



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA SALİSİLAT İLE İNDÜKLENMİŞ TİNNİTUSTA**  
**TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYONUN ETKİSİ**

**Dr. Aydın EROĞLU**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA SALİSİLAT İLE İNDÜKLENMİŞ TİNNİTUSTA**  
**TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYONUN ETKİSİ**

**Dr. Aydın EROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Özgür Yiğit**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için uğraş veren, araştırma yapan, bilimsel ve kendini yenileyen bir hekim olma vizyonunu edindiğim, ülkemizde bilimin gelişmesine elinden gelen her türlü desteği veren ve yorulmadan ve bıkmadan çalışmanın nasıl olabileceğini öğreten saygıdeğer hocam İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Yöneticisi ve KBB-BBC Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Asistanlık süresince yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Ayşe Pelin Yiğider,Doç.Dr.Tolga Kırgezen, Doç. Dr. Ahmet Volkan Sünter, Doç. Dr. Zehra Çınar, Doç. Dr. Hasan Demirhan, Doç. Dr. Ela Araz Server, , Doç. Dr. Özlem Önerci Çelebi, Doç. Dr. Çiğdem Kalaycık Ertugay, Op.Dr.Enes Yiğit, Op. Dr. Mahmut Noberi, Op. Dr. Belit Merve Şener, Op. Dr. Erdal Oltulu, Op. Dr. Nihal Seden ve Op. Dr. Ozan Özdemir'e;

Histopatolojik inceleme kısmında tezime yardımcı olan Uz. Dr. Burcu Güzelbey'e;

Eğitim sürecinde destek ve yardımlarını esirgemeyen, bu süreçte her daim yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, değerli odyolog ve odyoloji teknisyeni arkadaşlarım, servisimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşire ve personellerine;

Değerli arkadaşım Dr.Duygu Kırkık'a

Hayatımın her safhasında, bana her konuda destek olan ve olacağını bildiğim sevgili aileme;

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Aydın EROĞLU

İstanbul 2022

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	v
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	vi
<b>ÖZET</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. TİNNİTUS.....	3
2.1.1. Tinnitusun Tanımı.....	3
2.1.2. Tinnitusun Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Tinnitus Patofizyolojik Mekanizmaları.....	5
2.1.4. Tinnitus Teşhisi.....	7
2.1.5. Tinnitus Tedavisi.....	8
2.1.5.1. Medikal tedavi.....	8
2.1.5.2. Maskeleme tedavisi.....	10
2.1.5.3. Tamamlayıcı ve alternatif ilaç tedavisi.....	10
2.1.5.4. Psikolojik tedavi.....	11
2.1.5.5. Elektroterapi.....	11
2.1.5.6 Cerrahi tedavi.....	11
2.1.5.7. Yeni yaklaşımlar.....	12

2.1.5.7.1.Lazer tedavisi.....	12
2.1.5.7.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon.....	12
2.2.KOBAY (RAT) TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ.....	14
2.3.ASPİRİN.....	23
2.4.İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI .....	26
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
3.1 MATERYAL METOD.....	29
3.2 İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI.....	30
3.3 TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON.....	31
3.4 DİSSEKSİYON VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	32
3.4.İSTATİKSEL ANALİZ.....	33
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
4.1 İŞİTSEL BEYİN SAPI YANITLARI ÖLÇÜMLERİ.....	34
4.2 HİSTOPATOLOJİK ÖLÇÜMLER.....	37
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>46</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>

## KISALTMALAR

**SNİK** : Sensörinöral İşitme Kaybı

**rTMS**:Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

**İTH** : İç Tüylü Hücre

**DTH** : Dış Tüylü Hücre

**ABR** : “Auditory Brainstem Response”, İşitsel Beyinsapı Yanıtları

**COX** : Siklooksijenaz

**dB** : Desibel

**DPOAE** : “Distortion Product Otoacoustic Emission”, Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar

**Hz** : Hertz

**NSAİİ** : Non steroid antiinflamatuvar ilaç

**PG** : Prostaglandin

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Rat temporal kemiğinin bölgeleri

**Şekil 2.** Rat orta kulak boşluğunun lateral ve medial duvarları

**Şekil 3.** Rat kemikçik zinciri.

**Şekil 4.** Ratlarda kemik ve membranöz labirent

**Şekil 5.** ABR Dalgası Latans, Amplitüd ve Morfolojisi

**Şekil 6.** Kobaya ait örnek ABR görüntüsü

**Şekil 7.** Kobaya ait örnek ABR dalga görüntüsü

**Şekil 8.** Kobaya ait rTMS uygulanma görüntüsü

**Şekil 9.** Kobay dekapite edildikten sonra temporal kemik görünümü

## TABLO LİSTESİ

**TABLO 1.1:**Tinnitus gelişimi için bilinen risk faktörleri ve tinnitus semptomu ile ilişkili durumlar

**TABLO 4.1:**Gruplar arasında Dalga 1 amplitüd değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

**TABLO 4.2:**Gruplar arasında Dalga 1 latans değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

**TABLO 4.3:**Gruplar arasında Dalga 4 amplitüd değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

**TABLO 4.4 :**Gruplar arasında Dalga 4 latans değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

**TABLO 4.5:**Gruplar arasında Dalga 2-4 interval değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

**TABLO 4.6:**Koklea ve İşitsel kortexte Anti-Neun boyanma hücre sayısı

**TABLO 4.7:**Koklea ve İşitsel kortexte Anti-BDNF boyanma yoğunluğu

## ÖZET

# RATLARDA SALİSİLAT İLE İNDÜKLENMİŞ TİNNİTUSTA TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYONUN ETKİSİ

## AMAÇ

Tinnitus dışarıda var olmayan frekanstaki seslerin duyulması olarak tanımlanır ve milyonlarca insanın ortak sorunudur. Günümüzde tinnitus için bilimsel olarak kanıtlanmış bir tedavi yoktur ancak literatürde salisilat ile oluşturulan tinnitus modeli tedavisinde bir çok ajan üstünde çalışmalar mevcuttur. Ama hala etkin bir ajan bulunamamıştır.

