



T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAğLI
İŞİTME KAYBINDA KOENZİM Q10'UN
KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Oben YILDIRIM

İZMİR, 2020



T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAğLI
İŞİTME KAYBINDA KOENZİM Q10'UN
KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Oben YILDIRIM

Tez DanıŐmanı: Doç.Dr.Togay MÜDERRİS

İZMİR, 2020

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca engin klinik bilgi ve tecrübelerini aktaran Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof.Dr.Enver ALTAŞ'a, mesleki bilgisini, deneyimini ve sabrını esirgemeyen, mesleki hayatıma katkıları çok büyük olan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği İdari Sorumlusu Doç.Dr.Abdullah DALĞIÇ'a, cerrahi nosyonu ve cesareti öğreten, bu süreçte her zaman yanımda olan Tez Danışmanım değerli hocam Doç.Dr.Togay MÜDERRİS'e, mesleki hayatımda yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Tolgahan ÇATLI'ya, çalışkanlığı, cerrahi disiplini ve kişiliğiyle her zaman örnek aldığım Doç.Dr.Deniz Tuna EDİZER'e, bana her zaman destek olan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Eğitim Görevlisi Uz.Dr.Fatih YILMAZ ve Uz.Dr.Abdülhalim AYSEL'e, beraber çalıştığımız süre boyunca bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Emine DEMİR'e, Uz.Dr.Gökçe AKSOY YILDIRIM'a, Uz.Dr.Uzdan UZ'a, Uz.Dr.Taşkın TOKAT'a;

İhtisas sürem içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki hayatıma katkıları çok büyük olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum kliniğimizden emekli olan Uz. Dr. Levent OLGUN'a;

Uzmanlık tezimi gerçekleştirmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Odyoloji Bölüm Başkanı Prof.Dr.Günay KIRKIM'a, uzmanlık tezimi birlikte yürüttüğüm, bilimsel çalışmaya, akademik bakış açısına ışık tutan, tezim boyunca sınırsız yardım eden Dokuz Eylül Üniversitesi Odyoloji Bölümünden Öğretim Görevlisi Dr.Serpil MUNGAN DURANKAYA'ya ;

Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına;

Birlikte çalıştığım ve çalışmakta olduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, zorlukları birlikte aştığım canım eşime;

Hayatım boyunca yanımda olup hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan babama, anneme ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Oben YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1.HİPOTEZ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.KULAK ANATOMİSİ.....	4
2.2. OTOAKUSTİK EMİSYON (OAE).....	11
2.3.SIÇANLARDA İŞİTME	14
2.4. AKUSTİK TRAVMA.....	16
2.5.KOENZİM Q10.....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	20
3.1. DENEY HAYVANLARI GRUPLARI	21
3.2. YAPILAN İŞLEMLERİN ZAMANLAMASININ AYRINTILI LİSTESİ.....	23
3.3. HİSTOLOJİK İNCELEME.....	26
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	29
4.1. DALGA MORFOLOJİSİ.....	29
4.2. ABR BULGULARI.....	29
4.3. HİSTOLOJİK BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR.....	40
8. EKLER.....	48
Ek 1 (Tez Onay Formu)	
Ek 2 (Özgeçmiş)	

ÖZET

SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI İŞİTME KAYBINDA KOENZİM Q10'UN KORUYUCU VE TEDAVİ EDİCİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

GİRİŞ-AMAÇ:

Gürültünün işitme sistemine olan doğrudan etkileri başlıca iki ana başlık altında değerlendirilir. Bunlardan ilki olan gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK); devamlı ya da aralıklı olarak gürültüye maruz kalma sonucunda yavaş yavaş gelişen işitme kaybıdır. İkincisi olan akustik travma ise, ani ve çok şiddetli bir gürültüye maruz kalma sonucu işitmede meydana gelen ani değişikliktir. Gürültüye bağlı işitme kaybı endüstriyel ülkelerde işitme kayıplarının ana nedeni olarak görülmektedir. Dünya çapında erişkin işitme kayıplarının ortalama %16'sı meslekleri dolayısıyla yüksek gürültüye maruz kalma ile ilişkili olup, gürültüye bağlı işitme kayıpları ABD'de en sık rastlanılan meslek hastalığı olarak bildirilmektedir. Terminolojide GBİK ve akustik travma kavramları günlük pratikte zaman zaman birbirinin yerine de kullanılmaktadır. Bugün, akustik travma tedavisinde bazı protokoller belirlenmiş ve klinik olarak uygulanmakta olsa da akut veya kronik gürültü maruziyetine karşı alınacak önlemler, akustik travma ve GBİK tedavisine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada akustik travmaya bağlı işitme kaybında koenzim Q10'in koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE YÖNTEM:

Çalışmada 35 adet Wistar sıçan rastgele 5 eşit gruba ayrıldı. Gruplar kontrol grubu, akustik travma grubu, akustik travma oluşturulup koenzim Q10 tedavisi verilen grup, etanol (koenzim Q10'un çözücüsü) verilen grup ve hem akustik travma öncesinde hem akustik travma sonrasında koenzim Q10 verilen grup şeklinde düzenlendi. Çalışmanın ilk günü bütün deneklere intraperitoneal 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin enjeksiyonu altında ABR (Auditory Brainstem Response) ve OAE (Otoacoustic Emissions) testleri yapıp işitme eşikleri saptandı. Hem akustik travma öncesi hem akustik travma sonrası koenzim Q10 verilecek gruptaki sıçanların içme suyuna 10 mg/kg/gün dozunda koenzim Q10, 21 gün boyunca koyuldu. Koenzim Q10 suda çözünmediğinden çözücü olarak etanol kullanıldı. Üç hafta koenzim Q10 verilmesi sonrasında, sadece koenzim Q10+akustik travma+koenzim Q10 grubundaki sıçanlara (çalışmanın 23. günü) yeniden ABR yapıldı. Sonrasında akustik travma oluşturmak için sıçanlar 4 saat süreyle, 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantda gürültüye

maruz (çalışmanın 24. günü) bırakıldı. Gürültüye maruziyet sonrasında akustik travma, akustik travma+koenzim Q10 ve koenzim Q10+akustik travma+koenzim Q10 gruplarına yeniden intraperitoneal 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin enjeksiyonu yapıp ABR (Auditory Brainstem Response) ile işitme eşikleri (çalışmanın 25. günü) saptandı. Sonrasında 10 mg/kg/gün dozunda koenzim Q10 uygun gruptaki hayvanların içme suyuna 21 gün boyunca koyuldu. Çalışmanın son günü (çalışmanın 47. günü) bütün deneklere ABR yapılması sonrasında bütün denekler yüksek doz eter anestezisi ile kurban edildi. Kurban işleminden sonra bilateral kokleaları eksize edildi. Uygun kesitler alındı ve kesitler ışık mikroskobu ile incelendi.

BULGULAR:

Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda etanol grubunun son gün yapılan ABR sonuçlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Etanol grubunun ilk gün ve çalışmanın son günü (47. gün) yapılan ölçümleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Akustik travma grubunun akustik travma sonrası ilk gün ve çalışmanın son günü yapılan ABR sonuçlarında anlamlı düzelme görülmedi ($p>0.05$). Akustik travma+koenzim Q10 ve koenzim Q10+akustik travma+koenzim Q10 gruplarının çalışmanın son günü yapılan ABR ölçümleri akustik travma sonrası ilk gün ölçümlerinden anlamlı şekilde iyiydi ($p<0.05$). Akustik travma+koenzim Q10 grubunun son gün sonuçları yalnızca akustik travma alan gruptan anlamlı şekilde iyiydi ($p<0.05$). Koenzim Q10+akustik travma+koenzim Q10 grubunun son gün sonuçları akustik travma+koenzim Q10 grubunun son gün sonuçlarından anlamlı şekilde daha iyiydi ($p<0.05$). Koenzim Q10+akustik travma+koenzim Q10 grubunun travma sonrası ilk gün ABR sonuçları, yalnızca akustik travma alan grubun travma sonrası ilk gün ABR sonuçlarına göre anlamlı şekilde daha iyiydi ($p<0.05$, koruyucu etki).

SONUÇ:

Bu sonuçlarla koenzim Q10'un sıçanlarda (albino ratlarda) akustik travmaya bağlı işitme kaybında hem koruyucu hem de tedavi edici etkisi olduğu ancak akustik travmanın hem öncesinde hem sonrasında koenzim Q10 kullanımının daha iyi sonuçlar verdiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Akustik travma, işitme kaybı, koenzim Q10, ABR

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE AND THERAPEUTIC EFFECTS OF COENZYME Q10 IN HEARING LOSS DUE TO ACOUSTIC TRAUMA IN RATS

INTRODUCTION-AIM:

The direct effects of noise on the hearing system are evaluated under two main headings. The first one is hearing loss due to noise (GBIK); hearing loss that develops gradually as a result of continuous or intermittent noise exposure. The second, acoustic trauma, is the sudden change in hearing caused by sudden and very loud noise exposure. Hearing loss due to noise is seen as the main cause of hearing loss in industrial countries. On average, 16% of adult hearing losses worldwide are associated with high noise exposure due to occupation, and noise-related hearing losses are reported as the most common occupational disease in the USA. In terminology, GBIK and acoustic trauma concepts are used interchangeably from time to time in daily practice. Today, although some protocols have been established and applied clinically in the treatment of acoustic trauma, precautions to be taken against acute or chronic noise exposure, acoustic trauma and research on the treatment of GBIK are ongoing. In this study, it was aimed to investigate the protective and therapeutic effects of coenzyme Q10 in hearing loss due to acoustic trauma.

MATERIAL AND METHOD:

In the study, 35 Wistar rats were randomly divided into 5 equal groups. The groups were organized as control group, acoustic trauma group, acoustic trauma created and coenzyme Q10 treated group, ethanol (solvent of coenzyme Q10) group and coenzyme Q10 administered both before and after acoustic trauma group. On the first day of the study, ABR (Auditory Brainstem Response) and OAE (otoacoustic emissions) tests were performed and hearing thresholds were determined in all subjects under intraperitoneal injection of 10 mg/kg xylazine and 50 mg/kg ketamine. Coenzyme Q10 at a dose of 10 mg / kg / day was placed in the drinking water of the rats in the group to be given coenzyme Q10 both before and after acoustic trauma for 21 days. Since coenzyme Q10 is insoluble in water, ethanol was used as the solvent. After three weeks of coenzyme Q10 administration, only the rats in coenzyme Q10 + acoustic trauma + coenzyme Q10 group were re-tested (23th day of study). Afterwards, the rats were exposed to 120 dB SPL intensity and 4 kHz octave band noise for 4 hours to create acoustic trauma (24th day of study). After exposure to the specified noise for 4 hours, the acoustic trauma, acoustic trauma + coenzyme Q10 and coenzyme Q10 + acoustic trauma

+ coenzyme Q10 groups were re-injected with intraperitoneal 10 mg/kg xylazine and 50 mg/kg ketamine and hearing thresholds were again determined with ABR (Auditory Brainstem Response) (25th day of study). Then, coenzyme Q10 at a dose of 10 mg/kg/day was placed in the drinking water of animals in the appropriate group for 21 days. On the last day of the study (47th day of study), all subjects were sacrificed with high dose ether anesthesia after ABR was performed. After sacrifice, bilateral cochlea was excised. Appropriate sections were taken and sections were examined with a light microscope.

RESULTS:

There was no significant difference in the ethanol group last day ABR results compared to the control group ($p > 0.05$). There was no significant difference between the measurements of the ethanol group on the first day and on the last day of the study (47th day) ($p > 0.05$). No significant improvement was observed in the ABR results of the acoustic trauma group on the first day after acoustic trauma and on the last day of the study ($p > 0.05$). ABR measurements of the acoustic trauma + coenzyme Q10 and coenzyme Q10 + acoustic trauma + coenzyme Q10 groups were significantly better than the first day after acoustic trauma ($p < 0.05$). The last day results of the acoustic trauma + coenzyme Q10 group were significantly better than the group that received only acoustic trauma ($p < 0.05$). Last day results of coenzyme Q10 + acoustic trauma + coenzyme Q10 group were significantly better than last day results of acoustic trauma + coenzyme Q10 group ($p < 0.05$). Post traumatic first day ABR results of the coenzyme Q10 + acoustic trauma + coenzyme Q10 group were significantly better than the first day post traumatic ABR results of the group receiving only acoustic trauma ($p < 0.05$, protective effect).

CONCLUSION:

With this results, it was seen that coenzyme Q10 has both protective and therapeutic effect on hearing loss due to acoustic trauma, but the use of coenzyme Q10 gives better results both before and after acoustic trauma.

Keywords: Acoustic trauma, hearing loss, coenzyme Q10, ABR

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABR	Auditory Brain-stem Response Audiometry
ATP	Adenozin Trifosfat
COX-2	Siklooksijenaz-2
CoQ10	Koenzim Q10
DPOAE	Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon
DTH	Dış Tüylü Hücre
GBİK	Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı
iNOS	Nitrik Oksit Sentaz
İK	İnferior Kollikulus
LOX	Lipooksijenaz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MS	Milisaniye
OAE	Otoakustik Emisyon
PGE	Prostaglandin E
PLA2	Fosfolipaz A2
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOAE	Spontan Otoakustik Emisyon
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SOK	Superior Olivar Kompleks
TEOAE	Transient Evoked Otoakustik Emisyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dış-Orta ve İç Kulak Anatomisi

Şekil 2.2. İç Kulaktaki Anatomik Yapılar

Şekil 2.3. Kemik Labirent ve Membranöz Labirent ile Sıvıları

Şekil 2.4. İç Kulak Mikroanatomik Yapısı

Şekil 2.5. Koklea Kesiti

Şekil 2.6. Akustik Enerjinin Orta ve İç Kulaktaki İletimi

Şekil 2.7. Korti Organı Histolojik Yapısı

Şekil 2. 8. Vestibülokoklear Sinir ve Santral Koklear Yollar

Şekil 2.9. Distortion Product OAE Mekanizması

Şekil 2.10. Dpgram Örneği

Şekil 2.11. İnsanlar ve Laboratuvar Hayvanlarının İşitme Aralıklarının Karşılaştırmalı Olarak Gösterimi

Şekil 2.12. Sıçanlarda ABR Dalga Örneği

Şekil 2.13. Sıçanlarda ABR Dalga Örneği

Şekil 2.14. Arşidonik Asit Yolağı

Şekil 2.15. Koenzim Q10'un Kimyasal Yapısı

Şekil 3.1. Grupların Şematik Görünümü

Şekil 3.2a. ABR Test Düzenegi

Şekil 3.2b. ABR Elektrotlarının Yerleştirilmesi

Şekil 3.3a. Gürültü Odası

Şekil 3.3b. Gürültü Vermek İçin Hazırlanan Düzenek

Şekil 3.4a. Sıçanların Sakrifikasyonu

Şekil 3.4b. Sıçanların Sakrifikasyonu

Şekil 3.5. Grup 1 (Akustik Travma Grubu) Kokleasında Ağır Hasarlı Korti Organı Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)

Şekil 3.6. Grup 2 (Etanol Grubu) Kokleasında Korti Organının Normal Histopatolojik Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)

Şekil 3.7. Grup 3 (Akustik travma + Koenzim Q10 Grubu) Kokleasında Orta Derecede Hasarlı Korti Organı Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)

Şekil 3.8. Grup 4 (Kontrol Grubu) Kokleasında Korti Organının Normal Histopatolojik Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)

Şekil 3.9. Grup 5 (Koenzim Q10 + Akustik Travma + Koenzim Q10 Grubu) Kokleasında Hafif Hasarlı Korti Organı Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Grupların ortalama bazal ABR değerleri, standart sapmaları ve p değerleri

Tablo 4.2. Grup 1'in (akustik travma grubu) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri ve p değerleri

Tablo 4.3. Grup 2'nin (etanol grubu) bazal ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri ve p değerleri

Tablo 4.4. Grup 3'n (akustik travma + koenzim Q10) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri ve p değerleri

Tablo 4.5. Grup 4'n (kontrol grubu) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri ve p değerleri

Tablo 4.6. Grup 5'in (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri ve p değerleri

Tablo 4.7. Grup 5'in bazal ve 23. gün ABR eşik değerleri, standart sapmaları ve p değerleri

Tablo 4.8. Grup 2 (etanol grubu) ve 4'n (kontrol grubu) son (47. gün) lmlerinde ABR eşik değerleri, standart sapmaları ve p değerleri

Tablo 4.9. Akustik travma sonrası 1. gün ölümlerinde 1. grup (akustik travma grubu) ve 5. grup (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) karşılaştırmasında ABR eşik değerleri, standart sapmaları ve p değerleri

Tablo 4.10. Grup 1 ve grup 5'in son gün ABR eşik değerleri, standart sapmaları ve p değerleri

Tablo 4.11. Grup 1'in (akustik travma grubu) ve grup 3'n (akustik travma + koenzim Q10) 47. gün ölümlerinin karşılaştırılmasında ABR eşik değerleri, standart sapmaları ve p değerleri

Tablo 4.12. Grup 3 ve grup 5'in çalışmanın son gün ABR eşik değerleri, standart sapmaları ve p değerleri

1.GİRİŞ

Gürültünün işitme sistemine olan doğrudan etkileri başlıca iki ana başlık altında değerlendirilir. Bunlardan ilki olan gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK); devamlı ya da aralıklı olarak gürültüye maruz kalma sonucunda yavaş yavaş gelişen işitme kaybıdır. İkincisi olan akustik travma ise, ani ve çok şiddetli bir gürültüye maruz kalma sonucu işitmede meydana gelen ani değişikliktir (1). Sanayinin ön planda olduğu ülkelerde işitme kayıplarının temel sebebi gürültüye bağlı işitme kaybı olarak görülmektedir (2). Dünya çapında yetişkin işitme kayıplarının ortalama %16'sı meslek sebebiyle yüksek gürültüye maruz kalma ile ilişkili olup, gürültüye bağlı işitme kayıpları ABD'de en sık karşılaşılan meslek hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4). Terminolojide GBİK ve akustik travma kavramları günlük pratikte zaman zaman birbirinin yerine de kullanılmaktadır (1). Bugün, akustik travma tedavisinde bazı protokoller belirlenmiş ve klinik olarak uygulanmakta olsa da akut veya kronik gürültü maruziyetine karşı alınacak önlemler, akustik travma ve GBİK tedavisine yönelik araştırmalar devam etmektedir (5). Kokleada bulunan iç ve dış tüylü hücreler, ses enerjisinin işitme merkezine iletilen elektriksel impulslara dönüştürülmesinde önemli rol oynarlar, bu sebeple koklea akustik travma meydana gelmesinde önemli bir yapıdır (6). Akustik travma maruziyeti sonrası bu yapılarda meydana gelen hasar işitme kaybı ile sonuçlanmaktadır. Kokleanın fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde objektif bir ölçüm yöntemi olan otoakustik emisyon (OAE) testi kullanılmaktadır. Otoakustik emisyon, kokleanın spontan olarak veya bir akustik uyarana yanıt olarak ürettiği düşük şiddette seslerdir. Orta şiddetteki klik veya iki farklı frekanstaki saf ses kombinasyonu dış tüylü hücrelerde hareket meydana getirmektedir. Dış saçlı hücrelerin hareketliliği baziller membran mekaniğini etkilemekte ve bu durum koklea içinde ortaya çıkan enerjinin amplifikasyonu ile birlikte frekans seçiciliğinin artmasını sağlamaktadır. Dış tüylü hücrelerin motilitesi sayesinde kokleada ortaya çıkan mekanik enerji, orta kulağa ve oradan da timpanik membran ve dış kulak yoluna yayılmaktadır. Bu şekilde geriye doğru yayılan akustik yanıt, timpanik membranda titreşime neden olmakta ve dış kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofonla kayıt altına alınabilmektedir. Bu kaydedilen enerji, otoakustik emisyon (OAE) olarak tanımlanmaktadır (7). Otoakustik emisyonların spontan ve uyarılmış olmak üzere iki tipi vardır. Spontan OAE (SOAE) işitmesi normal kişilerin yaklaşık %60'ında vardır ve bu emisyon tipi, herhangi bir akustik uyarandan olmaksızın ölçülebilir. Uyarılmış OAE, dış kulak yolundan orta şiddetlerde (50-80 dB SPL) akustik uyarının verilmesi sonucunda ortaya çıkar

(7). Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kaydedilen geçici uyarılmış akustik emisyonlara “transient evoked otoakustik emisyon (TEOAE)” denir. Sabit frekans ve şiddette iki saf ses verilerek belirlenen emisyonlara ise distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) denir ve DPOAE işitmesi normal olan insanların %90’ında mevcuttur (8).

