının durumunu göstermede daha az belirleyici olduğundan dolayı biz de çalışmamızda ABR eşiklerini değerlendirdik.

Sonuçların değerlendirilmesinde elektrofizyolojik testler dışında histolojik incelemeler ve immünohistokimyasal boyalar çalışmalarda sık kullanılmıştır. Histolojik olarak Corti organında tüylü hücre sayımı (66, 72, 71), stria vaskularis ve spiral ganglion hücrelerinin incelenmesi (66) yanında TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling) yöntemiyle apoptozisin gösterilmesi (73, 74), immünohistokimyasal boyalarla yine apoptozis ve serbest radikallerin gösterilmesi (23), moleküler düzeydeki yolakların ürünlerinin gösterilmesi (65, 73, 75) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Gürültü ya da işitme yollarına zarar veren diğer faktörler tüylü hücrelerde morfolojik olarak belirgin problem yaratmasa da fonksiyonel olarak ciddi problemler olabilir (76). Bu nedenle histolojik incelemelerde de hücrenin fonksiyonel durumunu

değerlendiren yöntemler kullanılmasında fayda vardır. Morfolojik değerlendirmede de ışık mikroskobu yerine elektron mikroskobu ile daha ayrıntılı bilgiler alınmaktadır.

Çalışmalarda kullanılan değerlendirme yöntemleriyle elde edilen sonuçların birbiriyle tutarsızlığı da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir yöntem kullanılan ajanın anlamlı olarak etki ettiğini gösterse de aynı çalışmadaki bir başka yöntem farklı sonuç verebilmektedir. Bao ve arkadaşları T tipi kalsiyum kanal blokerleri ve sentetik glukokortikoidlerin tek tek ve kombine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında ABR eşikleri ile elde ettikleri anlamlı sonucu histolojik olarak yapılan hücre sayımında gözlemleyememişlerdir (66). Yamasoba ve arkadaşları da antioksidanlar ve glial nörotrofik faktör (GDNF) kombinasyonlarında ABR eşikleri açısından elde ettikleri anlamlı farkı histolojik bulgular ile elde edememişlerdir (77). Han ve arkadaşları deksametazonun verilme yolunun GBİK üzerine etkisini araştırdığı çalışmalarında hem intraperitoneal hem de intratimpanik uygulamanın sonuçlarında ABR eşikleri açısından anlamlı fark bulmalarına rağmen, DPOAE ile anlamlı fark bulamamışlardır (78).

Bizim çalışmamızda geniş bir frekans yelpazesinde DPOAE ile sinyal gürültü oranı ve 4 farklı frekanstaki uyaranla ABR eşikleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda histolojik olarak da Corti organının bazal, orta ve apeks bölgelerinde tüylü hücre sayımı yapılmış, spiral ganglion ve stria vasculariste de hücre değerlendirmesi yapılmıştır. Ayrıca apoptozisin varlığını değerlendirmek amacıyla TUNEL yöntemi kullanılmıştır. İşitsel beyinsapı cevapları ve DPOAE sonuçlarımız verdiğimiz etken maddelerin GBİK üzerinde etkili olmadığı sonucunu göstermesine rağmen, histolojik sonuçlar tutarsızlık göstermektedir.

GBİK üzerine etkili yöntemlerin değerlendirmesinde elektrofizyolojik ve histopatolojik yöntemler oldukça değerli bilgiler vermesine rağmen bu konuda daha objektif ve kesin kriterlere ihtiyaç olduğu kesindir.

5.4.Kullanılan İlaçların ve Kombinasyonların Belirlenmesi

GBİK'in oluşmasında hücresele düzeydeki değışiklikler aydınlandıkça işitme yollarındaki hasarın önlenmesi ve düzeltilmesinde farmakolojik müdahaleler ön plana çıkmıştır. Bu amaçla en çok çalışılan ajanlar olarak antioksidanlar (55), glukokortikoidler (64), kalsiyum kanal blokerleri (72), calcineurin inhibitörleri (65), TNF- α inhibitörleri, nörotrofik faktörler (77, 79), IL-6 reseptör antagonisti (58), glutamat reseptör antagonistleri (80) sayılabilir. Bu ajanlarla yapılan çalışmalarda metodolojide ciddi farklılıklar gözlenmektedir. Buna bağılı olarak da elde edilen sonuçlar da birbirinden farklıdır.

Son yıllardaki çalışmalarda kombinasyonlar dikkat çekmektedir. Ancak kombinasyonlarla elde edilen sonuçlara göre de belli kombinasyonları ön plana çıkarmak pek mümkün olamamıştır. Kullanılacak ajan ya da ajanlara karar verirken hen GBİK fizyopatolojisini iyi bilmek ve bilinmeyenleri araştırmak hem de ilaçların etki mekanizmalarını iyi bilmek gerektiğini düşünüyöruz.

Bizim çalışmamızda sentetik glukokortikoid olan deksametazon ve L tipi kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin tek tek ve kombine halde kullanılmıştır. Kalsiyumun GBİK fizyopatolojisindeki yeri birçok çalışmada gösterilmiştir (62, 81, 82, 83) ve bu nedenle hücre içindeki kalsiyumun düşürölmesinin GBİK'i önleyebileceğı düşünölmüştür. Steroidler de hem antiinflamatuvar etkileri hem de sinyal yolakları üzerine etkileri dolayısıyla GBİK üzerine etkili olabileceğı düşünölen ve birçok çalışmada kullanılan (71, 64, 84) bir ajandır. Kalsiyum metabolizması ve glukokortikoidlerin etkilerinin GBİK fizyopatolojisindeki kesişme noktaları da bu iki ajanın kombinasyonunu seçmemize neden olmuştur. Literatür taramamızda nimodipin ile deksametazonun bir arada kullanıldığı çalışmaya rastlanmamıştır.

5.5.İlaçların Dozu ve Uygulanma Süresi

Yapılan çalışmalarda en karmaşık konulardan biri de ilaçların dozu ve verilme süreleridir. Aynı ilacın dahi doz ve süreleri birbirinden farklı kullanılmıştır. Bazı çalışmalar ilaçların farklı dozlarını kullanarak karşılaştırma yapmışlardır ve farklı sonuçlar almışlardır (66). İlaçların dozuna karar verirken çalışmada kullanılan

hayvanın metabolik özellikleri, ilacın farmakodinamiği, daha önceki çalışmalarda kullanılan dozlar ve elde edilen sonuçlar dikkate alınmalıdır.

Aynı ilaçların farklı doz ve sürelerinin uygulandığı çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında daha yüksek doz verildiğinde ya da daha uzun süre verildiğinde daha etkili sonuçlar alınması beklense de çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında böyle bir durum görülmemiştir. İlaç doz ve sürelerini belirlerken daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarının dikkate alınması kadar hayvanların metabolik özelliklerini iyi bilen farmakologların bilgisine başvurmak gerekmektedir.

Biz çalışmamızda nimodipini üçüncü ve beşinci gruba 6 mg/kg olacak şekilde 7 gün boyunca oral gavaj şeklinde, deksametazonu ise dördüncü ve beşinci gruba 2 mg/kg olacak şekilde 7 gün boyunca intraperitoneal olarak verdik. Hem nimodipin hem de deksametazon dozuyla ilgili olarak literatürde bizim uyguladığımızdan daha düşük ve daha yüksek dozda veren çalışmalar vardır (46, 67, 68, 64, 70, 71, 78).