Çalışmamızda ratlarda salisilat ile indüklenmiş tinnitus modelinde Transkraniyal manyetik stimülasyonun işitsel beyin sapı yanıtlarına etkisini ve immünohistokimyasal boyamalarla histopatolojik olarak etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 24 adet Sprague Dawley türü 8-12 haftalık 450-500 gr ağırlığında erkek cinsiyette rat dahil edildi. Ratlar 21-23 derece sıcaklıkta 12 saatlik gündüz ve gece siklusu olacak şekilde döngüde tutuldu ve randomize olarak dört gruba ayrıldı. 5 gün boyunca , intraperitoneal yolla günde 300 mg/kg asetil salisilik asit verilen grup aspirin grubu , 5 gün boyunca intraperitoneal yolla günde 300 mg/kg asetil salisilik asit verilip ardından 2 saat sonra 15 dakika 1 Hz frekansta tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon(rTMS) uygulanan grup 1 Hz TMS grubu , 5 gün boyunca intraperitoneal yolla günde 300 mg/kg asetil salisilik asit verilip ardından 2 saat sonra 15 dakika 20 hz frekansta rTMS uygulanan grup 20 Hz TMS grubu olarak ayrıldı. 1.gün tüm gruplara işlem öncesi ABR ölçümü yapıldı. 5.gün sakrifikasyon öncesinde ABR ölçümü tekrarlandı. Çalışma süresince tüm gruplardan 1'er rat farklı günlerde ex olduğundan çalışma dışı

bırakıldı.Çalışma toplamda 20 rat ile sonlandırıldı. 5.günün sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek koklea ve işitsel korteksteki patolojik değişiklikler immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

## **BULGULAR**

Sham , aspirin, 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS grupları arasında *Dalga 1 amplitüd ve latansı, Dalga 4 amplitüd ve latansı, Dalga 2-4 interval değerleri* anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ). Aspirin, 1 Hz TMS grubu. 20 Hz TMS gruplarında uygulama sonrası *Dalga 1 Amplitüd uV değeri* uygulama öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir( $p<0.05$ ). Aspirin grubu, 1 Hz TMS grubu, 20 Hz TMS grubunda uygulama sonrası *Dalga 4 Amplitüd uV değeri* uygulama öncesine göre anlamlı ( $p<0.05$ ) artış göstermiştir( $p<0.05$ ). Aspirin, 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS grubunda uygulama sonrası *Dalga 2-4 İnterval MSN değeri* Sham grubu grubundan anlamlı olarak daha yüksekti( $p<0.05$ ). Sham grubu, aspirin grubu, 1 Hz TMS grubu, 20 Hz TMS grubunda uygulama sonrası *Dalga 2-4 İnterval MSN değeri* uygulama öncesine göre anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ).

Histopatolojik değerlendirmede immünohistokimyasal olarak koklea ve işitsel kortekste Anti-neun boyamada nöron yoğunluğunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi .Koklea ve işitsel kortekste Anti-BDNF boyamada BDNF yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

## **SONUÇ**

Çalışmamızda salisilat ile indüklenmiş tinnitusta 1 Hz ve 20 Hz transkraniyal manyetik stimülasyon uygulamasının tinnitusu azaltacağına dair elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak anlamlı sonuç elde edemedik. Transkraniyal manyetik stimülasyon günümüzde tinnitusta önemini korumakta olup tinnitustaki etkisine dair daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER :** Rat,Salisilat, Ototoksisite, Tinnitus, Transkraniyal manyetik stimülasyon.

## **ABSTRACT**

# **EFFECT OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON SALICYLATE-INDUCED TINNITUS IN RATS**

## **OBJECTIVE**

Tinnitus is described as hearing sounds at frequencies that do not exist outside and it is a common problem for millions of people. Nowadays, there is no scientifically proven treatment for tinnitus, but in the literature, many studies on many agents in the treatment of salicylate-induced tinnitus model. But still, no effective agent has been found.

In our study, we purposed to investigate the effect of transcranial magnetic stimulation on auditory brainstem responses and histopathologically with immunohistochemical staining in a salicylate-induced tinnitus model in rats.

## **MATERIALS AND METHODS**

Twenty-four Spraque Dawley type male rats (8-12 weeks old and weighing 450-500 g) were included in the study. Rats were kept in a cycle with a 12-hour day and night cycle at 21-23 degrees and randomly divided into four groups. The aspirin group was given 300 mg/kg acetylsalicylic acid daily intraperitoneally for 5 days, 300 mg/kg acetyl salicylic acid was given intraperitoneally for 5 days, followed by repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) at 1 Hz frequency for 15 minutes 2 hours later. Group 1 Hz TMS group, 300 mg/kg of acetylsalicylic acid per day intraperitoneally for 5 days followed by rTMS at 20 Hz frequency for 15 minutes 2 hours later were divided into 20 Hz TMS group. On the 1st day, ABR measurement was performed in all groups before the procedure. ABR measurement was repeated before sacrifice on the 5th day. During the study, 1 rat from all groups was excluded from the study as it died on different days. The study was terminated with a total of 20 rats. At the end of the 5th day, the animals were sacrificed and

pathological changes in the cochlea and auditory cortex were evaluated under a light microscope using immunohistochemical methods.

## **RESULTS**

Wave 1 amplitude and latency, Wave 4 amplitude and latency, Wave 2-4 interval values did not differ significantly between Sham, aspirin, 1 Hz TMS and 20 Hz TMS groups ( $p>0.05$ ). Aspirin did not differ significantly in 1 Hz TMS and 20 Hz TMS groups. After the application, Wave 1 amplitude value decreased significantly compared to the pre-application, Wave 4 amplitude value showed a significant increase ( $p<0.05$ ).

In the histopathological evaluation, the number of Anti-Neun staining cells was significantly ( $p < 0.05$ ) lower in the Aspirin, 1 Hz TMS and 20 TMS groups than in the sham group in immunohistochemical examinations. Anti-Neun Staining cell count did not differ significantly ( $p > 0.05$ ) between the aspirin ,1 Hz TMS and 20 Hz TMS groups. Anti BDNF Staining rate was significantly ( $p < 0.05$ ) higher in the aspirin, 1 Hz TMS and 20 Hz TMS groups than the sham group. Anti BDNF Staining rate did not differ significantly ( $p > 0.05$ ) between aspirin ,1 Hz TMS and 20 Hz TMS groups.

## **DISCUSSION**

In our study, we could not obtain electrophysiological and histopathologically results that 1 Hz and 20 Hz transcranial magnetic stimulation application would reduce tinnitus in salicylate-induced tinnitus. Transcranial magnetic stimulation maintains its importance in tinnitus today, and its effect on tinnitus needs to be clarified with more comprehensive studies.

