



T.C.

ANKARA YILDIRIM YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPOTİROİDİ SÜRESİNİN İŞİTME ÜZERİNE
ETKİSİNİN DENEYSEL HAYVAN MODELİYLE
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Arzu TATLIPINAR

ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.

ANKARA YILDIRIM YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPOTİROİDİ SÜRESİNİN İŞİTME ÜZERİNE
ETKİSİNİN DENEYSEL HAYVAN MODELİYLE
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Arzu TATLIPINAR

ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hipotiroidi Süresinin İşitme Üzerine Etkisinin Deneysel Hayvan Modeliyle
Araştırılması

Arzu TATLIPINAR

Doktora Tezi

25/06/2020

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN

Prof.Dr. Hacı Hüseyin DERE

Doç.Dr. Banu MÜJDECİ

Doç.Dr. Bilgehan BÖKE

Prof.Dr. Bülent GÜNDÜZ

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Doktora derecesi için
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını kapsadığını 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.
25/06/2020

Arzu TATLIPINAR



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tezimin hazırlanma sürecinde yardım ve desteklerini her daim hissettiğim değerli tez hocam Prof. Dr. Ahmet Kutluhan'a,

Tezimi hazırlama sürecinde öneri ve yönlendirmeleriyle yardımcı olan Prof. Dr. Bülent Şerbetçioğlu, Doç. Dr. Bilgehan Böke ve Doç. Dr. Banu Müjdecî'ye,

Tez sürecinde gerek deneysel hayvan modelini oluşturma, gerekse işitme değerlendirmeleri sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Dilek Özbeyli'ye,

Deney Hayvanlarının saatler süren testleri esnasında yardım ve desteğini gördüğüm Furkan Büyükkal'a,

Tez dönemimde de tüm akademik yaşantım boyunca olduğu gibi desteklerini yanımda hissettiğim annem Emine Ural, eşim Prof. Dr. Sinan Tatlıpınar, oğullarım Emre ve Çağlar Tatlıpınar ve manevi alemden daima beni izlediğini hissettiğim merhum babam Ali Ural'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arzu TATLIPINAR

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	2
1.2. Çalışmanın Hipotezleri.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Hipotiroidizm	5
2.2. Hipotiroidizm İşitme Kaybı İlişkisi.....	6
2.3. Sıçan Kulağı Anatomisi	8
2.4. İşitsel Beyinsapı Cevabı [Auditory Brainstem Response (ABR)]	11
2.5. İşitme Bozukluğuyla ABR Latans Gecikmesi Arasındaki İlişki.....	12
2.5. Otoakustik Emisyonlar	13
2.6. Hayvan Modelinde İşitmenin Değerlendirilmesi	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1. Deney Protokolü.....	17
3.1.1. Deneysel Hipotiroidizm Modelinin Oluşturulması	17
3.1.2. ABR ve DPOAE ile İşitme Değerlendirilmesi	17
3.1.3. T4 ve TSH Değerlerinin Ölçümü	23
3.1.4. Histopatolojik Değerlendirme	23
3.2. İstatistiksel İncelemeler	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. FT4 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	26
4.2. TSH Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	26
4.3. Klik ABR Testi İçin Eşik Değerlerinin Analizi	27
4.4. Klik Uyarana Yanıt Olarak Elde Edilen ABR Latansının Değerlendirilmesi	29
4.5. DPOAE Testi SNR Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	31
4.6. Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi	39

5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER.....	65
Ek-1. Etik Kurul Raporu	65
Ek-2. Özgeçmiş.....	66



ÖZET

Hipotiroidi Süresinin İşitme Üzerine Etkisinin Deneysel Hayvan Modeliyle Araştırılması

Konjenital hipotiroidizmin işitme fonksiyonunu etkilediği iyi bilinmektedir. Fakat akkiz hipotiroidi ve işitme fonksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koyan yeterli bilgi yoktur. Bunun yanında hipotiroidi süresinin işitme üzerine etkisiyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın amacı deneysel hayvan modeli kullanarak oluşturulan hipotiroidi süresinin işitme fonksiyonu üzerine etkisini incelemektir.

Kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi olmak üzere 4 grup çalışmaya dahil edildi. Her grupta 8 hayvan mevcuttu. Denek gruplarına günlük intraperitoneal yoldan 10 mg/kg dozunda 6-n-propyl 2 thiouracil (PTU) verildi. Tüm gruplara deney öncesinde ve denek grubundaki hayvanlara da 15, 30 ve 45 günün sonunda otoakustik emisyon (OAE) ve işitsel beyin sapı cevabı [Auditory Brainstem Response (ABR)] ölçümleri yapıldı. Hayvanların tiroksin (T4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerinin değerlendirilmesi için dekapitasyon öncesi intrakardiak kan örnekleri alındı. Dekapitasyonu takiben hayvanların temporal kemikleri disseke edilerek kokleaları çıkartıldı. Kokleaların dış tüylü hücre, stria vaskülaris ve spiral ganglion yapılarındaki değişimler histopatolojik değerlendirme ile skorlandı.

Klik uyarılarla yapılan ABR incelemesi sonuçlarına göre 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında eşik değerinin deney sonrasında öncesine göre yükseldiği latans değerlerinin uzadığı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında; ABR eşik değerlerinde anlamlı farklılık izlenmezken, latans değerlerinde tüm gruplar arasında farklılık mevcuttu ($p<0.05$). OAE sonuçlarına göre sinyal gürültü oranı (SNR) değerlerinde 15 günlük hipotiroidi grubunda 2002 Hz ve üstü frekans değerlerinde, 30 günlük grupta ise 2380-5652 Hertz Hz aralığında anlamlı düşme tespit edildi ($p<0.05$). Histopatolojik değerlendirme sonuçları; dış tüylü hücre, stria vaskülaris ve spiral ganglion skorlarının her üç grupta kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklı olduğunu gösterdi ($p<0,05$).

Deneysel hipotiroidi oluşturulan hayvan modelinde hipotiroidinin ABR’de eşik ve latansı; OAE’da SNR’ı etkilediği tespit edilmiştir. Histopatolojik değerlendirme

sonuçları da hipotiroidi sonucunda kokleada dış tüylü hücre, stria vaskülaris ve spiral ganglionun etkilendiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, hipotiroidi süresinin uzaması ABR’ de eşiği değıştirmezen; latansı uzatmıştır. Çalışmamızın sonuçları hipotiroidinin hem elektrofizyolojik hem de doku düzeyinde iç kulağı olumsuz yönde etkileyerek işitme fonksiyonunu bozduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, işitsel beyin sapı cevabı, koklea, otoakustik emisyon.



ABSTRACT

Investigation of the Effect of Hypothyroidism Duration on Hearing by Experimental Animal Model

It is well known that congenital hypothyroidism may have effect on hearing function in children but there is not enough information regarding with the relationship between acquired hypothyroidism and hearing function. In addition there is not enough data concerning with the effect of hypothyroidism duration on hearing loss. The purpose of this study is to investigate the effect of duration of hypothyroidism on hearing function by using animal model.

Four groups (15, 30, 45 days hypothyroidism groups and control) were included in this study. There were 8 animals in each group. 10 mg/kg/day 6-npropyl 2 thiouracil (PTU) were given to the experiment groups intraperitoneally. Otoacoustic emission (OAE) and auditory brainstem response (ABR) were done in control and experiment groups at the beginning and end of the 15, 30, 45 days. Intracardiac blood samples were taken to evaluate thyroxine (T4) and thyroid stimulating hormone (TSH) levels before decapitation. After that temporal bone of rats were dissected and cochleas of rats were collected. Changes in outer hair cell, stria vascularis and spiral ganglion were scored by using histopathological evaluation.

ABR results, threshold increased and latency delayed in hypothyroid groups (H15, H30, H45) at the end of the experiment ($p < 0,05$). When all groups were compared according to threshold and latency results, although there was no significant difference in terms of threshold between groups, there was significant difference in terms of latency ($p < 0,05$). OAE results while Signal Noise Ratio (SNR)'s decreased in 2002 Hz and higher frequencies in H15 group, they decreased in 2380-5652 Hz in H30 group ($p < 0,05$). Histopathological evaluation results showed that outer hair cells, stria vascularis and spiral ganglion scores in hypothyroid groups were different from control group ($p < 0,05$).

In this experimental animal model, it was detected that hypothyroidism effected threshold and latency in ABR and SNR in OAE. In addition, according to histopathological evaluation results outer hair cells, stria vascularis and spiral

ganglions were also effected due to hypothyroidism. However, while extension of duration of hypothyroidism did not change the threshold, it extended latency in ABR. According to our study results, hypothyroidism may disrupt hearing function by effecting inner ear both electrophysiologically and at the tissue level.

Key Words: Auditory brainstem response, cochlea, hypothyroidism, otoacoustic emission.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABR	: Auditory Brainstem Response (İşitsel Beyin Sapı Cevabı)
dB	: Desibel
DTH	: Dış Tüy Hücresi
DKY	: Dış Kulak Yolu
OAE	: Otoakustik emisyon
DPOAE	: Distortion Product (distorsiyon ürünü) Otoakustik Emisyon
TEOAE	: Transient Evoked Otoakustik Emisyon
PTU	: 6-n-Propyl 2 Thiouracil
SNR	: Sinyal Gürültü Oranı
SOAE	: Spontan Otoakustik Emisyonlar
EOAE	: Evoked Oto Acoustic Emission (Uyarılmış Otoakustik Emisyon)
Hz	: Hertz
kHz	: Kiloherertz
SPL	: Sound Pressure Level
HL	: Hearing Level
PTO	: Saf Ses Odyometrisi
TM	: Timpanik membran

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Timpanik bulla (A)İnferiordan bakış (B)Lateral den bakış. 1) Bulla, 2) Dış kulak yolu, 3) Skuamöz kemik, 4) Posterior hava boşluğunun kabartısı.....	9
Şekil 2.2. A) Sıçan sol timpanik bullasının açılmış hali. 1) Malleus, 2) Kulak zarı, 3) Malleus boynu, 8) Koklea, 10) İnkus uzun kolu, 11) Stapes B) Sıçan Kokleası.	9
Şekil 2.3. Sıçan orta kulağı	10
Şekil 2.4. Sıçanda stapedial arterin orta kulaktaki görünümü. a) Stapes, b) Stapedial kas, c) Stapedial arter, d) Promontoryum, e ve f) Stapedial arterin kemik kanalı (40).	10
Şekil 2.5. Sıçan ABR’inde dalgaların kaynaklandığı anatomik bölgeler ve dalga morfolojisi. (A) Sıçanda dalga I, II, III, IV ve V’in orijinleri, (B) Koklear nukleusun cerrahi ablasyonu öncesi ve sonrası ABR dalga morfolojisi ve (C) koklear sinirin yaralanması öncesinde ve sonrasındaki ABR dalga morfolojisi.	16
Şekil 3.1a. Otoakustik emisyon ölçümü	18
Şekil 3.1b. Kırk beş günlük hipotiroidi grubunda yeralan sıçana ait sağ ve sol kulaktaki deney öncesi otoakustik emisyon ölçüm sonuçları.	18
Şekil 3.1c. Kırk beş günlük hipotiroidi grubunda yer alan aynı sıçana ait sağ ve sol kulaktaki deney sonrası distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ölçüm sonuçları. 5 kHz ve üstü yanıtlar belirgin biçimde pozitiftir.	19
Şekil 3.2. İşitsel beyin sapı cevabı (ABR) ölçümü	20
Şekil 3.3. Kontrol grubunda yeralan sıçanda sağ ve sol kulak ABR eşik ve latans değerleri.....	21
Şekil 3.4a. Otuz günlük hipotiroidi deney öncesi ABR eşik ve latans değerleri.....	22
Şekil 3.4b. Otuz günlük hipotiroidi deney sonrası ABR eşik ve latans değerleri	22
Şekil 3.5. (a) Sıçan hemikraniumu, (b) Sıçan kokleası (Histopatolojik inceleme için işleme tabi tutulmadan önce).....	24
Şekil 3.6. Kırk beş günlük hipotiroidi grubunda sıçan kokleasında dış tüylü hücrelerin elektron mikroskoptaki görünümü (a) Üç sıra dış tüylü hücre (b) Dış tüylü hücrenin yakın görünümü	24

Şekil 4.1. ABR testi eşik değerlerinin kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında deney öncesi ve sonrasındaki değerleri.....	28
Şekil 4.2. ABR testi latans değerlerinin kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında deney öncesi ve sonrasındaki değerleri.....	30
Şekil 4.3. Deney gruplarında (Kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi) deney öncesi ve deney sonrası SNR değerleri	37
Şekil 4.4a. Kontrol grubuna ait düzgün dizilim gösteren dış tüy hücreleri (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	42
Şekil 4.4b. Hipotiroidi 15 grubuna ait dış tüy hücreleri (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	42
Şekil 4.4c. Hipotiroidi 30 grubuna ait dış tüy hücreleri. Bütünlüğü bozulmuş, dağılmış sitoplazmalı dış tüy hücresi ok ile gösterilmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	42
Şekil 4.4d. Hipotiroidi 45 grubuna ait dış tüy hücreleri. Normal görünümlü (ok) ve hasarlı (okbaşı) dış tüy hücreleri izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	43
Şekil 4.5a. Kontrol grubuna ait stria vaskülaris kesiti. Düzgün dizilimli stria vaskülaris hücreleri gözlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	43
Şekil 4.5b. Hipotiroidi 15 grubuna ait stria vaskülaris kesiti. Hücre tabakasında hafif dağılma (ok) izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	43
Şekil 4.5c. Hipotiroidi 30 grubuna ait stria vaskülaris kesiti. Bütünlüğü bozulmuş hücreler (ok) izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	44
Şekil 4.5d. Hipotiroidi 45 grubuna ait stria vaskülaris kesiti. Sitoplazmaları dağılmış hasarlı hücreler (ok) izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	44
Şekil 4.6a. Kontrol grubuna ait normal görünümlü spiral gangliyon hücreleri (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 20µm.	44
Şekil 4.6b. Hipotiroidi 15 grubuna ait spiral gangliyon hücreleri. Normal görünümlü (ok) ve hasarlı (okbaşı) gangliyon hücreleri görülmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.	45

- Şekil 4.6c.** Hipotirodi 30 grubuna ait spiral gangliyon hücreleri. Hasarlı gangliyon hücreleri (okbaşı) görülmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm. 45
- Şekil 4.6d.** Hipotirodi 45 grubuna ait spiral gangliyon hücreleri. Bozulmuş sitoplazmalı hasarlı gangliyon hücreleri (ok) görülmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm. 45



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Gruplara göre FT4 ve TSH ölçümlerinin değerlendirilmesi	27
Tablo 4.1a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar	27
Tablo 4.2. Gruplara göre ABR testi klik uyaran ile ABR eşliğinin değerlendirilmesi	28
Tablo 4.2a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar	29
Tablo 4.3. Gruplara göre ABR klik uyaran ile latansın değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.3a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar	30
Tablo 4.4. Gruplara göre DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi	33
Tablo 4.4a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar	38
Tablo 4.5. Gruplara göre histopatoloji bulgularının değerlendirilmesi	40

1. GİRİŞ

Tiroid bezinin en önemli disfonksiyonlarından biri hipotiroidizmdir. Hipotiroidizm dünyada geniş bir popülasyonu ilgilendirir (1,2,3). Tiroid hormon (TH) eksikliği doğuştan (konjenital) olabilir veya sonradan (akkiz) ortaya çıkabilir (4,5). Hipotiroidizm yetişkin kadınların %2'sini etkilerken, yetişkin erkeklerin sadece %0,2'sini etkiler (6). Çocukluk çağında konjenital tiroid hormon eksikliğine bağlı büyüme ve gelişme problemleri, kognitif fonksiyonlar ve öğrenme güçlükleri ile ilgili problemler olduğu bilinmektedir (7,8,9).

Hipotiroidizmle ilgili daha evvel yapılmış farklı çalışmalarda hem konjenital hem akkiz hipotiroidilerde işitme kaybı ile ilişki tespit edilmiştir. Hipotiroidili hastalarda sensorinöral işitme kaybı %10-55 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (10). Hayvan modelleri embriyonik iç kulağın gelişiminde tiroksin (T4) hormonunun önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (11). Tiroid hormonlarının hücreSEL fonksiyonu tiroid hormon reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Kokleada TH reseptör izoformlarının (α THR ve β THR) varlığı gösterilmiştir (12) Hipotiroid kemirgenlerde yapılan hayvan deneylerinde spiral organda tespit edilen morfolojik değişikliklerin tiroid hormonunun kokleayı etkilediğinin bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (13).

Tiroid hormon eksikliğinin işitme fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmekle beraber, tiroid hormon eksikliği ve işitme kaybı ilişkisinin detayları (işitme kaybı tipi, hormon replasmanının işitme üzerine sonuçları, geridönebilirlik benzeri konular) konusunda literatürde görüş birliği yoktur (14). Cevabı tam aydınlanmamış diğer bir soru da tiroid hormon yetersizliği süresinin iç kulak ve işitme fonksiyonunu ne derecede etkilediğidir (15,16).

Tiroid hormon eksikliği olan hastalarda; hastaların hekime müracat zamanı farklılıklarına bağlı hastalığın başlangıç zamanının doğru tespit edilme zorluğu, ek hastalıkların etkisi, kontrol edilemeyen çevresel faktörler (akustik travma vb.), farklı nedenlerle alınan ilaçlar gibi nedenlerle işitme fonksiyonundaki olası problemleri

sadece tiroid hormon eksikliğiyle ilişkilendirmek ve hastalığın süresinin işitme üzerine etkisini değerlendirebilmek zordur (15,16,17). Bunun yanında insanda hipotiroidinin doku düzeyinde koklea üzerindeki etkisini tespit edebilmek ancak; postmortem dönemde yapılabilecek histopatolojik değerlendirmeye yapılabilir. Hayvan deneyiyle; işitmeyi olumsuz etkileyebilecek faktörlerin elimine edildiği koşullarda, deneysel metodla indüklenen hipotiroidinin iç kulak üzerine etkilerini işitme ve kokleadaki morfolojik değişiklikleri inceleyerek ortaya koymak mümkündür.

İşitme kaybının değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılabilir. Otoakustik emisyon (OAE) ve işitsel beyin sapı cevabı [Auditory Brainstem Response (ABR)] testi hem klinik hem deneysel çalışmalarda kullanılabilen güvenilir ve objektif tanı metodlarıdır. Otoakustik emisyon iç kulak tarafından üretilen ses dalgalarıdır. ABR kafaya yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla, işitsel stimulusa cevap olarak oluşan elektrik potansiyellerinin amplitüd, latans, interpik latans, morfoloji gibi parametreleri vasıtasıyla işitmenin değerlendirilmesini sağlar (4).

1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma ile deneysel hayvan modeli kullanarak işitmeyi olumsuz etkileyebilecek eş zamanlı patolojik faktörlerin yokluğunda; hipotiroidinin işitme üzerine etkisi ve hipotiroidi süresindeki değişimin işitme üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla deneysel hipotiroidi oluşturduğumuz sıçanların deney öncesi ve sonrasında OAE ve ABR ile işitmeleri değerlendirilmiş, hayvanların koklealarındaki olası değişiklikler histopatolojik yöntemle incelenmiştir. Hastalığın süresi ile işitme fonksiyonu arasındaki ilişkinin tanımlanması; hastalık sürecinde erken tanı ve tedaviye erken başlamanın işitme kaybının yönetimine etkisini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Hipotiroidinin işitme fonksiyonları üzerindeki etkisinin kokleadaki yansıması doku düzeyinde ancak hayvan deneyiyle değerlendirilebilir. Bu değerlendirme hipotiroidiye bağlı işitme kaybının fizyopatolojisini ortaya koymada ve yeni tedavi modellerinin geliştirilmesinde temel teşkil edebilir. Bu çalışma ile hipotiroidinin iç kulak üzerine etkisinin hem elektrofizyolojik işitme değerlendirme yöntemleriyle hem de mikroskopik inceleme yöntemleriyle ortaya koyulması hedeflenmiştir.

1.2. Çalışmanın Hipotezleri

Hipotiroidi işitme fonksiyonunu hem koklea hem de beyin sapı düzeyinde etkiler. Hipotiroidi süresinin uzaması hipotiroidinin işitme fonksiyonu üzerindeki etkisini artırır. Hipotiroidi kokleadada yapısal değişikliklere neden olur.

Hipotez 1

H₀. Hipotiroidi işitmeyi etkilemez.

H₁. Hipotiroidi işitmeyi etkiler.

Hipotez 2

H₀. Hipotiroidi kokleayı etkilemez.

H₁. Hipotiroidi kokleayı etkiler.

Hipotez 3

H₀. Hipotiroidi işitme siniri ile beyin sapı arasındaki nöral iletiyi etkilemez.

H₁. Hipotiroidi işitme siniri ile beyin sapı arasındaki nöral iletiyi etkiler.

Hipotez 4

H₀. Hipotiroidiye bağlı olarak otoakustik emisyon sinyal gürültü oranları etkilenmez.

H₁. Hipotiroidiye bağlı olarak otoakustik emisyon sinyal gürültü oranları etkilenir.

Hipotez 5

H₀. Hipotiroidiye bağlı olarak ABR eşik ve latans değerleri etkilenmez.

H₁. Hipotiroidiye bağlı olarak ABR eşik ve latans değerleri etkilenir.

Hipotez 6

H_0 . Hipotiroidi süresinin artması işitme fonksiyonunu etkilemez.