5.6.ABR, DPOAE ve Histopatolojik Sonuçlarımızın Literatürle Yorumlanması

ABR ve DPOAE sonuçlarına göre nimodipin verdiğimiz grup, deksametazon verdiğimiz grup ve bu iki ilacı kombine verdiğimiz grupta ABR eşikleri ve DPOAE’de sinyal gürültü oranı, serum fizyolojik grubuna göre anlamlı olarak fark göstermemiştir.

ABR eşiklerinin 8 kHz, 12kHz, 16 kHz ve 20 kHz frekanslarında yapılan karşılaştırmaların tümünde gürültü verildikten sonra yapılan testlerde (0,7 ve 21.gün) 1.grupla diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunurken, serum fizyolojik grubuyla (2.grup) etken madde verilen 3.grup, 4.grup ve 5.grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

DPOAE testinde sinyal gürültü oranı açısından yapılan karşılaştırmalar 2002 Hz, 2380 Hz, 2832 Hz, 3369 Hz, 4004 Hz, 4761 Hz, 5652 Hz, 6726 Hz ve 7996 Hz frekanslarında yapılmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucunda 4004 Hz ve üstü frekanslarda gürültü verildikten sonraki günlerde yapılan testlerde (0,7 ve 21.gün) 1.grupla diğer gruplar arasında SNR’de anlamlı fark bulunurken, serum fizyolojik grubuyla (2.grup) etken madde verilen 3.grup, 4.grup ve 5.grup arasında anlamlı fark

bulunmamıştır. 3369 Hz ve daha düşük frekanslarda yapılan karşılaştırmalarda ise 0.günde 1.grup ve diğer gruplar arasında SNR’de anlamlı fark bulunmasına rağmen diğer test günlerinde yapılan testlerde etken madde verilen gruplar (3,4 ve 5.grup), serum fizyolojik verilen grup (2.grup) ve gürültü verilmeyen grup (1.grup) arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu sonuçlar hayvan testlerinde işitme yollarının değerlendirilmesinde ABR eşiklerinin DPOAE testine göre daha güvenilir olduğu ve DPOAE testinin değerlendirilmesinde yüksek frekansların dikkate alınmasının daha anlamlı olacağı fikrini oluşturmuştur. Literatür tarandığında da hayvan çalışmalarında ABR’nin daha çok kullanıldığı (59, 72, 85), OAE testinin ise genellikle ABR ile birlikte kullanıldığı görülmüştür (71, 70). OAE testinin tek başına kullanıldığı çalışmalar daha azdır (69).

Kullandığımız ilaçların bu testlerle elde ettiğimiz veriler açısından olumlu sonuç vermemesinin nedeni olarak, GBİK fizyopatolojisinde henüz belirlenememiş oldukça kompleks patolojilerin var olması gösterilebilir. Bilinen mekanizmaların da daha ayrıntılı olarak ortaya konması gerekmektedir. Örneğin gürültü maruziyeti sonrasında hücre içindeki kalsiyumun arttığı gösterilmiş olmasına rağmen bu kalsiyumun kaynağı sadece hücre membranındaki kalsiyum kanalları aracılığı ile hücre dışından olmayabilir. Hücre içindeki depolar da (endoplazmik retikulum ve mitokondri) kalsiyum regülasyonunda önemlidir. Bu nedenle nimodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum homeostazisinde yetersiz kalabilir. Deksametazon açısından düşündüğümüzde de her ne kadar inflamasyonun GBİK fizyopatolojisinde rol oynadığı gösterilmiş olsa da apoptozisde ya da başka şekildeki hücre ölümlerinde inflamasyon dışında bazı mekanizmalar da rol oynamaktadır. Gürültüye maruz kalmış ve işleyişi bozulmuş bir hücrede steroid reseptörlerinin etkinliği ve steroidlerin hücre çekirdeğindeki etkileri de yetersiz kalabilir.

Histopatolojik çalışmalarımızda ışık mikroskopuyla Hematoksilen-Eozin boyasıyla kokleanın bazal, mid ve apeks kesitlerinde dış tüylü hücre sayısı, stria vaskülaris ve spiral ganglion hücrelerinde ise hasar skorlaması yapılmıştır. Ayrıca Corti organı ve stria vaskülaris hücrelerinde TUNEL pozitif hücre sayısı değerlendirilmiştir. Hematoksilen-Eozin boyasıyla yapılan çalışmamızın sonucunda 2.grubun DTH sayısı 1.grup ve 4.gruptan (deksametazon verilen grup) daha az bulunmuştur. Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar ABR

ve DPOAE testleriyle elde ettiğimiz fonksiyonel değerlendirmeye uyuşmamaktadır. Bunun nedeni olarak fikrimiz şu şekildedir: Tüylü hücreler gürültü maruziyeti sonrasında morfolojik yapılarını koruyabilmektedir. Ancak bu durum fonksiyonları hakkında fikir oluşturmaz. Çünkü hücre yapısı sağlam olsa da hücrenin işleyişinde önemli aksaklıklar olabilmektedir. Bu nedenle hücrenin yapısını gösteren histolojik incelememiz ile, fonksiyonel değerlendirmeler olan ABR ve OAE sonuçları arasında ilişki kurulmamıştır. Chen ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada (76) dış tüylü hücre kaybıyla birlikte bileşik aksiyon potansiyeli (CAP) ile değerlendirme yapmışlar ve 60 dB CAP eşiklerine kadar dış tüylü hücre kaybının olmayabileceği sonucuna varmışlardır. Murai ve arkadaşlarının da ratları patlama şeklindeki gürültüye maruz bıraktıkları çalışmalarında apoptotik hücreler saptanmasına rağmen morfolojik değişiklik gözlemlenmemişlerdir (73).

Stria vaskülaris hücrelerinde yapılan skorlamada 4.grup ve 5.grupla 1.grup arasında anlamlı fark olmaması ve yine 4.grup ve 5.grupla 2.grup arasında anlamlı fark olması deksametazonun tek başına ya da nimodipinle beraber verilmesinin bu bölgedeki hasar üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürülebilir. Ancak bu sonuçlar hem ABR ve DPOAE gibi fonksiyonel testlerle hem de dış tüylü hücre sayımı ve spiral ganglion hücrelerindeki skorlama tarafından desteklenmemektedir.

TUNEL yöntemiyle yaptığımız çalışmamızın sonucunda hem Corti organında hem de stria vaskülariste TUNEL pozitif hücre sayısı, ortalamalar dikkate alındığında 2.grupta tüm gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar 3.grup, 4.grup ve 5.grupta verilen ilaçların TUNEL pozitif hücre sayısını azalttığı yönünde fikir oluşturmaktadır. Ancak istatistiksel çalışmanın sonucunda Corti organında 2.grubun TUNEL pozitif hücre sayısı sadece 1.gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Stria vaskülariste ise 2.gruptaki TUNEL pozitif hücre sayısı 1.grup, 3.grup ve 4.gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Stria vaskülaristeki sonuçlar düşünüldüğünde nimodipine ve deksametazonun gürültünün etkisini azaltmada olumlu sonuç vermiştir. Fakat her iki ajanın kombine kullanıldığı 5.grupta anlamlı fark bulunmamıştır.