**KEYWORDS : Rat, Salicylate, Ototoxicity, Tinnitus, Transcranial magnetic stimulation.**

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Latince “tinnire” kelimesinden türetilen tinnitus herhangi bir ses uyarını olmadan algılanan farklı frekanslarda düzensiz seslerin bilinçli olarak hissedilmesidir. Tinnitus bir hastalık olmayıp işitme sisteminin en sık görülen semptomlarından biridir. Farklı frekanslarda anlamı olmayan düzensiz seslerin birlikteliğinden oluşmaktadır. Anlam taşıyan sesleri işitmek ise bir halüsinasyondur ve psikiyatrik hastalığın işaretidir(1). Genel popülasyonun yaklaşık %10-15’inde görülen tinnitus, odyoloji alanındaki hastaların %60’ının esas şikayetini oluşturmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %20’sinin tinnitus nedeniyle hayat kalitesi olumsuz etkilendiğinden dolayı tıbbi yardım gereksinimi duyar. Tinnitusun yaygınlığından dolayı sebep olan mekanizmaların ortaya konulması, tinnitusun objektif yöntemlerle değerlendirilmesi ve tedavisi önem kazanmaktadır. Tinnitus objektif ve subjektif tinnitus olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Objektif tinnitusta ses vücudun bir lokalizasyonunda ortaya çıkar ve bu ses diğer insanlar tarafından da duyulabilir. Subjektif tinnitus ise ses uyarımı olmadan anormal nöral aktivite nedeniyle ses varmış hissi ortaya çıkar ve bu algı sadece hasta tarafından hissedilir. Subjektif tinnitusun etyolojisinin çok değişken olması tedavinin etkinliğini sınırlandırmaktadır.

Aspirin analjezik, antiinflamatuvar, antiagregan, antipiretik olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Aspirinin metaboliti olan salisilat düşük dozda antiagregan etki, orta dozlarda antipiretik ve analjezik etki, yüksek dozlarda ise antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. 20. yy’ da antiinflamatuvar olarak kullanılan yüksek doz salisilat romatoid artrit tedavisinin temelini oluşturmaktaydı. Yüksek doz kullanılan salisilatın ototoksik etki olarak yüksek frekansları tutan bilateral geri dönüşlü sensörinöral işitme kaybı(Snik) ve tinnitus yaptığı bilinmektedir. Günümüzde salisilatın antiinflamatuvar etki nedeniyle yüksek dozda kullanım sıklığı azalmış olmakla beraber ototoksik etkilerine karşı henüz etkin tedavi yöntemi bulunamamıştır.

Transkraniyal manyetik stimülasyon klinik nörofizyoloji, nöroloji, psikiyatri gibi alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda tinnitus tedavisinde transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) kullanımı önem kazanmıştır. Her sinir

lifinin istirahat halinde dahi elektriksel deşarjı vardır. Bu elektriksel deşaj o sinirin spontan aktivitesi olarak adlandırılır. Tinnitus olan hastalarda spontan elektriksel aktivitede artış gözlenmektedir. Tinnitusun patogenezi için ileri sürülen varsayımların hemen hepsi bu spontan aktivite artışını esas kabul etmektedirler(2). TMS'nin düşük frekansta tekrarlayan kullanımı hedeflenen motor kortekste inhibisyon yapmaktadır(3).İşitme korteksine uygulanan TMS'nun bu bölgedeki anormal kortikal aktivasyonu inhibe edici etkisine bağlı olarak tinnitüslü hastalarda kullanımı destek görmüştür ve tinnitusun düzeldiği bir çok çalışmada rapor edilmiştir(4,5,6). Biz bu çalışmada ratlarda salisilatla indüklenmiş tinnitus modeli oluşturarak tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun(rTMS) etkinliğini işitsel beyin sapı yanıtlarını ve histopatolojik açıdan değerlendirip tinnitus tedavisinde etkin bir tedavi algoritmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

## **2-GENEL BİLGİLER**

### **2.1 TİNNİTUS**

#### **2.1.1.Tinnitusun Tanımı**

Latince tinnire (çınlamak) anlamına gelen tinnitus terimi, bir dış uyarının yokluğunda işitsel bir duyumun bilinçli olarak algılanmasını tanımlar. Duyum genellikle tıslama, cızırtı ve çınlama şeklinde tanımlanır ancak; bazı durumlarda ses veya müzik gibi daha karmaşık sesler algılanır. Sesler veya müzik veya her ikisi birden duyulduğunda tinnitus şeklinde algılar belirsizdir ve herhangi bir anlam ifade etmez, işitsel halüsinasyonların aksine psikotik hastalık ile ortaya çıkar. Tinnitus bazen ritmik veya pulsatil bir ses olabilir. Pulsatil tinnitus kalp atışı ile senkronize olabilir, bu durumda bir vasküler olgular muhtemeldir veya asenkrondur, bu durumda orta kulak veya palatal kasların miyoklonusu muhtemeldir (7,8). Tinnitus sabit veya aralıklı olabilir ve birçok hasta tinnitusu birden fazla ses duymak şeklinde tanımlamıştır. Hastalık bir veya iki kulakta ya da başın merkezinde lokalize olabilir. Tinnitusun başlangıcı ani olabilir, ancak çoğu durumda sinsidir. Algılanan yoğunluk hastaya göre değişebilir; bazı insanlar için stres uyarısının yanı sıra alevlenme de belirgindir.

#### **2.1.2. Tinnitusun Epidemiyolojisi**

Tinnitus ilgili prevelans çalışmaları çoğunlukla Batı Avrupa veya ABD'de yapılmıştır ve özellikle tinnitusun net bir tanımının üretilmesi ve uygun epidemiyolojik soruların ifade edilmesiyle metodolojik dezavantajları beraberinde getirmiştir. Prevelans tahminlerinin dağılımı farklılık göstermektedir, ancak bir çok çalışma sonucu yetişkin nüfusun %10 ila %15'i arasında oranlar göstermiştir. En büyük ve bilimsel olarak en güvenilir çalışma İngiltere'deki Ulusal İşitme Çalışması yapılmıştır (n=48 313) (9). Çalışmanın sonuçlarına göre; tinnitus; yetişkinler arasında % 1-10 oranında yaygınlık göstermiştir. Çalışmaya katılanların %2-8'i tarafından orta derecede rahatsız edici, %1-6'sı ciddi derecede rahatsız edici ve yaşam kalitesini düşürecek düzeyde şiddetli olarak tanımlanmıştır. Mısır, Japonya ve Nijerya'daki çalışmalardan elde edilen sonuçlar, tinnitus prevalansının bu ülkelerde Avrupa ve ABD'deki ile büyük ölçüde benzer olduğunu göstermiştir

(10,11,12). Tinnitusun prevalansı 70 yaşına kadar arttığı gösterilmiştir (9). Erkeklerde, kadınlara göre görülme sıklığı benzerdir (9). Çocuklarda tinnitusu tahmin etmek zordur, ancak mevcut çalışmaların sonuçları, yetişkinlerdekine benzer oranlarda tinnitus prevalansının olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, çocukların algıdan rahatsız olma olasılıkları daha düşük görünmektedir (13).