H_1 . Hipotiroidi süresi arttıkça işitme fonksiyonu üzerindeki etki artar.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm tiroid hormon eksikliğinden kaynaklanan sık görülen bir endokrinolojik hastalıktır. Primer hipotiroidizm; tiroid bezinin yetersiz tiroid hormon üretmesi nedeniyle ortaya çıkar. Sekonder hipotiroidizm; tiroid hormon eksikliğinin yetersiz TSH veya TRH salınımı nedeniyle oluşmasıdır. Hipotiroidizme tiroid bezinin hastalıkları sebep olabileceği gibi hipofiz veya hipotalamus hastalıkları da sebep olabilir. Subklinik hipotiroidizm hafif, asemptomatik hipotiroidizmdir. T4 ve serbest T4 değerleri normal, TSH değerleri hafif yükselmiştir (18). Primer hipotiroidizm; hipotiroidizm vakalarının %99'unu oluşturur. Kronik Otoimmün (Hashimoto) tiroiditi en sık sebebidir. Dünyada iyot yetersizliği olan bölgelerde daha sık görülür. Bunun dışında tiroidektomi, radyoiyot tedavisi, eksternal radyoterapi, hipertriroidizm tedavisi nedeniyle kullanılan ilaç tedavisi (Methimazol, PTU), tiroid bezi agenezisi ve disgenезisi primer hipotiroidiye neden olabilir. Santral (Sekonder ve tersiyer) hipotiroidizm; en sıklıkla hipofiz tümörü, hipofiz cerrahisi veya irradyasyonu sonucu oluşur. Daha az sıklıkla kafa travması, postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan Sendromu), hipofiz tümörü kanaması, hipofizit, kraniofarengioma gibi nedenlerle de görülebilir (19).

Epidemiyoloji

Primer hipotiroidizm iyot eksikliği bulunan bölgelerde sık görülür. Prevelans %4-8 'dir. Kadınlarda daha sıktır. Kadın/erkek oranı 10/1'dir. Ortalama tanı yaşı 60'dır. Yaşlı popülasyonun %7-15'inde hafif hipotiroidizm görülebilir. Santral hipotiroidizm prevelansı %0,005'tir. Seks dağılımı eşittir. Çocukluk çağında ve 30-60 yaş döneminde daha sık izlenir (19).

Klinik

Tiroid hormon eksikliği metabolizmanın yavaşlamasına ve pekçok dokunun intertisyel alanında matriks glukozaminoglikanların birikimine neden olur. Hareketlerde yavaşlama, yavaş konuşma, tendon reflekslerinde yavaşlamış gevşeme,

bradikardi, kuru, kaba, sarı cilt, kaş kaybı, göz çevresinde ödem ve diastolik hipertansiyon gibi bulguları mevcuttur. Yorgunluk, halsizlik, kas ağrısı, soğuya dayanıksızlık, kilo alma, depresyon, kognitif disfonksiyon, infantlarda mental retardasyon, kabızlık, menstruel siklus düzensizlikleri, saç dökülmesi, ses kısıklığı gibi semptomlar görülebilir (20).

Ayırıcı Tanı

Hipotiroidizm tanısında serum TSH ve serbest T4 değerleri ölçülmelidir. Primer hipotiroidizm yüksek TSH ve düşük serbest T4 değerleriyle karakterizedir. Yüksek TSH ve normal serbest T4 değerleri subklinik hipotiroidizmde görülürken, santral hipotiroidizmde T4 düşük, TSH seviyesi ise tam olarak yükselmemiş olarak bulunur. Bu durumda hastalığın hipofiz mi hipotalamus mu kaynaklı olduğu araştırılmalıdır. Hipotiroidili hastalarda hiperlipidemi, hiponatremi, anemi görülebilir (21).

Tedavi

Hipotiroidili hastalara L-Tiroksinle replasman tedavisi verilir. Ortalama T4 dozu erişkinlerde yaklaşık 1,6 µg/kg'dır. T4 tedavisi başladıktan sonra hasta tekrar değerlendirilmeli, hastanın semptomlarına bağlı olarak 3-6 haftada bir serbest T4 ve TSH ölçülmelidir. Serum TSH düzeyi 0,5-3 mU/L düzeylerinde olmalıdır. Santral hipotiroidilerde serum serbest T4 düzeyleri normal sınırların üst ¼ 'lük kısmı içinde tutulmalıdır (18).

2.2. Hipotiroidizm İşitme Kaybı İlişkisi

İşitme fonksiyonu ile tiroid bezi disfonksiyonu ilişkisi pek çok otör tarafından tanımlanmıştır. 1967'de Ritter konjenital ve akkiz hipotiroidizmde tek başına veya vertigo ve tinnitusla birlikte görülebileceğini bildirmiştir (22). Hipotiroidizmli hastalarda gerçek işitme kaybı insidansı halen bilinmemektedir. Akkiz hipotiroidili hastaların %25'inde konjenital hipotiroidizmlerin %35-50'sinde işitme kaybı görülebildiği bildirilmiştir (23). Dos Santos ve arkadaşları hipotiroidili hasta grubuyla normal grubun işitme eşikleri, ABR ve TOAE sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında hipotiroidili grubun işitme eşiklerinin daha yüksek, V. dalga latansının

daha uzun olduğunu, otoakustik emisyon elde edilemediğini veya amplitüdünde düşme olduğunu ortaya koymuşlardır (24). Metabolik hastalıklarda işitmenin hangi patofizyolojik mekanizmayla etkilendiği konusu pek çok otörün çalışma konusu olmuştur. Otörler endokoklear, retrokoklear ve santral yapıları içeren pek çok işitme yolunun bu mekanizmaya dahil olduğunu düşünmektedir (25, 26). İyot eksikliği en fazla zararı nöral farklılaşmanın olduğu kritik dönemde verir. Bu dönemde şiddetli ve kalıcı beyin anormalliklerine neden olabilir (27). Mental retardasyonun yanında, ileri düzeyde işitme kaybı nörolojik kretenizm, konjenital guatr, Pendred Sendromu, tiroid hormon direnci gibi konjenital tiroid hastalıklarının dikkat çekici özelliklerinden biridir (28). Tiroid hormon işitme sisteminin normal gelişimi için gereklidir (26). Uziel ve arkadaşlarının (29) hipotiroid farelerde yaptıkları çalışma kokleada ilerleyici ve geriye dönüşsüz morfogenetik ve nöronal hasarın postnatal ilk iki haftadan sonra olduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda bu süre 1 yaşa karşılık gelmektedir (30). Tiroid replasman tedavisine 1 yaş öncesinde başlandığı takdirde tiroid hormon eksikliğine bağlı işitme kaybı da kompanse edilir. Hipotiroidizmde işitme kaybının patofizyolojik mekanizması tamamiyle ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte hormonal hastalığa bağlı olarak hücrenin enerji üretiminin düştüğü, mikrosirkülasyon, oksijenizasyon ve metabolizmanın etkilendiği bilinmektedir. Bunun yanında stria vaskularis ve korti organı gibi iç kulak yapıları etkilenmektedir (31). Tiroid hormonları protein sentezini, myelin ve enzim yapımını, santral sinir sistemindeki lipid seviyesini kontrol eder. Bunun yanında T4 nörotransmitter gibi davranır. Hipotiroidizm olduğunda işitme kaybının koklea, santral işitme yolları veya retrokoklear bölge kaynaklı olduğu düşünülmektedir (32).

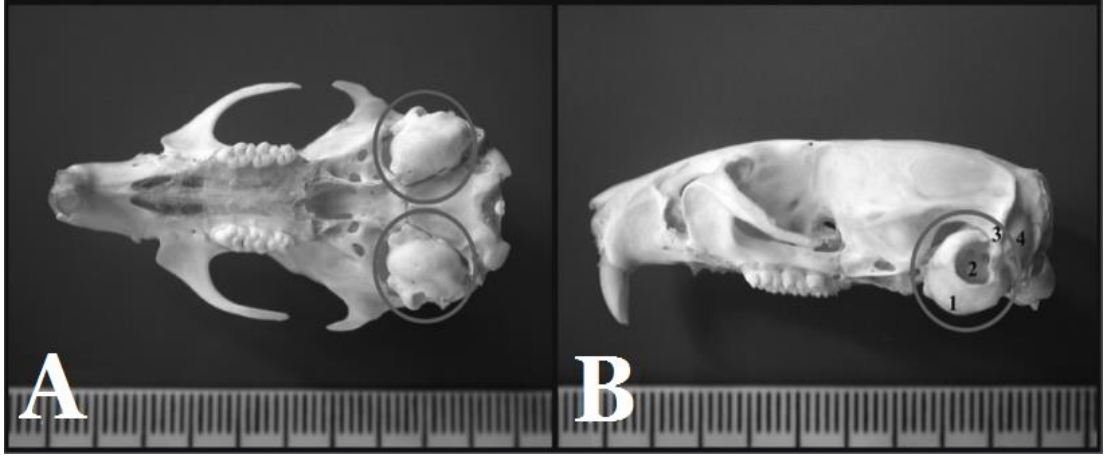
Deneyisel çalışmalar hipotiroidizm nedeniyle etkilenen işitme yollarını tespit etmeye çalışmışlardır. Saito ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları deneyisel çalışmada temporal kemiğin petroz kısmında ve membranöz labirentte yapısal değişiklikler ve serebral korteks nöron sayısında azalma tespit etmişlerdir (33). Saf ses odyometri, immitans testleri, BERA, OAE gibi elektrofizyolojik testler hipotiroizmle işitme kaybı ilişkisini ortaya koymak için farklı araştırmacılar tarafından kullanılmıştır. Klinik ve deneyisel çalışmalardan elde edilen odyolojik değerlendirme sonuçları homojen değildir. Ben-Tovim ve arkadaşları (23) sıçanlarda, Rubinstein ve arkadaşlarının (34) domuzlarda deneyisel hipotiroidizm oluşturarak yaptıkları çalışmalarda elektrofizyolojik işitme potansiyellerinde tiroid hormon replasmanı ile düzelebilen

amplitüd ve latans değışiklikleri tespit etmişlerdir. Ben Tovim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre işitme potansiyellerindeki değışiklikler serumdaki serbest T4 değerleriyle ilişkilidir. Himelfarb ve arkadaşları (25) hipotiroidili hastalarda odyometrik eşiklerde ve işitme potansiyellerinde önemli düşüşler tespit etmişler, işitme kaybıyla düşük serbest T4 seviyeleri arasında önemli ilişki tespit etmişlerdir. Anand ve arkadaşları (35) 20 hipotiroidili hastanın 16'sında odyometri eşiklerinde düşme ve işitsel potansiyellerde değışiklikler tespit etmişlerdir. 3,7 aylık hormon replasmanı tedavisi sonrası odyometri eşiklerinde gelişme olmakla beraber, işitsel uyarılmış potansiyel sonuçlarındaki değışikliklerde anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar konjenital hipotiroidinin kognitif fonksiyonlar ve işitme üzerine etkilerini ortaya koymuştur. Yenidoğanlara hipotiroidi tanısı için topuk kanından tanı testi yapılması ve sonrasında test sonucuna göre replasman tedavisi başlanması standart uygulama haline gelmiştir. Ancak akkiz hipotiroidilerde hastalığın işitme üzerine etkisi, tanı ile tedaviye başlama zamanı arasında geçen süre ve tiroid replasman tedavisinin işitme üzerine etkisi halen üzerinde çalışılmakta olan konulardır.

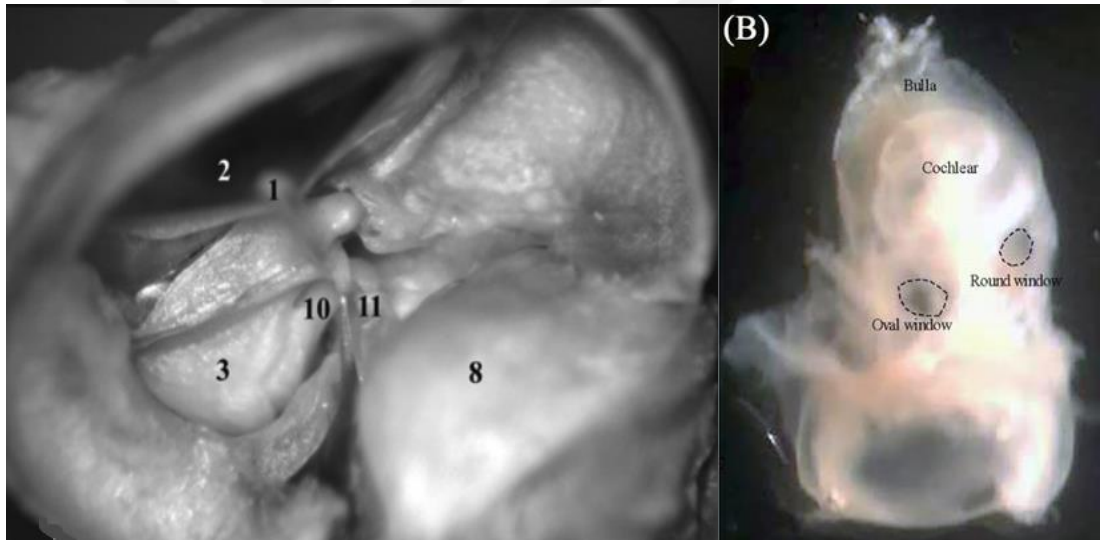
2.3. Sıçan Kulağı Anatomisi

Deneyisel modellemelerin yapıldığı pek çok otolarenkolojik araştırmada gine pig ve sıçan gibi deney hayvanları kullanılır. Sıçankulağı insana göre daha yüksek (200-90000 Hz) frekans aralığındaki sesleri duyar (36). Sıçanların orta kulağında ve iç kulağında insan kulağındaki tüm anatomik yapılar mevcuttur. Sıçan orta kulağı timpanik bulla adı verilen ince bir kemik kavitede yerleşmiştir. Timpanik bulla sıçan kafatasının posteroinferiorunda bulunur. Çok ince kemik yapıda olduğundan kolayca kırılabilir (Şekil 2.1) (37).



Şekil 2.1. Timpanik bulla (A)İnferiordan bakış (B)Lateralden bakış. 1) Bulla, 2) Dış kulak yolu, 3) Skuamöz kemik, 4) Posterior hava boşluğunun kabartısı (37).

Sıçan timpanik bullası açıldığında timpan membranının iç yüzü, malleus, incus, oval pencereye oturan stapes ve kemik kaplı haliyle koklea gözlenir (Şekil 2.2).



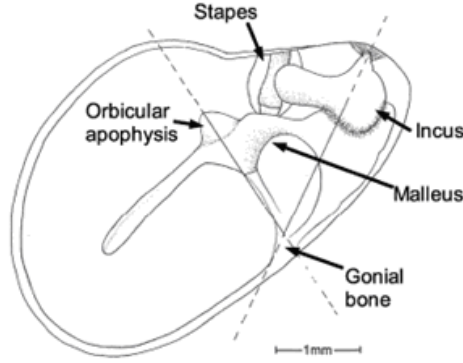
A

B

Şekil 2.2. A) Sıçan sol timpanik bullasının açılmış hali. 1) Malleus, 2) Kulak zarı, 3) Malleus boynu, 8) Koklea, 10) İnkus uzun kolu, 11) Stapes (14) B) Sıçan Kokleası.

Sıçan orta kulağı temporal kemikte yerleşmiştir. Timpanik membran otomikroskopla rahatlıkla görülebilir. Sıçan orta kulağı insaninkine benzemekle birlikte mastoid hücrelerin yerini timpanik bulla almıştır. Orta kulak kemikçikleri insaninkinden 4 kez daha küçüktür ve neredeyse tamamı epitimpanum yerleşimlidir (38, 39). Kulak zarı alanı insanda $\sim 66 \text{ mm}^2$ iken, sıçanlarda $\sim 11 \text{ mm}^2$ dir. Sıçanda malleusun

gonial kemik kısmında timpanik anulusa yapışıktır. Malleusun başı üzerinde orbiküler apofiz mevcuttur. Sıçan malleusu bu iki özelliğiyle insanınkinden farklılık gösterir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Sıçan orta kulağı.

Sıçan orta kulağında, internal karotid arterden çıkan ve promontoryumun yüzeyinde ilerleyerek stapesin iki bacağı arasından geçen stapediale arter geniş ve belirgin bir arter olarak göze çarpar (Şekil 2.4) (40). İnsanda bu arter sadece embriyonik dönemde vardır. Onuncu gestasyonel haftada kaybolur. Kaybolmadığı taktirde “persistan stapediale arter” olarak adlandırılır. Sıçan kulağında fasiyal sinirin yerleşimi de insanınkinden farklılık gösterir. Daha yüzeyelde ve anterolateralde seyreder.



Şekil 2.4. Sıçanda stapediale arterin orta kulaktaki görünümü. a) Stapes, b) Stapedial kas, c) Stapedial arter, d) Promontoryum, e ve f) Stapedial arterin kemik kanalı (40).

2.4. İşitsel Beyinsapı Cevabı [Auditory Brainstem Response (ABR)]

İşitsel beyinsapı cevabı, subkortikal yapıların elektrofizyolojik fonksiyonlarını değerlendiren noninvaziv ve güvenilir bir testtir. ABR’de “tone burst” veya “klik” tarzında sesli uyaranlar kullanılır. Kulağa verilen sesli uyaranların oluşturduğu cevap kafatasına yerleştirilmiş olan elektrotlar vasıtasıyla kaydedilir. En iyi işitsel cevap klik uyaran verilmesi sonucunda oluşur. Klik uyaran frekansa özgü değildir. Bin Hz ve üstü koklear fonksiyon hakkında bilgi verir, senkronize nöral aktivitenin en iyi şekilde elde edilmesini sağlar. İşitsel beyin sapı cevabı 5-7 verteks pozitif dalga içerir.

İşitsel beyinsapı cevabı 19.yy hayvan deneylerine dayanır. İlk defa 1875’de Caton Tavşan beyninde yaptığı deneylerde uyarılmış potansiyellerle açığa çıkarılabilen elektriksel aktivitelerin varlığını gösterdi. İç kulaktaki işitsel potansiyellerin ve membran potansiyellerinin de anlaşılmasına başlanmasıyla 1935 yılından itibaren çalışmalar yeni bir boyut kazanmıştır. Bugünkü anlamda ABR tekniği 1971 yılında Jewett ve Williston tarafından tanımlandı. Pek çok bilim adamı 1974 yılından günümüze kadar tekniğe katkılarda bulundu ve kullanım endikasyonları tanımladı (41). Ses uyaranları etkisi sonucu baziller membranda oluşan mekanik enerjinin korti organındaki tüylü hücrelerle elektriksel enerjiye çevrilerek işitme siniri ile beyin sapı ve kortikal işitme merkezlerine aktarılması esnasındaki elektriksel aktivite ABR ile kaydedilir. ABR ile akustik stimulus hemen sonrasında ilk 10 msn içindeki 8. sinir ve beyin sapındaki işitsel yol basamakları tarafından iletilen elektriksel aktiviteler verteks ve her iki kulak lobülü veya mastoide yerleştirilen yüzey elektrotlar yoluyla tespit edilir (42)

Uzun dönemden beri ABR dalga formlarının kaynağı ile ilgili tartışma mevcuttur. ABR ‘de işitme sinirinden gelen nöron aktivitesi cevabı dalga I, koklear nükleustan gelen cevap dalga II, superior olivary kompleks (SOK) dalga III, lateral lemniskus (LL) dalga IV, inferior kollikulus (İK) cevabı da dalga V ile temsil edilir (43, 44). En belirgin dalga formları I, III ve V. dalgalarıdır.

Kulağa verilen işitsel uyaranla beyinsapında oluşan cevabın göstergesi olan elektrik dalgalarının zamanı ABR ile ölçülür. Ses uyaranını takiben oluşan elektriksel aktivitenin ilgili bölgelere ulaşması için gerekli süre normal kişilerde belirli sınırlar içindedir. Bu süre latans olarak isimlendirilir. Dalga latansları ve dalgalarası latanslar

ABR’de herhangi bir anormalliği belirlemede kullanılabilir. Her kulak için 1, 3 ve 5. dalgalar grafikte işaretlenir. Diğer tarafa göre bir taraftaki latans değerinde gecikme 8. sinir, kulak ve beyin sapı arasındaki veya yalnızca beyin sapındaki bir lezyonu gösterebilir. İnsan ABR’sinde en belirgin dalga olan V. dalganın latansı maturasyonla kısalmır ve kalıcı değerlerine 12 yaş civarı ulaşır. Kadınlarda latans erkeklerden kısadır.

Yenidoğanlarda işitme problemlerinin tespitinde ve nörootolojik tanı testlerinin bir parçası olarak koklear- retrokoklear patolojilerin ayırdedilmesinde de ABR çok değerlidir (45).

İletim veya koklear işitme kayıpları, sekizinci sinir ve alt beyin sapı lezyonları ABR cevaplarında karakteristik değişikliklere neden olur. Elde edilen cevapların standart latans değerlerine göre gecikme miktarı, dalga amplitüdündeki düşme miktarı ve eşik değerindeki değişim ABR’de tanıda kriter olarak alınabilir. Kulaklararası (interaural) dalga latansları ve dalgalararası intervaller karşılaştırılır. I-III intervalinde uzama; işitme siniri ve koklear nukleus patolojilerinde, III-V intervalinde uzama; koklear nukleus seviyesi üzerindeki patolojilerde, IV veya V. dalganın yokluğu orta - üst ponsu içine alan durumlarda izlenebilir. V. dalgaya ait kulaklar arası latans karşılaştırması akustik tümörde tanıya yardımcıdır.

Yenidoğan kliniklerinde veya saf ses odyometrisi ile test edilemeyenlerde ABR eşikleri işitme seviyesini belirlemede yardımcıdır. İşitsel beyinsapı cevabı işitme eşiğini değerlendirmek için kullanıldığında stimulus şiddeti V. dalganın izlendiği en düşük seviyeye kadar düzenli olarak düşürülür. Bu düzey ABR eşik düzeyi olarak tanımlanır ve işitme eşiğini 5 ile 20 dB’lik sınırlar içinde tahmin edebilir (46). Eşik tayini hem klik hem de tone burst uyararla yapılabilir. Klik stimulus 2000 Hz etrafındaki geniş frekans bandındaki işitme hassasiyetini tanımlamaktadır.