ABR, DPOAE ve histopatolojik sonuçlar birlikte düşünüldüğünde nimodipin, deksametazon ve bunların kombine kullanılmasının gürültünün işitme yolları üzerine yaptığı etkinin özellikle fonksiyonel anlamda olumlu olmadığı belirlenmiştir.

Histopatolojik olarak elde ettiğimiz bazı sonuçlar deksametazonun olumlu etkileri olabileceğini ön plana çıkarsa da bu durum diğer histopatolojik sonuçlar ve ABR ve DPOAE testleri tarafından desteklenmemektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda gürültü maruziyetinin işitme yollarında yaptığı moleküler düzeydeki hasarla ilgili olarak ön plana çıkan durum serbest radikallerin artmasıdır. Serbest radikaller hücre içinde metabolik aktivitenin artması sonucu mitokondride üretilirler ve endojen antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılamazsa, hücrenin ölümüne yol açarlar. Gürültü sonrasında gerek serbest oksijen türlerinin (ROS) gerekse serbest nitrojen türlerinin (RNS) stria vasküleriste, tüylü hücrelerde, destek hücrelerinde ve spiral ganglion hücrelerinde arttığı gösterilmiştir (21, 24). Ayrıca endojen antioksidanların etkisinin azaltılmasının GBİK'e hassasiyeti artırması ve dışarıdan verilen antioksidanların işitme kaybı ve hücre kaybını azaltması da GBİK fizyopatolojisinde serbest radikallerin önemli rol oynadığının göstergesi olmuşlardır. Bu bulguların ışığında araştırmacılar GBİK'in önlenmesi ve tedavisi ile ilgili olarak serbest radikallerin oluşmasının önlenmesi ve ortadan kaldırılması amacıyla antioksidan maddeleri sıklıkla kullanmışlar ve bunların çoğunda olumlu sonuç almışlardır. (86, 87, 88). En sık çalışılan antioksidanlar olarak N-asetilsistein (NAC), Ebselen, Askorbik Asit (Vitamin C), Vitamin A, Vitamin E, Koenzim Q₁₀, d-methionine ve magnezyum sayılabilir (89).

Hücre içi sinyal yollarının uygun şekilde çalışması için gerekli faktörlerden biri kalsiyumdur. Kalsiyum homeostazisindeki bozulmalar, bu sinyal yollarının çalışmasını bozarak ve bazı enzimlerin aktivasyonuna neden olarak hücrenin ölümü ile sonuçlanan süreci hızlandırır (90). Gürültüye bağlı işitme kaybında da kalsiyumun hücre içindeki artışı ve kalsiyum bağımlı enzimlerin de hücre içindeki artışı gösterilmiştir (22, 81, 83, 91). Kalsiyumun, aktive olmalarını kolaylaştırdığı enzimlerden ikisi calpain ve calcineurindir. Gürültü maruziyeti sonrasında hem bir proteaz olan calpainin (22, 92) hem de bir fosfataz olan calcineurinin (48) hücre hasarında rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak calpain inhibitörü olan leupeptinin (22) ve calcineurin inhibitörleri olan cyclosporin A ve FK506'nın (65) gürültünün ortaya çıkardığı hasarı azalttığı da saptanmıştır. Kalsiyumun aynı zamanda apoptoziste önemli rol oynayan mitogen-activated protein kinase (MAPK) yollarının aktivasyonunu arttırdığı (93, 94, 95), yine hücre ölümünde rol oynayan fosfolipaz A2 enzimini aktive ettiği (22) ve fosfolipaz A2 inhibitörlerinin de gürültü

hasarını azalttığı (63) saptanmıştır. Kalsiyum sadece tüylü hücrelerde değil afferent dendrit ve sinapslarda da etki gösterir. Gürültünün ortaya çıkardığı glutamat eksitotoksitesinde ve oluşan oksidatif strese yine kalsiyumun rolü vardır (89, 96, 97). Kalsiyumun gürültü maruziyetinde ve tüylü hücreler ile işitsel nöronları etkileyen diğer durumlarda önemli derecede ve multipl mekanizmalarla etki etmesi, işitme kaybının önlenmesi ya da azaltılmasına müdahale yolunda kalsiyum homeostazisini korumanın oldukça etkili olacağı düşüncesini beraberinde getirmektedir. Bu amaçla hücre membranında bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanallarının fonksiyonunun inhibe edilmesinin apoptotik süreci engelleyebileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar daha çok L tipi kalsiyum kanal blokerleriyle (KKB) yapılmış olmasına karşın (81, 82, 98) T tipi kalsiyum kanal blokerlerinin de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (89). Kalsiyumun GBİK fizyopatolojisinde oynadığı bu önemli rolden dolayı biz de çalışmamızda L tipi kalsiyum kanal blokeri olan nimodipini kullandık. Nimodipin kan beyin bariyerini etkili bir şekilde geçmesi ve sinir dokusu üzerine olan etkisi nedeniyle gürültü ve diğer faktörlerin zararlı etkilerini önlemek amacıyla çalışmalarda (99, 100, 101) kullanılmış olmakla birlikte nimodipin dışındaki kalsiyum kanal blokerleri ve kalsiyumun hücre içinde etkisini göstermesini sağlayan kalsiyum bağımlı enzimler ile ilgili olarak yapılmış çalışmalar da (22, 65, 81, 82) oldukça fazladır. Biz bu çalışmalardan farklı olarak nimodipin ile deksametazonu kombine ederek GBİK üzerindeki etkilerini araştırdık.

Uemaetomari ve arkadaşları farelerde hem L tipi KKB (diltiazem, verapamil, nicardipine ve nimodipine) hem de T tipi KKB ile (mibefradil, flunarizine) çalışma yapmışlar ve gürültünün etkisini ABR ve histolojik olarak değerlendirdiklerinde L tipi KKB'yi etkili bulurken T tipi KKB ile olumlu sonuç alamamışlardır (62). Bao ve arkadaşları ise T tipi kalsiyum kanal blokerleri (ethosuximide ve zonisamide) ile glukokortikoidleri (deksamethasone ve metilprednisolone) kombine ederek yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak en iyi sonuçları zonisamide ile metilprednizolon kombinasyonu ile almışlardır (66).

Chen ve arkadaşları (99) tavuklarda nimodipine hassas kalsiyum kanal blokerleri olduğunu göstermişler, Jastreboff ve arkadaşları ise (102) intraperitoneal olarak verdikleri nimodipinin perilenfte BOS taki miktarına göre daha yoğun olarak bulunduğunu göstermişlerdir. Boettcher ve arkadaşları da (46) nimodipinin etkisini fonksiyonel olarak değerlendirmiş, gürültüye maruz bıraktıkları gerbillerde, nimodipin

grubunun kontrol grubuna göre ABR eşikleri, OAE sonuçları ve histopatolojik inceleme sonuçlarına göre anlamlı olarak daha iyi olduklarını saptamışlardır.