<b>Spesifik hastalıklar veya durumlar</b>	
Otolojik, Enfeksiyon	Otitis media, labirentit, mastoidit
Otolojik, neoplastik	Vestibüler schwannoma, menenjiyom
Otolojik, labirentit	Sensörinöral işitme kaybı, Meniere hastalığı, vestibüler vertigo
Otolojik, diğer	Buşon, otoskleroz, presbiakuzi, gürültüye maruz kalma
Nörolojik	Menenjit, migren, multipl skleroz, epilepsi
Travmatik	Baş veya boyun yaralanması, bilinç kaybı
Orofasiyal	Temporomandibular eklem bozukluğu
Kardiyovasküler	Hipertansiyon
Romatolojik	Romatoid Artrit
İmmün-aracılı	Sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz
Endokrin ve metabolik	Diabetes mellitus, hiperinsülinemi, hipotiroidizm, hamilelik sırasında hormonal değişiklikler
Psikolojik	Anksiyete, duygusal travma, depresyon
Ototoksik ilaç	Analjezikler, antibiyotikler, antineoplastik ilaçlar, kortikosteroidler, diüretikler, immünosupresif ilaçlar, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, steroidal anti-inflamatuar ilaçlar

**Tablo 1.1** Tinnitus gelişimi için bilinen risk faktörleri ve tinnitus semptomu ile ilişkili durumlar (8)

Tablo 1 tinnitus ile ilişkili olduğu bilinen risk faktörlerini göstermektedir. Ana risk faktörü işitme kaybıdır (14), tinnituslu bazı kişilerin işitmesi odyometrik olarak normaldir ve işitme kaybına sahip olan birçok kişi tinnitusdan şikayet duymamaktadır (6). Hem mesleki hem de eğlence amaçlı gürültüye yüksek düzeyde

maruz kaldığını bildiren kişilerin tinnitus olma olasılığı daha yüksektir (14). Obezite, sigara, alkol tüketimi, kafa travmaları, artrit öyküsü ve hipertansiyon gibi diğer faktörler muhtemel risk faktörleri olarak öne sürülmüştür (9,14) ve bazı sonuçlar küçük bir genetik yatkınlığı düşündürmüştür (15). Salisilatlar, kinin, aminoglikozit antibiyotikler ve bazı antineoplastik ajanlar, özellikle platin bazlı ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar tinnitusu tetikleyebilir (16). Bu durum, otoskleroz, Meniere hastalığı ve vestibüler schwannoma (akustik nöroma) dahil olmak üzere çeşitli otolojik hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilir. Tinnitus ayrıca, özellikle anksiyete, depresyon ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli komorbiditelere sahiptir (17,18). Azalmış ses toleransı (hiperakuzi) yaygın bir eşlik eden semptomdur - yüksek seslerden kaçınma olarak tanımlanır, tinnitus olan hastaların %40'ında bir dereceye kadar hiperakuzi raporlanmıştır ve hiperakuzi bildiren hastaların %86'sına kadar da tinnitus olduğu bildirir (19). Bir grup araştırmacı tinnitusun lokalizasyonunu araştırmıştır(20) ve tinnitusun; hastaların yaklaşık yarısında her iki kulakta ya da başın merkezinde algılandığını raporlamışlardır. Bir grup araştırmacı ise tinnitusu sağdan daha sık sol taraflı olarak tanımlamıştır ve sol taraflı baskınlığın nedenini halen bilinmemektedir ve asimetrik işitme kaybı ile açıklanamamaktadır (21).

### **2.1.3. Tinnitus Patofizyolojik Mekanizmaları**

Otolojik koşullar, özellikle yüksek frekanslı işitme kaybı, tinnitus için başlıca risk faktörlerinden birini oluşturduğundan, işitsel fantom duyuları genellikle duysal yoksunluğa verilen nöroplastik bir yanıt olarak kabul edilir (22). Tinnitus, bozulmuş koklea'nın tonotopik dizisi boyunca ateşleme paternlerinin dengesizliğinin basit bir korelasyonu değildir, çünkü ses algısı, işitme sınırı kesilerek kulaktan gelen girdi ortadan kaldırılrsa bile devam edebilir (23). Koklear anormallikler tinnitusun ilk kaynağı olabilse de, merkezi işitsel sistemdekine müteakip nöral değişikliklerin olması daha olasıdır. Tinnitus hakkında bilinenlerin çoğu hayvanlarda işitme kaybı araştırmalarından gelmektedir ancak birçok soru cevapsız kalmıştır (22). Mevcut varsayımlar, işitme kaybının hayvan modellerinde ölçülen nöral değişikliklerin, insan klinik semptomlarının nöral karşılıkları olduğudur; ancak, bu varsayım henüz doğrulanmamıştır (24). Santral işitsel sistemde nöronların spontan alevlenme hızının

artması, tinnitusun nöral substratı için bir olasılıktır. Koklear işitme kaybı, koklear sinir aktivitesini azaltmaktadır ve etkilenen periferik işitsel bölgedeki bu azalan aktivite, inhibitör kortikal süreçleri down-regüle etmektedir. Bu down regülasyon, birincil işitsel korteks de dahil olmak üzere merkezi işitsel yapılarda aşırı uyarılabilirliğe yol açmaktadır (25). Bununla birlikte, kendiliğinden alevlenme hızındaki artışların doğrudan tinnitus hissi ile bağlantılı olup olmadığı belirsizdir. Bu tür değişikliklerin işitsel yapılarda meydana gelmesi saatler ve günler arasında sürebilmektedir ve bu süre algılanan deneyime pek uymamaktadır. Çünkü tinnitus genellikle gürültüye maruz kaldıktan hemen sonra yaşanır.

Bir başka olası mekanizma sinirsel senkronizasyondur. Primer işitsel korteksteki birkaç nöron arasındaki alevlenme paternindeki zamansal senkronizasyon, özellikle tonotopik dizinin etkilenen kısmını temsil eden nöronlar için, gürültüye bağlı işitme kaybından hemen sonra artmaktadır (25,26).