40 dB’den daha fazla sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda DPOAE tespit edilebilirken TEOAE ise alınmaz (9,10). DPOAE akut dönemde de dış saçlı hücre anormalliklerini izlemek için uygun bir metoddur (11). Aslında Von Helmholtz ve Von Bekesy gibi araştırmacılar insan odituar sisteminde distorsiyonu tanımlamışlardır (12). Goldstein bunun orta kulak değil, iç kulağın bir özelliği olduğunu göstermiştir. DPOAE kaydedilmesi için f_1 ve f_2 olarak adlandırılan iki farklı frekanstaki pür ton uyararı aynı anda verilir (13). İki frekans tarafından uyarılan kokleada ortaya çıkan en güçlü emisyon $2f_1-f_2$ formülüyle meydana gelen emisyondur (14,15). DPOAE iki ton uyararının kokleada farklı iki ilerleyen dalga meydana getirmesine ve bunların üst üste geldiği koklea kısımlarında otoakustik emisyonlar oluşmasına bağlıdır. Bu özellik DPOAE’nin kokleadan frekansa spesifik bilgi vermesini sağlamaktadır (16). DPOAE olağan çalışma durumunda meydana geldiğinden ve patolojik koklear bölgeler test edildiğinde azalmış veya kaybolmuş olduklarından, yani frekansa özgü olduklarından direkt klinik uygulama alanı bulurlar. Bununla birlikte DPOAE ile işitme kaybının derecesi ve odyometrik konfigürasyonu ile ilgili fikir yürütülebilmektedir (14,15).

Akustik travma, iç ve dış tüylü hücrelerde apoptoz ve nekrozla sonuçlanan süreci başlatır. Yüksek akustik enerjiye maruz kalmak timpanik membranda büyük bir yer değiştirmeye sebep olur ve iç kulağa yüksek mekanik enerji dalgaları iletilir. Bu yoğun uyararı iç kulakta koklear sıvının hızla yer değiştirmesine, dış saçlı hücrelerde ve baziler membranda hasara, stria vaskülariste ödeme, endokoklear potansiyelin ve kokleada kan akımının değişimine neden olur (17). Koklear kan akımında geçici bir azalma, hipoksi ve iç ve dış tüylü hücrelerde hasar meydana getirebilir. Akustik travmanın sebep olduğu koklear hipoksi, stria vaskülariste bulunan marjinal hücrelerden reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımına neden olur (18,19). Bununla birlikte stria vaskülaris ve spiral ligamentte ortaya çıkan hasar tip 2 ve tip 4 fibrositlerin (endokoklear potansiyelin korunmasında önemli) zarar görmesine sebep olarak kalıcı işitme kaybı yaratmaktadır (20).

İnflamasyon sırasında, farklı sitokinler, büyüme faktörleri veya mitojenler tarafından uyarılarak inflamatuvar olaylar zincirinde görevleri olan monositler, makrofajlar, sinoviyal hücreler, fibroblastlar, kondrositler ve endotel hücrelerinde siklooksijenaz-2 (COX-2) ve

uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) genlerinin ekspresyonunda artış meydana gelir. İşitme kayıplarında, COX-2 ve iNOS başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar mediatörlerde artış olduğu, koenzim Q10 (CoQ10)'un bu mediatörlerin miktarında ciddi derecede azalmaya yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (21,22).

Yapılan literatür incelemesinde, akustik travmaya bağlı işitme kaybında pek çok antioksidan ajanın tedavide kullanıldığı ve bu ajanların ROS üretimini azalttığını gösteren pek çok makaleye rastlanmıştır (23,24). Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda da antioksidan özellikleri olduğu bilinen koenzim Q10 kullanımı planlanmıştır. Koenzim Q10 (C₅₉H₉₀O₄) organik, doğal, yağda çözünen, vitamin benzeri bir maddedir. Ubiquinone olarak da isimlendirilir ve hücreler arası elektron taşıma zincirinde yardımcı bir faktördür. Koenzim Q10'un temel aktivitesi enerji üretiminde rol oynamasıdır. Hücreleri oksidatif hasardan korur. Özellikle kalp hücrelerinde bol miktarda bulunur ve kalbin sağlıklı çalışmasında rolü vardır. Bunun yanında koenzim Q10 serbest radikalleri nötralize ederek antioksidan özellik göstermektedir ve antiageing özelliğe sahiptir.

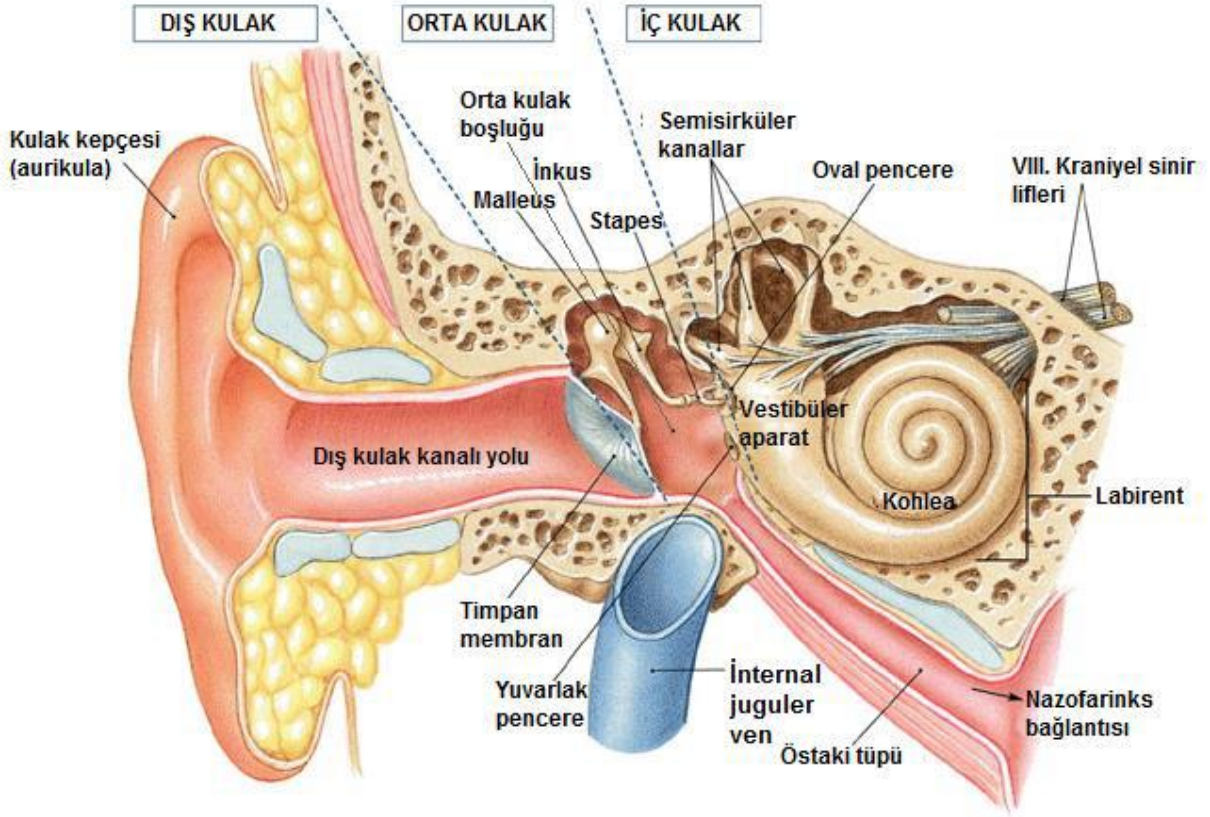
Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda deneysel olarak akustik travma oluşturulan sıçanlarda koenzim Q10'un etkili olup olmadığı araştırılmıştır.

1.1 Hipotez

Akustik travmaya bağlı işitme kaybının önlenmesi ve tedavisinde oldukça etkili bir antioksidan olan koenzim Q10'un olumlu etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KULAK ANATOMİSİ



Şekil 2.1. Dış-Orta ve İç Kulak Anatomisi [https://dnhhelp.wordpress.com/new-\(referotology](https://dnhhelp.wordpress.com/new-(referotology)

2.1.1. Dış Kulak:

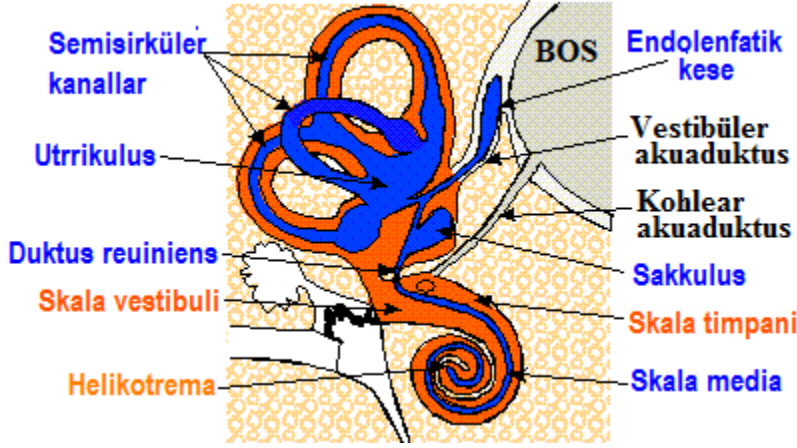
Dış kulak, dış kulak yolu ve kulak kepçesinden (aurikula) meydana gelir (Şekil 2.1). Kulak kepçesi, üzeri perikondrium ve deri ile kaplanmış fibroelastik kıkırdaktan oluşmuştur. Dış kulak yolu, mezoderm kökenli elastik kıkırdak ve ektoderm kökenli cilt altı dokuları içerir ve uzunluğu ortalama 2.5 cm'dir. Dış kulak kanalı bir ucu açık diğer ucu timpanik membran ile kapalı boru şeklinde olup lateral 1/3'lük kısmı kıkırdaktan oluşur. Bu kısım serümen üreten apoliposebaseöz üniteler içerir. Kıl folikülü, apokrin bez ve sebaceöz glandları içeren yapıya apoliposebaseöz ünite adı verilir. Medial 2/3'lük kısmı ise kemik yapıdan oluşur. Timpanik membranın üzeri epitelyal tabaka ile örtülüdür (25).

2.1.2. Orta Kulak:

Orta kulak, timpan zar, sırasıyla malleus, inkus, stapesten oluşan kulak kemikçikleri, orta kulak boşluğu ve östaki tüpünden meydana gelir (Şekil 2.1). Orta kulak ve mastoid hücreler arasındaki bağlantıyı aditus ad antrum sağlarken, östaki tüpü aracılığıyla da nazofarinks ile bağlantılıdır. Görevi dış kulaktan gelen sesi iç kulağa aktarmak ve hava ortamından sıvı ortama geçen ses şiddetindeki kaybı azaltmak için çeşitli mekanizmalarla sesin şiddetini yükseltmektir (26).

2.1.3. İç Kulak:

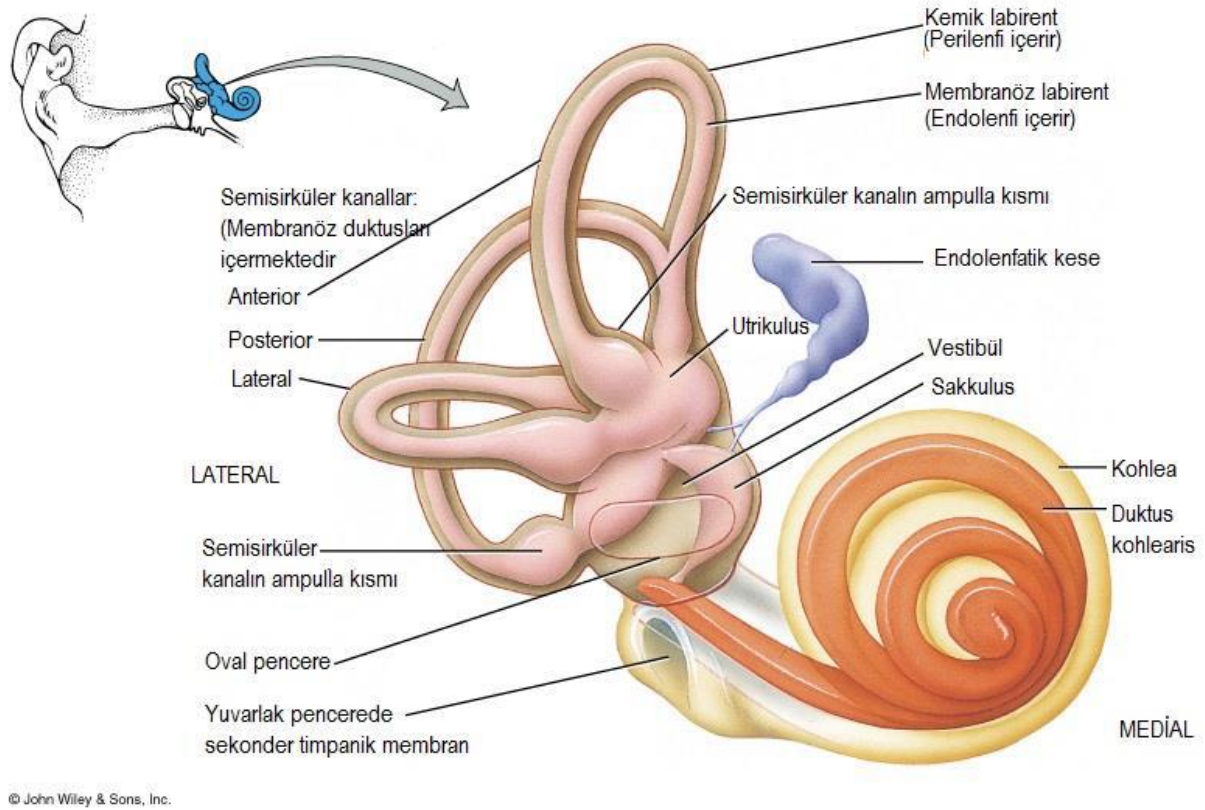
İç kulak; temporal kemiğin petroz parçasının içindedir. İşitme ve dengeyle ilgili özel duyu hücrelerini bulundurur. Şekil 2.2’de görüldüğü üzere yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulakla, koklear ve vestibüler akuaduktuslar yoluyla da kafa içi ile bağlantılıdır (27,28).



Şekil 2.2. İç Kulaktaki Anatomik Yapılar

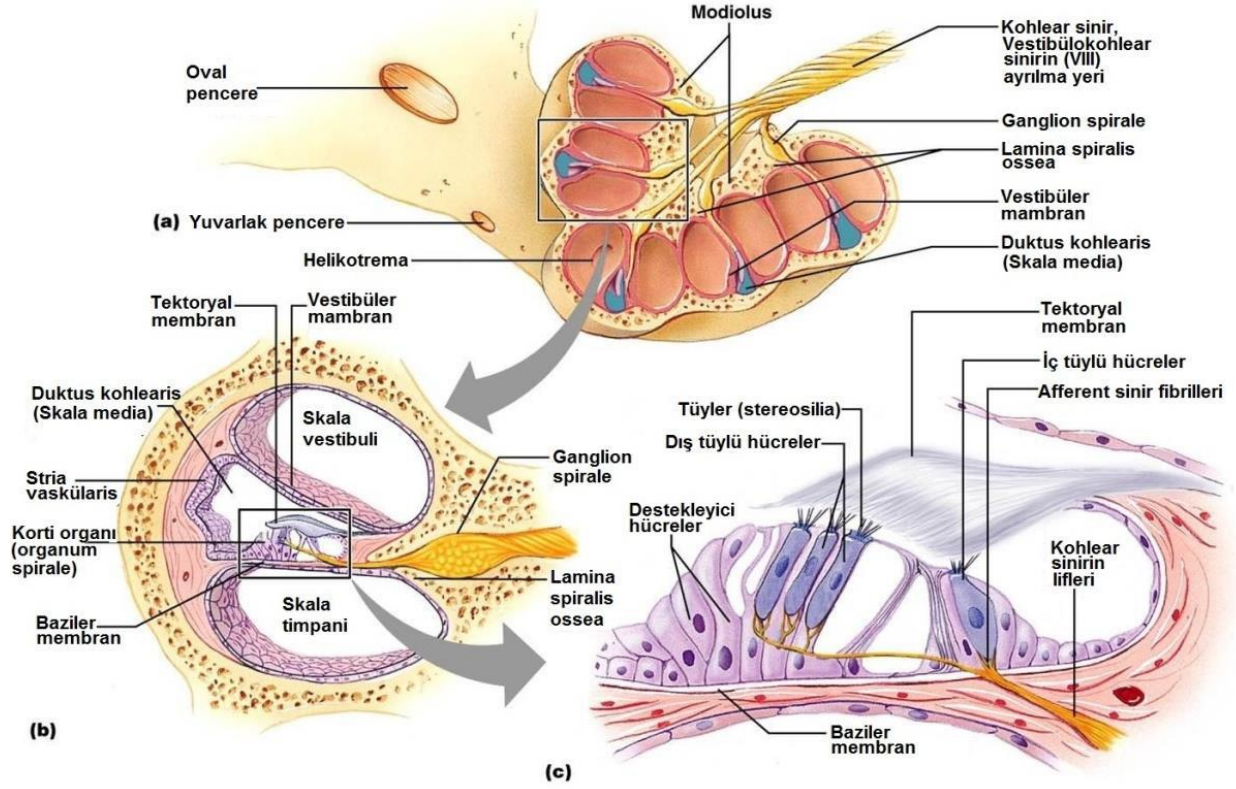
<http://163.178.103.176/Temas/Temab2N/APortal/FisoNerCG/LaUII/U2ob4/intro1.htm>

İç kulak kemik labirent ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Kemik labirent otik kapsül denen sert kemik dokusundan oluşmaktadır. Zar labirent kemik labirentin içerisinde ve bu iki yapı arasında perilemf mevcuttur. (Şekil 2.3) (28, 29).