Nimodipinin gürültüye bağlı işitme kaybına yönelik olarak olumlu etkisini gösteren bu çalışmalara karşılık olarak bazı çalışmalarda nimodipin GBİK üzerine etkisiz bulunmuştur. Kansuk ve arkadaşları (68) ABR eşikleri ve histolojik olarak, Payman ve arkadaşları (100) yine ABR eşikleri ile yaptıkları değerlendirmede nimodipinin kontrol grubundan anlamlı fark göstermediğini saptamışlardır. Ochi ve arkadaşları da (101) guinea piglerde salisilat toksisitesi modeli oluşturmuş, koklear aksiyon potansiyeli (CAP) ve doppler flowmetri ile değerlendirme yapmıştır. Nimodipinin CAP eşiklerindeki bozulmayı etkilemediği ancak koklear kan akımındaki azalmayı engellediği sonucuna varmıştır.

Bizim çalışmamızda ise nimodipinin hem tek başına verildiği hem de deksametazon ile kombine verildiği gruplarda ABR eşikleri, OAE sonuçları ve histopatolojik inceleme sonucunda gürültünün ortaya çıkardığı hasar üzerine olumlu bir etkisi saptanamamıştır.

Aşırı gürültüye maruz kalma sonrasında iç kulakta ortaya çıkan moleküler değişikliklerden biri de inflamatuvar süreçlerdir. Gürültü hasarında kokleada çeşitli sitokin ve kemokinler artar. Tüylü hücrelerde artan sitokinlerden en önemli olanları ve inflamatuvar özellikleri ile hücre ölümünü ortaya çıkarma potansiyeli olanları Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) ve interleukinlerdir. Gürültüye bağlı işitme kaybında etkili interleukinler olarak *interleukin-1 beta (IL-1 β)* ve *interleukin-6 (IL-6)* ön plana çıkmıştır (103). Bunlar dışında da birçok sitokin ve kemokinin gürültüye bağlı işitme kaybında rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur (93). Bu inflamatuvar ajanlar nötrofil, monosit, makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin kokleaya göç etmesine neden olur (93, 103). Gürültüye bağlı işitme kaybında inflamasyonun da rol oynaması, antiinflamatuvar ajanların, özellikle de steroidlerin işitme kaybının tedavisiyle ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur. Steroidler adrenal korteksten salgılanan ve vücudun strese karşı cevabını düzenleyen hormonlardır. İç kulak hastalıklarında genel olarak ani idiopatik işitme kaybı, otoimmün iç kulak hastalığı ve Meniere hastalığı gibi durumlarda etkili olduğu düşünülse de gürültüye bağlı işitme kaybında inflamasyonun rol oynadığı düşüncesiyle GBİK'te de farklı çalışmalarda kullanılmıştır (64, 71, 84, 104). Steroidlerin antiinflamatuvar etkisi dışında, hücresel

homeostazisi sağlama etkileriyle de GBİK'in düzeltilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Steroidlerin nöronal rejenerasyon üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar (105) dışında *nuclear factor κ -B*'yi (*NF κ B*)'yi aktive ederek (93), kan akımını arttırarak, inflamasyonu inhibe eden bir gen olan *Annexin 1* (*ANXA1*)'i stimüle ederek (106) ve bir growth faktör olan *neurotrophin-3* (*NT-3*) seviyesini arttırarak (105) da etki ettiğini gösteren çalışmalar vardır.

Glukokortikoidler hücre içine girdikten sonra glukokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanarak etki ederler. Rarey ve Curtis insan iç kulağında glukokortikoid reseptörlerinin varlığını ve dağılımını araştırmak amacıyla yeni ölmüş bir insan iç kulağını incelemişlerdir (107). Yaptıkları immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda hem koklear hem de vestibüler bölgede glukokortikoid reseptörlerini tesbit etmişlerdir. En yüksek konsantrasyonu spiral ligamentte bulmuşlar ve bunu Corti organı takip etmiştir. Bu reseptörlerin varlığı nedeniyle, kortikosteroidlerin sadece antiinflamatuvar ve immünsupressif etkilerinin değil iç kulak hücrelerine direkt etki ederek iyon ve sıvı homeostazisi ile protein sentezi ve metabolik enzimleri etkileyerek hücresel metabolizma üzerine de etki ettiğini düşünmüşlerdir. Rarey ve Curtis bu çalışmada iç kulağın nöroepitelyal dokularında, glukokortikoidlerin sinyal transdüksiyonunu da etkileyeceğini belirtmişlerdir (107). Bir başka çalışmada da glukokortikoid reseptörleri en fazla spiral ganglionda olduğu belirtilmiş, spiral ligament ve iç tüylü hücrelerde de oldukça belirgin reseptör bulunmasına karşın dış tüylü hücrelerde az miktarda glukokortikoid reseptörü bulunduğu bildirilmiştir (38).

Deksametazon glukokortikoid özelliği ön planda olan güçlü bir steroiddir. GBİK modellerinde ve iç kulak ile ilgili çalışmalarda da sıklıkla kullanılmaktadır. Takamura ve arkadaşları guine piglerle yaptıkları çalışmada (64), Dinh ve arkadaşları (108) ile Gümrükçü ve arkadaşları (69) ratlardaki çalışmalarında deksametazonun gürültüye bağlı işitme kaybı üzerinde etkili olduklarını saptamışlardır. Bas ve arkadaşları ise yine ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada (71) deksametazonun gürültüye karşı kokleayı korumada etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Steroidler son yıllarda bazı çalışmalarda intratimpanik olarak verilmiştir (78, 84). Heinrich ve arkadaşları (84) intratimpanik verilen deksametazonun gürültüye bağlı oluşan hasar üzerinde ABR eşikleri ve immünohistokimyasal olarak glukokortikoid reseptör dağılımına bakarak etkili olduğunu göstermişlerdir. Han ve arkadaşları ise deksametazonu bir gruba intraperitoneal, bir gruba da intratimpanik olarak

uygulamışlardır (78). DPOAE ile anlamlı fark bulmamalarına rağmen ABR eşikleri açısında ve histolojik inceleme ile intraperitoneal verilen grupta daha çok düzelme saptamışlardır. Bu farkın, intraperitoneal verildiğinde deksametazonun direkt olarak stria vaskülerinden skala mediaya geçmesi, intratimpanik verildiğinde ise önce skala timpaniye oradan skala mediaya geçmesiyle ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda deksametazonu intraperitoneal yani sistemik olarak uyguladık. Hayvan çalışmalarında yapılabilse bile intratimpanik uygulamanın girişim gerektirmesi ve doz ayarlamasının yapılmasındaki zorluklar nedeniyle sistemik uygulamayı tercih ettik.

GBİK fizyopatolojisinde inflamasyonun rol oynaması, steroidlerin inflamasyon ve diğer yollar üzerindeki etkisi dolayısıyla biz de çalışmamızda gürültüye maruz bıraktığımız ratlarda belli gruplarda, sentetik bir steroid olan deksametazonu kullandık. Deksametazonu tek başına kullandığımız gibi nimodipin ile sinerjistik etkisini görmek amacıyla kombinasyon halinde de kullandık. Deksametazon ile nimodipinin birlikte kullanımının sinerjistik etki oluşturabileceğini düşünmemize neden olan durumlar şu şekilde sıralanabilir:

1-Glukokortikoidlerin nongenomik etkilerinden biri hücre içi kalsiyum seviyesine yaptıkları etkidir. He ve arkadaşları (109) kortikosteronun voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek hücre içine kalsiyum girişini azalttığını saptamışlardır.