Artan nöral senkronizasyon, aynı etkilenen nöronların frekans ayarlama özelliklerindeki değişikliklerle uzamsal olarak çakışma eğilimindedir (26). Normal işiten hayvanlarda, nöronlar, karakteristik frekanslara seçici olarak yanıt verir ve farklı işitsel sinyaller boyunca bantlardaki frekans ayarlamasının ilerlemesi düzenlidir. İşitme kaybı, birincil işitsel kortekste rahatsız edici tonotopisite ile sonuçlanır, öyle ki, yoksun bölgedeki karakteristik frekanslara sahip nöronlar, işitme kaybının kenarında, daha az etkilenen komşularının ayarlama özelliklerini benimsemektedir (27). Bununla birlikte, önemli bir psikoakustik bulgu, tonotopik haritanın odyometrik kenarda genişlemesinin tinnitus hissini desteklediği iddiasıyla tutarsızdır - baskın tinnitus genellikle işitme kaybının sınırına düşmez (28,29). Bunun yerine, tinnitusun sinirsel bağıntısı, nöral zamansal dinamiklerle tutarlı olarak, işitme kaybı bölgesinde bir yere düşer. İşitme kaybından sonra işitsel modalitedeki harita yeniden düzenlenmesi, amputasyon sonrası somatosensoryel modalitedeki haritanın yeniden düzenlenmesiyle de karşılaştırılmıştır (30,31). Amaçlanan modelde, tinnitus hissini, yalnızca birincil duyu korteksindeki anormal nöronal aktivitenin frontal, parietal ve limbik beyin bölgelerini içeren daha geniş bir kortikal ağa bağlanmasıyla bilinçli farkındalığa ulaşabileceğini öne sürmektedir (32). İnsan nörogörüntüleme kanıtları, tinnitusta sadece merkezi işitsel sistemi değil, aynı

zamanda prefrontal ve duygusal merkezleri de dahil ederek bu görüşü desteklemektedir (24,33).

Tinnitusun etioloji, patofizyoloji ve klinik özelliklerdeki heterojenliği, muhtemelen popülasyonun tinnitus tedavisine verdiği değişken yanıtı şiddetlendirmektedir (34,35). Bireysel tinnitus semptomlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tarafından bilgilendirilen etkili bir sınıflandırma sistemi, kişiselleştirilmiş rehabilitasyona yönelik çığır açan bir adım olmuştur (35). Tinnitusun hayvanlarda ve insanlarda patofizyolojisini ele alan daha fazla temel araştırma gereklidir.

#### **2.1.4. Tinnitus Teşhisi**

Çoğu tinnitus vakası için spesifik bir test mevcut değildir. Tanı tıbbi geçmişe, hasta ve ailesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine dayalı olarak yapılır. Önemli sorular, özellikle ritmik veya pulsatil bir bileşeni olup olmadığı, tinnitusun yeri ve karakterini içerir. Nadir durumlarda, pulsatil tinnitus oskültasyon ile objektif olarak tespit edilebilir. Tinnitusun sonuçlarıyla ilgili önemli sorular, uyku ve konsantrasyon üzerindeki etkisini içerir. Tinnitusun etkilerini değerlendiren çeşitli sağlık anketleri mevcuttur (36,37). Hiperakuzi ve psikolojik sıkıntı gibi ilişkili semptomları değerlendirmeye yönelik anketler de yardımcı olabilir (38,39). Saf ton odyometri (veya çocuklar için yaşa uygun eşdeğerleri) yapılmalıdır ve birçok hasta kulaklarda tıkanıklık hissinden şikayet ettiğinden timpanometri faydalı olabilir. Tinnitusun perdesini ve yüksekliğini eşleştirmeye yönelik testler zordur, hastanın sıkıntısı ile az ilişkilidir (40). Asimetrik tinnitus, saf ton odyometrisinde asimetrik işitme veya diğer ilişkili nörolojik semptom veya belirtileri olan hastaların daha fazla araştırmaya ihtiyacı vardır ve genellikle seçilen modalite MRG'dir. Kalp atışı ile senkronize pulsatil tinnitus olan hastaların ultrasonografi, CT, MRI, CT anjiyografi, MR anjiyografi veya konvansiyonel anjiyografiyi içerebilen karmaşık bir algoritma ile daha ayrıntılı incelemeye ihtiyacı vardır.

### **2.1.5. Tinnitus Tedavisi**

Tinnitus tedavisinde ilk basamak saptanabilen etiyolojinin ortadan kaldırılmasıdır. Fakat tinnitusu olan hastaların yaklaşık %5' inde etiyoloji saptanabildiğinden genellikle semptomatik tedavi önemli yer tutmaktadır. Tinnituslu hastaların %35'i tedaviye ihtiyaç duymazken, %53'ü tedaviye gereksinim duymakta olup geriye kalan hastaların %12'si ise acilen tedavi gereksinimi duyduğunu bildirmişlerdir(41). Tedavideki hedef tinnitusu tamamen ortadan kaldırmak veya bunun mümkün olmadığı hastalarda tinnitusun şiddetini azaltarak hastanın tinnitustan rahatsızlık seviyesinin en aza indirilmesini sağlamaktır.

Tinnitus tedavisinde mevcut tedavi seçenekleri medikal tedavi, maskeleme tedavisi, tamamlayıcı ve alternatif ilaç tedavisi, psikolojik tedavi, elektroterapi, cerrahi tedavi, yeni yaklaşımlar (Transkraniyal manyetik stimülasyon, Lazer tedavisi) olarak sıralanabilir.

#### **2.1.5.1. Medikal tedavi**

Tinnitus tedavisinde bugüne kadar çeşitli medikal tedaviler denenmesine rağmen halen spontan idiyopatik tinnitus tedavisi için Avrupa veya Kuzey Amerika'da hiçbir ilaca ruhsat verilmemiştir. Tinnitus etiyolojisinde yer alan iskemi teorisine dayanarak kan akımını arttırdığı savunulan ilaçların kullanımının tinnitus tedavisinde faydalı olabileceği görüşü bildirilmiştir (42).

Lokal anestetik ilaçlarla yapılan bazı çalışmalarda tinnitusun geçici de olsa ortadan kaldırılabilceği gözlenmiştir. Lokal anestetiklerden lidokain, prokain ve meksiletin gibi ilaçlar sodyum kanalını bloke etmesinden dolayı membran stabilizasyonu sağlayıp hiperaktiviteyi azaltarak tinnitus üzerinde etkili oldukları düşünülmektedir (43). 1935'te Bárány, intravenöz prokain enjeksiyonunun çoğu hastada tinnitusun geçici olarak azalttığını raporlamıştır(44). Bununla birlikte, lokal anestetiklerin intravenöz enjeksiyonu, terapötik kullanım için çok fazla risk taşır (45).

Trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin tinnitusu azaltmada etkili olmadığı gözlemlenmiştir ancak, eşlik eden herhangi bir

psikiyatrik bozukluğun veya tinnitusun neden olduğu anksiyetinin yönetiminde rolleri olabileceği düşünülmektedir. Bu gruptan amitriptilin, trimipramin ve nortriptilin gibi ilaçlar kullanılmaktadır(46).