Şekil 2.3. Kemik Labirent ve Membranöz Labirent ile Sıvıları <http://faculty.spokanefalls.edu/>

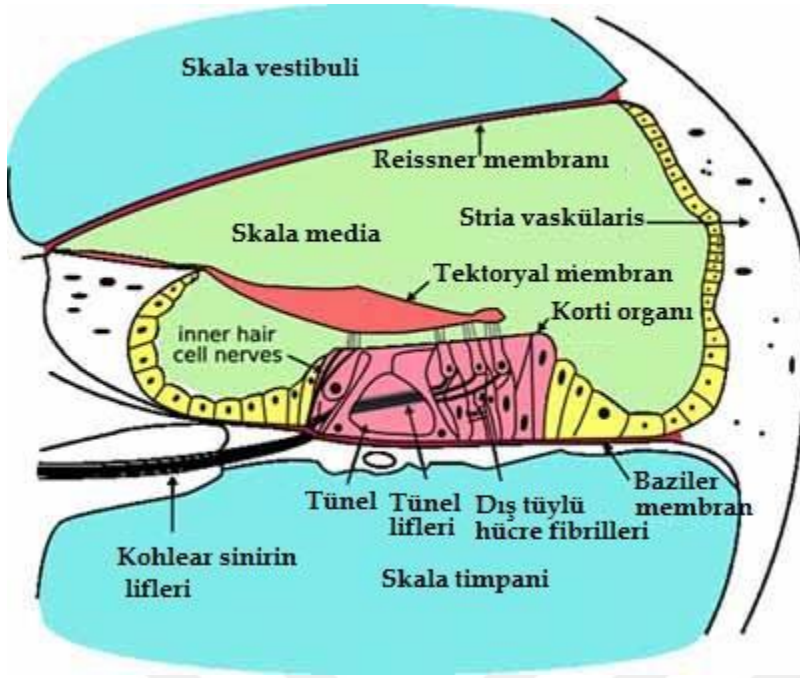
Kemik semisirküler kanallar, vestibulum, koklea, aquaduktus koklea ve aquaduktus vestibuli kemik labirenti meydana getirmektedir. Bunların arasından koklea; şekli salyangoza benzeyen iç kulağın ön kısmında bulunan kemik bir tüptür (Şekil 2.3). Kanalis spiralis koklea, modiulus, ve lamina spiralis ossea denilen üç yapıdan oluşur. Modiulusun içerisindeki ince kanallardan koklear damarlar, sekizinci kranial sinirin lifleri geçer ve kokleanın eksenini oluşturur (28,29). Bu kanalcıkların tamamı modiulusun spiral kanalı denilen Rosenthal kanalına açılırlar. Bu kanal Korti ganglionunu (ganglion spirale) içerisinde bulundurmaktadır. Kanalis spiralis koklea, modiulusun çevresinde iki buçuk kez dolanan kemik bir yoldur, vestibülün ön alt kısmındadır. Zirve veya kupula denilen kapalı bir uçla sonlanır. Lamina spiralis ossea, modiulustan uzanan kemik laminadır. Baziler membran denilen fibröz bir tabaka ile devam eder. Baziler membran karşı duvara ulaşarak kanalis spiralis kokleayı ikiye böler. Vestibulumu açılan üst parçaya skala vestibuli, fenestra koklea ile kavum timpaniye açılan alt parçaya skala timpani denir. İki skala; kokleanın tepesinde helikotrema deliği ile birleşir. Lamina osseanın serbest kenarı ve kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasında baziler membran üzerinde, korti organı (organum spirale) denilen işitme organı bulunur (Bkz. Şekil 2.4) (28,30).



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

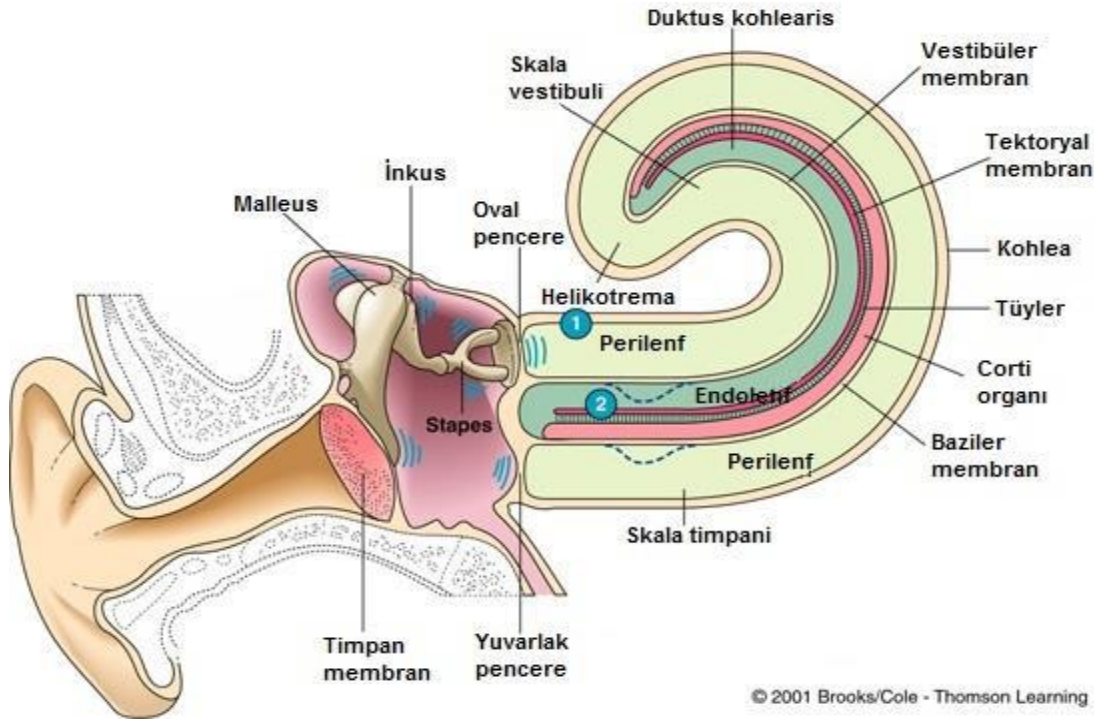
Şekil 2.4. İç Kulak Mikroanatomik Yapısı <https://classconnection.s3.amazonaws.com>

Sakkulus, utrikulus, duktus endolenfatikus, duktus semisirkularis, duktus perilenfatikus, duktus koklearis ve korti organı zar labirenti oluşturmaktadır (Bkz. Şekil 2.3). Üç yüzlü bir boru şeklinde iki ucu kapalı olan duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak görülür (28,30,31) (Bkz. Şekil 2.4). Şekil 2.5'te görüldüğü üzere duktus koklearisin üst duvarını Reissner membranı oluşturur ve skala vestibuli ile skala mediayı (duktus koklearis) birbirinden ayırır. Duktus koklearisin dış duvarını, ligamentum spirale koklea meydana getirir. Dış duvar iç yüzünde damardan çok zengin stria vaskülaris denilen bir tabaka mevcuttur (Bkz. Şekil 2.5). Duktus koklearisin içinde ve alt duvarını oluşturan lamina bazalisin iç üst bölümü üzerine oturan korti organı, çekum kupulaya kadar uzanır (28,30).



Şekil 2.5. Kokleanın kesitsel gösterimi <https://beyondthedish.wordpress.com/category/ear-regeneration/>

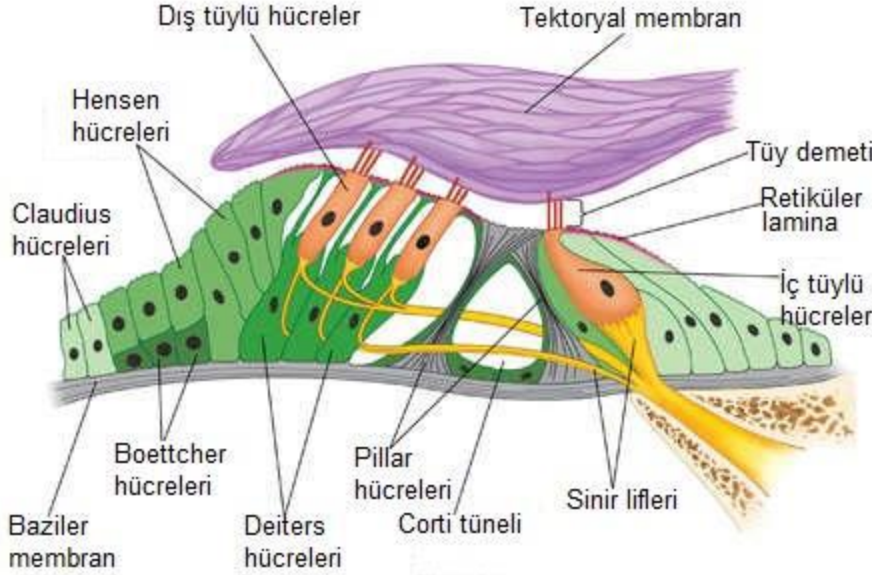
Akustik enerji kokleya, stapes tabanının piston şeklindeki hareketleri ile oval pencere yoluyla ulaşmakta ve skala vestibüldeki perilenfi etkilemektedir. Skala vestibüli ve skala timpaninin perilenfi helikotrema aracılığıyla bağlantı halindedir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Ses Enerjisinin Orta ve İç Kulaktaki İletimi

<http://www1.appstate.edu/~kms/classes/psy3203/Ear/cochlea4.jpg>

Korti organının önemli yapıları; Reissner membranı, dış ve iç tüylü hücreler, korti tüneli (Nuel boşluğu), destekleyici hücreler (Deiters, Hensen, Claudius), tektoryal membran ve retiküler laminadır (Şekil 2.7) (32,33). Destekleyici hücreler, korti organına yapısal ve metabolik destek sağlamaktadır. Akustik (mekanik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüştürülmesi işlemi dış ve iç tüylü hücreler tarafından yapılmaktadır (32).



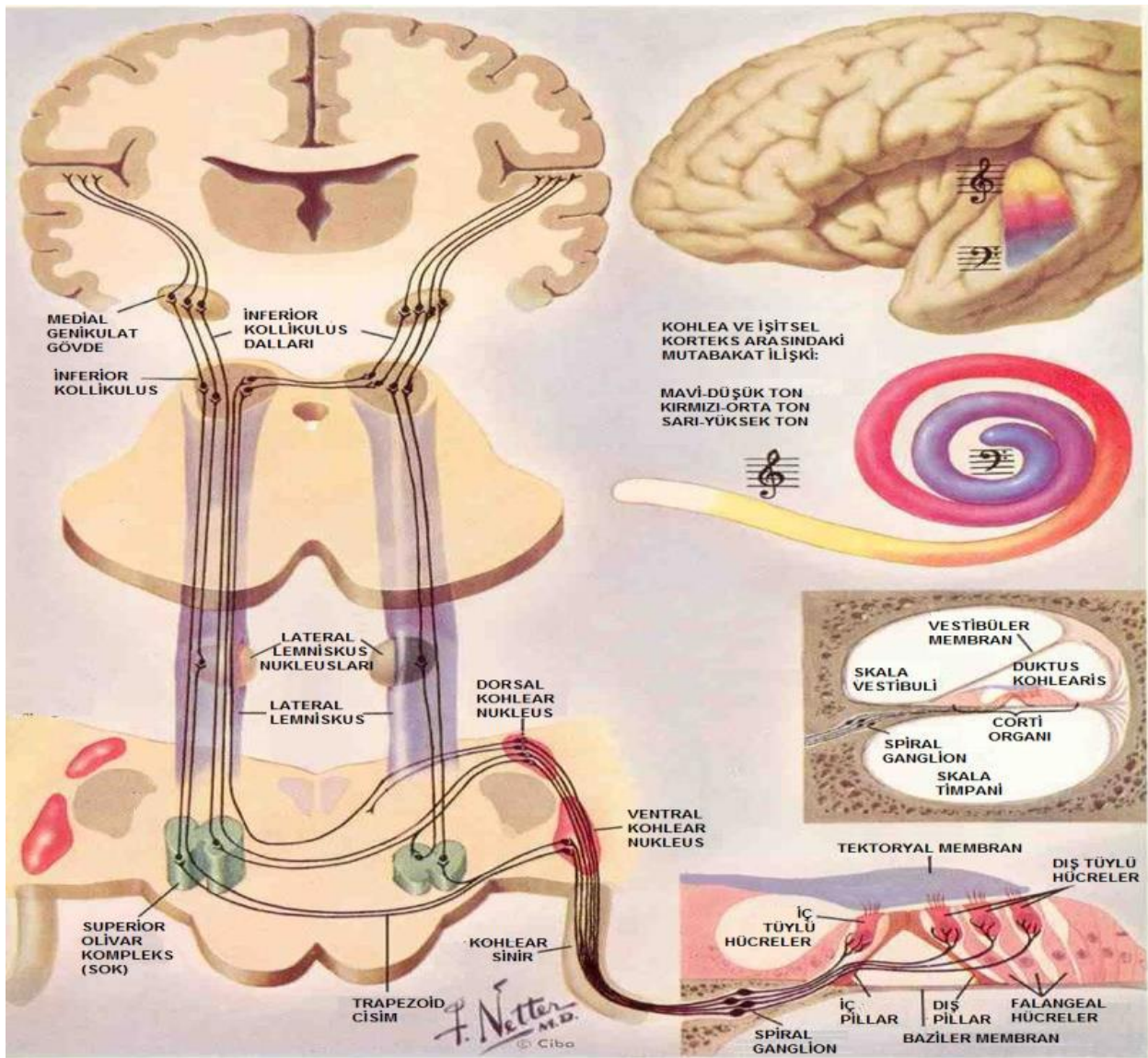
Şekil 2.7. Korti Organı Histolojik Yapısı

<https://fortwaynehearingcare.files.wordpress.com/2012/02/corti.jpg>

İşitmenin sağlanabilmesi için ilk şart ses dalgalarının korti organına ulaşmasıdır. Bu mekanik olay sesin kendi enerjisiyle meydana gelir. Bu olay iletim (conduction) adını alır (34). Ses enerjisinin elektriksel enerjiye dönüşmesi korti organında meydana gelir. Buna dönüşüm (transdüksiyon) fazı denir (35). Oluşan bu elektriksel akım iç ve dış tüylü hücrelerin kendisi ile bağlantılı sinir liflerini innerve etmektedir. Bu şekilde ses enerjisi frekans ve şiddetine göre farklı sinir liflerine iletilmekte ve kodlanmaktadır (34,35). Birbirinden bağımsız şekilde gelen bu sinirsel iletimler işitme merkezinde bir araya getirilmektedir. Bu sayede ses anlaşılır şekilde getirilmektedir. Buna birleştirme (asosiyasyon) fazı adı verilir (36).

Koklear nükleusta, koklear sinir afferent lifleri sinaps yapar (Bkz. Şekil 2.8). Koklear nükleustan çıkan ikinci nöronların çoğunluğu karşı taraf (kontralateral) superior olivar kompleks (SOK); daha az sayıdaki lifler ise aynı taraf (ipsilateral) SOK'a uzanmaktadır (Bkz. Şekil 2.8). Superior olivar kompleks ikinci nöronların durağıdır ve her iki kulaktan gelen veriler ilk olarak burada birleşir. Superior olivar kompleks üzerindeki nükleuslar eksitator veya inhibitör olabilirler. İpsilateral kulağın uyarılması genellikle işitsel MSS hücre

gövdelerine inhibitör etkili iken kontralateral kulağın stimülasyonu ise eksitatör etkiye sahiptir. Lateral lemniskusta ilerleyen 3. nöronların büyük bir çoğunluğu ipsilateral, az bir kısmı da kontralateral ilerler ve 3.nöronların durağı inferior kollikulus (İK)'tur (Şekil 2.8) . Inferior kollikulusun orjinal görevi net bilinmemekle birlikte, talamusun medial genikulat gövdesi ve işitsel kortekse direkt bağlantılar gönderir ve frekans, şiddet ve gürlük değerlerinin ayırt edilmesi ve binaural işitme olmak üzere her türlü işitsel davranış ile ilişkili kompleks bir nukleustur. 4. nöronlar inferior kollikuluslardan çıkar ve durağı da medial genikulat cisimlerdir. 5. nöronlar da medial genikulat cisimden ayrılıp işitsel kortekse ulaşmaktadır (37) (Şekil 2.8).



Şekil 2. 8. Vestibülokoklear sinir ve Santral Koklear Yollar

<http://emcap.iua.upf.edu/BasicsAuditorySystem.jpg>

2.2. OTOAKUSTİK EMİSYON (OAE):

Kokleada spontan veya akustik uyarılara cevap olarak dış tüylü hücreler tarafından üretilen düşük şiddetteki seslerin ölçümü otoakustik emisyon (OAE) denen odyometrik testi vermektedir (38).

Otoakustik emisyonlar dış tüylü hücrelerin stereosilyalarına gelen titreşim ile uyarılmaları sonucunda oluşan ve orta kulağa, oradan da timpanik membran ve dış kulak yoluna doğru yayılan enerjidir (39). Koklear kökenli olan bu akustik enerjinin meydana gelmesinde kokleadaki sensoryal hücrelerin rolü vardır (40). Dış tüylü hücreler bu akustik enerjinin kaynağıdır. Özetle dış tüylü hücreler tarafından üretilen, orta kulaktan dış kulak yoluna iletilen, sensitif mikrofonla sessiz bir ortamda kayıt altına alınan akustik sinyallerdir (41).

Otoakustik emisyon kaydı ayrıca frekansa özgü koklear sensitiviteyi ölçmekte, işitmenin monitörizasyonunda, sensöryal ve nöral işitme kayıplarını ayırt etmekte kullanılır (41).

İki tip otoakustik emisyon mevcuttur; akustik uyarının yok ise spontan OAE (SOAE); uyarının mevcutsa uyarılmış (evoked) OAE (EOAE) adı verilir. Uyarılmış OAE de 3'e ayrılmaktadır; Transient evoked OAE, stimulus frekans OAE ve distortion product OAE'dir (39). Klinik olarak SOAE ve EOAE'ler kayıt altına alınabilmektedir ancak EOAE'ler hasta açısından daha kullanışlıdır (41).