2-Hücre ölümünde rol oynayan fosfolipaz A2 (PLA2) enzimi fonksiyonunu kalsiyuma bağımlı olarak yerine getirir. Glukokortikoidler de PLA2 enzimini inhibe ederek hücre kurtulmasında rol oynar (63).

3-GBİK mekanizmasında rol oynayan MAPK enzimleri de kalsiyum varlığında aktive olmakta ve glukokortikoidler MAPK enzimlerinin aktivitesini bozmaktadır (105).

Glukokortikoidlerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin etki mekanizmaları ile tek başına hücre kurtulmasında rol oynayacakları gibi yukarıdaki sayılan ortak etkileri nedeniyle de sinerjistik etki oluşturabilirler. Buna benzer kombinasyonla bazı çalışmalarda kullanılmıştır (66). Bao ve arkadaşları glukokortikoid olarak deksametazon ve metilprednizolonu, kalsiyum kanal blokeri olarak da ethosuximide ve zonisamidi kullanarak yaptıkları çalışmada en iyi sinerjistik etkiyi zonisamid ve

metilprednizolon kombinasyonunda saptamışlardır (66). Bizim çalışmamızda deksametazon ve nimodipin kombinasyonu uyguladığımız grupta ABR eşikleri ve OAE sonuçlarına bakıldığında gürültünün ortaya çıkardığı hasarın kontrol grubundan daha iyi olmadığı görülmüştür.

Gürültüye bağlı işitme kaybı toplumsal bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu kaybın ortaya çıkışının engellenmeye çalışılması gerektiği gibi oluşan hasarın iyileştirilmesi de araştırmaların yoğunlaşması gereken bir konudur. Gürültünün mekanik etkileri ve özellikle metabolik etkileri aydınlandıkça bu konuda önemli adımlar atılmaktadır ve atılacaktır. Oluşan hasarın iyileştirilmesi konusunda farmakolojik ajanların en faydalı sonucu vereceğine inanmaktayız. Çok sayıda ve birbirleriyle bağlantıları henüz kesinleşmemiş yolların varlığı nedeniyle bu farmakolojik faydanın ancak ilaç kombinasyonlarıyla sağlanabileceğini düşünmekteyiz ve bu konuda yapılacak çalışmaların oldukça iyi sonuçlar vereceğini ummaktayız.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Gürültü günümüzde de işitme yolları başta olmak üzere insan sağlığını tehlikeye atmaya devam etmektedir. Tüm yasal önlemlere rağmen tüm dünyada milyonlarca gürültüye bağlı işitme kaybı olan hasta mevcuttur. Bu kaybın önlenmesine yönelik olduğu gibi, ortaya çıktıktan sonra düzeltilmesine yönelik çalışmalar da yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Gürültüye bağlı işitme kaybının moleküler fizyopatolojisi aydınlandıkça tedavisinde de farmakolojik ajanlara yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu amaçla çok sayıda ajan kullanılmıştır ve son zamanlarda bunların kombinasyonları ile ilgili çalışmalar artmaktadır.

Bizim çalışmamızda da bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin ile sentetik glukokortikoid olan deksametazon ayrı ayrı ve kombine halde kullanılmıştır. Sonuçlar ABR testi, DPOAE testi ile değerlendirildiği gibi histolojik olarak Hematoksilin Eozin boyasıyla Corti organı, stria vaskularis ve spiral ganglionda hücre değerlendirmesi ve Corti organı ve stria vaskulariste TUNEL yöntemiyle apoptotik hücre sayımı yapılmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlar nimodipin ve deksametazonun tek tek ya da kombine halde gürültüye bağlı işitme kaybının tedavisinde yeterli olmadığını göstermiştir. Bu yöndeki çalışmalarla ilgili olarak önerilerimiz şu şekilde olacaktır:

1-Çalışmalarda uygulanacak gürültü seçilen hayvanın işitme yolları özelliklerine bağlı olarak uygun frekans, şiddet ve sürede seçilip standartize edilmelidir.

2-Sonuçların değerlendirileceği yöntemler seçilirken oldukça objektif ve standart verilerin elde edileceği yöntemler seçilmelidir. Mevcut yöntemler geliştirilmeli, birbiriyle kombine edilmeli ve yeni yöntemler geliştirilmelidir.

3-Histolojik incelemeler çok önemlidir. Çünkü oluşan hasarın morfolojik ve moleküler durumu hakkında bilgi alınmasa mümkündür. Ancak histolojik çalışmalarda kokleanın çıkarılmasından bunların değerlendirilmesine kadar tecrübeli ekiplere ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaç ülkemizde yeterince karşılanamamaktadır.

4-Hangi farmakolojik ajanların seçileceği gürültüye bağlı işitme yollarının moleküler fizyopatolojisine göre seçilmeli, kombine edilmeli ve yeni ilaçlar geliştirilmelidir. Bu ilaçların verilme yolları, dozları ve süreleri ile ilgili olarak farklılıklar içeren çalışmalar yapılmalıdır.

5-Sadece koklea değil, tüylü hücre-spiral ganglion nöronları arasındaki sinapslar, retrokoklear bölge, beyin sapı ve daha üst işitsel bölgelerin de gürültüden etkilenimleri ve kullanılan tedavi yöntemleriyle düzelme olup olmadığı da çalışmalarda değerlendirilmelidir.

6-Gürültüye bağlı işitme kaybının tedavisi ile ilgili olarak yeni çalışmalar ihtiyaç olduğu kesindir.

7.KAYNAKLAR

1. Samuelson R, Friedland DR. Anatomy of the Auditory System. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR (eds). *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 5th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2010: 1831-1837.
2. Gacek RR, Gacek MR. Anatomy of the Auditory and Vestibular Systems. In: Snow JB, Ballenger JJ (eds). *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 16th ed. Ontario, BC Decker Inc, 2003:1-24.
3. Chien W, Lee DJ. Physiology of the Auditory System. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR (eds). *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 5th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2010:1838-1849.
4. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Leubke AE. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In: Snow JB, Ballenger JJ (eds). *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 16th ed. Ontario, BC Decker Inc, 2003:68-133.
5. Altschuler RA, David Dolan. Basic mechanisms underlying noise-induced hearing loss. In: Miller J, Le Prell CG, Rybak LR (eds). *Free Radicals in ENT Pathology*, 1st. New York, Humana Press, 2015:129-146.
6. Li P, Gao K, Ding D, Salvi R. Characteristic anatomical structures of rat temporal bone, *J Otol.*, 2015,10:118-124.
7. Kayabaşoğlu G. Cep Telefonlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alanın İşitme Üzerindeki Etkilerinin Sıçanlarda İncelenmesi (Deneysel Çalışma), Dr.Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I:Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
8. Aydın S, Şanlı A, Öztürk R. Guinea pig'in topografik cerrahi dış kulak anatomisi, *Türk Otolarengoloji Arşivi.*, 2009, 47(4):155-160.