2.5. İşitme Bozukluğuyla ABR Latans Gecikmesi Arasındaki İlişki

Anatomik ve fizyolojik olarak işitme sistemi üç fonksiyonel üniteye ayrılır: İletim, koklear, retrokoklear. İşitmede sırasıyla empedans eşitleme, mekanik enerjinin elektrokimyasal enerjiye çevrilmesi ve nöral işleme olayları gerçekleşir. Akustik stimulusun kulaklıklar yoluyla başlatılması sonrası kafa derisine yerleştirilen

elektrotlar yoluyla koklea ve beyin sapı arasında yükselen işitme yollarındaki traktüs ve nukleuslardan üretilen cevaplar kaydedilir.

Beşinci dalga latansı normal, eşik değerleri de normale; cevap normal kabul edilir. Eşik değeri artmışsa sebep “flat koklear işitme kaybı” dır. V. dalganın latansı uzamış, I. dalga latansı normale, işitme kaybı retrokokleardır. Dalga I latansı da uzamışsa iletim veya yüksek frekanslı koklear işitme kaybı ayırt edilmelidir. Bunun için kemik iletimine bakılır. Kemik iletimiyle latans normale iletim tipi işitme kaybı düşünülürken, latans uzamışsa; yüksek frekanslı koklear tip işitme kaybı düşünülür (47).

2.5. Otoakustik Emisyonlar

Normal koklea sadece sesli uyararı almaz, aynı zamanda düşük şiddetli ses üretir. Otoakustik emisyonlar, korti organındaki dış tüy hücreleri (DTH) tarafından üretilen, kokleadan orta kulağa, oradan da timpan membran vasıtasıyla dış kulak yoluna iletilen ve dış kulak yoluna yerleştirilen düşük sese duyarlı mikrofona olan bir prob yardımıyla ölçülüp kaydedilebilen akustik sinyallerdir (48). Dış kulak yoluna yerleştirilen probda akustik uyararı sunan bir veya iki hoparlör, kulak kanalındaki OAE ‘u kaydeden bir mikrofona bulunur. Otoakustik emisyon testi orta kulağın ve dış kulağın normal olduğu durumlarda DTH’in işlevini yansıttığından kokleanın frekansa özgü değerlendirilmesini sağlar.

Otoakustik emisyonların varlığı David Kemp tarafından 1978 yılında ortaya konmuştur (49). Buna karşılık OAE’lar ancak 1990’lı yılların sonunda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kokleanın durumu hakkında direkt bilgi elde etmek için, orta kulak hakkında indirekt bilgi edinmede, yenidoğan işitme taramalarında, sensoryal patolojiyi nörolojik patolojiden ayırt etmede, ototoksisitenin monitörizasyonunda, simülasyon şüphesinde, davranım testleriyle değerlendirmenin zor olduğu hastalarda OAE kullanılabilir. Orta-ileri derecede sensorinöral işitme kayıplarında ve iletim tipi işitme kayıplarında OAE elde edilmez. Otoakustik emisyonun elde edilmesi işitmenin normal olduğunu göstermez. Otoakustik emisyon

30-40 dB işitme düzeylerinde düşmeye başlar. Bu nedenle odyolojik eşik değerlendirilmesinde kullanılamaz (50).

Bazı bireylerde uyarı yokluğunda da otoakustik emisyon kaydı alınabilmektedir. Bu emisyonlar spontan otoakustik emisyon olarak tanımlanmaktadır. Anlık uyarılmış otoakustik emisyonlar [Transient Evoked Otoacoustic Emission (TEOAE)] ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar [Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE)] akustik uyarın varlığında elde edilen OAE'lardır (44).

TEOAE klinik çalışmalarda ve araştırmalarda en fazla kullanılan yöntemlerdendir. TEOAE 'da uyarın olarak tone burst de kullanılabilmele beraber klik uyarın daha çok tercih edilir. Kayıt için sıklıkla 80-85 dB SPL uyarın şiddetinde alternate polaritede klik uyarın kullanılır. Geçmişte ülkemizde yenidoğan işitme taramasında kullanılmış olan anlık uyarılmış oto-akustik emisyonlar, daha sınırlı frekans aralığında kaydedilir. Daha fazla yüksek frekanslarda duyarlılığı mevcut olan deney hayvanlarında tercih edilen DPOAE ise eş zamanlı farklı frekanslardaki iki saf sesin kokleaya sunulmasıyla oluşur. Temel frekanslar olarak isimlendirilen F1 (düşük frekans) ve F2 (yüksek frekans) farklı bir frekansın (genellikle 2F1-F2) cevabını oluşturur. DPOAE'da kullanılan uyarınların şiddetleri L1 ve L2 olarak gösterilir. TEOAE, DPOAE'ye göre daha kolay ve test süresi kısa bir yöntemdir. DPOAE da frekans spesifitesi daha fazladır. Yüksek frekansları değerlendirmede daha kullanışlı olduğundan ototoksisite ve gürültüye bağlı erken koklear hasarı değerlendirmede kullanabilir. OAE'da dış kulakta debris, orta kulak sıvısı mevcudiyetinde test sonucu etkilenir. Otoakustik emisyonun kullanımı sırasında en önemli nokta, test ortamının sessizliğinin korunmasıdır. Çevre gürültüsü 60 dB SPL'ı geçmemelidir (51).

Otoakustik Emisyon Testinin Kliniklerde Kullanılması ve Klinik Açından Önemi

Otoakustik emisyon testi, uygulaması açısından fazla bir bilgi ve deneyim gerektirmemektedir. Girişimsel olmaması, hastanın etkin katılımını gerektirmeyen objektif bir test oluşu ve çok kısa sürede sonuç vermesi testin avantajlarıdır (52). Otoakustik emisyon bulguları ile davranışsal işitme eşikleri birbiriyle genellikle uyumlu olmasına rağmen bu iki test arasında her zaman korelasyon kurulamamaktadır.

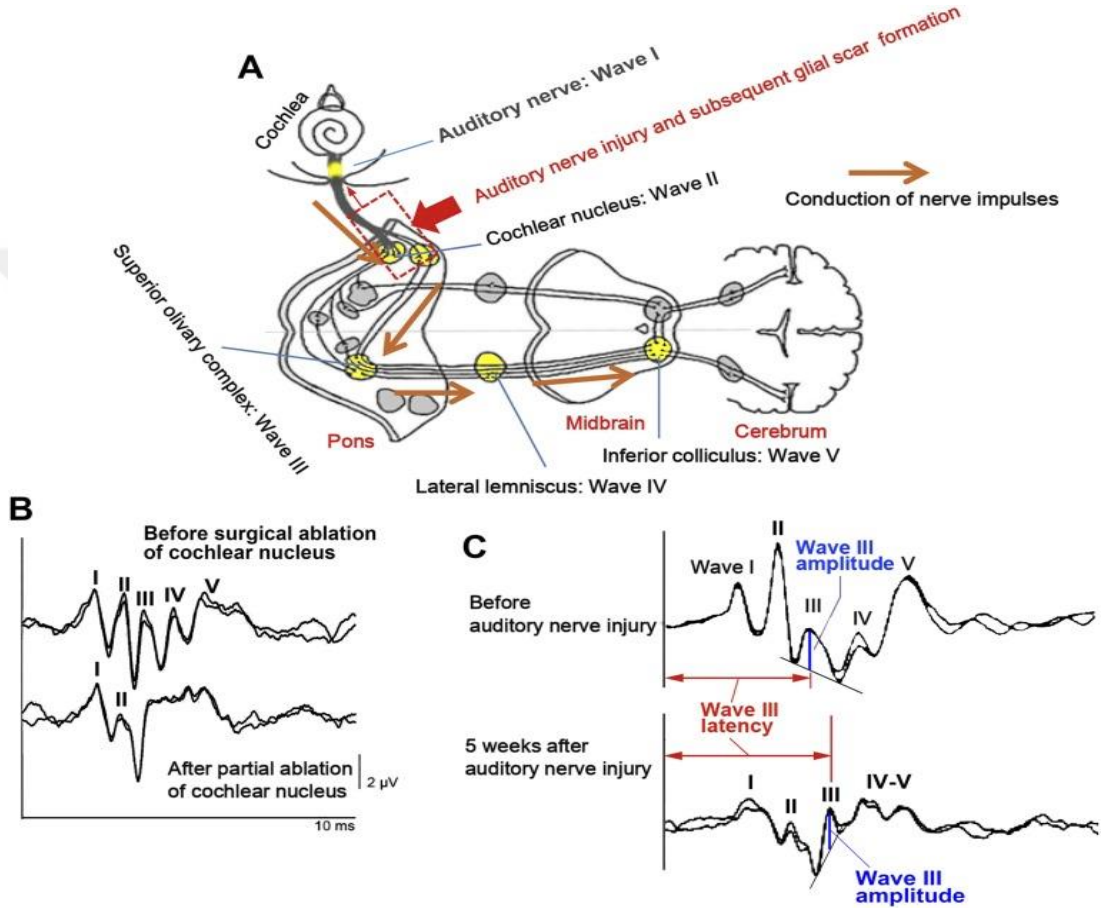
Otoakustik emisyonlar kokleada yer alan DTH'lerin bir işlevi olarak belirlediğinden, OAE testi koklear fonksiyonun frekansa özgü olarak değerlendirilmesini sağlayan önemli bir tanı aracıdır. Bu test yöntemi, sensorinöral işitme kayıplılarda, akustik immitansmetri ve ABR testiyle birlikte kullanıldığında, koklear retrokoklear ayırımının yapılmasında katkı sağlayabilir. İşitsel nöropatinin tanınmasında en önde gelen tanı aracıdır. Otoakustik emisyonların elde edilebilmesi otistik spektrum hastalığı, mental retardasyon gibi kooperasyon sağlanması güç olgularda veya organik olmayan işitme kayıplarında kokleanın ve dış tüylü hücrelerin işlevinin objektif göstergesi olarak kabul edilir. Ayrıca ototoksik ilaçların insanlardaki ve hayvanlardaki etkisinin izlenmesi ve araştırılması için veri sağlar (53). Bunun yanında OAE yanıtlarının amplitüdü ve varlığı yaş ile birlikte giderek azalmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan presbiakuzi tablosunda, dış tüylü hücre sayısında azalma olması ve stria vasküleriste meydana gelen atrofi ve dejenerasyonla birlikte basiler membrandaki empedans değişiklikleri OAE yanıtlarının azalmasında etkili olabilmektedir.

2.6. Hayvan Modelinde İşitmenin Değerlendirilmesi

Deneyssel hayvan modellerinde işitmenin değerlendirilmesi için OAE ve ABR'den faydalanılabilir. Her iki yöntem de noninvazivdir. Otoakustik emisyon daha kısa sürede yapılabilen bir test iken; ABR zaman alır. Pek çok memeli türünde genel kabule göre; ABR 'de koklear sinir bileşik aksiyon potansiyelinin averajlanması dalga I, koklear nukleustan gelen potansiyeller dalga II, SOK dalga III, LL dalga IV, İK cevabı da dalga V ile temsil edilir (43, 54). Buna karşılık kemirgenlerde yapılmış çalışmalar; bu grup hayvanın ABR 'lerinin memeli gruptan farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Şöyleki; farelerde dalga II'nin kaynağı posterior ventral koklear nukleus, dalga III'ün kaynağı anterior ventral koklear nukleus ve trapezoid cisim, dalga IV'ün SOK, dalga V'in ise LL ve İK'tur (55). Sıçanlarda dalga I'in akustik sinir, dalga II'nin koklear nukleus, dalga III'ün SOK, dalga IV'ün LL ve İK, dalga V'in medial genikulate cisim ve/veya talamokortikal radyasyodan kaynaklandığı bildirilmiştir (56).

İnsan ABR'lerinde en belirgin dalgalar I, III ve V' tir. Bu dalgalar arasındaki interpik latanslar da değerlendirme parametresi olarak kullanılabilir. İşitme eşiğinin

saptanmasında en büyük dalga olan dalga V kullanılır (57) Buna karşılık sıçanlarda dalga II en büyük dalga iken dalga III en küçük dalgadır. Bu nedenle sıçanlarda ABR parametrelerinin değerlendirilmesinde dalga V kullanılmaz. Sonuç olarak dalga II sıçan ABR'inde referans olarak kullanılan optimal dalgadır. (58) (Şekil 2.5). Sıçan ABR'sinin değerlendirilmesinde eşik, latans ve amplitüdün parametre olarak kullanıldığı farklı çalışmalar mevcuttur (59, 60).



Şekil 2.5. Sıçan ABR'sinde dalgaların kaynaklandığı anatomik bölgeler ve dalga morfolojisi. (A) Sıçanda dalga I, II, III, IV ve V'in orijinleri, (B) Koklear nukleusun cerrahi ablasyonu öncesi ve sonrası ABR dalga morfolojisi ve (C) koklear sinirin yaralanması öncesinde ve sonrasındaki ABR dalga morfolojisi (61).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Doktora Programına bağlı olarak yürütülerek Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda 15.02.2018 - 03.04.2018 tarihlerinde gerçekleştirildi. Hayvanların OAE ve ABR değerlendirmeleri, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü'nde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce MÜTF Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan 05.02.2018 tarih ve 20.2018.mar nosu ile onay alındı. Çalışmanın başlangıcında, DPOAE taramasında işitme problemi tespit edilen hayvanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Deney Protokolü

Deneysel hipotiroidi modellemesi, 15, 30 ve 45 gün süreyle her grupta en az 8 hayvan olacak şekilde üç gruba uygulandı (62). Kontrol grubunda da 9 hayvan bulunmakta idi.

3.1.1. Deneysel Hipotiroidizm Modelinin Oluşturulması

Deneysel Hipotiroidizm modeli oluşturmada T4'ün T3'e dönüşümünü azaltarak etki eden 6-n-propyl-2-thiouracil [Propiltiourasil (PTU)] kullanıldı. Propiltiourasil deney gruplarına 10 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. Kontrol grubuna ise eş hacimde taşıyıcı olarak serum fizyolojik aynı dozda uygulandı. 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarına sırası ile 15, 30 ve 45 gün boyunca her gün aynı saatlerde intraperitoneal PTU enjeksiyonları yapıldı.

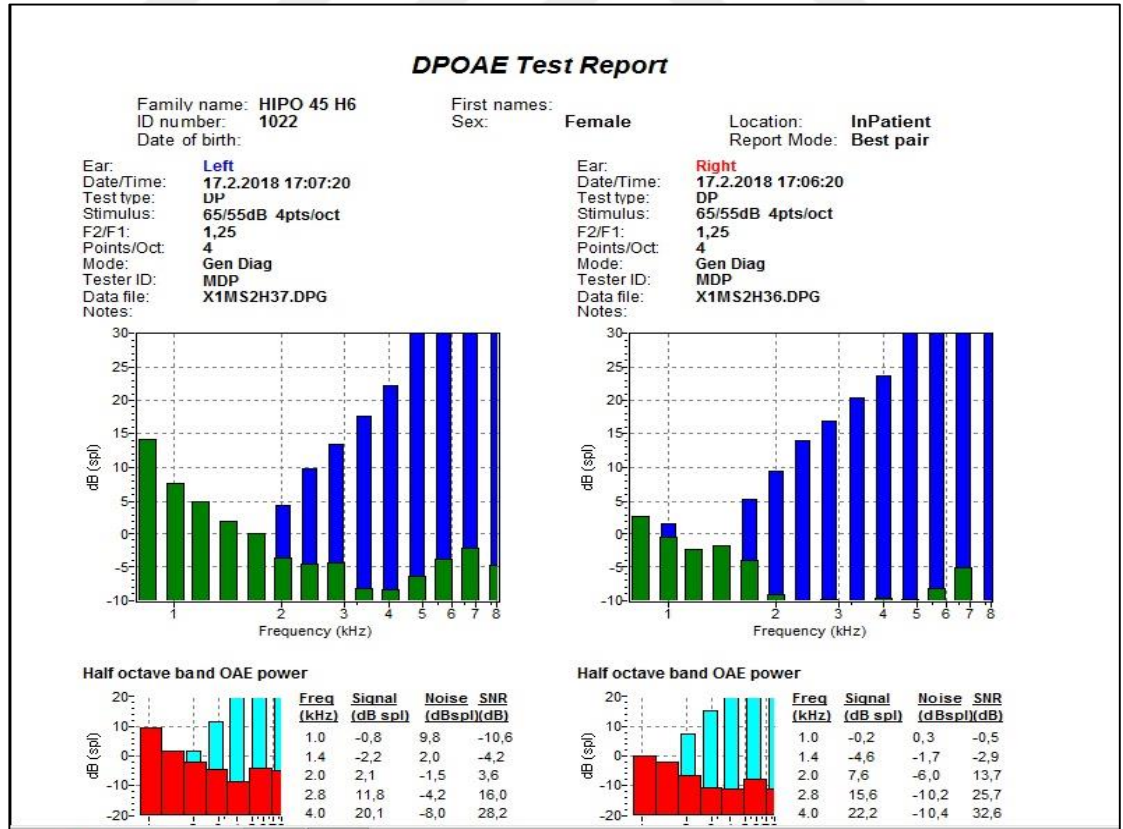
3.1.2. ABR ve DPOAE ile İşitme Değerlendirilmesi

Deney öncesi tüm gruplarda ve 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında deneyi sonlandırmadan önce sessiz kabinde işitsel beyin sapı cevabı Intelligent

Hearing Systems- SmartEP (Miami) cihazı ile değerlendirilirken, DPOAE ölçümleri Otodynamics ILO V6 cihazı ile yapıldı (63, 64) (Şekil 3.1a, b,c). İşitsel beyinsapı cevabı değerlendirmesinde klik uyarı kullanıldı (Şekil 3.2). Gruplar arası karşılaştırmada eşik ve latans parametreleri değerlendirildi. OAE sonuçlarının karşılaştırılmasında sinyal gürültü oranı (SNR) verileri kullanıldı.



Şekil 3.1a. Otoakustik emisyon ölçümü.



Şekil 3.1b. Kırk beş günlük hipotiroidi grubunda yeralan sıçana ait sağ ve sol kulaktaki deney öncesi otoakustik emisyon ölçüm sonuçları.

DPOAE Test Report

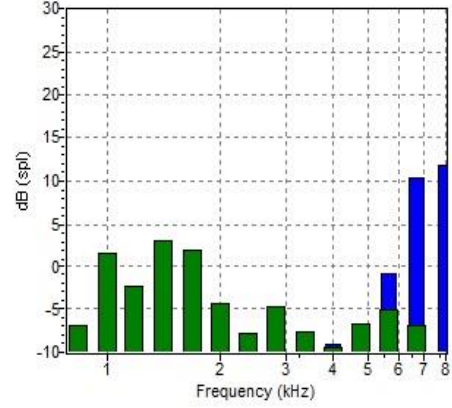
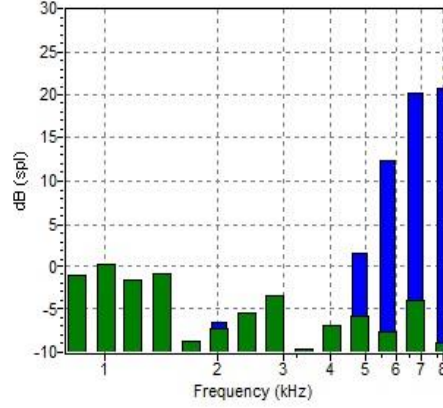
Family name: HIPO 45 H6 S
ID number: 5010
Date of birth:

First names: Female
Sex:

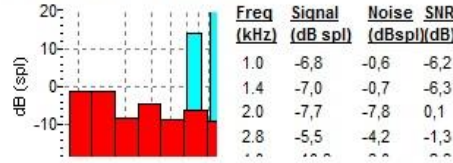
Location: InPatient
Report Mode: Best pair

Ear: Left
Date/Time: 1.4.2018 17:32:56
Test type: DP
Stimulus: 65/55dB 4pts/oct
F2/F1: 1,25
Points/Oct: 4
Mode: Gen Diag
Tester ID: MDP
Data file: X1MS4147.DPG
Notes:

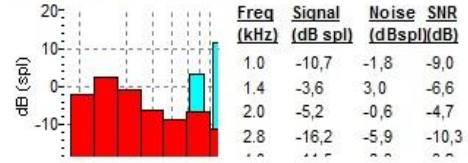
Ear: Right
Date/Time: 1.4.2018 17:32:03
Test type: DP
Stimulus: 65/55dB 4pts/oct
F2/F1: 1,25
Points/Oct: 4
Mode: Gen Diag
Tester ID: MDP
Data file: X1MS4146.DPG
Notes:



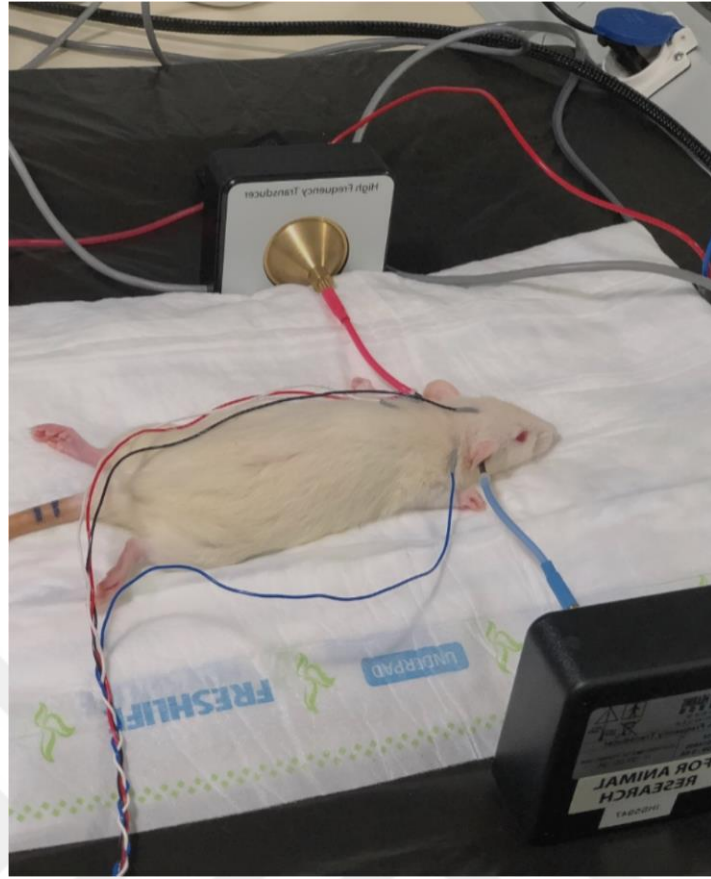
Half octave band OAE power



Half octave band OAE power



Şekil 3.1c. Kırk beş günlük hipotiroidi grubunda yer alan aynı sıçana ait sağ ve sol kulaktaki deney sonrası distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ölçüm sonuçları. 5 kHz ve üstü yanıtlar belirgin biçimde pozitiftir.