Antikonvülzan ilaçlardan santral işitme yolları üstünde sodyum kanal blokajı yaparak etkili oldukları düşünülmektedir. Benzodiazepin, alprazolam ile ilgili bir çalışmadan olumlu sonuçlar bildirilmiştir, ancak araştırma kalitesi güvenilir sonuçlara varmak için yeterli değildir(47). Karbamazepin, primidon, amino-oksiasetik asit, lamotrijin de bu grupta kullanılmıştır fakat tinnitus tedavisinde etkili olmadıkları gözlemlenmiştir.

Avrupa'da ruhsatı olan ancak ABD'de ruhsatı bulunmayan betahistin ilacının koklear kan akışını iyileştirerek Meniere hastalığına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, mevcut hiçbir sağlam kanıt, betahistin Meniere hastalığındaki tinnitusta veya diğer tinnitus türlerinde kullanımını desteklediğini öne sürmemektedir(48).

Ginkgo biloba ekstraktları: PAF (trombosit aktive edici faktör) inhibitörüdür. Vazodilatatör etkisi nedeniyle kullanılmaktadır.

A, B, C ve D vitaminleri ve Nikotinik asit'in de vasküler etkilerinden dolayı tinnitus tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (49).

Melatonin tinnitus üzerinde denenmiş ve sonuçları, tinnitus ile birlikte uykusuzluk çeken hastalara yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (50).

Mizoprostol, sentetik prostaglandin E1 analogudur ve güçlü bir vazodilatatördür. Kokleada nöromodülatör etki ve kokleanın mikrovasküler kan akımını arttırdığı gösterilmiştir(51).

Bazı araştırmacılar, başta B vitamini, çinko ve magnezyum olmak üzere çeşitli diyet bileşenlerinin alımını artırmanın tinnitusa yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Magnezyum ve diğer bazı vitaminler ve mineraller potansiyel otoprotektanlar olarak araştırılırsa da, mevcut kanıtlar kalitesiz ve çelişkilidir.

### **2.1.5.2. Maskeleme tedavisi**

Tinnitus maskelenmesi; dışarıdan verilen sesle birlikte hastanın tinnitusunu algılayamamasıdır. Vernon, maskeleme tedavisini geliştirilerek günümüzde yaygın olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır(52). Maskeleme cihazlarının işitmeyi kötüleştirme gibi yan etkileri görülmemiştir(53). Hastanın bilinen işitme kaybı varsa, maskeleme için çevresel sesleri arttırmak amacıyla işitme cihazı kullanılmaktadır. Fakat ağır işitme kaybı mevcutsa maskelemenin etkili olmayacağı düşünülmektedir(54).

Maskeleme amacıyla :

- 1: Hastaya özel hazırlanmış maskeleme kasetleri ve CD'leri.
  - 2: İşitme cihazları
  - 3: Birleşik tinnitus cihazları (Masker + işitme cihazı)
  - 4: Tinnitus maskeler
  - 5: Düşük seviye beyaz gürültü üreteçleri
  - 6: Ses Yastığı
  - 7: Yastık Hoparlörleri
  - 8: Kulak içi ses jeneratörleri
- kullanılabilmektedir(55).

### **2.1.5.3. Tamamlayıcı ve alternatif ilaç tedavisi**

Tinnitusa sahip olan birçok kişi tamamlayıcı ve alternatif tıbbi kullanır, ancak hiçbir yöntem tinnitus hacmini veya buna bağlı stresi azaltmamıştır. Bu tür tedavilerin çoğu, tinnitusu olan endişeli bir kişiye fayda sağlayabilecek şekilde gevşemeye neden olur, ancak bu fayda dolaylı olacaktır. Bazı tamamlayıcı veya alternatif tedavilerin reçeteli ilaçlarla etkileşimine ilişkin genel uyarılar geçerlidir ve özel bir endişe, kulak muamması uygulamasının kulak ve yüz yanıklarına neden olabilmesidir (56).

#### **2.1.5.4. Psikolojik tedavi**

Psikolojik etkenler tinnitus algısını arttırmakla birlikte ayrıca anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi durumlara neden olabilmektedir (57). Psikolojik tedavideki esas amaç psikolojik sorunların ortadan kaldırılması ve tinnitusun hastanın yaşamını olumsuz etkilemesinin önüne geçmektir. Psikolojik tedavi yöntemleri hipnoz, psikoterapi ve meditasyondur(58).

#### **2.1.5.5. Elektroterapi**

Elektroterapi iki yöntemle yapılabilmektedir. Promontoryum veya yuvarlak pencereye elektriksel uyarı verilerek direkt kokleaya iletilen uygulama yada preauriküler, postauriküler ve mastoid bölgeye yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla elektriksel uyarı verilerek transdermal yol ile indirekt olarak kokleaya iletilen uygulamalardır. Elektroterapi ile bazı hastalarda tinnitusun azaldığı veya az sayıda hastada tinnitusun ortadan kalktığı görülmüştür (59).

Elektroterapi yöntemleri şu şekildedir:

1:Biofeedback

2:Akupunktur

3:Elektrik Stimülasyonu

4:Transkutaneal Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

#### **2.1.5.6. Cerrahi tedavi**

Tinnitus tedavisinde cerrahi çok nadir olarak etiyolojiye bağlı olarak kullanılabilir. Tinnitusun etiyolojisi bulunup cerrahi yöntemle tedavi edilse bile hastanın tinnitusu devam edebilmektedir. Bu nedenle sadece tinnitus için cerrahi bir endikasyon bulunmamaktadır(60). House ve Brackmann Otoskleroz, Akustik nöroma, Meniere hastalığı ve Glomus jugulare nedeniyle cerrahi uyguladıkları hastaların yarısında tinnitusta azalma olduğunu ortaya çıkarmışlardır(23). Vestibulokoklear sinirin kesildiği çalışmalarda, son organı kesmenin tinnitusta

düzelme sağlamadığı ve tinnitusun ayrıca santral mekanizma ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir(1).

## **2.1.5.7. Yeni yaklaşımlar**

### **2.1.5.7.1.Lazer tedavisi**

Düşük seviyeli veya yumuşak lazer tedavisi, kronik ağrı tedavisinde kullanılır, ancak etki şekli varsayımsal kalır. Kronik ağrı ve tinnitus arasındaki benzerlikler temelinde, lazerlerin üreticiler tarafından tinnitusta kullanım için teşvik edilmiştir(belirli bir etki şekli bilinmemekle birlikte) ve çeşitli cihazlar ticari olarak mevcuttur. Bir kaç çalışmanın sonuçları lazer tedavisinin yararını öne sürse de, çoğu bunun etkisiz olduğunu öne sürüyor(61).