Tüm OAE'lerin Karakteristikleri:

1. Dış kulak yolundan akustik enerji olarak kaydedilebilirler.
2. Enerji transfer yolu: Dış tüylü hücre, baziler membran, koklear sıvılar, oval pencere, kemikçikler ve timpanik membrandır. Timpanik membran dış kulak yoluna yükseltici olarak görevi yapmaktadır.
3. Epifenomen olarak OAE'ler işitmenin bir ürünüdür.
4. Koklear işlevin, nesnel, etkili ve girişimsel olmayan bir penceresidirler.
5. İletim tipi işitme kaybı, dış kulak yolundan kokleaya, kokleadan dış kulak yoluna ses enerjisinin geçişine engel olarak OAE'yi etkileyebilir. Ayrıca OAE alınması intakt dış tüylü hücre işlevini işaret eder; ancak orta kulağın normal olduğu doğrulanmadıkça saptanamayan OAE'ler tek başına dış tüylü hücre disfonksiyonunu göstermez (41).

2.2.1. SOAE:

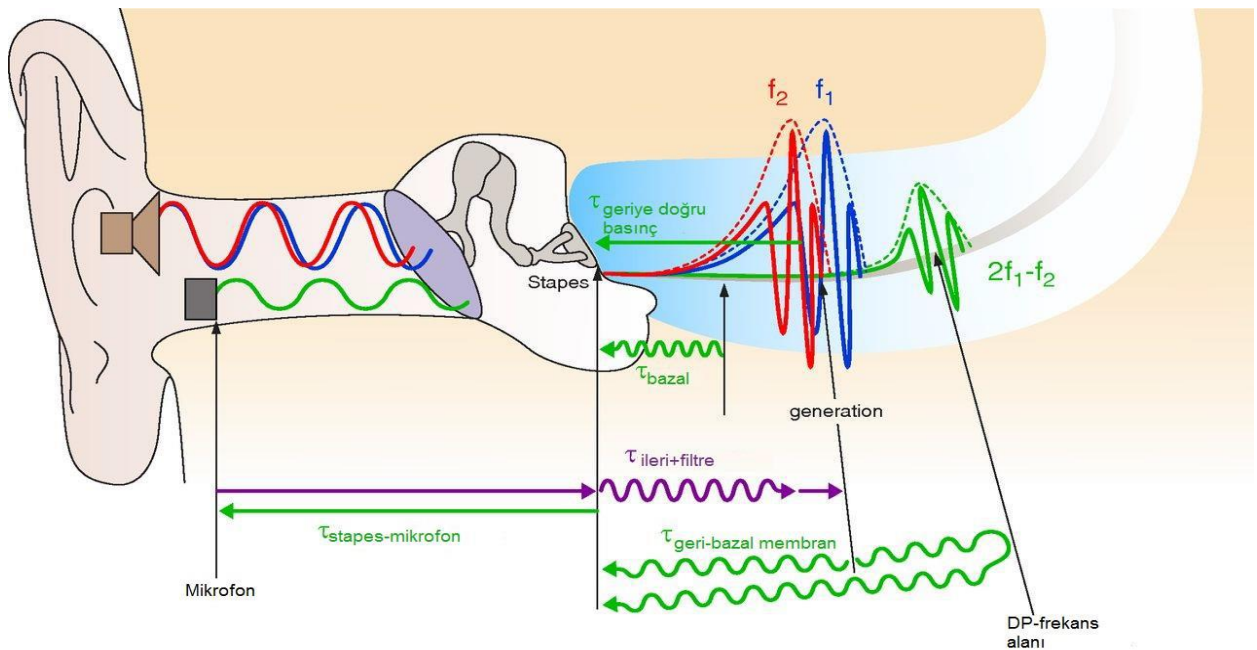
Herhangi bir akustik uyarı olmadan dış kulak yolunda ölçülen OAE'lerdir. İşitmesi normal olan insanların yaklaşık % 50-60'ında bulunur. Sürekli var olan dar bant sinyaldir (42). Varlığı normal dış tüylü hücre fonksiyonunun göstergesidir ancak yoklukları tanısal değildir (41,43).

2.2.2. TEOAE:

Klik ya da tone burst gibi transiyent sinyallere karşı kokleada oluşan cevaptır. 30dB'den fazla işitme kaybı var ise TEOAE yanıtı alınmaz. İşitsel nöropatili hastaların tespitinde, yenidoğan işitme tarama programlarında, koopere olmayan hastaların değerlendirilmesinde, fonksiyonel işitme kaybı olan hastaların ayırt edilmesinde güvenilir bir testtir (42). Koklear lezyonlarda TOAE yanıtı alınmaz, fakat saf nöral hasarda cevap elde edilebilir. Akustik nörinom koklear kan akımını azaltması sebebiyle OAE'yi etkileyebilir (43).

2.2.3. DPOAE:

Farklı frekanslarda (f_1 ve f_2) iki simultane pür ton uyarana cevap olarak meydana gelmektedir. Sağlıklı koklea, f_1 ve f_2 stimuluslarına yanıt olarak bu stimuluslardan farklı bölgede, birçok frekanslarda birçok distorsiyon ürün üretir (Şekil 2.9). En güçlü emisyon $2f_1-f_2$ formülüyle ortaya çıkan emisyondur (43).

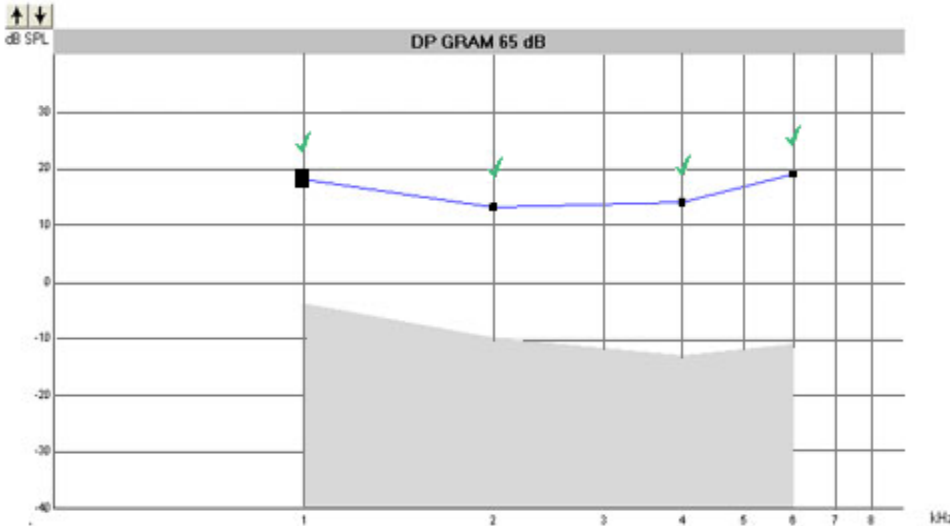


Şekil 2.9. Distortion Product OAE Mekanizması <http://physrev.physiology.org/content/93/4/1563>

DPOAE'lerin Özellikleri:

1. Bir DPOAE iki simultane pür ton uyarımlarla oluşturulan tek tondur (43).
2. Primer stimuluslar en az 55 ila 65 dB HL şiddetinde uygulanmaktadır (43).
3. İnsan kokleasında DP üretmenin en kolay yolu stimulus ya da primer frekansları oluşturan f_1 ve f_2 'nin 1:1,2 oranı ile elde edilebilir (43). (Örnek: 2000:2400 Hz)
4. Baziler membranın geniş bir kısmının nesnel analizini elde edebilmek için primer tonun farklı kombinasyonlarını kullanarak çeşitli DP frekanslar elde edilebilir (43).
5. Stimulus tonlarının $2f_2-f_1$ etkileşimi (ya da kübik fark tonu), genellikle her iki stimulustan daha düşük frekanslı, en iyi yanıt alınan DP'yi üretir (43).
6. Koklear statüyü f_2 'ye yakın yerde görürüz (43).
7. Dış tüylü hücre kaybı olan bireylerde DPOAE'ler, yüksek frekans stimuluslara karşı TOAE'ye göre daha iyi üretilebilirler (43).
8. Orta kulak patolojisi olmaksızın 1000-8000 Hz aralığında $2f_2-f_1$ tonları verildiğinde yanıt yokluğu en az 40dB koklear kayıp olduğunu gösterir. Ancak kaybın ne kadar olduğunu değerlendirmesi standardizasyonun net olmadığından yapılamaz (43).

Bir DPgram örneği Şekil 2.10'da verilmiştir. DPOAE seviyeleri her frekanstaki çember ile işaretlenmiştir. Taralı alan arka plandaki ortam gürültüsünü göstermektedir. Tüm frekanslarda alınan yeterli sinyal/gürültü oranı kulakların, sağlıklı olduğunu göstermektedir.



Şekil 2.10. Dpgram Örneği <http://www.audiologyonline.com/articles/oaes-sound-clinical-tool-12801>

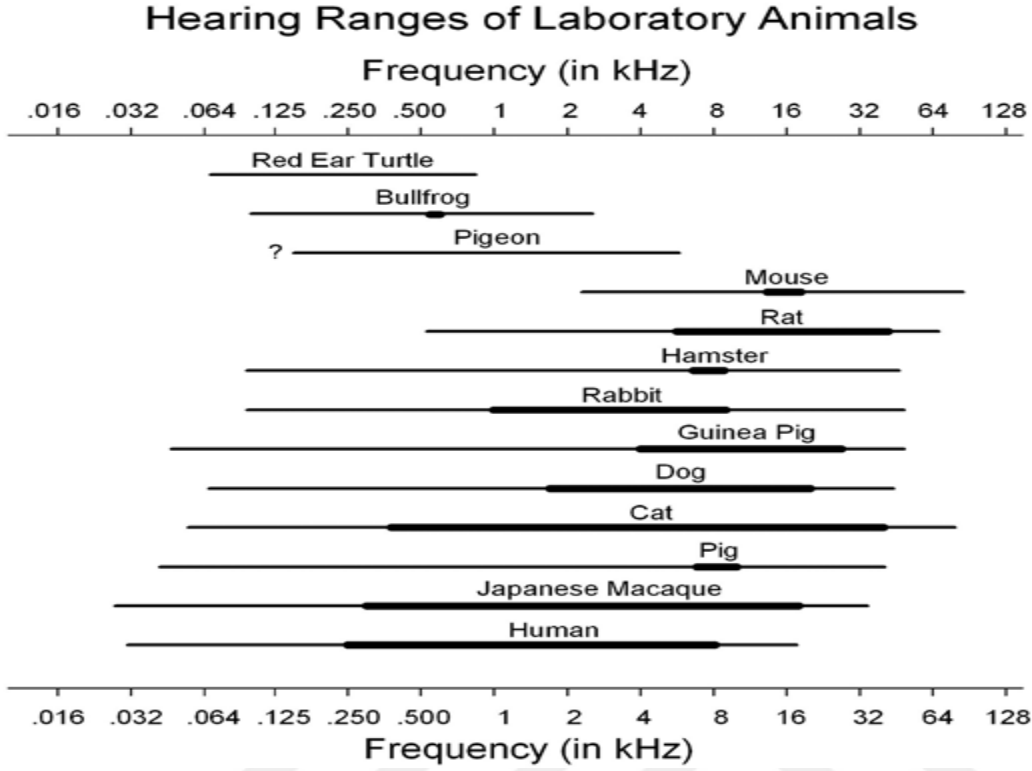
İşitsel Beyinsapı Odyometrisi (Auditory Brain-stem Response Audiometry - ABR)

İşitsel yolların alt kısmındaki çok sayıda nöronun senkronize yanıtlarının kayıt altına alındığı, akustik uyarana verilen elektriksel cevaplardır. İç kulaktan başlayıp beyin sapı düzeyindeki işitsel yolların akustik uyarana karşı gösterdiği elektriksel aktivitenin sonucu meydana gelirler. Normal bir ABR trasesinde ilk 10 ms içinde oluşan dalgalar tanımlanmış ve ortaya çıkış zamanlarına göre I'den VII'ye kadar Romen rakamları ile numaralandırılmıştır. (Jewett sınıflandırması) ABR trasesinde, I. dalga koklear sinirin kokleaya yakın (distal) bölümünün, II. dalga koklear sinirin proksimal bölümünün aksiyon potansiyelleridir. III. dalganın ventral koklear nükleustan, IV. dalganın superior olivar kompleksten kaynaklandığı kabul edilmektedir. V. dalganın pozitif kısmı lateral lemniskus, negatif kısmı ise inferior kollikulus kaynaklıdır. İnsanlarda ABR'nin en yüksek amplitüde ulaşan, en belirgin, temel dalgası V. dalgadır. ABR ölçümlerinde bir dalganın amplitüdü kişiler arasında ve aynı kişinin değişik ölçümleri arasında farklılıklar gösterebilirken, latanslar daha stabildir. (44)

2.3. SİÇANLARDA İŞİTME

Yapısal ve fonksiyonel olarak insanlar ile kemiriciler arasında küçük farklar olsa da, genel anlamda işitme sistemi tüm memelilerde benzerlik göstermektedir. (45) Yapılan araştırmalar sonucunda kemiricilerin işitme sistemleri insan dışındaki diğer memelilere göre çok daha iyi bilinmektedir. (46) Bu sebeple kemirgen modelleri insan çalışmalarında sık sık kullanılmaktadır. Kemirgenler arasında sıçanlar maliyetlerinin düşük oluşu, orta kulak enfeksiyonlarına dirençli olmaları, uzun ömürlü oluşu, anestezi ajanlara hassasiyetlerinin guinea piglerden daha az oluşu ve yaşam koşullarına kolay uyum sağlama yetenekleri sebebiyle işitme ile ilgili çalışmalarda sık sık tercih edilmektedirler. (47) Koka ve ark., sıçanların kafa ve pinna uzunlukları, birbirlerine göre açılarının ölçümleri, kafanın sferik oluşu ve pinnanın hareketliliğinin ölçümlerini kullanarak yaptıkları çalışmada; tüm bu anatomik özelliklerin yüksek frekans işitmedeki önemini tespit etmişlerdir. Sıçanlarda pinnanın 20-35 kHz aralığında 5-12 dB, 15 kHz'in altında ise daha az bir kazanç sağladığı ortaya koyulmuştur. (48) Baş ise 17.2 kHz' de 24.1 ± 3.3 dB kazanç sağlamaktadır. Aynı çalışmada interaural şiddet farkının düşük frekanslarda (<5 kHz) az olduğu ancak yüksek frekanslara doğru (20 kHz'ekadar) hızla arttığı belirlenmiştir. Heffner ve Masterton sıçanlarda frekans ayırım eşiklerini %1-2 olarak ölçmüşlerdir. (49) Kafa ve pinnanın anatomik ve fonksiyonel özellikleri yanında kokleanın da anatomik özellikleri gereği sıçanların işitme

duyuları yüksek frekanslarda iyi gelişmiştir. Şekil 2.11’de sıçanların ve diğer laboratuvar hayvanlarının işitme frekans aralıklarının insanlar ile karşılaştırılması gösterilmiştir.



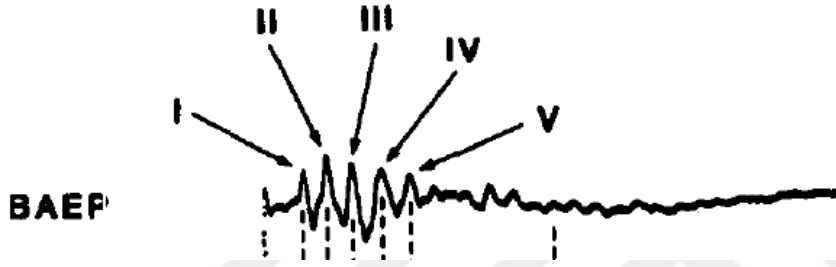
Şekil 2.11. İnsanlar ve Laboratuvar Hayvanlarının İşitme Aralıklarının Karşılaştırmalı Olarak Gösterimi. (İnce çizgiler 60 dB SPL’de işitilebilen frekans aralığını, kalın çizgiler 10 dB SPL’de işitilebilen frekans aralığını göstermektedir.)

2.3.1. Sıçanlarda ABR Ölçümü:

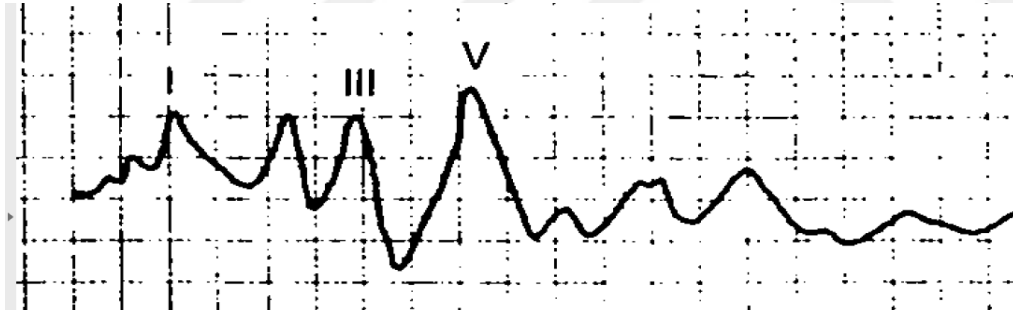
Sıçanlarda ve kemirgenlerde işitme sınırı sadece bir dalganın oluşturulmasını takip edebilecek kadar kısa olduğu için insanlar ile karşılaştırıldığında; insanlardaki I. ve II. dalga hayvanların I. dalgasıyla, III. dalga hayvanın II. dalgasıyla ve IV. dalga hayvanın III. dalgasıyla eşittir. (50) İnsanlarda işitme sınırının uyarılması ile I. ve II. dalga oluşur çünkü işitme sınırının uzunluğu proksimalinden ve distalinden

bölünmüş iki ayrı dalga kaydı alacak kadar uzundur. (51) Yapılan bir çalışmaya göre sıçanlarda II. dalga posterior ventral nükleusdan, III. dalga anterior ventral nükleusdan ve trapezoid cisimden, IV. dalga superior olivar kompleksden ve V. dalga lateral lemniskus ve inferior kollikulusdan kaynaklanmaktadır. (52) Henry ve ark.’a göre IV. dalga lateral lemniskus ve inferior kollikulustan, V. dalga ise medial genikulat cisim ve/veya talamokortikal yollardan kaynaklanmaktadır. (53) Başka bir çalışmaya göre lateral lemniskustaki patolojiler IV. ve V. dalgada değişiklikler yapmaktadır. (54) İnsanlarda I., III.

ve V. dalgalar belirgindir ve inter-peak latanslar için sıklıkla kullanılırlar. Ayrıca işitme eşiklerinin tespiti için en geniş dalgalar olan III. ve V. dalga kullanılır. İnsanların aksine sıçanlarda II. dalga en geniş, III. dalga ise en küçük dalgadır ve V. dalga ise ABR ölçümlerinde eşik tespitinde kullanılmaz. (55) Sıçanlarda santral işitsel iletim zamanını hesaplamak için genellikle II. dalga (koklear nükleus kaynaklı) kullanılır. (56) Sıçanlarda dalga II, koklear nükleus kompleksinden kaynaklanır ve insanlarda dalga III' e karşılık gelir. Sıçanlardaki en belirgin dalganın neden II. dalga olduğu bu hipotez ile açıklanmaktadır. (54) Diğer dalgaları tanımak için referans dalga olarak II. dalga kullanılır. (Sıçanlarda ABR örnekleri şekil 2.12-2.13)



Şekil 2.12. Sıçanlarda ABR Dalga Örneği (57)



Şekil 2.13. Sıçanlarda ABR Dalga Örneği (58)

2.4. AKUSTİK TRAVMA

Gürültü ve işitme kaybı (GBİK) arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinen bir konudur. Bu konudaki ilk yazılı metin, M.S. birinci yüzyılda Pliny'nin Nil şelalesi etrafında yaşayan insanlarda ani olarak meydana gelen işitme kayıplarıyla alakalı incelemeleridir. Askerlerde top atışları sonrası işitme kaybı geliştiği ise, ilk olarak Amiral Lord Rodney tarafından 1700'lü yıllarda, sonrasında da 1801'de Lord Nelson tarafından ortaya koyulmuştur (59). 19. yüzyıldan sonra artan sanayi faaliyetleri, makineleşme ve oluşan yeni iş alanları sonucu

insanlar gürültülü yerlerde daha fazla çalışmaya başlamışlardır. Tüm bu gelişmelere bağlı olarak son yıllarda GBİK sık karşılaşılan bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugün ABD'de 6-10 milyon insanın yaptıkları iş dolayısıyla kritik seviyede sese maruz kaldıkları, bunların yaklaşık 1 milyonunda gürültüye bağlı işitme kaybı meydana geldiği belirtilmiştir (60). Ülkemizde bu konu üzerine epidemiyolojik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İkinci Dünya Savaşı sırasında ve izleyen yıllarda akustik travmayla ilgili ilk önemli laboratuvar çalışmaları başlamıştır (61). Akustik travma korti organındaki hücrelerde apoptoza yol açmaktadır (62). Akustik travma sonucu hücre ölümünün nedenleri; iç kulak kan akımında azalma meydana gelmesi (63), metabolik aktivitenin artması sebebiyle artan serbest radikal oluşumu (64,65), doğrudan mekanik travma sonucu dış tüylü hücrelerde meydana gelen hücresel nekrozdur (65).