Şekil 3.2. İşitsel beyin sapı cevabı (ABR) ölçümü.

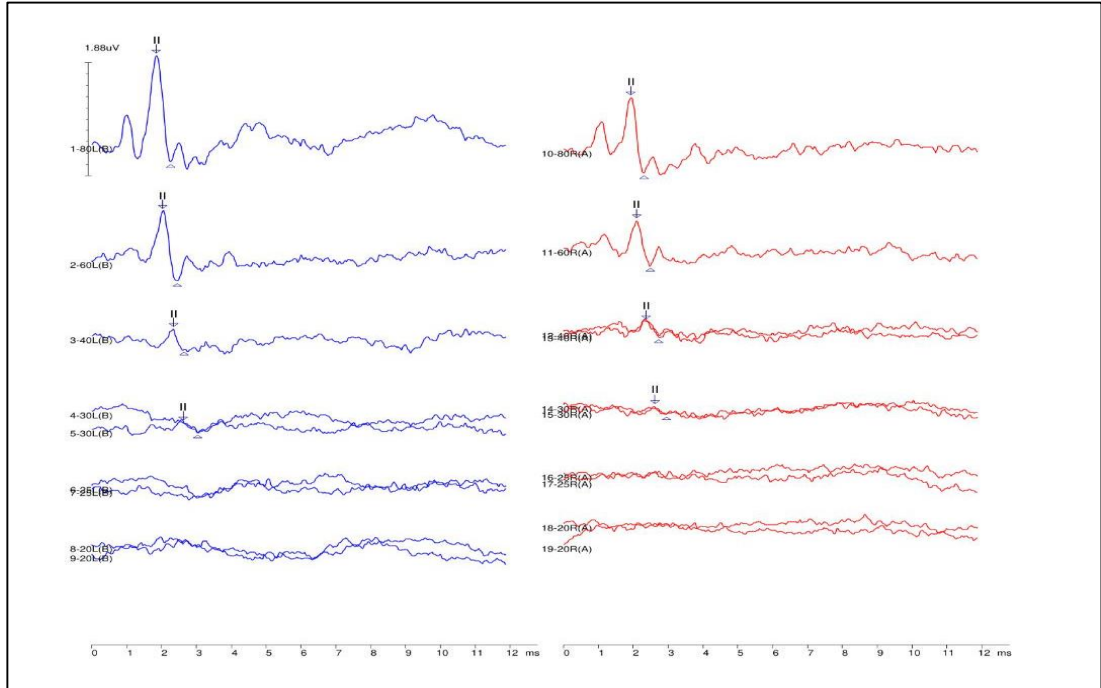
Propiltiourasil uygulaması öncesinde hayvanlara bazal işitme değerlerinin ölçümü amacı ile ABR ve OAE ölçüm işlemi uygulandı. Bunun için uygulaması öncesi 10 mg/kg Ksilazin (Rompun) ve 100 mg/kg Ketamin (Ketalar) ile anestezi uygulaması yapılarak ABR ve otoakustik emisyon ölçümü gerçekleştirildi. Sonrasında deneysel hipotiroidi oluşturma aşamasına geçildi. Propiltiourasil uygulaması sonunda hipotiroidi oluşturulan sıçanlara 15., 30. ve 45. günlerde ABR uygulaması öncesi 10 mg/kg Ksilazin (Rompun) ve 100 mg/kg Ketamin (Ketalar) ile anestezi uygulaması yapılarak her iki kulaktan ABR ölçümü gerçekleştirildi (Şekil 3.2, 3, 4a ve b).

Aktif cilt altı iğne elektrot (AMBU) vertekse, topraklama elektrodu gövdeye, referans elektrotlar ipsilateral mastoide yerleştirilerek ABR cevapları kaydedildi. Uyarılar Insert Ear 3-A kulaklıkla verildi. İşitsel uyarılmış potansiyel testi için klik uyarı kullanıldı. Uyarılar alterne polaritede sunuldu. Filtre 100-3000 Hz; tekrar oranı 13.3/sn; zaman penceresi 12 msn olarak düzenlendi. Minimum 500 dalgaformunun averajlanması yeterli bulundu. Gözle saptanabilen, tekrarlanabilen en düşük şiddet seviyesi, eşik değeri olarak kabul edildi. Seksen dB SPL düzeyinde verilmeye başlanan

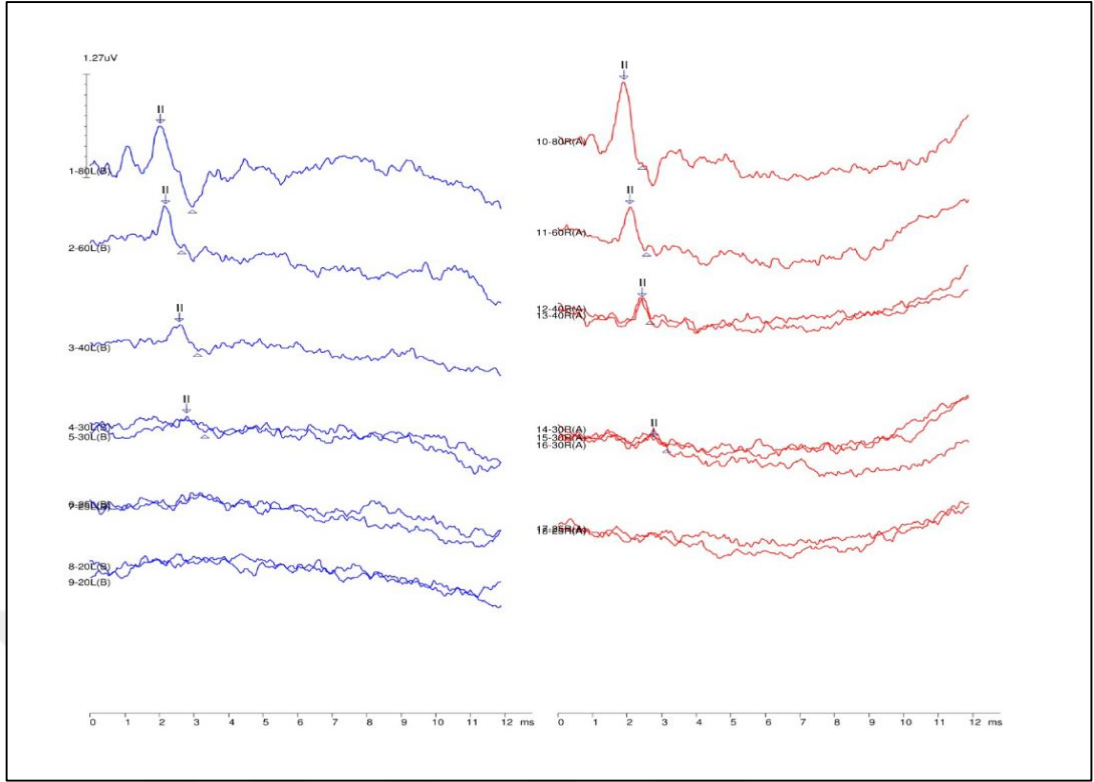
uyaran şiddeti eşiğe yaklaşıncaya kadar 20 dB’lik adımlarla azaltıldı. Eşik yaklaşınca 5 dB’lik şiddet azaltımları yapılarak eşik saptandı. Her ölçümde eşik yaklaştıkça en az iki trase oluşturuldu. Böylelikle davranım tekrarlanabilirliği sınanarak eşik tespiti için sağlama yapıldı. ABR’nin II. dalgasının gözlenebildiği en düşük şiddet değeri eşik olarak tespit edildi.

DPOAE ölçümleri, yenidoğan prob uçları kullanılarak ILO V6 cihazı (Otodynamics, Hatfield, İngiltere) ile yapıldı (63, 64). Kalibrasyon ve prob yerleştirmenin doğruluğu otoakustik emisyon cihazı tarafından otomatik olarak ayarlandı. Uyarının yoğunluğu f1 frekansı 65 dB SPL için L1 ve f2 frekansı 55 dB SPL için L2; f2/f1 oranı 1.25’di (65, 66, 67). DPOAE’ler 60 saniye süreyle 842, 1001, 1184, 1416, 1685, 2002, 2380, 2832, 3369, 4004, 4761, 5652, 6726 ve 7996 Hz’de kaydedildi.

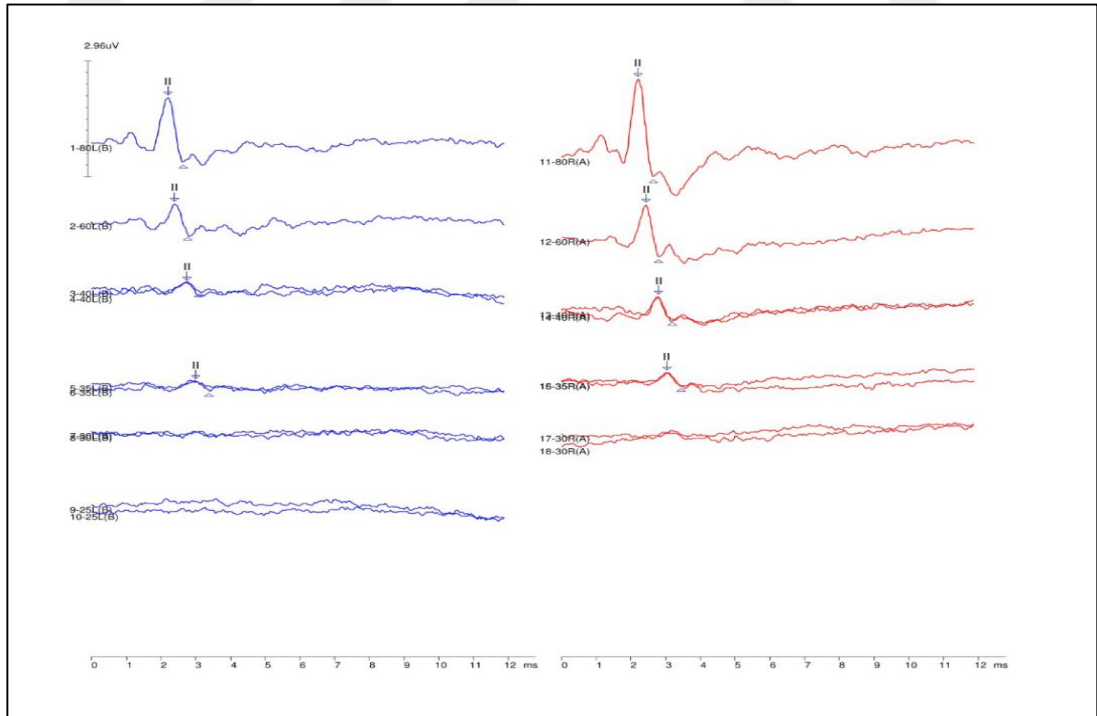
On beş, 30, 45 günlük hipotiroidi gruplarındaki sıçanlara PTU uygulamasına başlamadan sıfıncı günde ve kontrol grubuna yapılan ABR ve OAE sonuçları ile PTU uygulamasının 15, 30 ve 45. gününde hipotiroidi gruplarına yapılan ABR ve OAE test sonuçları karşılaştırıldı. Karşılaştırma parametresi olarak ABR’de eşik ve latans değerleri; OAE’da ise SNR değerleri ölçüt alındı.



Şekil 3.3. Kontrol grubunda yeralan sıçanda sağ ve sol kulak ABR eşik ve latans değerleri.



Şekil 3.4a. Otuz günlük hipotiroidi deney öncesi ABR eşik ve latans değerleri.



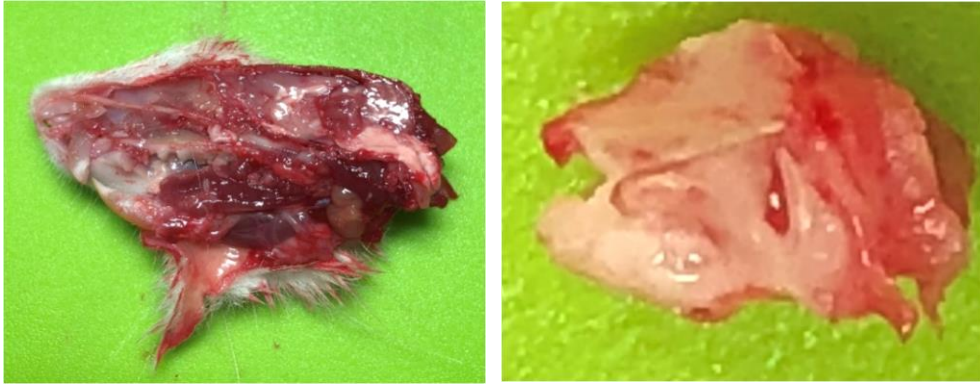
Şekil 3.4b. Otuz günlük hipotiroidi deney sonrası ABR eşik ve latans değerleri.

3.1.3. T4 ve TSH Değerlerinin Ölçümü

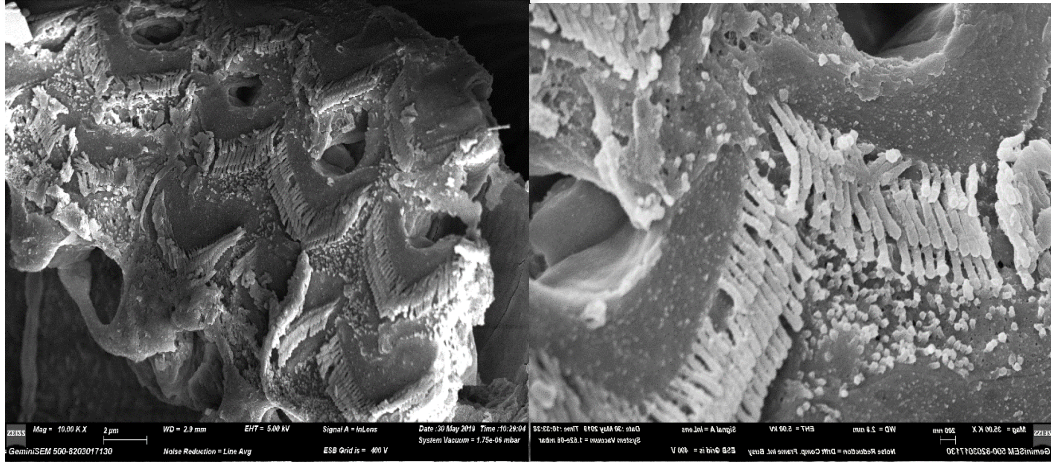
Hayvanlar sodyum pentotal ile (50 mg/kg) uyutularak kalplerinden T4 ve TSH ölçümü için kan alınarak sakrifiye edildiler. İntrakardiyak kan örneklerinin alınmasının tamamlanmasının ardından hayvanlar dekapite edildi. Hayvanların kan örnekleri aynı gün T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Kuzey Anadolu Birliği Merkez Laboratuvarı'na teslim edildi. T4 ve TSH analizleri aynı merkez tarafından yapıldı. Analiz için FT4 General Elisa Kit/96 Test [Cloud Clone (USCNK)] ve TSH Rat Elisa Kit/ 96 Test [Cloud Clone (USCNK)] kitleri ile Eliza yöntemi çalışıldı.

3.1.4. Histopatolojik Değerlendirme

Eter anestezisi altında intrakardiyak kan örneği alındıktan sonra sıçanlar giyotinle dekapite edildi. Ardından sıçanın kafası sagittal planda iki parçaya ayrılarak temporal kemik etrafındaki yumuşak dokular çıkarıldı. Hayvanların kokleasına timpanik bulla açılarak ulaşıldı. Kokleanın çevresindeki dokular diseke edildi. Diseksiyon sonrası kokleanın %10'luk formolde muhafazası sağlanarak histopatolojik değerlendirilmelerin yapılacağı MÜTF Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi (Şekil 3.5a ve b). Histopatolojik incelemeler aynı merkezde yapıldı. Kokleların histopatolojik değerlendirme sonuçları temel alınarak bazal, mid ve apeks kıvrımlarındaki dış tüylü hücre, stria vaskülaris ve spiral ganglion skorlaması yapıldı (68). Grupların karşılaştırılmasında bu skorlar ölçüt olarak kullanıldı. Kontrol grubundan ve 45 günlük hipotiroidi grubundan bir hayvanın kokleaları elektromikroskopik inceleme amaçlı ayrıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.5. (a) Sıçan hemikraniumu, (b) Sıçan kokleası (Histopatolojik inceleme için işleme tabi tutulmadan önce).



Şekil 3.6. Kırk beş günlük hipotiroidi grubunda sıçan kokleasında dış tüylü hücrelerin elektron mikroskoptaki görünümü (a) Üç sıra dış tüylü hücre (b) Dış tüylü hücrenin yakın görünümü.

Histolojik incelemeler için, elde edilen dokular nötral tamponla hazırlanmış %10'luk formalin içinde fiksle edildi. Dekalsifikasyon sonrasında doku örnekleri distile suda yıkanıp %70, %90, %96, %100 'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilende şeffaflandırılan dokular 60°C'de 4 saat boyunca parafin içerisinde bekletildi ve gömme cihazında kasetlenerek bloklandı. Bloklardan alınan kesitler (yaklaşık 4 µm kalınlığında) Hematoksilen ve Eosin (H&E) boyası ile boyandı. Boyanan kesitler Olympus BX51 mikroskopu (Tokyo, Japonya) ile görüntülenerek fotoğraflandı. Korti organında dış tüy hücreleri, kontrol grubu sıçanlarda 2 bazal, 2 medial, 1 apikal dönüşün her birinde 3'er tane olacak şekilde toplam 15 olarak

hesaplandı. Stria vaskularis ve spiral ganglia bölgeleri ise morfolojik hasar (hücre bütünlüğü korunması, çekirdekte piknoz, hücre büzülmesi ve sitoplazmik bozulma) açısından yarı-kantitatif (0: Değişiklik yok, 1: Hafif değişiklik, 2: Orta değişiklik 3: Şiddetli değişiklik) olarak değerlendirildi (68) [Şekil 4.4,5,6 (a): Kontrol Grubu, (b): 15 Günlük Hipotiroidi, (c): 30 Günlük Hipotiroidi, (d): 45 Günlük Hipotiroidi]. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metod olarak; ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin deney öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyenlerde Wilcoxon Signed Ranks testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırmalarında ise; One-way Anova ve Bonferroni testi kullanıldı. Sonuçların ‘‘anamlı’’ olarak değerlendirilmesinde $p < 0.05$ düzeyi ölçüt alındı.

4. BULGULAR

Çalışma 1 Şubat 2018 - 15 Nisan 2019 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Deney Hayvan Laboratuvar'ında deneysel hipotiroidi oluşturulması ve bunun sonucunda ABR ve OAE ile işitme sonuçlarının, kokleanın ışık mikroskopisi altında incelenmesi ile de histopatolojik değişimlerin 34 sıçanın 68 kulağının değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Hayvanların deney sonunda T4 ve TSH hormon ölçümleri yapılmıştır (Tablo 4.1).

4.1. FT4 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Gruplara göre FT4 ölçümleri arasında farklılık mevcuttur ($p<0.05$) (Tablo 4.1). Gruplarası ikili karşılaştırmaların sonucu; 15 günlük hipotiroidi, 30 günlük hipotiroidi ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının FT4 ölçümlerinin, kontrol grubundan daha düşük olduğunu göstermiştir ($p<0.05$). Diğer grupların FT4 ölçümleri karşılaştırması sonucunda farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1a).

4.2. TSH Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Gruplara göre TSH ölçümleri arasında farklılık mevcuttur ($p<0.05$) (Tablo 4.1). Gruplar karşılaştırıldığında; 30 günlük hipotiroidi ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının TSH ölçümleri kontrol grubundan; 45 günlük hipotiroidi grubunun TSH ölçümleri de 15 günlük hipotiroidi grubundan daha yüksektir ($p<0.05$). Diğer grupların TSH ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1a).

Tablo 4.1. Gruplara göre FT4 ve TSH ölçümlerinin değerlendirilmesi.