### **2.1.5.7.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon**

Transkraniyal manyetik stimülasyon(TMS) elektrodlar veya cilt ile ilettime ihtiyaç duymadan elektrik akımının nöronal dokuyu uyarmasına dayanan bir yöntemdir. Manyetik stimülatörden ortaya çıkan dalgalı manyetik akım nöronal dokuyu direkt olarak uyaramaz.Manyetik akım , yolu üzerindeki nöronal dokuları uyaran bir elektrik akımının ortaya çıkmasını sağlar(62,63).Skalp üzerine yerleştirilen elektromanyetik bobinin (coil) altında bulunan serebral korteks aktivitesi, düzenli şekilde ortaya çıkan uyarılar ile etkilenmektedir. 1980’de Merton ve Morton skalp üzerine yüksek voltaja sahip kısa süreli tek bir elektriksel uyarı veren elektriksel stimülatör ile motor nöronların uyarılabileceğini göstermişlerdir(62). 1985’ de Barker ve ark. elektriksel stimülatör gibi serebral motor korteksi stimüle eden ve elektriksel stümülatöre göre daha ağrısız olan manyetik stimülatör ile uygulanabilen TMS’yi kullanmaya başlamışlardır(64). O dönemden günümüze dek TMS nöroloji, psikiyatri , klinik nörofizyoloji gibi bölümlerde sık olarak kullanılmaktadır.Manyetik uyarım ortaya çıkarım koillerinin serebral korteksin spesifik bölgesini uyaraabilecek şekilde geliştirilmesi sonrasında periferik sinir ve kaslardaki uygulamalarla birlikte başka pek çok serebral fonksiyon değerlendirilmesinde sık olarak kullanılır hale gelmiştir(65).

Günümüzdeki TMS cihazları saniyede 60 uyarana kadar uyarı üretebilmektedirler. Tekrarlayan (repetitive) rTMS arka arkaya tekrarlayan uyarıların uygulanması olarak isimlendirilmektedir. Frekans 1 Hertz(Hz) ve altı ise yavaş , 1 Hz'den fazla ise hızlı rTMS olarak olarak isimlendirilmektedir. Manyetik akım üreten başlıkların çapı manyetik alan konfigürasyonunu belirleyen en önemli etkenlerden biridir. Sirküler veya kelebek tipinde olarak 2 tip uyarıcı başlık bulunmaktadır. Kelebek tip uyarıcı başlıklar "çift şekilli" veya "Sekiz Şekli" olarak da adlandırılır. Kelebek tipin sirküler tipten farkı maksimum akım şiddetinin merkez noktada ortaya çıkmasıdır. Daha lokalize akımlar üreterek selektif uyarım için kullanılmaktadırlar(66). Manyetik stimülatör yüksek kapasiteye sahip kondansatör ve bakır sargı(koil)' dan oluşmaktadır. Kondansatörün boşalması sonrasında koil etrafında hızlı ve şiddetli güçte (1-4,3 Tesla) bir manyetik alan farkı ortaya çıkar. Bu şekilde koilin altındaki bölgede bulunan nöral dokular içinde iyon akım değişiklikleri ile birlikte nöral dokuda uyarım oluşur. Yeterli derinlik, şiddet ve zamanla hızlıca değişebilen bir manyetik vuru sonrasında nöronal dokuda ikincil bir iyon akımı ortaya çıkar(65). Bu iyon akımıyla birlikte nöral dokunun uyarılan bölümünün membranında depolarizasyon ortaya çıkar. Manyetik uyarım cilt ve kemik gibi dokular tarafından engellenmeden nöral dokuya ulaşır, etraf dokularda uyarıma neden olmadığı için de belirgin bir ağrı gözlenmez(67). Sık tekrarlayan uyarımla (Repetitif manyetik uyarım) tedavinin daha etkin olduğu gözlenmiş ve yapılan çalışmalarda sıklıkla tekrarlayan manyetik uyarımlar kullanılmaktadır. RTMS en çok psikiyatri alanında kullanılmaktadır(68). İlaça dirençli depresyonda rTMS % 40-50'lere varan iyileşmeler gözlenmektedir(69). Ayrıca depresyon kadar etkili olmasada şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, mani gibi psikiyatrik hastalıklarda da çalışılmış ve çalışmalar devam etmektedir. TMS belirtilen psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan güvenli ve ağrısız yöntemlerden biridir(70). Epilepsisi olan hastalarda nöbeti uyarması potansiyelinden dolayı, nöroşirürjik cerrahi sonrasında metal klipsi bulunan veya kalp pili olan hastalarda TMS uygulaması tavsiye edilmemektedir(71).

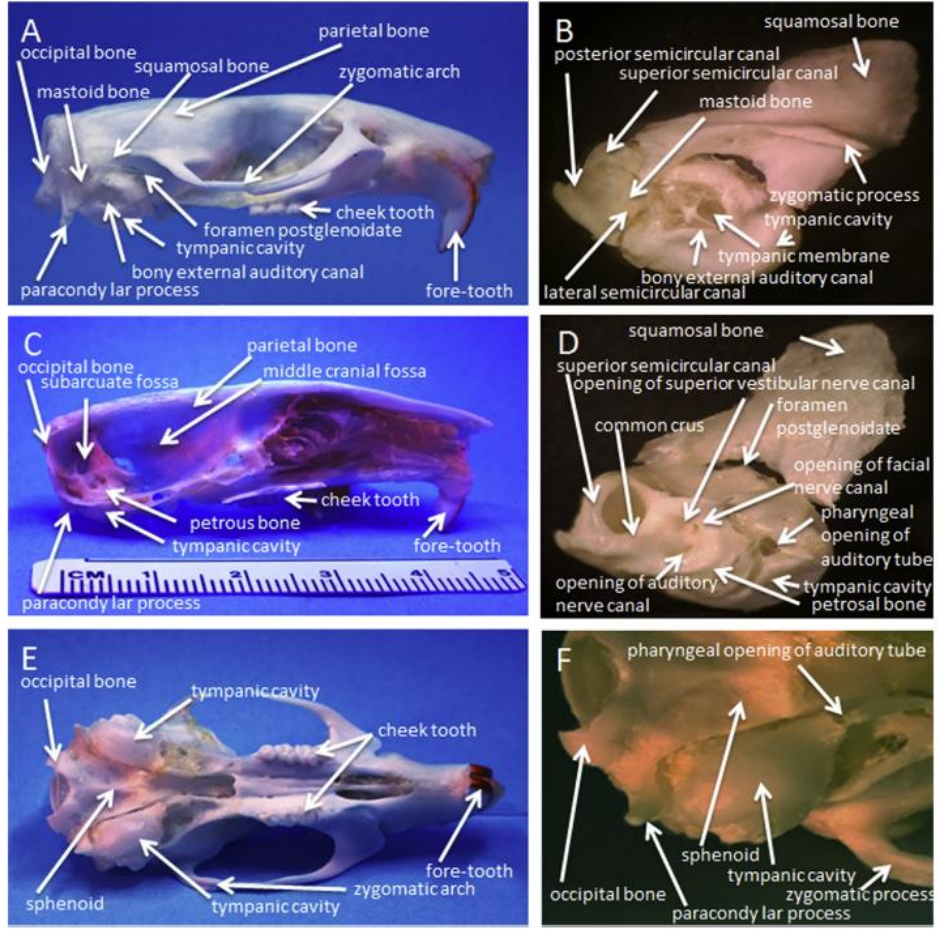
Tinnitusda tekrarlayıcı TMS (tTMS) kullanımı güncel olmasına rağmen etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır. Düşük