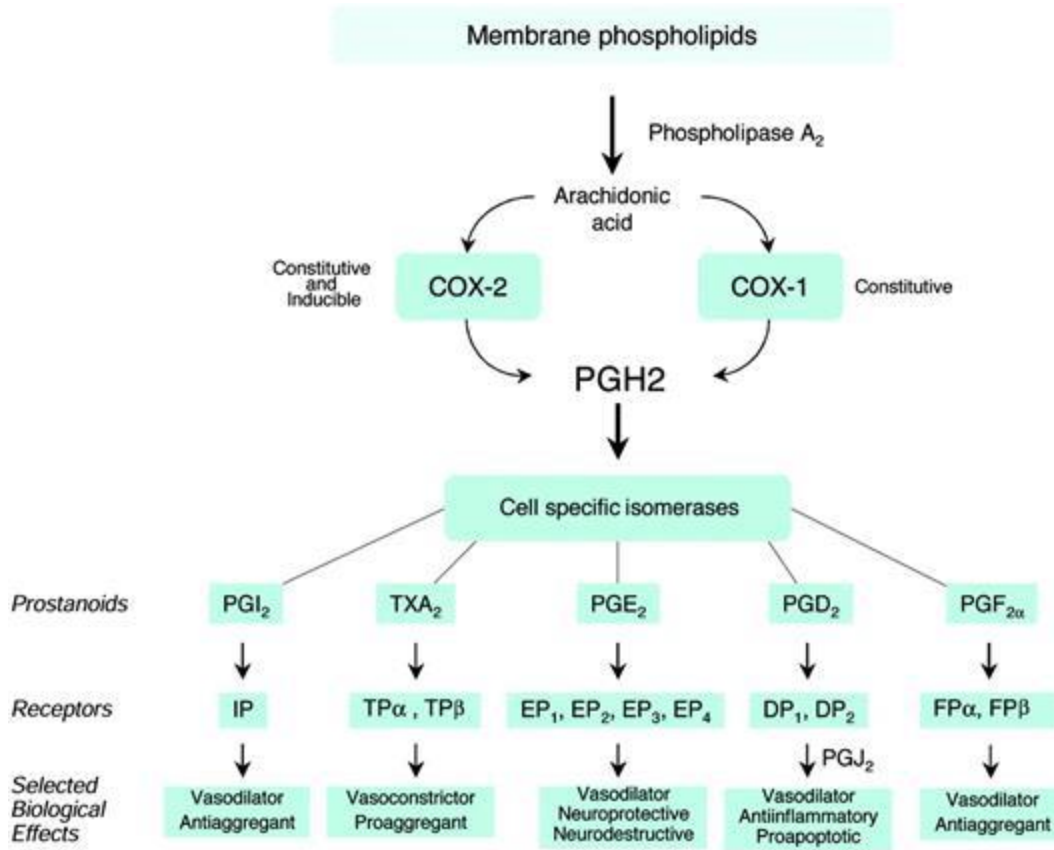
Akustik travma sebebiyle iç kulakta serbest oksijen radikalleri (SOR) meydana gelir (66). Serbest oksijen radikalleri çeşitli şekillerde iç kulak hücrelerine zarar vermektedir. Bunlar; hücresel DNA'da değişikliklere neden olmaları (67), lipid peroksidasyonu yoluyla hücre membranında hasar yaratmaları (68) ve koklear kan akımında azalmaya yol açmalarıdır (69).

Birçok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde artan SOR üretimi yer almaktadır ve antioksidan ajanların nörodejeneratif süreçte terapötik etkileri mevcuttur (70). Mevcut bilgiler ışığında nörodejeneratif bir süreç olarak değerlendirebileceğimiz akustik travmada antioksidan ajanların kullanımının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Gürültü maruziyetinin hemen sonrasında bazı anatomik değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlar iç ve dış tüylü hücrelerin sterosilyalarında meydana gelen çeşitli düzeylerdeki düzensizliklerden, corti organının tamamıyla kaybolmasına ve Reissner membranının yırtılmasına kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Bu değişiklikler sonrası endolenf içerisinde hasarlanmış saçlı hücreler ve diğer yapılardan dökülen matelyaller bulunabilmektedir. Ancak kemik yapı, kan damarları, sinirler, stria vaskularis, limbus ve spiral ligamentte herhangi bir değişiklik meydana gelmeyebilir (71). Dakikalar içerisinde bu yapılarda ödem meydana gelir (72). Ödem, stria vaskulariste uzun süre varlığını koruyabilir (73). Reissner membranının yırtılması ile endolenfin perilenfatik boşluğa geçmesi ve perilenfte potasyum düzeylerinin artması meydana gelen ödemin sebebi olarak gösterilmiştir (74). Oluşan doku hasarı, hem gürültüye maruziyet süresine hem de gürültünün seviyesine bağlıdır.

Reaktif oksijen radikallerinin meydana gelmesinde birçok hücre içi sinyal yolağı etkili olup, araşidonik asit yolağı bunlardan bir tanesidir. Araşidonik asit, membran fosfolipidlerini

hidrolize eden fosfolipaz A2 (PLA2) enzimi aracılığıyla meydana gelmektedir. Bir sonraki adımda ise araşidonik asitten siklooksijenaz enzimleri aracılığıyla prostaglandinler (PGE1, PGE2, vs.) ve tromboksanlar, lipooksijenaz enzimi aracılığıyla ise lökotrienler ortaya çıkmaktadır. Siklooksijenaz enzimi (COX), COX-1 ve COX-2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. COX-1 çeşitli hücre tiplerinde belirlenmiş, ancak COX-2'nin ekspresyonu netlik kazanmamıştır (75,76). Öte yandan COX-2 salınımının inflamasyon ve ROS oluşumu ile direkt alakalı olduğu, sitotoksik ve nörotoksik hasardan sorumlu olduğu ortaya koyulmuştur (77).



Şekil 2.14. Araşidonik Asit Yolağı "Costantino Iadecola, Philip B. Gorelick. The janus face of cyclooxygenase-2 in ischemic stroke shifting toward downstream targets. Stroke, 36 (2):182-185, 2005."

Akustik travmada PLA2 enziminin etkinliğini araştırmak için yapılmış bir çalışmada non-selektif PLA2 inhibitörü quinacrine'in koklear hasardan korunmada etkili olduğu saptanmıştır (78). Yapılan çalışmalarda etkileri COX ve LOX (lipooksijenaz) yolları üzerine olan diklofenak ve salisilat gibi non steroidale anti-inflamatuar ilaçların akustik travmada koruyucu etkisinin olduğunu belirtilmiştir (79). Seidman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise

transferinden sorumludur. Bu transfer membranlar arasında proton gradiyenti oluşumuna sebebiyet verir. Sonrasında protonlar mitokondrinin matriksine doğru yönlendirilir ve ATP oluşur. Sonuç olarak CoQ10, hücrelerin hayati fonksiyonları ve kas kasılması için gerekli olan ATP üretiminde önemli bir rol oynamaktadır (85-89).

CoQ10, elektron transport sistemiyle hücrelerin yaşamsal fonksiyonları ve kas kasılması için gerekli ATP oluşumunu sağlayarak yaşlanmayı yavaşlatabilir veya geciktirebilir (87,89).

CoQ10, aynı zamanda hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin lipit peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu engelleyerek yaşlanmada gecikme sağlayabilir. CoQ10'un, tüm bu antioksidan özellikleri sayesinde serbest oksijen radikallerinin yol edilmesinde önemli bir rolü vardır (84,88,89).

CoQ10, mitokondriyal solunum zincirinde elektron taşıyıcı olarak anahtar rol sahibidir ve oksidatif strese yol açan çok sayıda durumda serbest radikal hasarından koruyucu etkisi mevcuttur. Çok sayıda çalışma, kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, mitokondriyal myopatiler, migren ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi çok sayıda hastalıkta destek tedavisi olarak faydalı olduğunu göstermiştir (85-89).

Yapılan çalışmalar, CoQ10'un tüm bu antioksidan özellikleri sebebiyle, apoptoz, inflamasyon ve hücrel redoks reaksiyonlarını azaltmak yoluyla gürültüye (90) ve yaşa bağlı işitme kaybında koruyucu etkisi olduğunu ortaya koymuştur. CoQ10 verilen farelerde gürültü maruziyeti sonrası, dış tüylü hücre kaybının daha az olduğu ve bu farelerde oluşan işitme kaybının daha düşük olduğu ortaya konmuştur.

Özetle, mitokondriyal enerji üretimindeki fonksiyonu ve antioksidan özellikleri, CoQ10'un bugüne kadar en iyi ortaya konmuş özellikleridir. Bunların yanında, gen ekspresyonu ve hücre sinyalizasyonunda, hücrel redoks reaksiyonlarında, membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre büyümesi ve apoptoz kontrolünde de önemli görevleri olduğu bildirilmiştir (87-89).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Her biri ortalama ağırlıkları 150 – 200g (genç erişkin) olan, outbreeding yetiştirilen, 35 adet Wistar türü Albino dişi sıçan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından (DEÜTFDHAL) sağlandı. Sıçanlar çalışma süresince oda ısısında (20 ± 2 °C) ve 12' şer saatlik aydınlık / karanlık ortamında tutulup, standart pelet

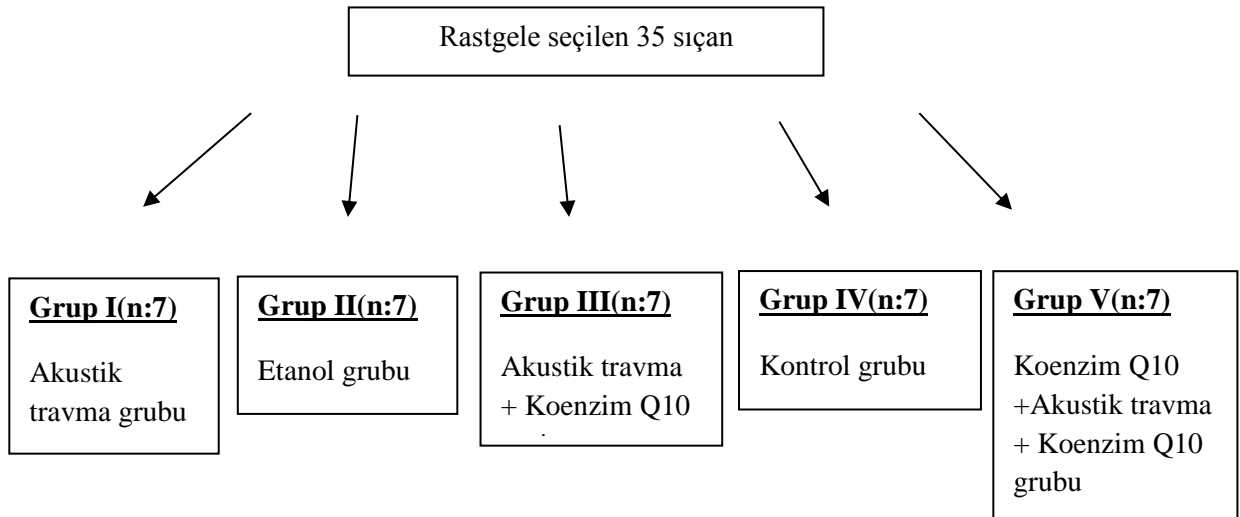
sıçan yemi ile beslendiler, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı . Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar bir hafta süreyle bu ortamda izlenip ortama uyum göstermeleri sağlandı.

Tüm sıçanlara OAE ve ABR öncesinde otoskopik muayene yapıldı, dış kulak yolunda debris ve buşon olanlar temizlendi ve normal timpanik membran görüntüsü sağlandı. Çalışmaya dahil edilen 35 sıçan 7'şer sıçandan oluşan beş gruba ayrıldı:

1. Grup: Akustik travma grubu (n=7), sadece gürültü maruziyeti olan grup
2. Grup: Etanol grubu (n=7), sadece etanol alan grup
3. Grup: Akustik travma + Koenzim Q10 grubu (n=7), gürültü maruziyeti sonrasında koenzim Q10 tedavisi alan grup
4. Grup: Kontrol grubu (n=7), gürültü maruziyeti olmayan ve koenzim Q10 tedavisi almayan grup
5. Grup: Koenzim Q10 + Akustik travma + Koenzim Q10 grubu (n=7), gürültü maruziyetinden hem önce hem sonra koenzim Q10 tedavisi alan grup

3.1. DENEY HAYVANLARI GRUPLARI:

35 sıçan rastgele 5 eşit gruba ayrıldı.



Şekil 3.1. Grupların Şematik Görünümü

3.1.1. Grup I (n: 7): Akustik travma grubu

1. gün anestezi altında sıçanlara otoakustik emisyon ve ABR yapıldı. 24. güne kadar herhangi bir uygulama yapılmadı. 24. gün akustik travma oluşturmak için 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bandda gürültüye 4 saat süreyle maruz bırakıldı. 25. gün akustik travmaya bağlı işitme kaybının kanıtlanması için yeniden ABR yapıldı. Herhangi bir lokal veya sistemik ajan kullanılmadı. 47. gün sıçanlar ABR sonrası sakrifiye edildi.

3.1.2. Grup II (n: 7): Etanol grubu

1. gün anestezi altında sıçanlara otoakustik emisyon ve ABR yapıldı. 47. güne kadar diğer gruplarda koenzim Q10'u çözmek için kullanılan miktarda (1 ml/gün, belirtilen doz 7 sıçanın günlük alacağı miktardır) etanol bu gruptaki hayvanların içme suyuna her gün koyuldu. 47. gün ABR sonrası sıçanlar sakrifiye edildi.

3.1.3. Grup III (n:7): Akustik travma + Koenzim Q10 grubu

1. gün anestezi altında sıçanlara otoakustik emisyon ve ABR yapıldı. 24. güne kadar herhangi bir uygulama yapılmadı. 24. gün akustik travma oluşturmak için 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bandda gürültüye 4 saat süreyle maruz bırakıldı. 25. gün akustik travmaya bağlı işitme kaybının kanıtlanması için yeniden ABR yapıldı. 26. gün her sıçan için 10 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde (10 mg/kg/gün x 7) koenzim Q10 bu gruptaki hayvanların içme suyuna koyuldu ve 3 hafta boyunca içme suyu her gün belirtilen dozda koenzim Q10 içecek şekilde yenilendi. 47. gün ABR sonrası sıçanlar sakrifiye edildi.

3.1.4. Grup IV (n: 7): Kontrol grubu

1.gün anestezi altında sıçanlara otoakustik emisyon ve ABR yapıldı. Sonrasında herhangi bir işlem yapılmadan takip edilen sıçanlar 47. gün ABR sonrası sakrifiye edildi.

3.1.5. Grup V (n:7): Koenzim Q10 + Akustik travma + Koenzim Q10 grubu

1. gün anestezi altında sıçanlara otoakustik emisyon ve ABR yapıldı. 2. gün her sıçan için 10 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde (10 mg/kg/gün x 7) koenzim Q10 bu gruptaki hayvanların içme suyuna koyuldu ve 3 hafta boyunca içme suyu her gün belirtilen dozda koenzim Q10 içecek şekilde yenilendi. 23. gün bu gruptaki hayvanlara koenzim Q10'un sağlam kulakta işitme üzerine etkisini görmek için ABR yapıldı. 24. gün akustik travma oluşturmak için 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bandda gürültüye 4 saat süreyle maruz bırakıldı. 25. gün akustik travmaya bağlı işitme kaybının kanıtlanması için yeniden ABR yapıldı. 26. gün her sıçan için 10 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde (10 mg/kg/gün x 7)

koenzim Q10 bu gruptaki hayvanların içme suyuna koyuldu ve 3 hafta boyunca içme suyu her gün belirtilen dozda koenzim Q10 içecek şekilde yenildi. 47. gün otoakustik emisyon ve ABR sonrası sıçanlar sakrifiye edildi.

3.2. YAPILAN İŞLEMLERİN ZAMANLAMASININ AYRINTILI LİSTESİ:

Grup I (n: 7) : Akustik travma grubu

Grup II (n: 7) : Etanol grubu

Grup III (n: 7) : Akustik travma + Koenzim Q10 grubu

Grup IV (n: 7) : Kontrol grubu

Grup V (n: 7) : Koenzim Q10 + Akustik travma + Koenzim Q10 grubu

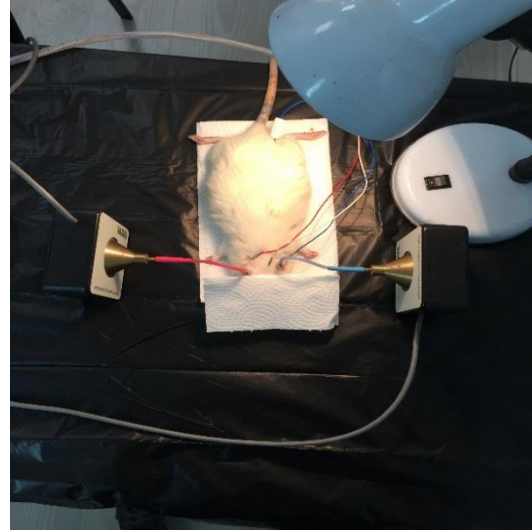
Yukarıdaki 5 grup için aşağıdaki zaman çizelgesine uyumlu olarak işlemler uygulandı.