		Kontrol grubu (n=9)	15 günlük Hipotiroidi (n=8)	30 günlük Hipotiroidi (n=8)	45 günlük Hipotiroidi (n=9)	P
FT4 (pgr/ml)	Min-Mak	7-15.5	0,2-0.6	0.2-0.4	0.2-1.1	0.001**
	(Medyan)	(10.7)	(0.3)	(0.2)	(0.3)	
	Ort±Ss	11.04±2.43	0.36±0.13	0.26±0.06	0.38±0.26	
TSH (ng/ml)	Min-Mak	0.1-0.7	0.2-2.7	2.7-3.6	4-6.1	0.001**
	(Medyan)	(0.5)	(2,3)	(2,9)	(4.6)	
	Ort±Ss	0.40±0.23	1.89±0.97	3.05±0.29	4.73±0.65	
Kruskal Wallis Test		**p<0.01				

Tablo 4.1a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar.

	Kontrol-H15 gün	Kontrol-H30 gün	Kontrol-H45 gün	H15gün-H30 gün	H15gün-H45 gün	H30gün-H45 gün
FT4 (pgr/ml)	0.016*	0.001**	0.006**	0.891	1.000	1.000
TSH (ng/ml)	1.000	0.010*	0.001**	0.499	0.002**	0.423
<i>Bonferroni Test</i>		**p<0.01		*p<0.05		

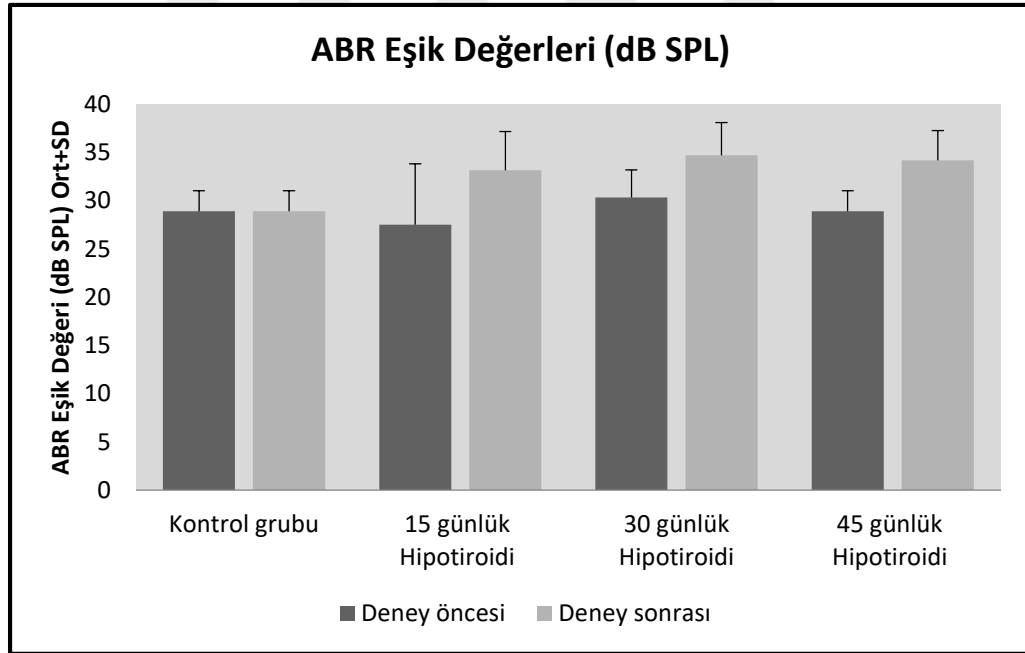
H: Hipotiroidi

4.3. Klık ABR Testi İçin Eşik Değerlerinin Analizi

Deney sonrası ABR testi eşik değerlerinde gruplara göre farklılık mevcuttur ($p<0.05$) (Tablo 4.2). Gruplarası karşılaştırma sonuçlarına göre; 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının deney sonrası eşik değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2a). Hipotiroidi 15, 30 ve 45 günlük olan grupların klık uyaran için deney öncesine göre deney sonrası eşik değerlerinde artış mevcuttur ($p<0.05$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Gruplara göre ABR testi klik uyararı ile ABR eşik değeri değerlendirilmesi.

		Kontrol grubu(n=18)	15 günlük Hipotiroidi (n=16)	30 günlük Hipotiroidi (n=16)	45 günlük Hipotiroidi (n=18)	^a p
ABR testi eşik değeri (dB SPL)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	25-30 (30)	10-35 (30)	25-40 (30)	25-30 (30)	0.214
	Ort±Ss	28.89±2.14	27.50±6.32	30.31±2.87	28.89±2.14	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	25-30 (30)	30-40 (30)	30-40 (35)	30-40 (35)	0.001**
	Ort±Ss	28.89±2.14	33.13±4.03	34.69±3.40	34.17±3.09	
	^b p		0.002**	0.001**	0.001**	
^a Oneway ANOVA Test		^b Paired Samples t Test		**p<0.01		*p<0.05



Şekil 4.1. ABR testi eşik değerlerinin kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında deney öncesi ve sonrasındaki değerleri.

Tablo 4.2a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar.

	K- H15	K- H30	K- H45	H15-H30	H15-H45	H30-H45
ABR eşiği (dB SPL)						
	0.002**	0.001**	0.001**	1.000	1.000	1.000
Bonferroni Test	** <i>p</i> <0.01		* <i>p</i> <0.05			
H: Hipotiroidi	K: Kontrol					

4.4. Klik Uyarana Yanıt Olarak Elde Edilen ABR Latansının Değerlendirilmesi

Deney öncesi ABR testi latans değerleri gruplara göre farklı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.3). Buna karşılık deney sonrası latans değerlerinde gruplara göre farklılık mevcuttur. ($p < 0.05$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

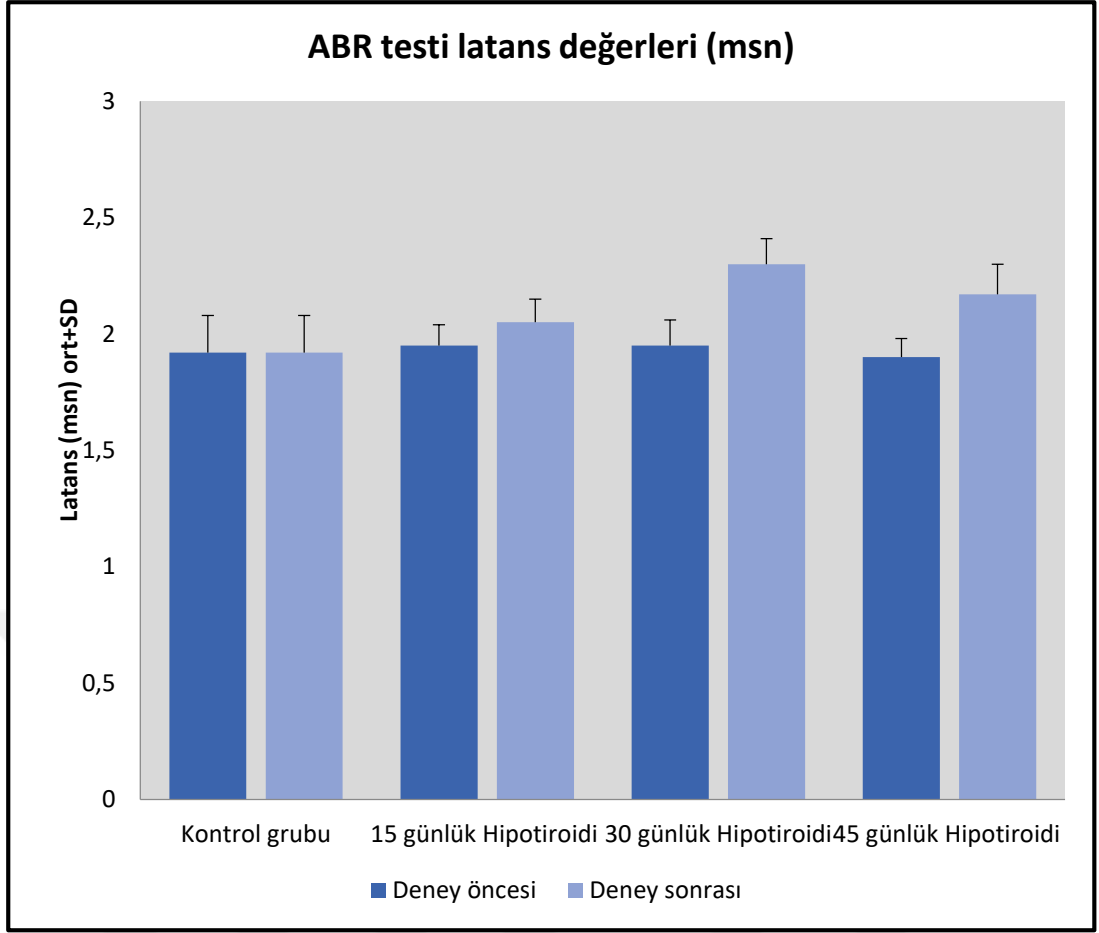
Gruplar karşılaştırıldığında; 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının deney sonrası latans değerleri kontrol grubundan; 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının latans değerleri 15 günlük gruptan; 30 günlük grubun latans değeri de 45 günlük gruptan uzundur ($p < 0.05$) (Tablo 4.3a).

Tablo 4.3. Gruplara göre ABR klik uyarın ile latansın değerlendirilmesi.

		Kontrol (n=18)	H 15 (n=16)	H 30 (n=16)	H 45 (n=18)	^a p
ABR testi latans (msn) değerleri						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	1.8-2.4 (1.9)	1.8-2.1 (2)	1.8-2.2 (1.9)	1.8-2.1 (1.9)	0.529
	Ort±Ss	1.92±0.16	1.95±0.09	1.95±0.11	1.90±0.08	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	1.8-2.4 (1.9)	1.8-2.2 (2.1)	2.1-2.5 (2.3)	2-2.5 (2.2)	0.001**
	Ort±Ss	1.92±0.16	2.05±0.10	2.30±0.11	2.17±0.13	
	^b p		0.003**	0.001**	0.001**	

^aOneway ANOVA Test^bPaired Samples t Test** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

H: Hipotiroidi



Şekil 4.2. ABR testi latans değerlerinin kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında deney öncesi ve sonrasındaki değerleri.

Tablo 4.3a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar.

	K-H15	K-H30	K-H45	H15-H30	H15-H45	H30-H45
<i>ABR testi latans (msn) değerleri</i>						
	0.030*	0.001**	0.001**	0.001**	0.039*	0.028*
Bonferroni Test	**p<0.01		*p<0.05			
H: Hipotiroidi	K: Kontrol					

On beş, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının klik uyarı için deney öncesine göre deney sonrası latanslarındaki uzama anlamlıdır ($p < 0.01$) (Tablo 4.3).

4.5. DPOAE Testi SNR Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

DPOAE testi SNR değerlerinin kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi sonuçlarının deney öncesi ve deney sonrası sonuçları Tablo 4.4 ve Grafik 4.3'de gösterilmiştir. OAE testi 842 Hz, 1001 Hz, 1184 Hz, 1416 Hz, 1685 Hz, 2002 Hz, 6726 Hz, 7996 Hz frekans için deney öncesi ve deney sonrası SNR'ları gruplara göre farklı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

On beş, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında 842 Hz, 1001 Hz, 1184 Hz, 1416 Hz, 1685 Hz frekanslarında SNR değerlerinde deney öncesine göre deney sonrasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

2002 Hz frekans için yapılan değerlendirmelerde 15 günlük hipotiroidi grubunda deney öncesine göre deney sonrası SNR'daki düşme anlamlı iken ($p<0.05$), 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında SNR'daki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

DPOAE testi 2380 Hz frekans için deney öncesi SNR'ları gruplara göre farklılık göstermezken ($p>0.05$), deney sonrası SNR'ları gruplara göre farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.4). DPOAE testi 2380 Hz frekans için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; 30 günlük hipotiroidi grubunun deney sonrası SNR'ları, kontrol grubundan daha düşükken ($p<0.05$); diğer grupların SNR'ları arasında farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.4a).

On beş ve 30 günlük hipotiroidi gruplarının 2380 Hz frekans için deney öncesine göre deney sonrası SNR'larındaki düşüş anlamlıyken ($p<0.05$), 45 günlük gruptaki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

DPOAE testi 2832 Hz frekans için; deney öncesi SNR değerleri gruplara göre farklı değilken ($p>0.05$) deney sonrası anlamlı farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.4). İkili karşılaştırma sonuçlarına göre; 30 günlük hipotiroidi grubunun 2832 Hz frekans için deney sonrası SNR'ları, kontrol grubundan daha düşükken ($p<0.05$), diğer grupların SNR'ları farklı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4a).

On beş ve 30 günlük hipotiroidi gruplarının 2832 Hz frekans için deney sonrası SNR'larındaki düşüş anlamlı ($p<0.05$) iken; 45 günlük grubun SNR'larındaki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

DPOAE testi 3369 Hz frekans için deney öncesi SNR'ları gruplara göre farklı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4). Deney sonrası OAE testi 3369 Hz frekans için SNR'ları gruplara göre farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.4). Yapılan ikili karşılaştırmalarda; 30 günlük hipotiroidi grubunun 3369 Hz frekans için deney sonrası SNR'ları, kontrol grubundan daha düşük ($p<0.05$) iken, diğer grupların SNR'ları farklı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4a).

On beş günlük hipotiroidi grubunun 3369 Hz frekans için deney öncesine göre deney sonrası SNR'larında anlamlı düşüş ($p<0.05$) mevcutken, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının SNR ölçümlerindeki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

DPOAE testi 4004 Hz frekans için deney öncesi SNR'ları gruplara göre farklı değilken ($p>0.05$), deney sonrası SNR'ları farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.4). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında; 30 günlük hipotiroidi grubunun 4004 Hz frekans için deney sonrası SNR'ları kontrol grubundan daha düşükken ($p<0.05$); diğer grupların SNR'ları arasında fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.4a).

On beş ve 30 günlük hipotiroidi gruplarının 4004 Hz frekans için deney sonrası SNR ölçümlerindeki düşüş anlamlı ($p<0.05$) iken, 45 günlük hipotiroidi grubunun SNR ölçümlerindeki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

DPOAE testi 4761 Hz frekans için deney öncesi SNR'ları gruplara göre farklı değilken ($p>0.05$); deney sonrası SNR'lar gruplara göre farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.4). Gruplar karşılaştırıldığında; 30 günlük hipotiroidi grubu deney sonrası SNR'ları kontrol grubundan düşükken ($p<0.05$), diğer grupların SNR'ları arasında fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.4a).

On beş ve 30 günlük hipotiroidi gruplarının 4761 Hz frekans için deney öncesine göre deney sonrası SNR'larındaki düşüş anlamlı ($p<0.05$) iken; hipotiroidi 45 günlük olan grubun SNR'larındaki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

DPOAE testi 5652 Hz frekans için deney öncesi SNR ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık mevcutken ($p<0.05$) deney sonrası farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.4). Gruplarası karşılaştırmalar; 15 günlük hipotiroidi grubunun 5652 Hz frekans için deney öncesi SNR değerlerinin, kontrol grubundan daha yüksek olduğunu ($p<0.05$) diğer grupların SNR'larının farklı olmadığını ortaya koymuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.4a).

On beş ve 30 günlük hipotiroidi gruplarının 5652 Hz frekans için deney öncesine göre deney sonrası SNR'larındaki düşüş anlamlı ($p<0.05$) iken, 45 günlük grubun SNR'larındaki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

On beş ve 30 günlük hipotiroidi gruplarının 6726 Hz frekans için deney öncesine göre deney sonrası SNR'larındaki düşüş anlamlı ($p<0.01$) iken; 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının SNR'larındaki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

On beş günlük hipotiroidi grubunun 7996 Hz frekans için deney sonrası SNR ölçümlerindeki düşüş anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.4). Bununla birlikte; 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının SNR'larındaki değişim anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplara göre DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi.

		K (n=18)	H 15 (n=16)	H 30 (n=16)	H 45 (n=18)	p
SNR 842 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-0.5 (0)	0-1.2 (0)	0-1.8 (0)	0-4.5 (0)	0.999
	Ort±Ss	0.03±0.12	0.08±0.30	0.11±0.45	0.25±1.06	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-0.5 (0)	0-3.2 (0)	0-0 (0)	0-0 (0)	0.247
	Ort±Ss	0.03±0.12	0.38±1.03	0	0	
d_p			0.285	0.317	0.317	

Tablo 4.4 (devam). Gruplara göre DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi.

SNR 1001 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-1.6 (0)	0-5.4 (0)	0-0.5 (0)	0-2.1 (0)	0.840
	Ort±Ss	0.09±0.38	0.43±1.37	0.03±0.13	0.18±0.55	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-1.6 (0)	0-0 (0)	0-2.2 (0)	0-3.8 (0)	0.139
	Ort±Ss	0.09±0.38	0	0.19±0.55	0.37±0.97	
d_p			0.180	0.273	0.500	
SNR 1184 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-4.3 (0)	0-11.7 (0)	0-0.4 (0)	0-1.8 (0)	0.281
	Ort±Ss	0.24±1.01	1.49±3.82	0.03±0.10	0.20±0.51	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-4.3 (0)	0-2.9 (0)	0-1 (0)	0-1.5 (0)	0.883
	Ort±Ss	0.24±1.01	0.20±0.72	0.06±0.25	0.12±0.37	
d_p			0.225	0.655	0.465	
SNR 1416 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-6,5 (0)	0-15,8 (0)	0-3 (0)	0-2,6 (0)	0,328
	Ort±Ss	1.06±2.23	2.06±4.98	0.19±0.75	0.46±0.85	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-6.5 (0)	0-1.9 (0)	0-0.6 (0)	0-3.9 (0)	0.175
	Ort±Ss	1.06±2.23	0.18±0.52	0.04±0.15	0.65±1.31	
d_p			0,225	0,317	0,674	
SNR 1685 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-8.5 (0)	0-18.9 (0)	0-8.5 (0)	0-19.3 (0)	0.883
	Ort±Ss	2.26±3.24	4.21±6.34	1.79±2.66	2.72±5.37	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-8.5 (0)	0-7 (0)	0-5.5 (0)	0-11.1 (0)	0.719
	Ort±Ss	2.26±3.24	1.19±2.20	1.01±2.05	1.63±3.35	
d_p			0.075	0.444	0.594	

Tablo 4.4 (devam). Gruplara göre DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi.

SNR 2002 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-17.4 (3.2)	0-22.5 (7.5)	0-14.4 (0.7)	0-18.5 (2.6)	0.393
	Ort±Ss	5.08±5.53	6.94±6.62	3.17±4.46	5.60±6.89	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-17.4 (3.2)	0-8.6 (0.3)	0-15.4 (0)	0-16 (0.1)	0.182
	Ort±Ss	5.08±5.53	2.16±3.02	2.00±4.28	3.03±4.95	
d_p			0.019*	0.286	0.245	
SNR 2380 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-22.1 (10.1)	0-25.1 (12.6)	0-12.6 (9.8)	0-25.2 (8.4)	0.237
	Ort±Ss	8.79±6.86	12.48±7.44	7.38±4.93	9.26±7.92	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-22.1 (10.1)	0-15.6 (7.7)	0-15.8 (0.3)	0-19.7 (4.5)	0.034*
	Ort±Ss	8.79±6.86	6.81±6.12	2.89±4.43	5.76±5.73	
d_p			0.027*	0.022*	0.148	
SNR 2832 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-25.7 (15.1)	0-30.3 (14.7)	0-21.7 (12.1)	0-26.5 (12.9)	0.476
	Ort±Ss	13.43±7.02	15.03±8.53	10.44±7.03	12.09±8.03	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-25.7 (15.1)	0-22.7 (10.6)	0-23.2 (0.2)	0-31.5 (6.4)	0.006**
	Ort±Ss	13.43±7.02	9.34±7.16	4.61±6.73	9.09±9.58	
d_p			0.025*	0.030*	0.278	
SNR 3369 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	0-29.5 (18.9)	3.2-28.3 (18.9)	0-22.7 (12.4)	1.3-32 (17.1)	0.351
	Ort±Ss	16.03±8.57	17.16±7.30	12.98±6.56	16.75±8.82	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	0-29.5 (18.9)	0-25 (12.3)	0-21.9 (8)	0-32.1 (12.7)	0.032*
	Ort±Ss	16.03±8.57	12.18±7.28	7.50±7.01	12.05±9.63	
d_p			0.046*	0.069	0.248	

Tablo 4.4 (devam). Gruplara göre DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi.

SNR 4004 Hz (dB)						
Deney öncesi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0.8-31.7 (20)	4.1-29.2 (23.2)	2.2-28.1 (19.1)	9.3-33.1 (19.5)	0.417
	<i>Ort±Ss</i>	18.32±8.03	20.96±7.85	17.68±6.89	20.42±6.69	
Deney sonrası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0.8-31.7 (20)	0-29.7 (12.3)	0-23.7 (8.7)	0.1-37.7 (15.8)	0.022*
	<i>Ort±Ss</i>	18.32±8.03	13.83±8.42	9.52±7.41	16.63±10.45	
<i>^dp</i>			0.023*	0.014*	0.231	
SNR 4761 Hz (dB)						
Deney öncesi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0.7-36.5 (26.7)	17-40.4 (29.7)	14.6-36.2(26.8)	15.5-40.7(26.9)	0.508
	<i>Ort±Ss</i>	23.35±9.47	28.46±6.78	26.21±5.95	27.31±6.93	
Deney sonrası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0.7-36.5 (26.7)	6.1-33.9 (21.7)	0-28.8 (16)	0-42.1 (22.4)	0.042*
	<i>Ort±Ss</i>	23.35±9.47	20.69±7.74	15.71±8.94	23.44±10.80	
<i>^dp</i>			0.007**	0.002**	0.349	
SNR 5652 Hz (dB)						
Deney öncesi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15.2-41.6(30.1)	27.6-43.6(37.6)	17.4-42.7(33.3)	26.7-43 (34.3)	0.029*
	<i>Ort±Ss</i>	29.66±6.89	36.36±5.80	33.00±6.81	34.20±5.44	
Deney sonrası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15.2-41.6(30.1)	14.6-38.6(26.7)	2-38.2 (29.2)	4.1-47.2 (30)	0.329
	<i>Ort±Ss</i>	29.66±6.89	26.41±7.61	26.21±8.98	31.41±10.37	
<i>^dp</i>			0.002**	0.032*	0.513	
SNR 6726 Hz (dB)						
Deney öncesi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3.2-48.7 (35.8)	26.3-49.1(38.9)	26-46.4 (38.7)	29.5-44.2(39.8)	0.301
	<i>Ort±Ss</i>	34.08±11.26	39.09±5.19	37.38±5.28	38.61±4.27	
Deney sonrası	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3.2-48.7 (35.8)	18-43.9 (34.9)	14.8-42.8(36.2)	17.1-52.5 (40)	0.196
	<i>Ort±Ss</i>	34.08±11.26	33.11±7.69	34.16±7.26	38.09±8.19	
<i>^dp</i>			0.007**	0.140	0.948	

Tablo 4.4 (devam). Gruplara göre DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi.