9. Akache F, Funnell WRJ, Daniel SJ. An experimental study of tympanic membrane and manubrium vibrations in rats, *Audiol Neurotol.*, 2007,12:49-58.
10. Heffner HE, Heffner RS. Hearing ranges of laboratory animals, *J Am Assoc Lab Anim Sci.*, 2007,46(1):11-13.
11. Kelly JB, Masterton B. Auditory sensitivity of the albino rat, *J Comp Physiol Psychol.*, 1977,91:930–936.
12. Ceriani F, Mammano F. Calcium signaling in the cochlea- Molecular mechanisms and physiopathological implications.
<https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-811X-10-20>.
16.3.2018.
13. Mammano F, Bortolozzi M, Ortolano S, Anselmi F. Ca²⁺ signaling in the inner ear, *Physiology (Bethesda).*, 2007,22:131-144.
14. Pujol R, Nouvian R, Lenoir M. Hair Cells: Overview.
<http://www.cochlea.eu/en/hair-cells>. 19 May 2018.
15. Safieddine A, El-Amraoui A, Petit C. The auditory hair cell ribbon synapse: From assembly to function, *Annu. Rev. Neurosci.*, 2012,35:509-528.
16. Pangrsic T, Reisingier E, Moser T. Otoferlin: a multi-C₂ domain protein essential for hearing, *Trends Neurosci.*, 2012,35:671-680
17. Baguley DM, McCombe A. Noise-induced hearing loss. In: Gleeson M, Browning GG, Burton MJ, Clarke R, Hibbert J, Jones NS, Lund VJ, Luxon LM, Watkinson JC (eds). *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 7th ed. London, Hodder Arnold, 2008:3548-3557.
18. Hu B. Noise-Induced Structural Damage to the Cochlea. In: Le Prell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds). *Noise-Induced Hearing Loss: Scientific Advances*, 1st ed. New York, Springer, 2012:57-86.
19. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Noise-Induced Hearing Loss. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR

- (eds). *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 5th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2010: 2140-2152.
20. Liberman MC. Chronic ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res.*, 1987,26:65-88.
 21. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss, *Ear Hear.*, 2006,27(1):1-19.
 22. Le Prell CG, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention, *Hear Res*, 2007,226:22-43.
 23. Lim HW, Choi SH, Kang HK, Ahn JH, Chung JW. Apoptotic pattern of cochlear outer hair cells and frequency-specific hearing threshold shift in noise-exposed BALB/c mice, *Clin Exp Otorhinolaryngol.*, 2008,1(2):80-85.
 24. Yamashita D. Oxidative stress in noise-induced hearing loss. In: Miller J, Le Prell CG, Rybak LR (eds). *Free Radicals in ENT Pathology*, 1st. New York, Humana Press, 2015:147-161.
 25. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest Radikaller, *MAKÜ Sag.Bil.Enst.Derg.*, 2016,4(1):50-59
 26. Ryan AF, Kujawa SG, Hammill T, Le Prell C, Kil J. Temporary and permanent noise-induced threshold shifts: A review of basic and clinical observations, *Otol Neurotol.*, 2016, 37:271-275
 27. Le TN, Straatman LV, Lea J, Westerberg B. Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, patophysiology, asymmetry, and management options.
<https://journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-017-0219-x>.
23 Nisan 2018.
 28. Falasca V, Greco A, Ralli M. Noise induced hearing loss: The role of oxidative stres, *Otolaryngol Open J.*, 2017,SE(5):S1-S5.

29. Kirchner DB, Evenson E, Dobie RA, Rabinowitz P, Crawford J, Kopke R, Hudson TW. Occupational noise-induced hearing loss: ACOEM task force on occupational hearing loss, *J Occup Environ Med*, 2012, 54(1): 106-108.
30. Erbek S. İşitsel Uyarılmış Potansiyellere Giriş. İçinde: Belgin E, Şahlı AS. *Temel Odyoloji*, 1.Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2015:123-133
31. Erbek S. İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Cevapları (ABR) Klinik Kullanım. İçinde: Belgin E, Şahlı AS. *Temel Odyoloji*, 1.Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2015:145-152.
32. Alvarado JC, Fuentes-Santamaria V, Jareno-Flores T, Blanco JL, JuizJM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in wistar rats, *Neurosci Res.*, 2012,73: 302-311.
33. Church MW, Hotra JW, Holmes PA, Anumba JI, Jackson DA, Adams BR. Auditory brainstem response (ABR) abnormalities across the life span of rats prenatally exposed to alcohol, *Alcohol Clin Exp Res.*, 2012, (36)1: 83-96.
34. Prieve B, Fitzgerald T. Otoacoustic Emissions. In: Katz J, Chasin M, English K, Hood LJ, Tillery KL (eds). *Handbook of Clinical Audiology*, 7th ed. Philadelphia, Wolters Kluver, 2015:357-379.
35. Şerbetçioğlu B, Dizdar H. Otoakustik Emisyonlar. İçinde: Belgin E, Şahlı AS. *Temel Odyoloji*, 1.Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2015:113-122.
36. Bayrak S. Endokrin Sistem. İçinde: Yeğen BÇ (editör). *Yüksekokullar İçin Fizyoloji*, 1.Baskı. İstanbul, Yüce Yayım, 2014: 259-291.
37. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri, ACTH. İçinde: Kayaalp SO (editör). *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13.Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012: 1119-1148.
38. Trune DR, Canlon B. Corticosteroid therapy for hearing and balance disorders, *Anat Rec*, 2012,295(11):1928-1943.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.22576>. 12.4.2018.
39. Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve klinikte kullanımları, *T Klin Tıp Bilimleri.*, 2001,21:131-140.

40. Jin DX, Lin Z, Lei D, Bao J. The role of glucocorticoids for spiral ganglion neuron survival, *Brain Res.*, 2009,1277:3-11.
41. Catterall WA. Voltage-Gated calcium channels. <http://cshperspectives.cshlp.org/content/3/8/a003947.full>. 8 Nisan 2018
42. Monzani D, Genovese E, Pini LA, Berardino FD, Ciufelli MA, Galeazzi GM, Presutti L. Nimodipine in otolaryngology: from past evidence to clinical perspectives, *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 2015,35(3):135-145.
43. Snutch TP, Peloquin J, Mathews E, McRory JF. Molecular Properties of Voltage-Gated Calcium Channels. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6181/>. 8.4.2018
44. Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM. Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron.*, 2000,25:533-535.
45. Kayaalp SO. Antianginal İlaçlar, ACTH. İçinde: Kayaalp SO (editör). *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13.Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012: 418-437.
46. Boettcher FA, Caldwell RK, Gratton MA, White DR, Miles LR. Effects of nimodipine on noise-induced hearing loss, *Hearing Research.*, 1998,121:139-146.
47. Waqas M, Gao S, Salam I, Ali MK, Ma Y, Li W. Inner ear hair cell protection in mammals against the noise-induced cochlear damage, *Neural Plast.*, 2018, doi:10.1155/2018/3170801.
48. Vicente-Torres MA, Schacht J. A BAD link to mitochondrial cell death in the cochlea of mice with noise-induced hearing loss, *J Neurosci Res.*, 2006,83:1564-1572.
49. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss, *Drug Discov Today.*, 2005, 10(19): 1291-1298
50. Kurabi A, Keithley EM, Housley GD, Ryan AF, Wong AC. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss, *Hear Res.*, 2017,349:129-137.