3.2.1. Çalışmanın 1.günü (1 gün):

1. gün tüm sıçanlara intraperitoneal 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin enjeksiyonu altında ABR ve OAE yapıldı.



Şekil 3.2a. ABR Test Düzenegi



Şekil 3.2b. ABR Elektrotlarının Yerleştirilmesi

3.2.2. Çalışmanın 2-22.günü (21 gün):

Grup V'teki (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) sıçanlara her sıçan için 10 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde (10 mg/kg/gün x 7) koenzim Q10 içme suyuna

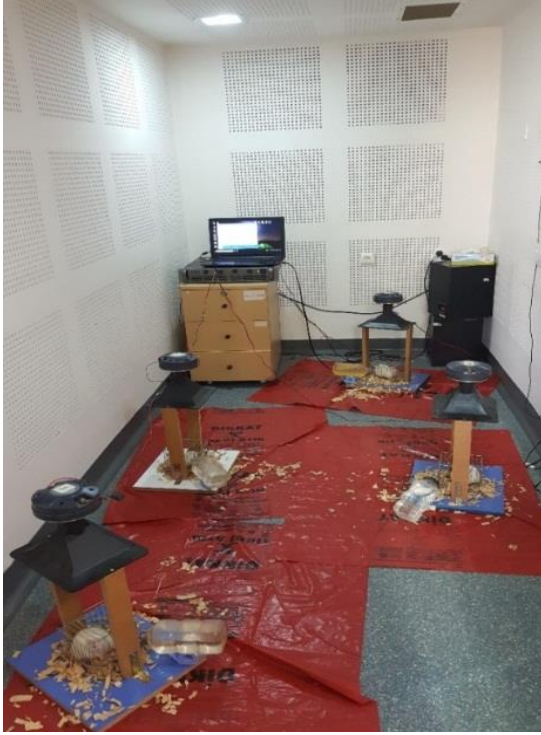
koyuldu ve 3 hafta boyunca içme suyu her gün belirtilen dozda koenzim Q10 içecek şekilde yenildi. Grup II'deki (etanol grubu) sıçanlara 47. güne kadar diğer gruplarda koenzim Q10'u çözmek için kullanılan miktarda (1 ml/gün, belirtilen doz 7 sıçanın günlük alacağı miktardır) etanol bu gruptaki hayvanların içme suyuna her gün koyuldu. Bu süre içerisinde diğer gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem yapılmadı.

3.2.3. Çalışmanın 23.günü (1 gün):

23. gün grup V'teki (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) sıçanlara intraperitoneal 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin enjeksiyonu altında ABR yapıldı. Grup II'deki (etanol grubu) sıçanlara 47. güne kadar diğer gruplarda koenzim Q10'u çözmek için kullanılan miktarda (1 ml/gün, belirtilen doz 7 sıçanın günlük alacağı miktardır) etanol bu gruptaki hayvanların içme suyuna her gün koyuldu. Bu süre içerisinde diğer gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem yapılmadı.

3.2.4. Çalışmanın 24.günü (1 gün):

24. gün akustik travma oluşturmak için I. (akustik travma grubu), III. (akustik travma + koenzim Q10) ve V. (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) gruptaki sıçanlar 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantda gürültüye 4 saat süreyle maruz bırakıldı. Grup II'deki (etanol grubu) sıçanlara 47. güne kadar diğer gruplarda koenzim Q10'u çözmek için kullanılan miktarda (1 ml/gün, belirtilen doz 7 sıçanın günlük alacağı miktardır) etanol bu gruptaki hayvanların içme suyuna her gün koyuldu. Bu süre içerisinde diğer gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem yapılmadı.



Şekil 3.3a. Gürültü Odası



Şekil 3.3b. Gürültü Vermek İçin Hazırlanan Düzenek

3.2.5. Çalışmanın 25.günü (1 gün):

25. gün akustik travmaya bağlı işitme kaybının kanıtlanması için I. (akustik travma grubu), III. (akustik travma + koenzim Q10) ve V. (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) gruptaki sıçanlara yeniden intraperitoneal 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin enjeksiyonu altında ABR yapıldı. Grup II'deki (etanol grubu) sıçanlara 47. güne kadar diğer gruplarda koenzim Q10'u çözmek için kullanılan miktarda (1 ml/gün, belirtilen doz 7 sıçanın günlük alacağı miktardır) etanol bu gruptaki hayvanların içme suyuna her gün koyuldu. Bu süre içerisinde diğer gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem yapılmadı.

3.2.6. Çalışmanın 26-46.günü (21 gün):

Grup III (akustik travma + koenzim Q10) ve grup V'teki (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) sıçanlara her sıçan için 10 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde (her grup için 10 mg/kg/gün x 7) koenzim Q10 içme sularına koyuldu ve 3 hafta boyunca içme suyu her gün belirtilen dozda koenzim Q10 içecek şekilde yenildi. Grup II'deki (etanol grubu) sıçanlara 47. güne kadar diğer gruplarda koenzim Q10'u çözmek için kullanılan miktarda (1 ml/gün, belirtilen doz 7 sıçanın günlük alacağı miktardır) etanol bu gruptaki

hayvanların içme suyuna her gün koyuldu. Bu süre içerisinde diğer gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem yapılmadı.

3.2.7. Çalışmanın 47. günü :

Çalışmanın son günü olan 47. gün bütün deneklere ABR yapıldı ve sonrasında yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işleminden sonra bilateral kokleaları eksize edildi. Çıkarılan materyal uygun miktarda gluteraldehit solüsyonuna aktarıldı. Her bir sıçanın kokleaları histolojik ve immünohistokimyasal inceleme yapılmak üzere histoloji laboratuvarına gönderildi.



Şekil 3.4a. Sıçanın Sakrifikasyonu

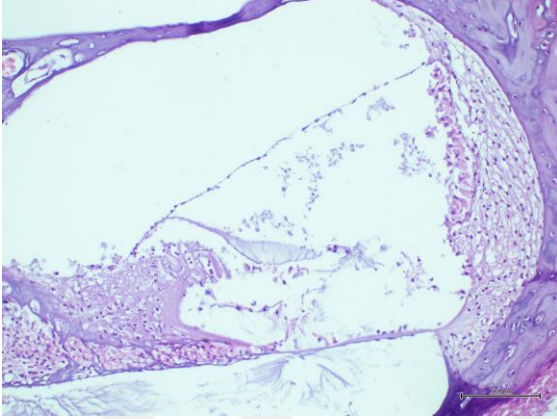


Şekil 3.4b. Sıçanın Sakrifikasyonu

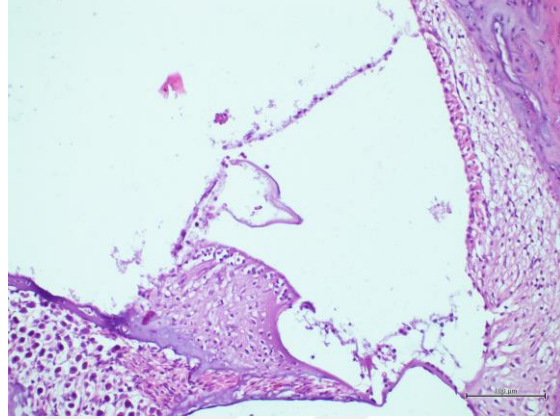
3.3. HİSTOLOJİK İNCELEME

Sıçanın temporal kemikleri çıkarılarak %10'luk formaldehit solüsyonu içine konuldu. Fiksasyon sonrasında oda sıcaklığında günlük değişimli %10'luk formik asit ile 7 gün muamele edilerek dekalsifiye edildi. Materyallerden alınan örneklerden uygun örneklemeler yapıldıktan sonra kasetlere konularak otomatik doku takip cihazında 14-16 saatlik sürede rutin doku takibi işlemine alındı. Rutin takip sonrası parafin bloklar içine gömülen örneklerden mikrotom (Thermo Shandon HM 430 Sliding Microtome, Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA) ile 4-5 µm boyutlarında seri kesitler alındı. Hazırlanan lamalar Hematoksilin-Eosin (H-E) ile boyandı. Kesitler x200 büyütmede ışık mikroskobu (Olympus BX53, Olympus Co., Tokyo, Japan) ile incelendi ve Fotomikrograflar, Olympus BX-53 model mikroskop (Olympus Co., Tokyo, Japan) üzerine adapte edilmiş yüksek rezolüsyonlu video kamera (Olympus DP 22, Japan) ile çekildi.

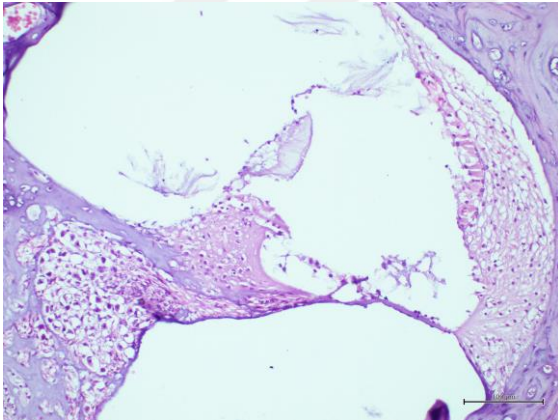
Ototoksisitenin histopatolojik değerlendirme kriteri olarak stria vaskularis, korti organı ve spiral ganglion belirlendi. Freitas ve ark. tarafından tanımlanan 4 puanlı ototoksisite skorlama sistemi kullanıldı. (91)



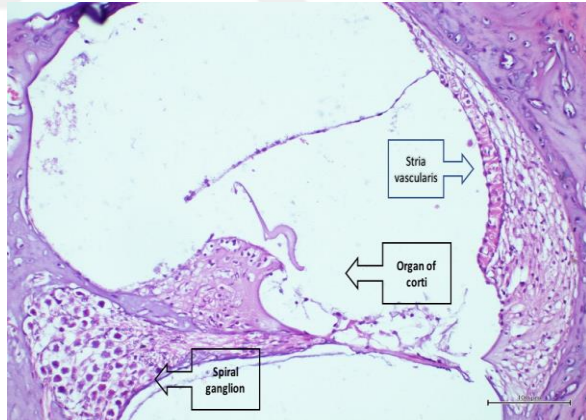
Şekil 3.5. Grup 1 (Akustik Travma Grubu) Kokleasında Ağır Hasarlı Korti Organı Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)-Stria vaskulariste ciddi derecede büzülme, spiral ganglionda stoplazmik vakuolizasyon ve nükleer dejenerasyon bakımından ileri derecede değişim mevcuttur.



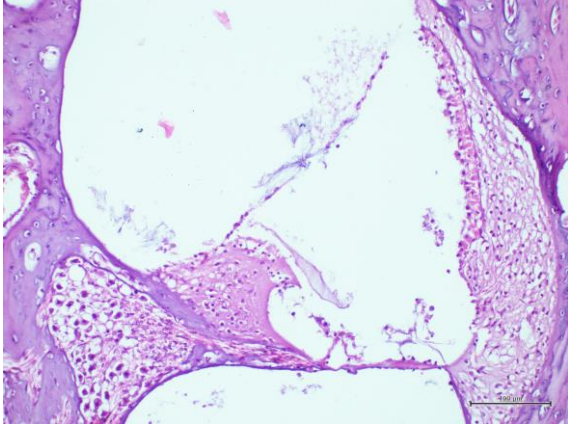
Şekil 3.6. Grup 2 (Etanol Grubu) Kokleasında Korti Organının Normal Histopatolojik Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)-Verilen dozda etanolün korti organına olumsuz etkisi olmamıştır.



Şekil 3.7. Grup 3 (Akustik travma + Koenzim Q10 Grubu) Kokleasında Orta Derecede Hasarlı Korti Organı Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)-Stria vaskulariste orta derecede büzülme, spiral ganglionda stoplazmik vakuolizasyon ve nükleer dejenerasyon bakımından orta derecede değişim mevcuttur.



Şekil 3.8. Grup 4 (Kontrol Grubu) Kokleasında Korti Organının Normal Histopatolojik Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)



Şekil 3.9. Grup 5 (Koenzim Q10 + Akustik Travma + Koenzim Q10 Grubu) Kokleasında Hafif Hasarlı Korti Organı Görüntüsü (H-E Boyama, x200 Büyütme)- Stria vaskulariste hafif derecede büzülme, spiral ganglionda stoplazmik vakuolizasyon ve nükleer dejenerasyon bakımından hafif derecede değişim mevcuttur.

Stria vaskularis için intermediat hücre büzülmesi, sitoplazmik vakuolizasyon ve marjinal hücre kaybı derecesi kriter olarak alındı. Stria vaskularis histopatolojisi skora sistemi;

Skor 0: Büzülme yok

Skor 1: Hafif derece büzülme

Skor 2: Orta derece büzülme

Skor 3: Ciddi derece büzülme

Korti organı için çekirdeği intakt DTH (dış tüy hücre) sayısı baz alındı. Korti organı histopatolojisi skora sistemi;

Skor 0: 3 adet intakt DTH

Skor 1: 2 adet intakt DTH

Skor 2: 1 adet intakt DTH

Skor 3: DTH yokluğu

Spiral ganglion için sitoplazmik vakuolizasyon ve nükleer dejenerasyon derecesine bakıldı.

Spiral ganglion histopatolojisi skora sistemi;

Skor 0: Değişim yok

Skor 1: Hafif derecede değişim

Skor 2: Orta derecede değişim

Skor 3: İleri derecede değişim

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

ABR ve ışık mikroskopi sonuçları SPSS 15.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak tanımlayıcı istatistik kullanılarak gösterildi. Ölçülebilen veriler arasındaki fark analizi için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferonni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi ölçümlerin karşılaştırılmasında Bonferonni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.DALGA MORFOLOJİSİ

Sıçanlarda I, II, III, IV ve V. dalgalar elde edildi. Sıçanların tümünün bazal değerlendirmelerinde elde edilen dalgalar morfolojileri açısından değerlendirildi. Elde edilen dalgalar içerisinde II. dalga en belirgin olan dalga, III. dalga genellikle II. dalga ile bileşik ve en düşük amplitüdü dalga olarak gözlenirken V. dalga her zaman elde edilemedi. İlk ortaya çıkan, en belirgin ve son kaybolan dalga olması nedeniyle eşiğin belirlenmesinde II. dalga kullanıldı.

4.2.ABR BULGULARI

4.2.1.Grupların bazal işitme değerlendirmesinde Kruskal Wallis varyans analizi ile gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Grupların ortalama bazal ABR değerleri(ms), standart sapmaları ve P değerleri

Frekans	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup	P Değerleri
8 khz	18,57±3,63 (15-25)	20,00±2,77 (15-25)	18,57±2,34 (15-20)	20,36±2,37 (15-25)	18,57±2,34 (15-20)	0,214
16 khz	17,14±2.56 (15-20)	16,43±2,34 (15-20)	15,71±1,81 (15-20)	15,36±4,14 (10-20)	17,86±2,56 (15-20)	0,167
20 khz	16,43±2.34 (15-20)	14,29±4.32 (10-20)	15,71±3,31 (10-20)	16,07±4,00 (10-20)	17,50±2,59 (15-20)	0,249
32 khz	18,93±2.12 (15-20)	19,29±3,31 (15-25)	18,57±2,34 (15-20)	18,21±2,48 (15-20)	18,93±2,89 (15-25)	0,896

4.2.2.Grupların bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR’lerde elde edilen işitme eşik değerleri ve P değerleri

Tablo 4.2. Grup 1’in (akustik travma grubu) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri(ms) ve P değerleri

	Grup 1 bazal ABR	Grup 1 akustik travma sonrası 1. Gün ABR	Grup 1 47. gün ABR	P Değerleri
8 khz	18,57±3,631 (15-25)	93,21±3,167 (90-100)	94,64±3,650 (90-100)	0,102
16 khz	17,14±2,568 (15-20)	91,79±3,725 (85-95)	92,86±4,258 (80-95)	0,408
20 khz	16,43±2,344 (15-20)	85,00±1,961 (80-90)	83,93±2,895 (75-85)	0,257
32 khz	18,93±2,129 (15-20)	91,43±3,631 (85-95)	91,07±3,496 (85-95)	0,705

Grup 1 in (akustik travma grubu) akustik travma sonrası ilk gün ile 47. gün ölçümünde Wilcoxon işaretli sıralar testine göre hiçbir frekansta istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmedi. Yani yalnızca akustik travma almış olan grupta akustik travma sonrası 1. gün ve son gün ölçümlerinde **spontan düzelme görülmediği** gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Grup 2'nin (etanol grubu) bazal ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri(ms) ve P değerleri

	Grup 2 bazal ABR	Grup 2 47. gün ABR	P Değerleri
8 khz	20.00±2,774 (15-25)	21.07±2,895 (15-25)	0,257
16 khz	16,43±2,344 (15-20)	15,00±1,961 (10-20)	0,157
20 khz	14,29±4,322 (10-20)	13,21±4,209 (10-25)	0,180
32 khz	19,29±3,315 (15-25)	18,21±3,167 (15-25)	0,257

Grup 2'nin (etanol grubu) bazal ve 47. Gün ölçümlerinde Wilcoxon işaretli sıralar testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu tablodan koenzim Q10'un çözücüsü olarak kullanılan etanolün çalışmamızda kullanılan miktarının işitme üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi olmağı görülmüştür.