SNR 7996 Hz (dB)						
Deney öncesi	Min-Mak (Medyan)	26.2-48.6 (42)	33.1-48.1(42.3)	34.5-45.2(41.8)	31.2-50.3(41.8)	0.777
	Ort±Ss	40.75±5.96	42.32±4.21	40.98±3.44	42.24±4.59	
Deney sonrası	Min-Mak (Medyan)	26.2-48.6 (42)	19-49.5 (39.8)	19.9-43.6(39.6)	22.5-52.1(43.7)	0.102
	Ort±Ss	40.75±5.96	37.69±8.45	37.94±6.04	41.99±7.50	
^d p			0.049*	0.074	0.896	

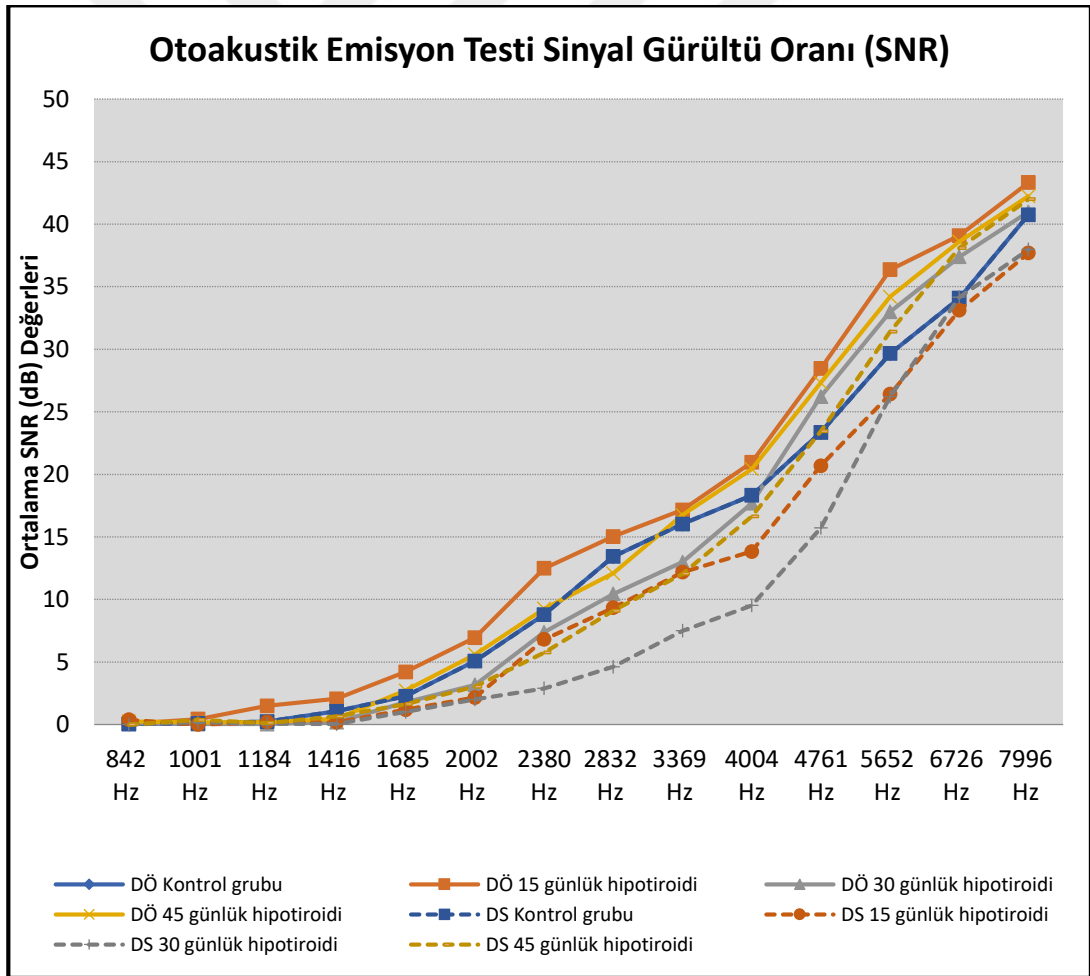
^cKruskal Wallis Test

^dWilcoxon Signed Ranks Test

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

H: Hipotiroidi

K: Kontrol



Şekil 4.3. Deney gruplarında (Kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi) deney öncesi ve deney sonrası SNR değerleri.

Tablo 4.4a. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar.

	Kontrol- H 15 gün	Kontrol- H 30 gün	Kontrol- H 45 gün	H 15gün- H 30 gün	H 15gün- H 45 gün	H 30gün- H 45 gün
DPOAE testi SNR (dB) değerleri						
842 Hz frekans						
Deney öncesi	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	1.000	1.000	0.905	0.767	1.000
1001 Hz frekans						
Deney öncesi	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	0.783	1.000	0.215	0.555	1.000
1184 Hz frekans						
Deney öncesi	0.701	1.000	1.000	0.770	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
1416 Hz frekans						
Deney öncesi	1.000	0.341	1.000	1.000	1.000	0.834
Deney sonrası	0.984	0.288	1.000	1.000	1.000	0.969
1685 Hz frekans						
Deney öncesi	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Deney sonrası	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
2002 Hz frekans						
Deney öncesi	1.000	1.000	1.000	0.538	1.000	1.000
Deney sonrası	0.915	0.244	1.000	1.000	1.000	1.000
2380 Hz frekans						
Deney öncesi	0.826	1.000	1.000	0.218	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	0.021*	0.863	0.411	1.000	0.805
2832 Hz frekans						
Deney öncesi	1.000	1.000	1.000	0.849	1.000	1.000
Deney sonrası	0.848	0.003**	0.271	0.305	1.000	0.745
3369 Hz frekans						
Deney öncesi	1.000	0.912	1.000	0.538	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	0.019*	0.832	0.649	1.000	0.768

Tablo 4.4a (devam). Gruplar arası ikili karşılaştırmalar.

4004 Hz frekans						
Deney öncesi	1,000	1,000	1,000	0,498	1,000	1,000
Deney sonrası	0.725	0.017*	1.000	0.970	1.000	0.177
4761 Hz frekans						
Deney öncesi	0.826	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	0.047*	1.000	0.855	1.000	0.132
5652 Hz frekans						
Deney öncesi	0.019*	0.646	0.371	1.000	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	1.000	1.000	1.000	0.565	1.000
6726 Hz frekans						
Deney öncesi	0.545	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	1.000	1.000	1.000	0.375	0.360
7996 Hz frekans						
Deney öncesi	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Deney sonrası	1.000	0.722	1.000	1.000	0.545	0.137
Bonferroni Dunn Test	**p<0.01			*p<0.05		

H: Hipotiroidi

4.6. Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Gruplara göre bazal turn 1 DTH skorları farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.5). Gruplar arası karşılaştırma sonucunda; 15 günlük ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının bazal turn1 DTH skorları, kontrol grubundan yüksek iken ($p<0.05$); diğer gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.5a).

Gruplara göre bazal turn 2 DTH skorları farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.5). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında; 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının bazal turn1 DTH skorları, kontrol grubundan yüksektir ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.5a).

Gruplara göre mid turn 1 DTH skorları arasında farklılık mevcuttur ($p<0.05$) (Tablo 4.5). Bu farklılığın nedeni; 15 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının mid turn1

DTH skorlarının kontrol grubundan daha yüksek ($p<0.05$) olmasıdır. Diğer gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5a).

Gruplara göre mid turn 2 DTH skorları farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.5). Bu farklılığın nedeni; 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının mid turn 2 DTH skorlarının kontrol grubundan daha yüksek ($p<0.05$) olmasıdır. Diğer gruplar arasında fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.5a).

Gruplara göre apeks DTH skorları farklıdır ($p<0.01$) (Tablo 4.5). Gruplar karşılaştırıldığında; 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının apeks DTH skorları, kontrol grubundan yüksek ($p<0.05$) bulunurken; diğer grupların apeks DTH skorları arasında fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.5a).

Gruplara göre stria vaskülaris skorları farklıdır ($p<0.01$) (Tablo 4.5). Bu farklılığın nedeni; 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının stria vaskülaris skorlarının kontrol grubundan daha yüksek ($p<0.05$) bulunmasıdır. Diğer grupların stria vaskülaris skorları arasında fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.5a).

Gruplara göre spiral ganglion skorları farklıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.5). On beş, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarının spiral ganglion skorları, kontrol grubundan daha yüksek ($p<0.05$) iken; diğer grupların skorları arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5a).

Tablo 4.5. Gruplara göre histopatoloji bulgularının değerlendirilmesi.

		K (n=12)	H 15 (n=11)	H 30 (n=14)	H 45 (n=14)	<i>p</i>
Bazal turn 1 DTH skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0	0-3 (1)	0-1 (0)	0-2 (0.5)	0.023*
	<i>Ort±Ss</i>	0	0.73±0.90	0.43±0.51	0.64±0.74	
Bazal turn 2 DTH skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0	0-3 (0.5)	0-2 (0.5)	0-2 (1)	0.027*
	<i>Ort±Ss</i>	0	1.00±1.26	0.60±0.70	0.64±0.67	
Mid turn 1 DTH skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0	0-3 (1)	0-3 (0)	0-3 (1)	0.001**
	<i>Ort±Ss</i>	0	1.27±1.10	0.67±1.15	1.25±0.87	
Mid turn 2 DTH skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0	0-3 (0)	0-3 (1)	0-2 (1)	0.018*
	<i>Ort±Ss</i>	0	1.18±1.47	1.09±1.30	0.73±0.65	

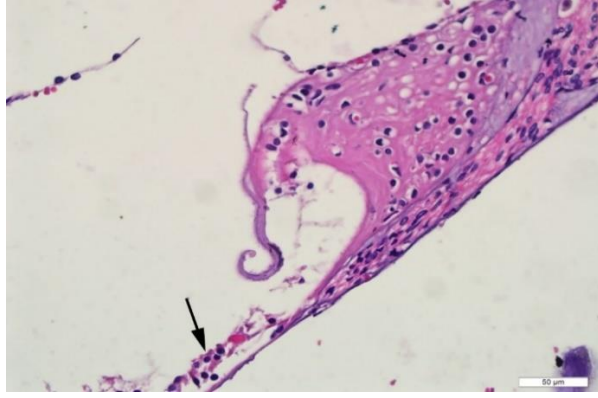
Tablo 4.5 (devam). Gruplara göre histopatoloji bulgularının değerlendirilmesi.

Apeks DTH skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0	0-3 (3)	0-3 (3)	0-3 (3)	0.001**
	<i>Ort±Ss</i>	0	2.09±1.30	2.79±0.80	2.11±1.36	
Stria vaskülaris	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0	0-2 (1)	1-2 (1)	1-2 (1)	0.001**
	<i>Ort±Ss</i>	0	0.82±0.60	1.29±0.47	1.40±0.51	
Spiral ganglion	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0	1-2 (1)	1-2 (2)	0-3 (2)	0.001**
	<i>Ort±Ss</i>	0	1.36±0.50	1.57±0.51	1.80±0.86	

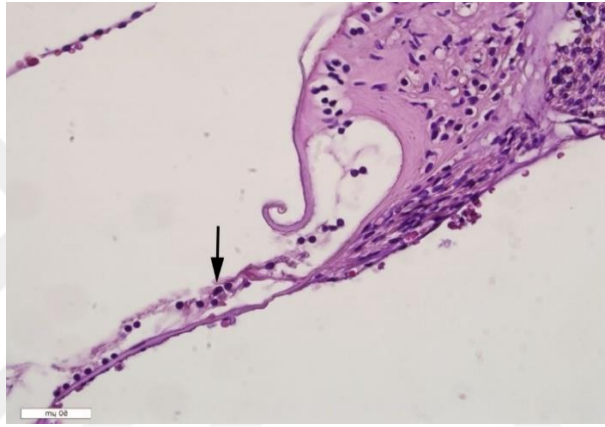
*Kruskal Wallis Test***p<0.05****p<0.01**DTH: Dış tüylü hücre H: Hipotiroidi K: Kontrol***Tablo 4.5a.** Gruplar arası ikili karşılaştırmalar.

	K- H 15	K- H 30	K- H 45	H 15-H 30	H 15-H 45	H 30-H 45
Bazal turn 1 DTH skoru	0.046*	0.231	0.045*	1.000	1.000	1.000
Bazal turn 2 DTH skoru	0.020*	0.023*	0.012*	1.000	1.000	1.000
Mid turn 1 DTH skoru	0.003**	0.557	0.001**	0.428	1.000	0.156
Mid turn 2 DTH skoru	0.014*	0.008**	0.011*	1.000	1.000	1.000
Apeks DTH skoru	0.002**	0.001**	0.005**	1.000	1.000	1.000
Stria vaskülaris	0.026*	0.001**	0.001**	0.605	0.243	1.000
Spiral ganglion	0.002**	0.001**	0.001**	1.000	1.000	1.000

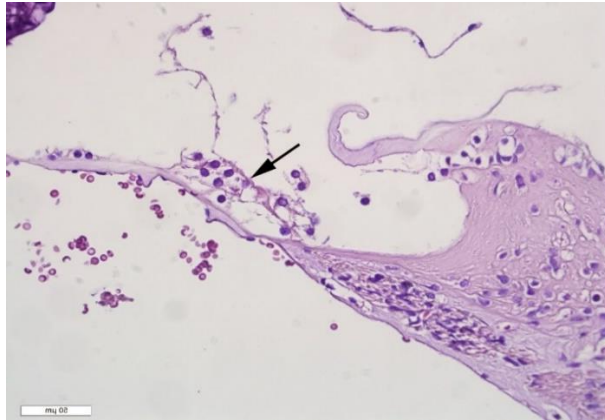
*Bonferroni Dunn Test****p<0.01***p<0.05 DTH: Dış tüylü hücre H: Hipotiroidi K: Kontrol*



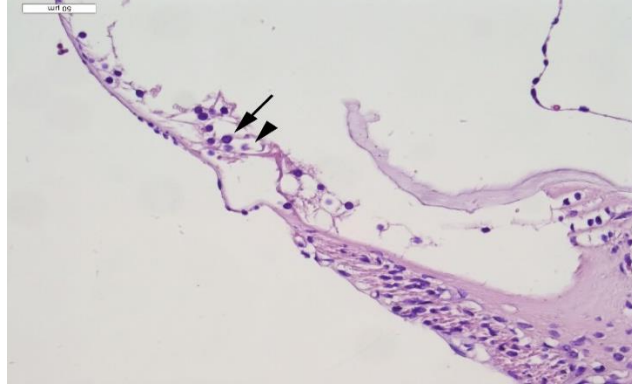
Şekil 4.4a. Kontrol grubuna ait düzgün dizilim gösteren dış tüy hücreleri (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



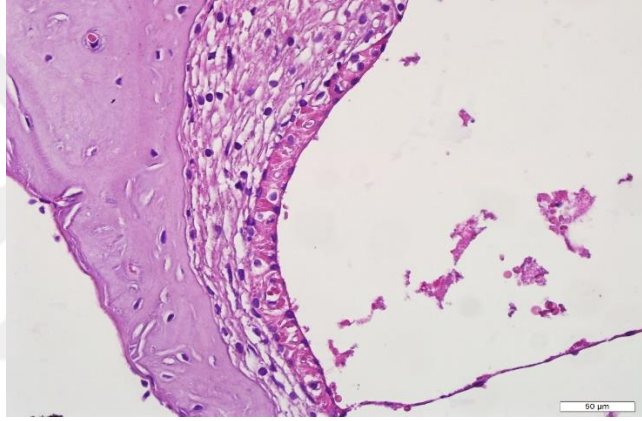
Şekil 4.4b. Hipotiroidi 15 grubuna ait dış tüy hücreleri (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



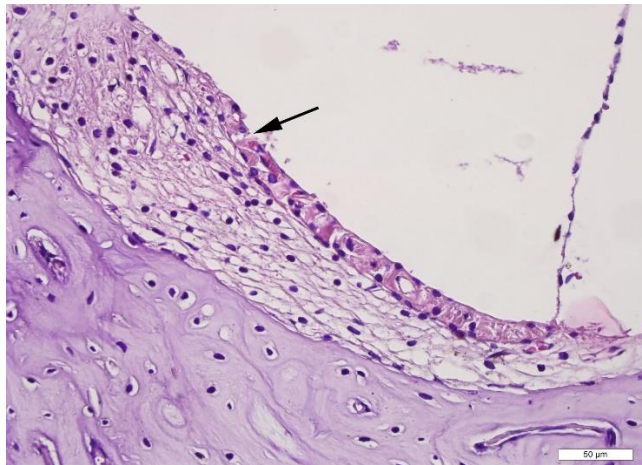
Şekil 4.4c. Hipotiroidi 30 grubuna ait dış tüy hücreleri. Bütünlüğü bozulmuş, dağılmış sitoplazmalı dış tüy hücresi ok ile gösterilmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



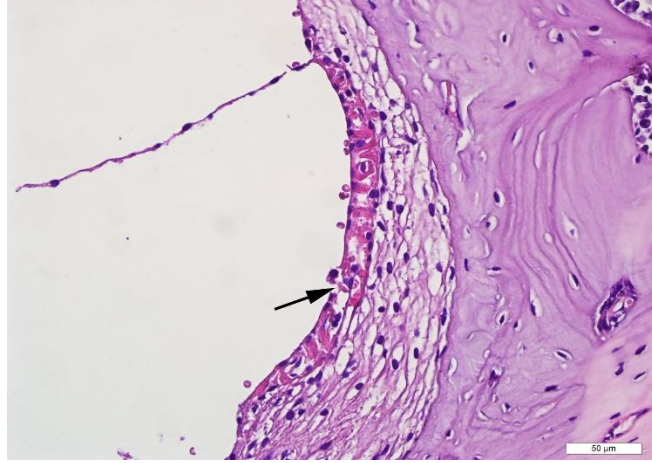
Şekil 4.4d. Hipotiroidi 45 grubuna ait dış tüy hücreleri. Normal görünümlü (ok) ve hasarlı (okbaşı) dış tüy hücreleri izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



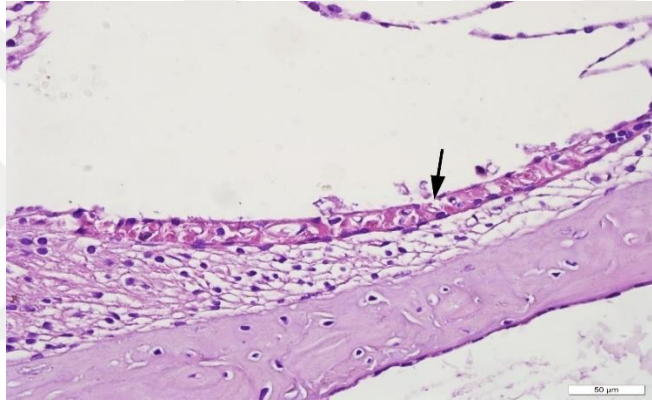
Şekil 4.5a. Kontrol grubuna ait stria vaskülaris kesiti. Düzgün diziliimli stria vaskülaris hücreleri gözlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



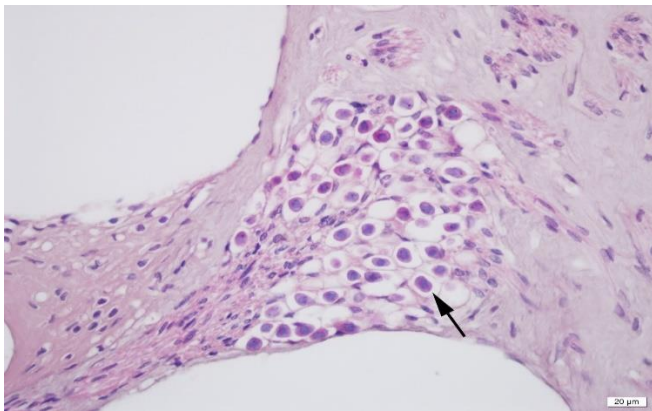
Şekil 4.5b. Hipotirodi 15 grubuna ait stria vaskülaris kesiti. Hücre tabakasında hafif dağınıklık (ok) izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



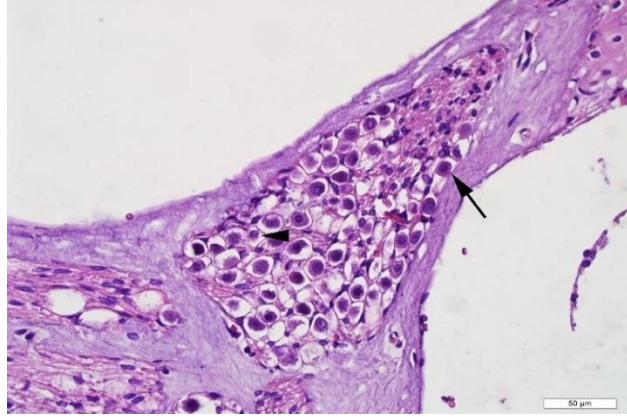
Şekil 4.5c. Hipotiroidi 30 grubuna ait stria vaskularis kesiti. Bütünlüğü bozulmuş hücreler (ok) izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



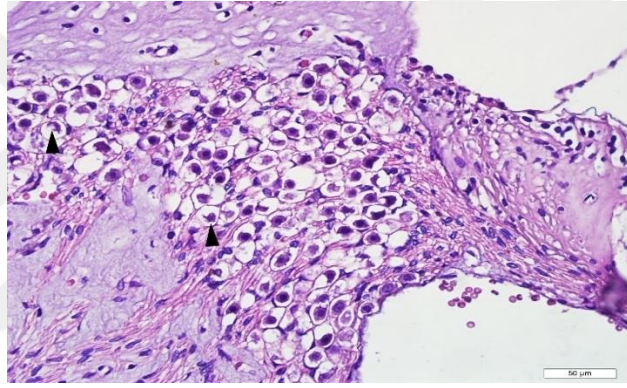
Şekil 4.5d. Hipotiroidi 45 grubuna ait stria vaskularis kesiti. Sitoplazmaları dağılmış hasarlı hücreler (ok) izlenmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



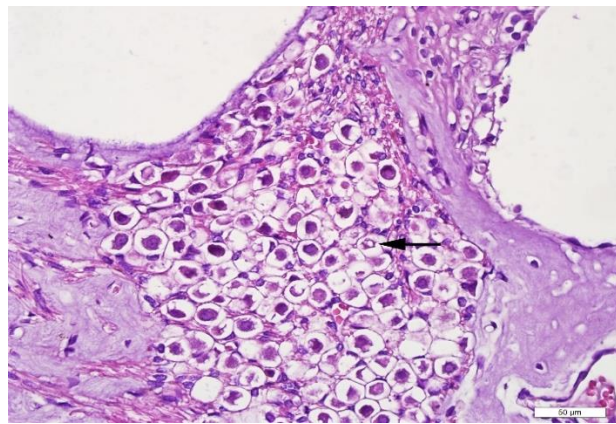
Şekil 4.6a. Kontrol grubuna ait normal görünümlü spiral gangliyon hücreleri (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 20µm.