51. Imam L, Hannan SA. Noise-induced hearing loss: a modern epidemic?, *Br J Hosp Med.*, 2017,78(5):286-290
52. Fligor B, Chasin M, Neitzel R. Noise Exposure. In: Katz J, Chasin M, English K, Hood LJ, Tillery KL (eds). *Handbook of Clinical Audiology*, 7th ed. Philadelphia, Wolters Kluver, 2015:595-616.
53. Mukherjea D, Ghosh S, Bhatta P, Sheth S, Tupal S, Borse V, Brozoski T, Sheehan KE, Rybak LP, Ramkumar V. Early investigational drugs for hearing loss, *Expert Opin Investig Drugs*, 2015,24(2); 201-217
54. Choi SH, Choi CH. Noise induced neural degeneration and therapeutic effect of antioxidant drugs, *J Audiol Otol.*, 2015, 19(3):111-119.
55. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers, vitamins A, C and E plus magnesium reduces noise trauma, *Free Radic Biol Med.*, 2007,42(9):1454-1463.
56. Nicotera TM, Hua Hu B, Henderson D. The caspase pathway in noise-induced apoptosis of the chinchilla cochlea, *J Assoc Res Otolaryngol*, 2003,4:466-477
57. Alagramam KN, Stepanyan R, Jamesdaniel S, Chen DHC, Davis RR. Noise exposure immediately activates cochlear mitogen-activated protein kinase signaling, *Noise Health*, 2014, 16(73): 400-409.
58. Wakabayashi K, Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Shibata S, Yamashita D, Masuda M, Mihara M, Ohsugi Y, Ogawa K, Okano H. Blockade of interleukin-6 signaling suppressed cochlear inflammatory response and improved hearing impairment in noise-damaged mice cochlea, *Neurosci Res*, 2010, 66:345-352.
59. Yamashita D, Jiang HY, Le Prell CG, Schacht J, Miller JM. Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss, *Neuroscience*, 2005,134; 633-642.
60. Tabuchi K, Murashita H, Sakai S, Hoshino T, Uemaetomari I, Hara A. Therapeutic time window of methylprednisolone in acoustic injury, *Otol Neurotol*, 2006,27:176-1179.

61. Psillas G, Pavlidis P, Karvelis I, Kekes G, Vital V, Constantinidis J. Potential efficacy of early treatment of acute acoustic trauma with steroids and piracetam after gunshot noise, *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2008,265:1465-1469.
62. Uemaetomari I, Tabuchi K, Nakamagoe M, Tanaka S, Murashita H, Hara A. L-type voltage-gated calcium channel is involved in the pathogenesis of acoustic injury in the cochlea, *Tohoku J.Exp.Med.*, 2009,218:41-47.
63. Hirose Y, Tabuchi K, Oikawa K, Murashita H, Sakai S, Hara A. The effects of the glucocorticoid receptor antagonist RU486 and phospholipase A2 inhibitor quinacrine on acoustic injury of the mouse cochlea, *Neurosci Lett.*, 2007,413(1): 63-67.
64. Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T, Kuriyama H, Miller JM, Yamashita T. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig, *Hear Res.*, 2004,196:58-68.
65. Minami SB, Yamashita D, Schacht J, Miller JM. Calcineurin activation contributes to noise-induced hearing loss, *J Neurosci Res.*, 2004,78(3): 383-392.
66. Bao J, Hungerford M, Luxmore R, Ding D, Qiu Z, Lei D, Yang A, Liang R, Ohlemiller KK. Prophylactic and therapeutic functions of drug combinations against noise-induced hearing loss, *Hear Res.*, 2013,304:33-40.
67. O'connell KA, Salvi R, Simpson GT, Hoffsteder P. Nimodipine, an L-Channel calcium antagonist, and its effects on noise-induced hearing loss via otoacoustic emissions in the chinchilla, *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1995,113(2):146
68. Kansu L, Ozkarakas H, Efendi H, Okar I. Protective effects of pentoxifylline and nimodipine on acoustic trauma in guinea pig cochlea, *Otol Neurotol.*, 2011,32: 919-925.
69. Gumrukcu SS, Topaloglu İ, Salturk Z, Tutar B, Atar Y, Berkiten G, Göker AE. Effects of intratympanic dexamethasone on noise-induced hearing loss: An experimental study, *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(1); 71-73.

70. Chen L, Dean C, Gandolfi M, Nahm E, Mattiace L, Kim AH. Dexamethasone's effect in the retrocochlear auditory centers of a noise-induced hearing loss mouse model, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014,151(4):667-74.
71. Bas E, Martinez-Soriano F, Lainez JM, Marco J. An experimental comparative study of dexamethasone, melatonin and tacrolimus in noise-induced hearing loss, *Acta Oto-Laryngologica*, 2009, 129: 385-389.
72. Shen H, Zhang B, Shin JH, Lei D, Du,Y, Gao X, Wang Q, Ohlemiller KK, Piccirillo J, Bao J. Prophylactic and therapeutic functions of T-type calcium channel blockers against noise-induced hearing loss, *Hear Res*, 2007, 226: 52-60.
73. Murai N, Kirkegaard M, Jarlebark L, Risling M, Suneson A, Ulfendahl M. Activation of JNK in the inner ear following impulse noise exposure, *J Neurotrauma*, 2008,25: 72-77.
74. Durankaya SM. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in Etkisinin Araştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2015.
75. Brown KD, Maqsood S, Huang JY, Pan Y, Harkcom W, Li W, Sauve A, Verdin E, Jaffrey SR. Activation of SIRT3 by the NAD⁺ precursor nicotinamide riboside protects from noise-induced hearing loss, *Cell Metabolism*, 2014,20:1059-1068
76. Chen GD, Fechter LD. The relationship between noise-induced hearing loss and hair cell loss in rats, *Hear Res.*, 2003,177:81-90
77. Yamasoba T, Schacht J, Shoji F, Miller JM. Attenuation of cochlear damage from noise trauma by an iron chelator, a free radical scavenger and glial cell line-derived neurotrophic factor in vivo, *Brain Res*, 1999,815:317-325
78. Han MA, Back SA, Kim HL, Park SY, Yeo SW, Park SN. Therapeutic Effect of Dexamethasone for Noise-induced Hearing Loss. Systemic Versus Intratympanic Injection in Mice, *Otol Neurotol.*, 2015,36:752-762.