Tablo 4.4. Grup 3'ün (akustik travma + koenzim Q10) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri(ms) ve P değerleri

	Grup 3 bazal ABR	Grup 3 akustik travma sonrası 1. Gün ABR	Grup 3 47. gün ABR	P Değerleri
8 khz	18.57±2.34(15-20)	87,50±8,026 (75-100)	80.71±16.27(60-100)	0.027
16 khz	15.71±1.81(15-20)	81,07±14,435 (60-95)	71.79±19.17(45-95)	0.005
20 khz	15.71±3.31(10-20)	78,93±10,034 (60-95)	67.14±14.63(45-80)	0.002
32 khz	18.57±2.34(15-20)	87,86±4,688 (80-95)	73.93±16.07(50-90)	0.008

Grup 3 ün (akustik travma + koenzim Q10) akustik travma sonrası ilk gün ile 47. Gün ölçümünde Wilcoxon işaretli sıralar testine göre tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü. Burada akustik travma sonrasında oral yoldan verilen koenzim Q10 tedavisinin sıçanlarda işitmede istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Grup 4'ün (kontrol grubu) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri(ms) ve P değerleri

	Grup 4 bazal ABR	Grup 4 47. gün ABR	P Değerleri
8 khz	20,36±2,373 (15-25)	21,43±3,056 (15-25)	0,257
16 khz	15,36±4,144 (10-20)	15,00±2,774 (10-20)	0,763
20 khz	16,07±4,009 (10-20)	14,29±5,136 (10-25)	0,218
32 khz	18,21±2,486 (15-20)	19,29±5,136 (15-30)	0,380

Grup 4'ün (kontrol grubu) bazal ve 47. gün ölçümlerinde Wilcoxon işaretli sıralar testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Beklendiği gibi kontrol grubunun bazal ve son gün ABR değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.6. Grup 5'in (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) bazal, akustik travma sonrası 1. gün ve 47. gün yapılan ABR eşik değerleri(ms) ve P değerleri

	1.gün ABR (çalışmanın ilk günü)	23.gün ABR(akustik travma öncesi)	Akustik travma sonrası 1.gün ABR	Son gün ABR (47. gün)	P değerleri
8 khz	18,57±2,34(15-20)	18,93±2.89(15-25)	81,79±6.96(75-100)	66,07±4.87(60-75)	0.001
16 khz	17,86±2,56(15-20)	17,14±2.56(15-20)	71,43±7.70(60-85)	54,64±6.64(45-70)	0.001
20 khz	17,50±2,59(15-20)	15,71±3.31(10-20)	72,86±4.25(65-80)	52,50±7.78(35-60)	0.001
32 khz	18,93±2,89(15-25)	20,00±4.80(15-25)	77,86±8.48(65-90)	45,00±13.15(25-70)	0.001

Grup 5'in (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) akustik travma sonrası ilk gün ile 47. gün ölçümünde Wilcoxon işaretli sıralar testine göre tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü.

4.2.3. Grup 5'in bazal ve 23. gün değerlendirmesinde iki ölçüm arasında Wilcoxon işaretli sıralar testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 4.7. Grup 5'in bazal ve 23. gün (akustik travmadan 1 gün önce) ABR eşik değerleri(ms), standart sapmaları ve P değerleri

	Grup 5 bazal ABR	Grup 5 23. gün ABR	P Değerleri
8 khz	18,57±2,344 (15-20)	18,93±2,895 (15-25)	0,705
16 khz	17,86±2,568 (15-20)	17,14±2,568 (15-20)	0,414
20 khz	17,50±2,594 (15-20)	15,71±3,315 (10-20)	0,190
32 khz	18,93±2,895 (15-25)	20,00±4,804 (15-25)	0,317

4.2.4.Grup 2 (etanol grubu) ve 4'ün (kontrol grubu) son (47. gün) ölçümlerinde Mann-Whitney U testine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 4.8. Grup 2 (etanol grubu) ve 4'ün (kontrol grubu) son (47. gün) ölçümlerinde ABR eşik değerleri(ms), standart sapmaları ve P değerleri

	Grup 2 47.gün ABR	Grup 4 47. gün ABR	P Değerleri
8 khz	21,07±2,895 (15-25)	21,43±3,056 (15-25)	0,285
16 khz	15,00±1,961 (10-20)	15,00±2,774 (10-20)	0,427
20 khz	13,21±4,209 (10-25)	14,29±5,136 (10-25)	0,667
32 khz	18,21±3,167 (15-25)	19,29±5,136 (15-30)	0,839

Burada koenzim Q10'un çözücüsü olarak kullanılan etanolün çalışmamızda kullanılan miktarının işitme üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi olmağı görülmüştür.

4.2.5.Akustik travma sonrası 1. gün ölçümlerinde 1. grup (akustik travma grubu) ve 5. grup (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) arasında Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi.

Tablo 4.9. Akustik travma sonrası 1. gün ölçümlerinde 1. grup (akustik travma grubu) ve 5. grup (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) karşılaştırmasında ABR eşik değerleri(ms), standart sapmaları ve P değerleri

	Grup 1 akustik travma sonrası 1. gün ABR	Grup 5 akustik travma sonrası 1. gün ABR	P Değerleri
8 khz	93,21±3,167 (90-100)	81,79±6,963 (75-100)	0,000
16 khz	91,79±3,725 (85-95)	71,43±7,703 (60-85)	0,000
20 khz	85,00±1,961 (80-90)	72,86±4,258 (65-80)	0,000
32 khz	91,43±3,631 (85-95)	77,86±8,484 (65-90)	0,000

Akustik travma öncesinde koenzim Q10 almış olan grupta akustik travma sonrası 1. gün ölçümlerinin koenzim Q10 almamış gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterildi. Burada koenzim Q10'un akustik travma öncesinde oral yoldan alınmasının sıçanlarda akustik travmaya bağlı işitme kaybında koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.

4.2.6.Grup 1 (akustik travma grubu) ve grup 5 (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) arasında 47. gün ölçümünde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Grup 5 in ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı iyiydi.

Tablo 4.10. Grup 1 ve grup 5'in son gün ABR eşik değerleri(ms), standart sapmaları ve P değerleri

	Grup 1 son gün ABR (47. gün)	Grup 5 son gün ABR (47. gün)	P değerleri
8 khz	94,64±3.65(90-100)	66,07±4.87(60-75)	0.000
16 khz	92,86±4.25(80-95)	54,64±6.64(45-70)	0.000
20 khz	83,93±2.89(75-85)	52,50±7.78(35-60)	0.000
32 khz	91,07±3.49(85-95)	45,00±13.15(25-70)	0.000

4.2.7.Grup 1 (akustik travma grubu) ve 3 (akustik travma + koenzim Q10) arasında 47. gün ölçümünde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Grup 3'ün ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı iyiydi.

Tablo 4.11. Grup 1'in (akustik travma grubu) ve grup 3'ün (akustik travma + koenzim Q10) 47. gün ölçümlerinin karşılaştırılmasında ABR eşik değerleri(ms), standart sapmaları ve P değerleri

	Grup 1 son gün ABR (47. gün)	Grup 3 son gün ABR (47. gün)	P değerleri
8 khz	94,64±3.65(90-100)	80.71±16.27(60-100)	0,031
16 khz	92,86±4.25(80-95)	71.79±19.17(45-95)	0,001
20 khz	83,93±2.89(75-85)	67.14±14.63(45-80)	0,000
32 khz	91,07±3.49(85-95)	73.93±16.07(50-90)	0,001

4.2.8.Grup 3 (akustik travma + koenzim Q10) ve 5 (koenzim Q10 + akustik travma + koenzim Q10) arasında 47. Gün ölçümünde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Grup 5 in ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı iyiydi.

Tablo 4.12. Grup 3 ve grup 5'in çalışmanın son gün ABR eşik değerleri(ms), standart sapmaları ve P değerleri

	Grup 3 son gün ABR (47. gün)	Grup 5 son gün ABR (47. gün)	P değerleri
8 khz	80.71±16.27(60-100)	66,07±4.87(60-75)	0.0049
16 khz	71.79±19.17(45-95)	54,64±6.64(45-70)	0.027
20 khz	67.14±14.63(45-80)	52,50±7.78(35-60)	0.016
32 khz	73.93±16.07(50-90)	45,00±13.15(25-70)	0.000

4.3.HİSTOLOJİK BULGULAR

Histolojik değerlendirmede **stria vaskularis** için intermediat hücre büzülmesi, sitoplazmik vakuolizasyon ve marjinal hücre kaybı dereceleri kriter olarak alındı. **Korti organı** için çekirdeği intak dış tüy hücre sayıları baz alındı. **Spiral ganglion** için sitoplazmik vakuolizasyon ve nükleer dejenerasyon derecelerine bakıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde grup 2 ve grup 4 'ün sonuçlarının normal olduğu görüldü.

Grup 5'teki sıçanların grup 1 ve grup 3'teki sıçanlara göre ;

- Stria vaskularislerinde hücre büzülmesinin daha az olduğu, marjinal hücre kaybı derecesinin daha az olduğu,

- Korti organlarında dış tüylü hücre sayısının daha fazla olduğu ,
- Spiral ganglionlarındaki nükleer dejenerasyonun daha az olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Gürültüye bağlı işitme kaybı sanayileşmiş toplumlarda sık görülen hastalıklardan biridir ve en sık önlenabilir işitme kaybı nedenidir. Tüm işitme kayıplarının üçte birinin gürültü maruziyetine bağlı olduğu tahmin edilmektedir (92).

Ses enerjisi kokleada iki şekilde işitme kaybına yol açar. Bunlardan ilki akustik travma sonucu gelişen mekanik hasar, ikincisi; serbest radikal hasarı, kokleer iskemi ve lipid peroksidasyonundan oluşan, biyokimyasal hasar olarak da adlandırılan metabolik hasardır (93).

Yüksek sese maruziyet sonrası stria vasküleriste süperoksit anyon (O_2^-) radikalinin arttığı, gürültü sonrası kokleada hidroksil (OH^-) radikal seviyesinde artış olduğu bilinmektedir (94,95).

Koklea dokusu, ses uyarımına cevap veren mekanosensöriyel tüylü hücrelerinin yüksek metabolik ihtiyaçlarından dolayı oksidatif hasara oldukça hassastır. Normalde, fizyolojik durumla sırasında tüylü hücre mitokondrilerinde üretilen SOR, tüylü hücrelerin endojen antioksidan mekanizmaları ile ortadan kaldırılır. Ancak akustik travma nedeniyle iç kulakta oluşan SOR çok yüksek miktarda olduğundan endojen mekanizmalarla ortadan kaldırılamamaktadır (95).

Gürültüye bağlı ototoksitenin azaltılması ve ortaya çıkan ototoksitenin tedavi edilmesi için birçok çalışma devam etmektedir. Koenzim Q10, alfa lipoik asit, resveratrol, ginseng, likopen, methionine, N-asetil sistein, A, C, E, B9, B12 vitaminleri, magnezyum gibi antioksidanlar kardiyak hastalıklarında, ototoksitede, presbiakuzide, Parkinson, Huntington hastalığı, Friedreich ataksi, ALS gibi nörolojik hastalıklarda kullanılabilir (96-100).

Koenzim Q10 da, mitokondriyal solunum zincirinde elektron taşıyıcı olarak anahtar rol oynar ve oksidatif strese yol açan çok sayıda durumda serbest radikal hasarından koruyucu rol oynar. CoQ10'un tüm bu antioksidan özellikleri nedeniyle, apoptoz, inflamasyon ve hücrel redoks reaksiyonlarını azaltmak yoluyla gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (101).

Sergi ve arkadaşları, gürültüye bağlı işitme kaybından korunmada idebenonun (CoQ10'un sentetik analogu) antioksidan fonksiyonunu bildirmiştir (102). Hirose Y. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CoQ10'un oral uygulamasının yoğun gürültü maruziyeti sonucu oluşan

iç kulak hasarını azalttığını göstermişlerdir (103). Biz de çalışmamızda sıçanların içme suyuna koyarak oral yoldan verdiğimiz CoQ10'un akustik travma sonucu oluşturduğumuz işitme kaybında koruyucu ve tedavi edici etkisi olduğunu, histopatolojik olarak da iç kulak hasarını azalttığını gösterdik.

Michelangelo Mancuso ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CoQ10'un mitokondriyal disfonksiyondan kaynaklanan oksidatif stres ve apoptozun önlenmesini sağladığı ve bu temele dayanan Parkinson, Huntington hastalığı, ALS gibi nöroloji hastalıklarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir (96). Ayrıca başka bir çalışmada CoQ10'un oral uygulamasının Parkinson hastalığında kötüye gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir (104).

Laura Astolfi ve arkadaşları 33 erkek sprague dawley sıçan ile yaptıkları çalışmada, cisplatin ototoksitesinde CoQ10 terclatrate ve Acuvall 400 (antioksidan ajanlar ve mineraller içeren bir multivitamin kompleksi) kombinasyonunun sinerjik protektif etki ile oksidatif stresi azalttığını göstermişlerdir (105).

Kazuma Sugahara ve arkadaşları fareleri kullanarak yaptıkları çalışmada CoQ10'in, tüylü hücreleri neomisin ototoksitesinden koruduğunu ortaya koymuşlardır (106).

Anna Rita Fetoni ve arkadaşları 58 sıçan ile yaptıkları çalışmada sıçanları 120 dB SPL şiddetinde gürültüye 60 dk boyunca maruz bırakarak işitme kaybı yaratmışlar ve CoQ10'u transtimpanik ve sistemik (intraperitoneal olarak, 100 mg/kg dozda) olmak üzere iki farklı şekilde uygulamışlardır. Çalışmalarında her iki ilaç uygulama yolunda da CoQ10'un işitme üzerine benzer derecede koruma sağladığını göstermişlerdir (107). Biz çalışmamızda 35 adet sıçan kullandık ve sıçanları 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantda gürültüye 4 saat süreyle maruz bıraktık. Bu çalışmadan farklı olarak her sıçan için 10 mg/kg/gün dozunda CoQ10'u sıçanların içme suyuna her gün koyduk. Düşük dozda verilen CoQ10'un da gürültüye bağlı işitme kaybında etkili olduğunu göstermiş olduk.

Anna Rita Fetoni ve arkadaşlarının sıçanlar üzerindeki bir başka çalışmasında antioksidan tedavi olarak CoQ10'i kullanmışlar ve gürültüye bağlı işitme kaybında işitme fonksiyonlarını düzelttiğini göstermişlerdir (108).

Yoshinobu Hirose ve arkadaşları 30 adet guinea pig kullanarak yaptıkları çalışmada suda çözünebilir CoQ10'un gürültüye bağlı işitme kaybı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada CoQ10 20 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Guinea pig'ler 130 dB SPL şiddetinde gürültüye 3 saat boyunca maruz bırakılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmıştır. Sonuç olarak CoQ10'un kokleayı oksidatif stresten koruyarak gürültüye bağlı işitme kaybını önlediğini göstermişlerdir (109). Kemirgenler arasında sıçanlar maliyetlerinin az oluşu, orta kulak enfeksiyonlarına dirençli

oluşu, uzun ömürlü oluşu, anestezi ajanlara hassasiyetlerinin guinea piglerden daha az oluşu ve yaşam koşullarına kolay adaptasyon yetenekleri nedeniyle işitme ile ilgili çalışmalarda sıkça tercih edilmektedirler (110). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak 35 adet Wistar türü sıçan kullanıldı. Çalışmamızda her sıçan için 10 mg/kg/gün dozunda CoQ10'u sıçanların içme suyuna koyarak oral yoldan almalarını sağladık. Sıçanları 120dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantda gürültüye 4 saat süreyle maruz bıraktık. Sonuçların değerlendirilmesinde benzer olarak ABR kullandık. Sonuçta benzer şekilde CoQ10'un akustik travma sonucu oluşturduğumuz işitme kaybında koruyucu ve tedavi edici etkisi olduğunu gösterdik.

Çeşitli antioksidanların, değişik sürelerde denendiği insan çalışmalarında da farklı sonuçlar bildirilmiştir. Suda çözünebilen CoQ10 (QTER®) ve E vitaminin 1 ay boyunca oral olarak verildiği erişkinlerde, QTER alanlarda hava ve kemik işitme eşiklerinde E vitaminine oranla belirgin düzelleme saptanmıştır (111). 3 yıl boyunca folik asit verilen bireylerde, alçak frekanslardaki kayıplarda iyileşme saptanmışken, yüksek frekanslarda bir değişiklik saptanmamıştır (112).

Paola Staffa ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada gürültüye bağlı işitme kaybının iyileşme süresi üzerine CoQ10'un etkisini araştırmışlardır. 12 kadın, 18 erkek olmak üzere toplam 30 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada gönüllülerin sağ kulaklarına 10 dk boyunca 90 dB HL şiddetinde gürültü vermişlerdir. Değerlendirmede saf ses odyometri kullanmışlardır. Sonuç olarak gürültüye maruz kaldıktan sonra 30 gün boyunca verilen CoQ10 tedavisinin daha hızlı iyileşmeye yardımcı olabileceğini göstermişlerdir (113).

Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde ettik. CoQ10'un gürültüye bağlı ototoksiteden korunmada ve gürültüye bağlı ototoksite tedavisinde yararlı olabileceğini gösterdik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda sıçanlarda CoQ10'un akustik travmaya bağlı işitme kaybında hem koruyucu hem de tedavi edici etkisi olduğu saptandı. Akustik travmanın hem öncesinde hem sonrasında CoQ10 verilen grupta daha iyi ABR sonuçları elde edildi. Ancak insanlardaki akustik travmaya bağlı işitme kayıplarında koruyucu ve tedavi edici optimal dozun ve tedaviye başlangıç süresinin belirlenmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

- 4 saat süreyle 120dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantda gürültü maruziyeti, sıçanlarda ototoksitede yaratarak ABR eşiklerinde yükselmeye neden olmaktadır.

- CoQ10'un çözücüsü olarak kullanılan miktarda etanolün sıçanlarda işitme üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.
- Piyasada değişik ticari formlarda kolaylıkla bulunabilen bir molekül olan CoQ10'un, sıçanlarda gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu ve tedavi edici etkisi olduğu kanıtlanmıştır.
- Sıçanlarda bu etkinin, özellikle gürültüye maruz kalmadan önce tedaviye başlandığı takdirde daha belirgin olduğu ortaya koyulmuştur.
- Bu sonuçlarla, meslek dolayısıyla gürültüye maruz kalacak kişilerde akustik travmaya bağlı işitme kaybından korunmak amacıyla CoQ10'un kullanılıp kullanılmayacağını anlamak amacıyla insanlar üzerinde yeni çalışmalar planlanabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Kemaloğlu YK, Tutar H. Gürültüye bağlı işitme kayıpları ve akustik travma. Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2013;6(1).
2. Ahn JH, Kang HH, Kim YJ, Chung WJ. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. Biochem Biophys Res Commun 2005;335:485-90.
3. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. Am J Ind Med 2005;48:446-58
4. Chen GD. Effect of hypoxia on noise-induced auditory impairment. Hearing Res 2002;172:186-95.
5. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. Drug Discov Today 2005;10:1291-8.
6. Lin FR, Niparko JK, Ferrucci L. Hearing loss prevalence in the United States. Arch. Intern. Med.2011, 171, 1851-1852. Doi:10.1001/arcinternmed.2011.506
7. James W.Hall III, Patrick J.Antonelli;Periferik ve Santral İşitsel İşlevlerin Derğerlendirilmesi,Prof.Dr.Nazım Korkut, 4.Baskı, Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology 2011,1937.
8. Cem Uzun RY, Muhsin Koten, Mustafa Kemal Adalı, Ahmet Rıfat Karasalihoğlu. Method of measuring transient evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2000;7:97-105.
9. Moulin A BJ, Collet A. Distortion Product Otoacoustic Emissions and Sensorineural Hearing Loss. Audiology 1994;33:305,26.
10. Whitehead ML L-MB. Relevance of Animal Models to the Clinical Applications of Otoacoustic Emissions. Semin Hear 1992;13.
11. Emmerich E, Richter F, Meissner W, Dieroff HG. The effect of impulse noise exposure on distortion product otoacoustic emissions in the awake guinea pig. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:128-32.
12. H von Helmholtz; Ueber die Bewegungsgleichungen der Elektricität für ruhende leitende Körper;1870.
13. Goldstein JL, Auditory nonlinearity. J Acoustic Soc Am 1967.41;676-689
14. Lonsbury-Martin BL HF, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Humans. I. Basis Properties in Normally Hearing subjects. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;147:3-13.