Şekil 4.6b. Hipotirodi 15 grubuna ait spiral gangliyon hücreleri. Normal görünümlü (ok) ve hasarlı (okbaşı) gangliyon hücreleri görülmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



Şekil 4.6c. Hipotirodi 30 grubuna ait spiral gangliyon hücreleri. Hasarlı gangliyon hücreleri (okbaşı) görülmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.



Şekil 4.6d. Hipotirodi 45 grubuna ait spiral gangliyon hücreleri. Bozulmuş sitoplazmalı hasarlı gangliyon hücreleri (ok) görülmektedir. Hematoksilen ve eosin boyası. Ölçek: 50µm.

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonu fetüste ve neonatal dönemde santral sinir sisteminin gelişiminde büyük öneme sahiptir (69). Konjenital hipotiroidizm zamanında teşhis ve tedavi edilmezse geriye dönüşümsüz mental ve nöromotor sorunlara neden olabilir (70). Pek çok araştırmacı tiroksin tedavisine 3 yaştan evvel başlanmazsa santral sinir sisteminde oluşan zararların kalıcı hale gelebileceğini iddia etmektedir (70, 71). Hipotiroidinin çocukluk çağında işitme fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir (72, 73). Konjenital hipotiroidizimli hastalarda işitme kaybı insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte %20 oranında olduğu ileri sürülmektedir (74). Konjenital hipotiroidili hastalarda işitme kaybı ötiroid popülasyona oranla yüz kat fazla ve her 1000 doğumda bir görülür (74). Konjenital hipotiroidizmin işitme sistemi üzerindeki sonuçlarıyla ilgili insan ve hayvanlarda yapılmış olan pek çok çalışmaya rağmen altta yatan patofizyolojik mekanizma detaylı olarak aydınlatılamamıştır. Hipotiroidili çocuklarda işitme ve konuşma fonksiyonlarında oluşan problemlerin mental ve kognitif gerilik kaynaklı öğrenme problemleriyle ilintili olabileceği yönünde görüşler de mevcuttur (75).

Yetişkinlerde akkiz hipotiroidi geniş spektrumlu santral sinir sistemi disfonksiyonlarına neden olabilmektedir. Bunlar uykuya meyillilik, yavaş cevap, apati, psikoz, demans gibi farklı durumlardır (76). Tiroid hormonu karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında rol oynadığından, oksidatif fosforilasyon hızlarını etkilediğinden hipotiroid hastalarda metabolik anormallikler, beyin kan akımında düşme ve anormal mukopolisakarid birikimine bağlı nörolojik semptomlar görülebilmektedir (77). Pek çok araştırmacı akkiz hipotiroidizmde santral iletim problemlerine bağlı olarak akustik sinirle beyin sapı arasındaki iletimde gecikme olabileceğini ileri sürmektedir (25, 78). Deneysel hipotiroidi oluşturulan hayvan deneylerinin sonuçları da hipotiroidi sonrası değişken tiplerde (iletim, sensorinöral, mikst) işitme kaybı oluşabileceğini desteklemektedir (79, 80).

İşitme sistemiyle tiroid bozukluklarının ilişkisi 100 yıl öncesinde bilinmekteydi (81). Alpler, Himalayalar, And Dağları bölgeleri gibi yüksek oranda endemik guatrın olduğu bölgelerde yüksek oranlarda konjenital sağırılık olguları

bildirilmiştir (82). Literatürdeki çalışmaların pek çoğu sağırılık ve şiddetli iyot eksikliği ilişkisi üzerine odaklanmıştır (83, 84). Ancak daha hafif formdaki hipotiroidilerin işitme üzerine etkileri halen tam olarak bilinmemektedir. İyot tiroid hormonlarının (T3 ve T4) yapısında yeralan önemli bir maddedir. İyotun tiroide alımını Na/I pompası düzenler. Sağlıklı bir yetişkinde tiroide 12-15 mg iyot bulunur. İyot tiroperoksidaz ve hidrojen peroksidazla oksitlenme sonrası önce iodo tirozin ve diiodo tirozin'e sonrasında da T3 ve T4'e dönüşür. İyotun alımı hipofizden salınan TSH'la kontrol edilir. İyot alımı azsa TSH artarak tiroid bezinin büyümesine neden olur. Tiroid hormon reseptörlerinin (TR) TR α ve TR β olmak üzere iki izoformu vardır ve bu reseptörler tiroid hormon metabolizmasını transkripsiyon düzeyinde kontrol eder. Tiroid hormon reseptör genleri T3'e bağlanan çekirdek reseptörlerini kodlar. Böylelikle TR transkripsiyonu aktive veya inaktive eder. TR α ve TR β işitme sisteminin gelişiminde önemli role sahiptir (85, 86). Sıçanlarda hipotiroidizmin indüklenmesi sonrasında T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan 5'deiodinaz tip 2'nin mRNA'sının ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (87).

İşitme sisteminin anatomik ve yapısal parçaları gebeliğin çok erken dönemlerinde gelişir. Kokleanın büyük kısmı 15. ci gebelik haftasında gelişmiştir. İşitme sistemi ve beyin sapı-temporal lob ilişkisi de gebeliğin 25-30.cu haftasında kurulmuştur. Lautermann ve arkadaşları sıçan kokleasında spiral ganglion hücreleri, iç ve dış tüylü hücrelerde alfa tiroid hormon reseptörüne karşı kuvvetli immünreaktivite tespit etmişlerdir. Bu tespit yetişkinde ve gelişen kokleada spiral ganglion hücreleri ve tüylü hücrelerin tiroid hormonlarının hedef bölgesi olduğunu desteklemektedir. Bu bulgu doğrultusunda tiroid hormonlarının iç kulağın gelişiminde önemli role sahip olduğu ileri sürülebilir (88). Sıçan ve tavuklarda yapılan çalışmalarda doğum öncesi dönemde indüklenen hipotiroidinin iç kulaktaki duyu hücrelerinin gelişiminde gecikme ve dejenerasyonu, tektoryal membranda bozulma ve duktusta asidofilik presipitatların varlığını göstermiştir (13, 79, 89). Guatr ve sensorinöral işitme kaybının birarada görüldüğü Pendred Sendromu, tiroid hormon yüksekliği, idrarda yüksek miktarda iyot ve işitme kaybıyla karakterize Refetoff Sendromu, hayvanlarda yapılan gen çalışmaları tiroid hormon ve reseptörlerinin işitme sisteminin gelişiminde farklı yollarla etkili olduğunu göstermektedir (86, 90, 91). Tiroid hormonu sadece koklear organın gelişiminde değil aynı zamanda santral işitme alanlarının gelişiminde de gereklidir (92).

Dussault ve Ruel yaptıkları çalışmada deneysel gestasyonel hipotiroidi oluşturmuşlar 200 günlük yavrularda yapılan ABR ölçümünde kalıcı işitme kaybı tespit etmişlerdir (93). Godey ve arkadaşları benzer şekilde gestasyonel hipotiroidili sıçanların yavrularında düşük şiddette ve gecikmiş cevaplar elde etmişlerdir. Bunun yanında hipotiroidizmin şiddetinin artmasıyla işitme eşiklerinin de yükseldiğini tespit etmişler, sıçanlar büyüdüğünde de işitme kaybının devam ettiğini bildirmişlerdir (94). Hayvanlarda postnatal dönemde hipotiroidi oluşturulmasının işitme üzerine etkileriyle ilgili çelişen sonuçlar bildirilmiştir (22, 93).

İnsanlarda tiroid hormonunun işitme üzerine etkisini araştıran farklı çalışmalarda hipotiroidinin işitme kaybıyla ilişkili olduğu ve T4 replasman tedavisiyle işitmede iyileşme olduğu belirlenmiştir (95,96). Rovet ve arkadaşları 75 konjenital hipotiroidili hastanın %20'sinde hafif derecede işitme kaybı tespit etmişler, bu çocuklara postnatal dönemde L-Tiroksin tedavisinin daha geç başlanmış olduğunu (22 gün/13 gün) bildirmişlerdir (97).

Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu konjenital hipotiroidizmle ilgilidir. İnsanlarda işitme maturasyonu açısından kritik dönem erken embriyolojik periyottan hayatın ilk yılına kadar olan zamanı kapsar (98). Fetal tiroid dokusu gebeliğin 10-12. ci haftasında oluşur. Ancak fetal tiroid hormonları gebeliğin 16-20.ci haftasında üretilir. Bu döneme kadar fetüs transplasental yolla maternal tiroid hormonları kullanır. Bu kritik dönemdeki hipotiroidizm kalıcı işitme kaybıyla sonuçlanabilir. Bununla birlikte doğum sonrası ilk bir yıl içinde başlanan T4 tedavisi işitme kaybını geriye çevirebilir (99). Akkiz hipotiroidilerde işitme sonuçları ve işitme kaybının reversibilitesi ile ilgili çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Bunun yanında hafif düzeyde tiroid hormon eksikliklerinin işitme üzerine etkisi ile ilgili de yeterli bilgi mevcut değildir (4). Thornton ve arkadaşları 14 hipertiroid hasta ve 21 hipotiroid hastanın odyometri ve ABR sonuçlarını kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında hipertiroid grubun değerleriyle kontrol arasında fark tespit etmemişlerdir. Buna karşılık hipotiroid grubun ABR'sinde kontrole göre III. ve V. dalga amplitüdlerinde azalma, I-V interpike latansında uzama olduğunu bildirmişlerdir (10). Ben-Tovim ve arkadaşları sıçanlarda PTU ile hipotiroidizm oluşturdukları deneysel çalışmalarında kandaki T4 düzeyiyle ilişkili olarak ABR'de 3. dalga amplitüdünde geridönebilir değişiklik olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). Lai ve

arkadaşları tiroidektomi yaparak hipotiroidi yaptıkları sıçanların işitme sonuçlarını ABR ile değerlendirmişler, hayvanları 1, 3, 5, 7 ve 9 ay izlemişlerdir. ABR ile yaptıkları ilk elektrofizyolojik değerlendirme sonrası tiroid replasman tedavisine başlayıp tedaviden 6 ay sonrasına kadar iki aylık intervallerle ABR 'yi tekrar etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda tüm gruplarda I-V intermik latans zamanının tüm hipotiroid gruplarda uzadığını, tiroid replasmanı sonrasında hipotiroidi 5 ayı geçmiyorsa santral iletim disfonksiyonunun düzeldiğini bildirmişlerdir (100).

Bizim çalışmamızda 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidili sıçanların işitme değerlendirmelerindeki sonuçlar; hipotiroidi ile ABR klik uyarılarına cevaben elde edilen cevaplarda eşik değerlerin kontrol grubuna ve deney öncesine göre anlamlı oranda yükseldiğini, latansın da uzadığını göstermiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.2, 4.3). Hipotiroidi süresinin işitme üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla denek grupları karşılaştırıldığında eşik değerlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemekle birlikte hipotiroidi süresinin artışıyla latans değerlerinde de anlamlı uzama olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.2a, 3a). Bu sonuç literatürde diğer çalışmalarda ortaya konulan hipotiroidiye bağlı olarak akustik sinirle beyin sapı arasındaki iletimin geciktiği görüşünü desteklemektedir (25, 78, 101). Çalışmamızda kontrol, 15, 30 ve 45 günlük hipotiroidi gruplarında ABR eşik değerlerine göre yapılan ikili karşılaştırma sonuçları hipotiroidili gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu ortaya koyarken; hipotiroidili gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.2a). Benzer sonuçlar; T4 değerleri açısından gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda da elde edilmiştir (Tablo 4. 1a). Bu sonuçlar; FT4 değerlerinin ABR eşiklerini etkilediğini destekler niteliktedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak eşik belirlemede sıçan ABR'sindeki en belirgin dalga olan Dalga II referans alınmıştır (61). Dalga II koklear nukleusu temsil etmektedir. Çalışmamızın sonuçları deneysel hipotiroidiye bağlı olarak ABR' de klik uyarılarıyla koklear nukleusta oluşan cevabın etkilendiğini göstermektedir. Latans parametresi açısından kontrol dahil olmak üzere tüm gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; hem hipotiroidi gruplarıyla kontrol grubu arasında; hem de 15, 30 ve 45 günlük grupların kendi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Diğer bir deyişle; hipotiroidi süresindeki uzama latansta anlamlı uzamaya neden olmuştur. Latanstaki uzama; sesli uyarıyı takiben kokleada oluşan elektriksel aktivitenin koklear nukleusa ulaşım süresinde etkilenme olduğunu ortaya

koymaktadır. ABR ile elde edilen bu sonuçlara göre; hipotiroidi retrokoklear düzeyde işitme fonksiyonlarını etkilemektedir.

Konjenital veya akkiz hipotiroidili hastaların işitme değerlendirmesinin otoakustik emisyonla yapıldığı önceki çalışma sonuçları; ekipmanca “kaldı” olarak sınıflandırılan kulak sayısında artış ve sinyal amplütünde düşme olduğunu göstermiştir (24). Denek gruplarının sonuçlarını karşılaştırmada SNR’ı ölçüt aldığımız çalışmamızda sıçanların OAE sonuçları; 15 günlük hipotiroidi (2002 Hz-7996 Hz) ve 30 günlük hipotiroidi (2380 Hz-5652 Hz) gruplarında yüksek frekanslarda SNR değerlerinde anlamlı düzeyde düşüş olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 4.4). Gruplararası karşılaştırmalar; alçak frekans değerlerinde grupların SNR değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığını ancak yüksek frekanslarda (2380 Hz, 2832 Hz, 3369 Hz, 4004 Hz) kontrol grubu ile 30 günlük hipotiroidi grubu SNR değerleri arasında anlamlı farklılık olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 4.4a). On beş günlük hipotiroidi ve kontrol, 45 günlük hipotiroidi ve kontrol gruplarının SNR değerleri arasında farklılık bulunmamıştır. Sıçanların tiroid hormon değerlerine bakıldığında; 45 günlük grupta TSH’nin yükselmesine (4.73 ± 0.65 ng/ml) bağlı olarak FT4 miktarının da yükseldiği (0.38 ± 0.26 pgr/ml) ve 15 günlük hipotiroidi grubunun değerlerine (0.36 ± 0.13 pgr/ml) yaklaştığı, diğer bir deyişle kompanzasyonun devreye girdiği görülmektedir (Tablo 4.1). Bu nedenle 45 günlük gruplarda hem deney öncesine hem de diğer gruplara göre anlamlı SNR değişikliği izlenmemiştir. Crofton KM sıçanlarda erken postnatal hipotiroidinemi ile işitme kaybını ilişkilendirdiği çalışmasında işitme üzerinde önemli etki oluşması için serumdaki T4 miktarında %50-60 düşme olması gerektiğini ileri sürmüştür (102). Hipotiroidiye bağlı oluşan sinir sistemiyle ilintili problemlerin TSH değerlerinden bağımsız, T4 ve T3’ün doku düzeyinde düşmesinden kaynaklı olduğunu ifade etmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları; hipotiroidi süresinden ziyade T4 değerlerinin kokleada oluşan sonuçlar açısından değer taşıdığını ortaya koymaktadır. Otoakustik emisyon DTH fonksiyonları ile ilgili olduğundan; hipotiroidinin erken dönemde dahi dış tüylü hücreleri etkileyebildiği ancak; kompanzasyonla bu etkinin azaldığı düşünülebilir.

Lauterman ve arkadaşları tüylü hücreler ve spiral ganglionda tespit ettikleri yüksek konsantrasyondaki α tiroid hormon reseptörlerine dayanarak bu bölgelerin serum tiroid hormon seviyelerindeki değişime hassas olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Hipotiroidiye bağılı işitme fonksiyonunun etkilenmesini bu hücrelerde oluşabilecek patofizyolojik değişimlerle açıklamışlardır (88). Meyerhoff ve Haubrich hipotiroidinin koklea üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında tüylü hücreler ve ganglion hücrelerinde değişiklikler tespit etmişler, ancak; hipotiroidinin indüklendiği işitme kayıplarıyla morfolojik değişiklikler arasında korelasyon bulamamışlardır (26, 103). Bizim çalışmamızda sıçanların dış tüylü hücre sayısı, stria vaskülaris ve spiral ganglion bölgelerindeki morfolojik hasarı gösteren hücre bütünlüğünün korunması, çekirdekte piknoz, hücre büzülmesi ve sitoplazmik bozulma kriterlerini temel alan histopatolojik inceleme sonuçları; denek gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu, ancak denek grupları arasında farklılık olmadığını göstermektedir (Tablo 5, 5a) [Şekil 4.4 (a, b, c, d), 5 (a, b, c, d), 6 (a, b, c, d)]. Bu bulgulara göre; tüm denek gruplarında bazal ve mid turnün her iki dönüşünde ve apekte dış tüylü hücre sayıları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış, stria vaskülaris ve spiral ganglion yapıları hasara uğramıştır. Ancak hipotiroidi grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda aynı ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuç; hipotiroidinin iç kulak yapılarını etkilediğini ancak oluşan morfolojik hasarın hızlı progresyon göstermediğini desteklemektedir. Hipotiroidi süresinin uzatıldığı yeni çalışmalarla bu konuda daha fazla bilgi edinilmesi mümkün olacaktır.