79. Shoji F, Yamasoba T, Magal E, Dolan DF, Altschuler RA, Miller JM. Glial cell line-derived neurotrophic factor has a dose dependent influence on noise-induced hearing loss in the guinea pig cochlea, *Hear Res.*, 2000,142:41-55
80. Chen GD, Kong J, Reinhard K, Fechter LD. NMDA receptor blockage protects against permanent noise-induced hearing loss but not its potentiation by carbon monoxide, *Hear Res.*, 2001,154:108-115
81. Naples JG. Calcium-channel blockers as therapeutic agents for acquired sensorineural hearing loss, *Med Hypotheses*, 2017, 104: 121-125.
82. Maurer J, Heinrich UR, Hinni M, Mann W. Alteration of the Calcium Content in Inner HairCells of the Cochlea of the Guinea Pig afterAcute Noise Trauma with and withoutApplication of the Organic Calcium ChannelBlocker Diltiazem, *ORL J.*, 1999,61:328-333.
83. Fridberger A, Flock A, Ulfendahl M, Flock B. Acoustic overstimulation increases outer hair cell Ca^{2+} concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998,95: 7127-7132.
84. Heinrich UR, Strieth S, Schmidtman I, Stauber R, Helling K. Dexamethasone Prevents Hearing Loss by Restoring Glucocorticoid Receptor Expression in the Guinea Pig Cochlea, *Laryngoscope*, 2015,126:E29-E34.
85. Mutlu A. Akustik Travmaya Bağlı Oluşan İşitme Kaybında Sentetik Adrenokortikotropik Hormon Tedavisinin Koruyuculuk Etkisinin Araştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, 2017.
86. McFadden SL, Woo JM, Michalak N, Ding D. Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced hearing loss in guinea pigs, *Hear Res.*, 2005,202:200-208.
87. Yamasoba T, Pourbakht A, Sakamoto T, Suzuki M. Ebisen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift, *Neurosci Lett.*, 2005,380(3): 234-238.

88. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathione limits noise-induced hearing loss, *Hear Res.*, 2000,146: 28-34.
89. Le Prell CG, Bao J. Prevention of Noise-Induced Hearing Loss: Potential Therapeutic Agents. In: Le Prell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds). *Noise-Induced Hearing Loss: Scientific Advances*, 1st ed. New York, Springer, 2012:285-338.
90. Harr MW, Distelhorst CW. Apoptosis and Autophagy: Decoding Calcium Signals that Mediate Life or Death, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(10): a005579
91. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2003;4(7), 552-565.
92. Momeni HR. Role of calpain in apoptosis, *Cell J*, 2011, 13(2):65-72.
93. Dinh CT, Goncalves S, Bas E, Van De Water TR, Zine A. 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, doi: 10.3389/fncel.2015.00096.
94. White CD, Sacks DB. Regulation of MAP kinase signaling by calcium. *Methods Mol Biol.* 2010;661:151-165. doi:10.1007/978-1-60761-795-2_9
95. Agell N, Bachs O, Rocamora N, Villalonga P. Modulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by Ca(2+), and calmodulin, *Cell Signal.*, 2002,14:649-654
96. Liberman MC. Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies, <https://f1000research.com/articles/6-927/v1>, 27.1.2019.
97. Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms, *Hear Res.* 2017, 349:138-147.
98. Robertson D, Paki B. Role of L-type Ca²⁺ channels in transmitter release from mammalian inner hair cells. II. Single-neuron activity, *J Neurophysiol.*, 2002,87(6): 2734-2740.

99. Chen L, Sun W, Salvi RJ. Effects of nimodipine, an L-type calcium channel antagonist, on the chicken's cochlear potentials, *Hear Res*, 2006, 221 (1-2): 82-90.
100. Ison JR, Payman GH, Palmer MJ, Walton JP. Nimodipine at a dose that slows ABR latencies does not protect the ear against noise, *Hear Res.*, 1997.106: 179-183.
101. Ochi K, Kinoshita H, Kemochi M, Nishino H, Ohashi T. Effects of nimodipine on salicylate ototoxicity, *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2002,111:1092-1096.
102. Jastreboff PJ, Brennan JF. Specific effects of nimodipine on the auditory system, *Ann N Y Acad Sci.*, 1988, 522: 716-718.
103. Mizushima Y, Fujimoto C, Kashio A, Kondo K, Yamasoba T. Macrophage recruitment, but not interleukin 1 beta activation, enhances noise-induced hearing damage, *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,493(2):894-900
104. Tahera Y, Meltser I, Johansson P, Bian Z, Stierna P, Hansson AC, Canlon B. NF-kappaB mediated glucocorticoid response in the inner ear after acoustic trauma, *J Neurosci Res.*, 2006,83(6):1066-1076.
105. Canlon B, Meltser I, Johansson P, Tahera Y. Glucocorticoid receptors modulate auditory sensitivity to acoustic trauma, *Hear Res.*, 2007,226:61-69.
106. Kalinec F, Webster P, Maricle A, Guerrero D, Chakravarti DN, Chakravarti B, Kalinec G. Glucocorticoid-stimulated, transcription-independent release of annexin A1 by cochlear Hensen cells, *Br J Pharmacol.*, 2009,158(7):1820-1834.
107. Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996,115:38-41
108. Dinh CT, Haake S, Chen S, Hoang K, Nong E, Eshraghi AA, Balkany TJ, Van De Water TR. Dexamethasone protects organ of corti explants against tumor necrosis factor-alpha-induced loss of auditory hair cells and alters the expression levels of apoptosis-related genes, *Neuroscience.*, 2008,157(2):405-413.

109. He LM, Zhang CG, Zhou Z, Xu T. Rapid inhibitory effects of corticosterone on calcium influx in rat dorsal root ganglion neurons, *Neuroscience.*, 2003,116:325-333.
110. de Freitas MR, de Castro Brito GA, de Carvalho JV Jr, Gomes RM Jr, Barreto Martins MJ, de Albuquerque Ribeiro R. Light microscopy study of cisplatin-induced ototoxicity in rats. *J Laryngol Otol.* 2009;123(6):590-597.
111. Nikolic P, Järlebark LE, Billett TE, Thorne PR. Apoptosis in the developing rat cochlea and its related structures. *Brain Res Dev Brain Res.* 2000;119(1):75-83. doi:10.1016/s0165-3806(99)00161-3



8.EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

 **MEDİPOL**
UNV



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzadır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.44144
Konu : Etik Kurulu Kararı

08/10/2018

Sayın Nihat ÇAKIR

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Gürültüye Maruz Bırakılan Ratlarda Nimodipine ve Dekametazonun Birlikte Kullanımının Etkilerinin Odyolojik ve Histopatolojik Olarak Gösterilmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(İMÜ-HADYЕК) Başkanı

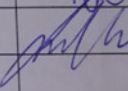
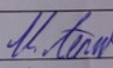
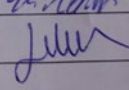
Ek:
-Karar Formu (1 sayfa)

Ek-1. Etik Kurul Kararı (devamı)

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
05/10/2018	74		Nihat Çakır

"Gürültüye Maruz Bırakılan Ratlarda Nimodipine ve Deksametazonun Birlikte Kullanımının Etkilerinin Odyolojik ve Histopatolojik Olarak Gösterilmesi" başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna "Oybirliği" ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: Ekim – Kasım 2018

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Turan DEMİRCAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet OZANSOY	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Uzm.Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Özge Şeyda DURGUT	
Üye	Fahriye ŞENBAHÇE	

Ek-2. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Nihat ÇAKIR
Doğum tarihi	: 08.11.1969
Doğum yeri	: İstanbul
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: TC
Adres	: Barbaros Mah. Veysipaşa Sk. Yücekent Sitesi E Blok K:4 D:19 Koşuyolu- Üsküdar / İstanbul
Tel	: 0(532) 405 97 26
Faks	:
E-mail	: nihatacikir@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Hasköy Lisesi
Lisans	: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Yüksek lisans	: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Doktora	: Haydarpaşa Numune Hastanesi KBB Baş Boyun Cerrahisi Kliniği
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: İyi düzeyde
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Türk Tabipleri Birliği	