15. Harris FP L-MB, Stegner BB, Coats AC, Martin GK. Acoustic Distortion Products in Humans: Systemic Changes in Amplitudes as a Function of f_2/f_1 ratio. *Journal of Acoustic Society of America* 1989;85:22-26.
16. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1989;42:143-56.
17. Smith DI, Lawrence M, Hawkins Jr JE. Effects of noise and quinine on vessels of the stria vascularis: an image analysis study. *Am.J. Otolaryngol.* 1985,6,280-289. Doi:10.1016/s0196-0709(85)80056-9.
18. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Konishi K, Iguchi H, Nakagawa T et al. The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1995.519, 87-92. Doi:10,3109/00016489509121877
19. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol. Neurootol.* 1999.4,229-236.doi:10,1159/000013846.
20. Hirose K, Liberman MC. Lateral wall histopathology and endocochlear potential in the noisedamage mouse cochlea. *J. Assoc.Res. Otolaryngol.* 2003.4,339-352.doi:10.1007/s10162-002-3036-4.
21. Kim JM, Park E. Coenzyme Q10 attenuated DMH-induced precancerous lesions in SD rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2010, 56(2):139-144.
22. Wang X, Meng Q, Qiu C, Li P, Qu R, Wang W et al. Potential therapeutic role of Co-Q10 in alleviating intervertebral disc degeneration and suppressing and IL-1 β -mediated inflammatory reaction in NP cells. *Int Immunopharmacol.* 2018, 64:424-431.
23. Henderson D, McFadden SL, Liu CC, Hight N, Zheng XY. The role of antioxidants in protection from impulse noise. *Ann NY Acad Sci.* 1999;884:368-380.
24. Draczynska-Lusiak B, Doung A, Sun AY. Oxidized lipoproteins may play a role in neuronal cell death in Alzheimer disease. *Mol Chem Neuropathol.* 1998;33(2);139-148.
25. Bailey JB, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolarengoloji. 4. Baskı, 2. Cilt. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. s1883.
26. Devranoğlu İ. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. 1. Baskı. 2011. s2-13.
27. Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1.cilt. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. s 49-61.
28. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&Neck Surgery*. Mosby-Year Book. 4; 1998. p2803-2826.

29. Austin DF. Anatomy of the Ear. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea&Febiger; 1991. p 922-927.
30. Arıncı K, Elhan A. Kulak, işitme ve denge organları anatomisi. Anatomi. 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitapevi; 1997. s466-490.
31. Donaldson JA, Duckert L. Anatomy of the Ear. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Otolaryngology. WB Saunders Company. 1; 1991. p 23-58.
32. Bailey JB, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolarengoloji. 4. Baskı, 2. Cilt. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. s1887, 1888.
33. Gerçekler M. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 1. Baskı. Ankara. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi; 2014. s19.
34. Akyıldız N. İşitme Fizyolojisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1.cilt. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. s77-102.
35. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK. Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea&Febiger;1991. p948-1005.
36. Guyton AC. Hearing sense. Textbook of Medikal Physiology. WB Saunders Company. 2; 1987. p1057-1072.
37. Bailey JB, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolarengoloji. 4. Baskı, 2. Cilt. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. s1897-1901.
38. Devranoğlu İ. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. 1. Baskı. 2011. s27.
39. Kempt DT. Stimulated acoustic emissions from within the human ouditor system. J Acoust Soc Am. 1978; 64:1386-91.
40. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. Ear Hear. 1990; 11:82-92.
41. Lee KJ, Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery. 10th Edition. New York. McGraw Hill; 2012. p49.
42. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. s82.
43. Lee KJ, Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery. 10th Edition. New York. McGraw Hill; 2012. p49, 50.
44. Gorga MP, Kaminski JR, Beauchaine KA, Jesteadt W. Auditory brainstem responses to tone bursts in normally hearing subjects. J Speech Hear Res 1:87-97, 1988.

45. Fay RR. Comparative psychoacoustics. *Hear Res* 3: 295-305, 1998.
46. Willott JF. Factors affecting hearing in mice, rats, and other laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 1: 23-7, 2007.
47. Martini A, Hatzopoulos S, Rubini R, Stefano MD, Albertin A, Govoni E. An animal model based on the Sprague Dawley rat for the evaluation of ototoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 884:85-98, 1999.
48. Koka K, Read HL, Tollin DJ. The acoustical cues to sound location in the rat: measurements of directional transfer functions. *J Acoust Soc Am* 6:4297-309, 2008.
49. Heffner HE, Heffner RS. Hearing ranges of laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 1: 20-2, 2007.
50. Zaaroor M, Starr A. Auditory brain-stem evoked potentials in cat after kainic acid induced neuronal lossI. Superior olivary complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 5: 422-35, 1991.
51. Hashimoto I, Ishiyama Y, Yoshimoto T, Nemoto S. Brain-stem auditory-evoked potentials recorded directly from human brain-stem and thalamus. *Brain* 4:841-59, 1981.
52. Alvarado JC, Fuentes-Santamaria V, Jareno-Flores T, Blanco JL, Juiz JM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in Wistar rats. *Neurosci Res* 4: 302-11, 2012.
53. Henry KR. Differential changes of auditory nerve and brain stem short latency evoked potentials in the laboratory mouse. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4: 452-9, 1979.
54. Chen TJ, Chen SS. Generator study of brainstem auditory evoked potentials by a radiofrequency lesion method in rats. *Exp Brain Res* 3: 537-42, 1991.
55. Overbeck GW, Church MW. Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hear Res* 2: 129-37, 1992.
56. Shaw NA. The temporal relationship between the brainstem and primary cortical auditory evoked potentials. *Prog Neurobiol* 2: 95-103, 1995.
57. Shaw NA. Central auditory conduction time in the rat. *Exp Brain Res* 1: 217-20, 1990.
58. Shvili Y, Gafter U, Zohar Y, Talmi YP, Levi J. Brainstem auditory evoked responses in rats with experimental chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 4: 415-7, 1989.
59. Ward WD. Noise-Induced Hearing Damage. *Otolaryngology*. Third Ed. Vol. 2. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Philadelphia, W.B. Saunders Co 1991;1639-1652.

- 60.** Consensus Conference. Noise and Hearing. JAMA 263:3185-3190, 1990.
- 61.** Lurie MH, Davis H, Hawkins JE Jr. Acoustic Trauma of the Organ of Corti in the Guinea Pig. Laryngoscope 1944;54:375- 386.
- 62.** Mulroy MJ, Henry WR, McNeil PL. Noise-induced transient microlesions in the cell membranes of auditory hair cells. Hear. Res. 1998;115:93-100.
- 63.** Miller JM, Ren TY, Dengerink HA, Nuttall AL. Cochlear blood flow changes with short sound stimulation. In: Axelsson, A.; Borchgrevink HM, Hamernik RP, Hellstrom PA, Henderson D, Salvi RJ, eds. Scientific basis of noise-induced hearing loss. New York: Thieme Medical 1996;95–109.
- 64.** Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Lear PM, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. J. Assoc. Res. Otolaryngol 2000;1.243:-254.
- 65.** Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Flood DG , Reaume AG, Hoffman EK et al. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. Audiol. Neurootol 1999;4:237-246.
- 66.** Miller JM, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Le Prell CG. Mechanisms and prevention of noise-induced hearing loss. Otol. Jpn 2006;16:139–153.
- 67.** Van Campen LE, Murphy WJ, Franks JR, Mathias PI, Toraason MA. Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat. Hear Res 2002;164:29-38.
- 68.** Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. Brain Res, 2000;878:163-73.
- 69.** Miller JM, Brown JN, Schacht J. 8-iso-prostaglandin F(2alpha), a product of noise exposure, reduces inner ear blood flow. Audiol Neurootol 2003;8:207–21.
- 70.** Casetta I, Govoni V, Granieri E. Oxidative stress, antioxidants and neurodegenerative diseases. Curr. Pharm. Des 2005;11:2033-2052.
- 71.** Mitchell C. Susceptibility to auditory fatigue: comparison of changes in cochlear nerve potentials in the guinea pig and chinchilla. JAcoust. Soc. Am 1976;60:418-422.
- 72.** Thorne PR, Duncan CE, Gavin JB. The pathogenesis of stereocilia abnormalities in acoustic trauma. Hearing Research 1986;21:41-49.
- 73.** Davis H. Acoustic Trauma in the Guinea Pig. J. Acoustic Soc. Am 1953;14:49-56.

- 74.** Bohne BA. Mechanism of the Noise Damage in the Inner Ear. Effects of Noise on Hearing. Henderson D, Hamemik RP, Dosanjh DS, Mills JH New York, Raven Press, 1976;41-67.
- 75.** Stjernschantz J, Wentzel P, Rask-Andersen H. Localization of prostanoid receptors and cyclo-oxygenase enzymes in guinea pig and human cochlea. *Hear Res* 2004; 197: 65-73.
- 76.** Ziegler EA, Brieger J, Heinrich UR, Mann WJ. Immunohistochemical localization of cyclooxygenase isoforms in the organ of Corti and spiral ganglion cells of guinea pig cochlea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66:297- 301
- 77.** Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*.1998; 95:13313-13318; Seibert K, Masferrer J, Zhang Y, Gregory S, Olson G, Hauser S et al. Mediation of inflammation bt cyclooxygenase-2. *Agents Actions Suppl.* 1995;46:41-50
- 78.** Hirose Y, Tabuchi K, Oikawa K, Murashita H, Sakai S, Har A. The effects of the glucocorticoid receptor antagonist RU486 and phospholipase A2 inhibitor quinacrine on acoustic injury of the mouse cochlea. *Neurosci Lett.* 2007 Feb 8;413(1):63-7. Epub 2006 Dec 4.)
- 79.** Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and non-steroidal antiinflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear, *Hear. Res.*115 (1998) 149-161.
- 80.** Seidman MD, Tang W, Uma Bai V, Ahmad N, Jiang H, Media J et al. Resveratrol decreases Noise-Induced Cyclooxygenase-2 expression in the rat cochlea. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2013; 148(5); 827-83.
- 81.** Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin. Immunol.* 2006,119, 229-240.
- 82.** Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294,1871- 1875.
- 83.** Heinrich UR, Brieger J, Selivanova O, Feltens R, Eimermacher A, Schafer D et al. COX-2 expression in the guinea pig cochlea is partly altered by moderate sound exposure. *Neurosci. Lett.* 2006;394, 121-126.
- 84.** Laredj LN, Licitra F, Puccio HM. The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimie.* 2014, 100:78-87.
- 85.** Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta.* 2004, 1660(1-2):171-199.
- 86.** Acosta MJ, Vazquez Fonseca L, Desbats MA, Cerqua C, Zordan R, Trevisson E et al. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2016, 1857(8):1079-1085.

- 87.** Varela-Lopez A, Giampieri F, Battino M, Quiles JL. Coenzyme Q and its role in the dietary therapy against aging. *Molecules*. 2016, 21(3):373.
- 88.** Toprak K, Ayaz A. Koenzim Q10: Biyolojik aktivitesi ve sağlık üzerine etkisine güncel bakış. *HÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019, 6(2):1-17.
- 89.** Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001, 20(6):591-598.
- 90.** Fetoni AR, Picciotti PM, Paludetti G, Troiani D. Pathogenesis of presbycusis in animal models: a review. *Exp Gerontol*. 2011, 46(6):413-425.
- 91.** Freitas M, Castro BG, De CJ, Gomes R, Barreto MM, Albuquerque RR. Light microscopy study of cisplatin-induced ototoxicity in rats. *The Journal of Laryngology & Otology* 2009; 123 (06):590-597)
- 92.** Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2163-96,2012.
- 93.** Henderson D, McFadden SL, Liu CC, Hight N, Zheng XY. The role of antioxidants in protection from impulse noise. *Ann NY AcadSci*. 1999;884:368-380.
- 94.** Fetoni AR, Picciotti PM, Paludetti G, Troiani D. Pathogenesis of presbycusis in animal models: a review. *Exp Gerontol*. 2011, 46(6):413-425.
- 95.** Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Iguchi H, Nakagawa T, Kojima A. Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise induced acoustic trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:504-508.
- 96.** Heman-Ackah SE, Juhn SK, Huang TC, Weidmann TS. A combination antioxidant therapy prevents age related hearing loss in C57BL/6 mice. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010, 143(3):429-434.
- 97.** Mancuso M, Orsucci D, Calsolaro V, Choub A, Siciliano G. Coenzyme Q10 and Neurological Diseases *Pharmaceuticals* 2009, 2, 134-149.
- 98.** Sakat MS, Kilic K, Bercin S. Pharmacological agents used for treatment and prevention in noise-induced hearing loss, *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2016) 273:4089–4101
- 99.** Wang Y, Qu Y, Chen X, Zhang P, Su D, Wang L et al. Effects of D-methionine in mice with noise-induced hearing loss mice, *Journal of International Medical Research* 0(0) 1–12 The Author(s) 2019 Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177/0300060519860679
- 100.** Fujimoto C, Yamasoba T. Mitochondria-Targeted Antioxidants for Treatment of Hearing Loss: A Systematic Review, *Antioxidants* 2019, 8, 109; doi:10.3390/antiox8040109

- 101.** Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res*, 2000;878:163-73.
- 102.** Sergi B, Fetoni AR, Paludetti G, Ferraresi A, Navarra P, Mordente A et al. (2006) Protective properties of idebenone in noise-induced hearing loss in the guinea pig. *Neuroreport* 17: 857–861.
- 103.** Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H. (2008) Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 128: 1071–1076.
- 104.** Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, Beal MF, Haas R, Plumb S et al. (2002) Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 59: 1541–1550.
- 105.** Astolfi L, Simoni E, Valente F, Ghiselli S, Hatzopoulos S, Chicca M et al. Coenzyme Q10 plus Multivitamin Treatment Prevents Cisplatin Ototoxicity in Rats. *PLOS ONE* |DOI:10.1371/journal.pone.0162106 September 15, 2016
- 106.** Sugahara K, Hirose Y, Mikuriya T, Hashimoto M, Kanagawa E, Hara H et al. (2014) Coenzyme Q10 Protects Hair Cells against Aminoglycoside. *PLoS ONE* 9(9):e108280. doi:10.1371/journal.pone.0108280
- 107.** Fetoni AR, Troiani D, Eramo SL, Rolesi R, Troiani GP. Efficacy of different routes of administration for Coenzyme Q10 formulation in noise-induced hearing loss: Systemic versus transtympanic modality. *Acta Otolaryngologica*, 2012; 132: 391–399.
- 108.** Fetoni AR, De Bartolo P, Maria Eramo SL, Rolesi R, Paciello F, Bergamini C et al. Noise-Induced Hearing Loss (NIHL) as a Target of Oxidative Stress-Mediated Damage: Cochlear and Cortical Responses after an Increase in Antioxidant Defense. *The Journal of Neuroscience*, February 27, 2013 • 33(9):4011–4023
- 109.** Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H. (2008) Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs, *Acta Oto-Laryngologica*, 128:10, 1071-1076.
- 110.** Martini A, Hatzopoulos S, Rubini R, Stefano MD, Albertin A, Govoni E. An animal model based on the Sprague Dawley rat for the evaluation of ototoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 884:85-98, 1999.
- 111.** Salami A, Mora R, Dellepiane M, Manini G, Santomauro V, Barettoni L et al. Water-soluble coenzyme Q10 formulation (QTER®) in the treatment of presbycusis. *Acta Otolaryngol*. 2010, 130(10):1154-1162.
- 112.** Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, Schouten E, Kok FJ. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2007, 146(1):1-9.
- 113.** Staffa P, Cambi J, Mezzedimi C, Passali D, Bellussi L. Activity of coenzyme Q10 (Q-Ter multicomposite) on recovery time in noise-induced hearing loss. *Noise & Health, September-October 2014, Volume 16:72, 265-269.*

8. EKLER

Ek 1. Tez Onay Formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)	
Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	OBEN YILDIRIM
Telefon:	05069071012
E-Posta:	oben480@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
Eğitim Kurumu:	SBÜ İZMİR BOZYAKA SUAM
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	10.07.2015
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi:	03.08.2020
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	PROF.DR.ENVER ALTAŞ
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	DOÇ.DR.TOGAY MÜDERRİS
Telefon:	05323076476
E-Posta:	togaymuderris@yahoo.com

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Oben Yıldırım
Kurumu	İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü
Uzmanlık Alanı	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
DEĞERLENDİRME	
1-Tez Başlığı/Konusu:	Konu açıklanmış ancak başlık belirtilmemiş.
2-Araştırma sorusu:	Uygun
3-Araştırmanın amacı:	Açıklanmış
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Açıklanmış
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Açıklanmış
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Ayrıntılı bilgi verilmiş ancak odyolojik ve histolojik olarak hangi parametrelerin bakılacağı belirtilmemiştir.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Açıklanmış
8- Araştırma hipotezi:	Açıklanmış
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Sayı belirtilmiş ancak güç analizi açıklanmamış
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Açıklanmış
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Açıklanmış
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	
Hakemin kararı	(.....) Tez konusu uygundur. (...X.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr.Emel Çadallı Tatar SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 16.08.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Oben Yıldırım
Kurumu	İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü
Uzmanlık Alanı	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
DEĞERLENDİRME	
1-Tez Başlığı/Konusu:	Açıklanmış
2-Araştırma sorusu:	Uygun
3-Araştırmanın amacı:	Açıklanmış
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Açıklanmış
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Açıklanmış
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Açıklanmış ancak detaylandırılması gerekiyor
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Açıklanmış
8- Araştırma hipotezi:	Açıklanmış
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Açıklanmış
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Açıklanmış
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Açıklanmış
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	
Hakemin kararı	(...X .) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Prof. Dr. Berna Uslu Coşkun SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM KBB Kliniği 26.12.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

Ek-2. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: OBEN YILDIRIM
Doğum tarihi	: 25.07.1990
Doğum yeri	: UŞAK
Medeni hali	: EVLİ
Uyruğu	: TÜRKİYE CUMHURİYETİ
Adres	: İZMİR BOZYAKA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ KBB KLİNİĞİ, KARABAĞLAR, İZMİR
Tel	: 05069071012
Faks	: 02322505050
E-mail	: oben480@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	: UŞAK ŞEHİT ABDÜLKADİR KLAVUZ ANADOLU ÖĞRETMEN LİSESİ
Lisans	: AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Mesleki Deneyim	: UŞAK DEVLET HASTANESİ ACİL SERVİS, Pratisyen Hekim SBÜ İZMİR BOZYAKA SUAM KBB KLİNİĞİ, Asistan Doktor
YABANCI DİL	
İngilizce	
ÜNVANLARI	
Asistan Dr.	