Bizim sonuçlarımız literatürle karşılaştırıldığında, deneysel hipotiroidi oluşturularak farklı sürelerle takip edilen sıçanların T4, TSH, OAE, BERA ve kokleanın histopatolojik değerlendirilme sonuçlarının birlikte ele alındığı çalışmamızın geniş kapsamlı olduğu ortadadır. Bu çalışmayla hipotiroidi süresinin işitme üzerindeki etkisi hem koklea hem de akustik sinir-beyinsapı bağlantısı düzeyinde elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında kokleanın histopatolojik değerlendirilmesi işitme kaybının doku düzeyindeki etkilerini de ortaya koymuştur. Hayvanların T4 ve TSH'lerinin ölçümü elektrofizyolojik ve doku düzeyindeki değişimlerin tiroid hormon değerleriyle bağlantısını ortaya koymada önemlidir. Nitekim; SNR değerlerindeki düşüş 45 günlük grupta anlamlı değilken; 15 ve 30 günlük gruplarda yüksek frekanslarda anlamlıdır. TSH'nin yükselmesiyle T4 değerlerindeki artışın yani kompanzasyonun işitsel fonksiyonları da olumlu yönde etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu durum hipotiroidinin koklea üzerindeki etkisi dikkate alındığında; erken dönemde tedaviye başlangıcın hipotiroidi-işitme kaybı ilişkisinde önemli olduğunu desteklemektedir. Bu

bilgi aynı zamanda literatür açısından da önemli bir bilgidir. Literatürde T4 düzeyi ile işitme fonksiyonunun, hipotiroidi süresiyle kalıcı işitme fonksiyon bozukluğunun ilişkili olduğunu öne süren görüşler bulunmakla beraber kompanzasyon sürecinin işitme üzerine etkisiyle ilgili bildiğimiz bir bilgi mevcut değildir. Bizim çalışmamızda; hipotiroidiyle beraber sinir iletiminde bir yavaşlama olduğu, koklea fonksiyonunun etkilendiği, bu etkilenmenin doku düzeyinde de izlenebildiği tespit edilmiştir. Ancak; hipotiroidi süresinin uzamasıyla kompanzasyon devreye girmekte, TSH değeri yükselmekte, buna bağlı olarak T4 seviyesinin artışıyla koklea fonksiyonu olumlu yönde etkilenmektedir. Dekompanzasyonun hangi dönemde başladığı ve sonrasındaki geri dönüşsüz periyoddaki gelişmeler yeni bir çalışma konusudur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda deneysel hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda hipotiroidinin işitme fonksiyonu üzerindeki etkisi elektrofizyolojik işitme değerlendirme yöntemlerinden OAE ve ABR ile değerlendirilmiştir. Hipotiroidinin doku düzeyinde iç kulağa etkisi de kokleanın histopatolojik incelemesiyle araştırılmıştır. Hipotiroidi süresinin artmasıyla olası etkilenme düzeyinde artış olup olmadığı da bu çalışmayla ortaya konmak istenmiştir. Bu amaçla denek gruplarına 15, 30 ve 45 gün süreyle intraperitoneal yoldan verilen PTU ile hipotiroidi indüklenmiş, işitme değerlendirmeleri deney öncesinde ve sonrasında tekrarlanmıştır. Hayvanların tiroid hormon değerlendirmeleri için T4 ve TSH hormon düzeyleri tespit edilmiştir. Hayvanların işitme değerlendirme sonuçları ve kokleadan elde edilen histopatolojik veriler grupların kendi içinde ve kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonuçları; hipotiroidinin işitmeyi etkilediğini, hipotiroidi süresiyle bu etkinin ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın bulgularına göre ulaşılan sonuçlar aşağıdadır:

- 1) Hipotiroidiye bağlı olarak ABR eşik değerinde yükselme, latans değerinde uzama izlendi.
- 2) Hipotiroidi süresinin uzamasıyla ABR 'de latans değerlerinde uzama izlendi.
- 3) Kırk beş günlük hipotiroidi grubunda yükselen TSH'ın etkisiyle T4 değerinde artış saptandı. T4 değerindeki artışla ortaya çıkan bu kompanzasyon işitme fonksiyonlarını olumlu yönde etkiledi.
- 4) On beş günlük hipotiroidi grubunda 2002 Hz ve üstü frekans değerlerinde 30 günlük grupta ise 2380-5652 Hz aralığında SNR değerlerinde anlamlı düzeyde düşme tespit edildi. Buna karşılık 45 günlük hipotiroidi grubu SNR'larında anlamlı değişim izlenmedi. Hipotiroidi süresi daha uzun olmasına rağmen 45 günlük hipotiroidi grubundan elde edilen SNR sonuçlarına TSH değerlerindeki yükselmeye bağlı T4 düzeyindeki artışın (kompanzasyon) neden olduğu düşünüldü.

- 5) Kompanzasyon evresindeki elektrofizyolojik işitme değerlendirme sonuçları dikkate alındığında; hipotiroidiye bağlı işitme kaybının bu evrede geriye dönebilir olduğu düşünüldü.
- 6) Histopatolojik inceleme sonucunda; hipotiroidinin kokleada dış tüylü hücreler, stria vaskülaris ve ganglion hücre yapılarında patolojik değişimlere yol açtığı görüldü.
- 7) Yukarıdaki sonuçlar PTU'yla oluşturulan deneysel hipotiroidi modelinde işitme fonksiyonunun etkilendiğini, hipotiroidi süresi ve T4 hormon seviyesinin bu etkinin oluşumunda belirleyici olduğunu gösterdi.

Çalışmamız 34 sıçanın 68 kulağının işitme değerlendirmesi ve histopatolojik inceleme sonuçlarını yansıtan bir hayvan deneyidir. Sıçanların hipotiroidi süreleri en kısa 15, en uzun 45 gündür.

Öneriler:

- 1) Hipotiroidi süresinin daha uzun tutulduğu daha fazla gruptan oluşan yeni deneysel çalışmalarla; kompanzasyon sonrasındaki işitme sonuçları ve histopatolojik sonuçlar değerlendirilerek geridönüşümsüz süreç hakkında yeni bilgiler elde edinilebilir.
- 2) Hipotiroidide replasman tedavisinin işitme üzerine etkisi ve replasman tedavisine başlama zamanının işitme üzerine etkisi yeni araştırmaların konusu olmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Anderson M, Karumbunathan V, Zimmerman MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012, 142: 744-750.
2. Pearce EN, Anderson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition- where do we stand in 2013? *Thyroid* 2013, 23: 523-28.
3. Yoshinaga-Itano C, Apuzzo ML. Identification of hearing loss after 18 months is not early enough. *Am Ann Deaf* 1998, 143: 300-87.
4. Melse-Boonstra A, Mackenzie I. Iodine deficiency, thyroid function and hearing deficit: a review. *Nutrition Research Reviews* 2013, 26: 110-7.
5. Bruno R, Aversa T, Catena M, Valenzise M, Lombardo F, De Luca F et al. Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. *Hearing Research* 2015, 327: 43-7.
6. Jaime JC. *Auto-imunidade endocrina*. In: Greenspan FS&Gardner DG, editores. *Endocrinologia Basica e Clinica*. Rio de Janeiro, McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006: 71-87.
7. Johnson KR et al. Hearing impairment in hypothyroid dwarf mice caused by mutations of thyroid peroxidase gene. *J Assoc Res Otolaryngol* 2014, 15 (1): 45-55.
8. Lichtenberger –Geslin L et al. Factors Associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98 (9): 3644-52.
9. Psaltakos V et al. Cochlear dysfunction in patient with acute hypothyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013, 270 (11): 2839-48.
10. Thorntorn ARD, Jarvis SJ. Auditory brainstem response findings in hypothyroid and hyperthyroid disease. *Clinical Neurophysiology* 2008, 119: 786-790.

11. Deol MS. The role of thyroxine in the differentiation of the organ of Corti. *Acta Otolaryngol* 1976, 81:429-35.
12. Ng L, Kelley MW, Forest D. Making sense with thyroid hormone -the role of T3 in auditory development. *Nat Rev Endocrinol* 2013, 9: 296-307.
13. Uziel A, Gabriel J, Ohresser M, Legrand C. Effects of hypothyroidism on the structural development of the organ of Corti in the rat. *Acta Otolaryngol* 1981, 92: 469-480.
14. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smithh I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1996,74: 215-218.
15. François M, Bonfils P, Leger J, Czernichow P, Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr* 1994, 124: 444-46.
16. Rusch A, Ng L, Goodyear R, Oliver D, Lisoukov I et al. Retardation of cochlear maturation and impaired hair cell function caused by deletion of all known thyroid hormone receptors. *J Neurosci* 2001, 21: 9792-800.
17. Soriguer F, Millon MC, Munoz R, Mancha I, Lopez Siguero JP et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* 2000, 10: 991-9.
18. Goldenberg D, Goldstein BJ. Handbook of Otolaryngology Head and Neck Surgery, New York, Thieme Medical Publishers, 2010: 474-77.
19. Terris DJ, Gourin CG. *Thyroid and parathyroid diseases: Medical and surgical management*. Stuttgart, Newyork, Thieme, 2009.
20. Ladenson PW. Diagnosis of hypothyroidism. In Braverman LE & Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 848-852.
21. De Lange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994, 4: 107-128.

22. Ritter FN. The effects of hypothyroidism upon the ear, nose and throat. *Laryngoscope* 1967, 77:1427-79.
23. Ben-Tovim R, Zohar Y, Laurian N, Zohiar S. Auditory brain stem response in experimentally induced hypothyroidism in albino rats. *Laryngoscope* 1985, 95: 982-6.
24. Dos Santos KTP, Dias NH, Mazeto GMFS, De Carvalho LR, Lapate RL, Martine RHG. Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010, 76: 478-84.
25. Himelfarb MZ, Lakretz T, Gold S, Shanon E. Auditory brain stem responses in thyroid dysfunction. *J Laryngol Otol* 1981, 95: 679-86.
26. Meyherhoff WL. Hypothyroidism and the ear: Electropysiological, morphological and chemical considerations. *Laryngoscope* 1979, 89: 1-25.
27. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995, 133: 390-398.
28. Retetoff S, De Wind LT, De Grot LJ. Familiar syndrome combining deaf-mutism stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBT: possible target organ refractoriness to thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1967, 27: 279-294.
29. Uziel A, Legrand C, Rabie A. Corrective effects of thyroxine on cochlear abnormalities induced by congenital hypothyroidism in the rat. Morphological study. *Dev Brain Res* 1985, 19: 11-122.
30. Eggermont JJ, Ponton CW, Coupland SG, Winkelaar R. Maturation of the traveling wave delay in the human cochlea. *J Acoust Soc Am* 1991, 90: 288-298.
31. Oliveira JAA. Fisiologia da Audição. Colecção atina In: Figueiredo MS. Emissões Otoacústicas e BERA. São José dos Campos, Pulso Editorial; 2003: 1-34.
32. Di Lorenzo L, Foggia L, Panza N, Calabrese MR, Motta G, Tranchino G et al. Auditory brain stem response in thyroid diseases before and after therapy. *Horm Res* 1995, 43: 200-5.

33. Saito T, Sato K, Saito H. An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia. *Arch Otorhinolaryngol* 1986, 243(4): 242-5.
34. Rubinstein M, Perlstein TP, Hildesheimer M. Cochlear action potentials in experimentally induced hypothyroidism in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 1975, 79 suppl 331:1-10.
35. Anand VT, Mann SBS, Dash RJ, Mehra YN. Auditory investigations to hypothyroidism. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1989, 108: 83-7.
36. Albuquerque A, Rossatto M, Oliveira JA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic results, *Braz J Otorhinolaryngol* 2009, 75: 43-49.
37. Axelsson A. The vascular anatomy of the cochlea in the guinea pig and in man. *Acta Otolaryngol Supp.* 1968;243.
38. Pinilla M, Ramirez Camacho R, Jorge E ET AL. Ventral approach to the rat middle ear for otologic research. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001, 124:515-517.
39. Judkins RF, Lin H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 117: 438-47.
40. Ortuğ C. A study on the rat stapedial artery under the dissection microscope. *Turk J Med Sci* 2001, 31: 117-119.
41. Brown CJ. İşitmenin elektrofizyolojik olarak belirlenmesi. İçinde: Cummings CW, Flint PW, Harker LA et al (Eds.) Koç C (Çeviri editörü). Cummings Otolarengoloji Baş ve Boyun Cerrahisi 4.cilt, Ankara, Öncü Basımevi, 2007: 3466-3482.
42. Jewett DL, Romano MN, Williston JS. Human auditory evoked potentials: possible brain syem components detected on the scalp. *Science* 1970, 167: 1517-1518.

43. Simpson GV, Knight RT, Brailowsky S, Prospero Garcia O, Scabini D. Altered peripheral and brainstem auditory function in aged rats. *Brain Res* 1985, 348: 28-35.
44. Davies RA. Audiometry and other hearing tests. In: Furman JM, Lempert T (eds). *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 2016: 157-176.
45. Picton TW, Stapells DR, Campbell KB. Auditory evoked responses from the human cochlea and brainstem. *J Otolaryngol* 1981, 10: 1-41.
46. Hood LJ. *Clinical Applications of Auditory Brainstem Response*. San Diego, CA, Singular Publishing Group, 1998.
47. Steinhoff HJ, Böhnke F, Janssen T. Click ABR intensity-latency characteristics in diagnosing conductive and cochlear hearing losses. *Arch Otorhinolaryngol* 1988, 245: 259-265.
48. Kemp DT. Otoacoustic Emissions: Concepts and Origins. In: Manley GA, Fay RR, Popper AR (eds). *Active Processes and Otoacoustic Emissions in Hearing*. 1st ed. New York, Springer; 2008: 1-38.
49. Kemp DT. Simulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust* 1978, 64: 1386-1391.
50. Glatcke TJ, Robinette MS. Otoacoustic emissions. In: Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn H eds, *Audiology: Diagnosis*. 2nd ed. New York, Thieme Medical Publishers, 2007: 478-496.
51. Şerbetçioğlu B, Gürkan S, Mungan S. ABR ve OAE testlerinin klinik önemi ve uygulama prensipleri. *Türkiye Klinikleri J ENT Special Topics* 2012, 5: 51-61.
52. Janssen T, Müller J. Otoacoustic emissions as a diagnostic tool in a clinical context. In: Manley GA, Fay RR, Popper AR, eds. *Active processes and otoacoustic emissions in hearing*. 1st ed. New York, Springer, 2008: 421-60.
53. Probst R, Lensbury Martina BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991, 89(5): 2027-67.

54. Reichmuth C, Mulsow J, Finneran JJ, Houser DS, Supin YA. Measurement and response characteristics of auditory brainstem responses in pinnipeds. *Aquatic Mammals* 2007, 33: 132-150.
55. Parham K, Sun XM, Kim D. Noninvasive assessment of auditory function in mice: auditory brainstem response and distortion product otoacoustic emissions. In: Willot JP Ed, *Handbook of Mouse auditory research: From Behavior to Molecular Biology*. New York, CRC Press, 2001: 37-58.
56. Henry KR. Differential changes of auditory nerve and brainstem short latency evoked potentials in the laboratory Mouse. Electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 1979, 46:452-459.
57. Chiappa KH, Brainstem auditory evoked potentials: Methodology. In: Chippa KH Eds, *Evoked Potential in Clinical Medicine*. New York, Lippincott-Raven, 2007: 157-197.
58. Overback GW, Church MW. Effect of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hear Res* 1992, 59: 129-137.
59. Borg E. Auditory thresholds in rats of different age and strain. A behavioral and electrophysiological study. *Hear Res* 1982, 8: 101-115.
60. Hu BH, Cai Q. Acoustic overstimulation modifies Mci-1 expression in cochlear sensory epithelial cells. *J Neurosci Res* 2010, 88: 1812-1821.
61. Sekiya T, Holley MC, Hashido K, Ono K, Shimomura K, Horie RT, Hamaguchi K, Yoshida A, Sakamoto T, Ito J. Cells transplanted onto the surface of the glial scar reveal hidden potential for functional neural regeneration. *PNAS* 2015, 112 (26): 3431-40.
62. Uzun S. Deneysel hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda parotis glandı ve larenksteki değişikliklerin histopatolojik olarak incelenmesi (Deneysel çalışma), İstanbul Fatih Sultan Mehmet SUAM, KBB Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2016.

63. Kahraman E, Ata N, İncesulu A, Bal C. The role of different agents in the prevention of the negative effects of immediate hyperbaric oxygen therapy in acute acoustic trauma. *Int Adv Otol* 2012, 8: 158-165.
64. Seckin E, Başar FS, Atmaca S, Kaymaz FF, Suzer A, Akar A. The effect of radiofrequency radiation generated by a global system for mobile communications source on cochlear development in a rat model. *J Laryngol Otol* 2014, 128: 400-405.
65. Varghese GI, Zhu X, Frisina RD. Age related declines in distortion product otoacoustic emissions utilizing pure tone contralateral stimulation in CBA/Caj mice. *Hear Res* 2005, 209: 60-67.
66. Huang W, Chen S, Dong C, Li C, Sun L, Wang X, Jiang H. Electrophysiologic characteristics of various degrees of selective outer hair cell loss in rats. *Otol Neurotol* 2019, 40: 1246-1252.
67. Budak GG, Muluk N, Budak B, Öztürk GG, Apan A, Seyhan N. Effect of GSM-like radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions of rabbits: comparison of infants versus adults. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2009, 73: 1143-1147.
68. 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: 590–597.
69. Huang TS, Chang YC, Lee SH, Chen FW, Chopra IJ. Visual, brain-stem auditory and somatosensory evoked potential abnormalities in thyroid disease. *Thyroidology* 1989, 3: 137-42.
70. Virtanen M, Maenpaa J, Santavuori P, Hirvonen I, Perheentupa J. Congenital hypothyroidism: age at start of treatment versus outcome. *Acta Paediat Scand* 1983, 72: 197-201.
71. Klein AH, Meltzer S, Kenny FN. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months. *J Pediatr* 1972, 81: 912-5.

72. François M, Bonfils P, Leger J et al. The role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr* 1994, 124: 44-446.
73. Zimmermann MB. The adverse effects of mid-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid* 2007, 17: 829-835.
74. Debruyne F, Vanderschueren – Lodeweyckx M, Bastijns P. Hearing in congenital hypothyroidism. *Audiol Res* 1983, 22: 404-9.
75. Yoshinaga-Itano C, Apuzzo ML. Identification of hearing loss after 18 months is not early enough. *Am Ann Deaf* 1998, 143: 380-387.
76. Bloomer HA, Kyle LH. Myxoedema. *Arch Intern Med* 1959, 104: 234-41.
77. Dow-Edwards DL, Elowitz EH, Freed LA, Friedlander ME, Milhorat TH. Cerebral metabolic interactions between thyroid state and imipramine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, 244: 463-7.
78. Uziel A, Rabies A, Marrot M. The effect of hypothyroidism on the onset of cochlear potentials in developing rats. *Brain Res* 1980, 182: 172-5.
79. Kohonen A, Jauhiainen T, Liewendahl K, Tarkkanen J, Kaimio M. Deafness in experimental hypo-and hyperthyroidism. *Laryngoscope* 1971, 81: 947-56.
80. Withers BT, Reauter S, Janeke J. The effects of hypothyroidism on the ears of cats and squirrel monkeys: Apilot study. *Laryngoscope* 1972, 82: 779-84.).
81. Bircher H. Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus (Endemic Goitre in Relation to Deaf-mutism and Cretinism). Basel, Benno Schwabe, 1883.
82. Trotter WR. The association of deafness with thyroid dysfunction. *Br Med Bull* 1960,16: 92-98.
83. McCarison R. Observation on endemic cretenism in the Chitral and Gilgit Valleys. *Lancet* 1908, 1275-1208.

84. Boyages SC, Halpern JP, Marbley JF et al. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in Western China. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 1262-1271.
85. Bradley DJ, Towle HC, Young WS III. Alpha and beta thyroid hormone receptor (TR) gene expression during auditory neurogenesis: evidence for TR isoform-specific transcriptional regulation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91: 439-443.
86. Forrest D, Erway LC, Ng L et al. Thyroid hormone receptor B is essential for development of auditory function. *Nature Genet* 1996, 13: 354-357.
87. Guadano Ferraz A, Escamez MJ, Rausel E et al. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems. *J Neurosci* 1999, 19: 3430-3439.
88. Lautermann J, Cate WF. Postnatal expression of α thyroid hormone receptor in the rat cochlea. *Hearing Research* 1997, 107: 23-2859.
89. Ritter FN, Lawrence M. Reversible hearing loss in human hypothyroidism and correlated changes in the chick inner ear. *Trans Am Laryngol Rhinol Otol Soc* 1960, 70: 393-407.
90. Dror AA, Brownstein Z, Avraham KB. Integration of human and mouse genetics reveals pendrin function in hearing and deafness. *Cell Physiol Biochem* 2011, 28: 535-544.
91. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993, 14: 348-399.
92. Ruiz-Marcos A, Salas J, Sanchez-Toscano J et al. Effect of neonatal and adult onset hypothyroidism on pyramidal cells in the rat auditory cortex. *Brain Res* 1983, 9: 205-213.
93. Dussault JH, Ruel J. Thyroid hormones and brain development. *Ann Rev Physiol* 1987, 49: 321-334.

94. Goldey ES, Kehn LS, Rehnberg GL et al. Effects of developmental hypothyroidism on auditory and motor function in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 135: 67-76.
95. Hilger JA. Otolaryngologic aspects of hypometabolism. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1956, 65: 395-413.
96. Bhatia PL, Gupta OP, Agrawal MK et al. Audiological and vestibular function test in hypothyroidism. *Laryngoscope* 1977, 87: 2082-2089.
97. Rovet J, Walker W, Bliss B et al. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996, 128: 776-783.
98. Graven SN, Browne JV. Auditory development in the fetus and infant. *Newborn Infant Nurs Rev* 2008, 8: 187-193.
99. Wasniewska M, De Luca F, Siclari S et al. Hearing loss in congenital hypothalamic hypothyroidism: a wide therapeutic window. *Hear Res* 2002, 172: 87-91.
100. Lai CL, Lin RT, Tai CT, Liu CK, Howng SL. The recover potential of central conduction disorder in hypothyroid rats. *Journal of the Neurological Sciences* 2000, 173:113-119.
101. Lolas F, De La Parra G, Gramegna G. Event related slow potential (ERSP) correlates of thyroid function level. *Psychosomatic Med* 1978, 40: 226-35.
102. Crofton KM. Developmental disruption of thyroid hormone: Correlations with hearing dysfunction in rats. *Risk Analysis* 2004, 6: 1665-71.
103. Haubrich J. Tierexperimentelle histologisch-histochemische Untersuchungen zur Formalgenese der hypothetisch bedingten Schwerhörigkeit. *Acta Otolaryngol Suppl* 1975, 332: 1-56.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Raporu



MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	20.2018.mar	ÇALIŞMA: TEZ		
	PROJE ADI	Hipotiroidi Süresinin İştme Üzerine Etkisinin Deneysel Hayvan Modeliyle Araştırılması			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER			
	DESTEKLEYİCİ				
KARAR BİLGİLERİ	TARİH: 05.02.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.				
ÜYELER					
Ünvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza
Prof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Levent KABASAKAL	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Vet. Dr. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	Araştırmacı
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Cihanşah MURATOĞLU	Serbest Danışmanlık	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

Ek-2. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Arzu Tatlıpınar
Doğum tarihi	: 04.10.1972
Doğum yeri	: Turhal
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, KBB Anabilim Dalı, Ankara
Tel	: 0 532 2276657
Faks	: -
E-mail	: arzutatli@yahoo.com
EĞİTİM	
Lisans	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yüksek lisans	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıpta Uzmanlık	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: 2019 YÖKDİL: 91. 25, 2010 ÜDS: 90
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Türk KBB BBC Derneği Türk Otoloji Nörootoloji Derneği Larengoloji Derneği AAORLHNS	