frekanslı rTMS nöronlarda uzun süreli inhibisyon oluşturmaktadır(72). Düşük frekanslı rTMS'nin işitme korteksine uygulamasının kortekste inhibitör etki yapmasından dolayı tinnitusu düzeltebileceği veya azaltabileceği öngörülmüştür(6). DeRidder ve ark. yaptığı çalışmada 114 tek taraflı tinnitusu olan hastaya tek seans rTMS uygulamış ve hastaların %50 sinde tinnitusta azalma olduğunu bildirmiştir(6). Kleinjung ve ark. 6 aydan fazla tinnitusu olan hastalarda yaptığı çalışmasında, 5 gün süreyle arka arkaya düşük frekans rTMS uygulamasının önemli sonuçları olduğunu göstermiştir(4). Ayrıca Kleinjung ve ark. yaptığı başka bir çalışmada düşük frekans ve yüksek frekans tTMS uygulamasının birbirine göre anlamlı farkı olmadığını bildirilmiştir(73). TMS bazen uygulama bölgesinde lokal rahatsızlık hissi ve geçici baş ağrısına neden olması dışında önerimli bir yan etkisi bulunmamaktadır(74).

## **2.2.KOBAY (RAT) TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ**

Ratlar çeşitli deneysel tıbbi çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İç kulak araştırmaları alanında, aminoglikozit antibiyotikler, platin içeren antikanser ilaçlar, antimaleryan ilaçlar, herbisitler, intektisidler, antiinflamatuvarlar, loop diüretikleri, yüksek frekanslı elektromanyetik radyasyon ve ağır metaller, akustik travma dahil olmak üzere çeşitli ajanlar tarafından iç kulakta meydana gelen hasarlanmaları incelemek için kullanılmaktadır(84). Ratların temporal kemik anatomisinin benzersiz özelliklerinin iyi anlaşılması ve iç kulağa ilaç verilmesi ve elektrot yerleştirilmesi için cerrahi yaklaşımların araştırılması, rat kulağının deneysel araştırması için iyi bilinmesi gereklidir. Temporal kemik anatomisi insanlarda ve rat dahil diğer memelilerde kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır (75).

## Rat Temporal Kemik Yüzeyi



**Şekil 1.** Rat temporal kemiğinin bölgeleri

A) Rat kafatasının yandan görünümü. B) Rat temporal kemiğinin yandan görünümü. C) Rat kafatasının iç görünümü. D) Rat temporal kemiğinin iç görünümü. E) Rat kafatasının alt kısmı. F) Rat temporal kemiğinin alttan görünümü.

Rat temporal kemiği, skuamozal, petrosal, timpanik ve mastoid bölümler dahil olmak üzere diğer memelilerle benzer yapıları paylaşır. Temporal kemik, kafatasının yan tarafındadır ve yan kafa tabanının orta ve arka kraniyal fossalarının oluşumuna katkıda bulunur. Üstte parietal kemik, medial ve altta sfenoid kemik, önde zigomatik kemik ve arkada oksipital kemik bulunur (Şekil1A-F) (75).

Temporal kemiğin lateral tarafı, skuamozal, timpanik ve mastoid kemiklerin lateral tarafından oluşur. Skuamozal kemik, temporal kemiğin üst ve ön kısmını

içerir ve parietal, timpanik ve mastoid kemikleri sınırlar. Önde ve altta, zigomatik çıkıntı, zigomatik arkı oluşturmak için maksilla ile bağlantılıdır. Zigomatik kısmın arka uzantısına, temporal kasın bağlandığı yere temporal crista denir. Timpanik kemik, timpanik bulla ve kemik dış işitsel kanaldan oluşan temporal kemiğin orta ve alt kısmını oluşturur. Sırasıyla skuamozal ve mastoid kemiklere supero-anterior ve posterior olarak bağlanır (Şekil 1A).

Timpanik bullanın yan duvarı, kemik işitsel kanalın tabanının, çatısının ve ön duvarının bir parçasını oluştururken, kanalın üst-arka duvarı, skuamozal kemiğin alt-arka kısmı ve mastoid kemiğin ön kısmı tarafından oluşur. Kulak kanalını oluşturan skuamozal kemiğin alt kenarına ve mastoid kemiğin ön kenarına kıyasla bulla lateral duvarının daha çıkıntılı konumu nedeniyle, kemikli kanalın açıklığı dörtte üçlük bir halkadır. Kulak kanalının altında ve arkasında, insan temporal kemiğinden farklı olarak timpanik kemiğin lateral duvarının bir parçası olan ancak mastoid kemiğin bir parçası olmayan bir kemik çıkıntısı vardır (Şekil 1B).

Ratlardaki mastoid kemik, skuamozal kemiğe üst-önde, üst oksipital kemik aşağıda-arkada, timpanik kemiğin arka kısmında alt-önde ve lateral oksipital kemik alt-arkada, lateral duvarı aşağıdaki gibi görünecek şekilde bağlanır (Şekil 1B). Pürüzlü yüzeyi sternomastoid kasın yapışmasını gösterir. Yan duvarı incedir ve hava hücreleri içermez. İç tarafında, serebellumun flokülodüler lobunu barındıran posterior fossanın subarkuat fossa bulunur. Sıçan temporal kemiğinde stiloid çıkıntı yoktur, ancak mastoid kemiğin arkasında oksipital kemikten kaynaklanan bir parakondiler çıkıntı vardır (Şekil 1A ve C). Kulak kanalı arka duvarı ile mastoid kemiğin ön tarafı arasında, fasiyal sinirin temporal kemiği bitirdiği noktada ve yüz kaslarını uyarmak için bir kaç dala ayrılana kadar ileriye doğru ilerlediği bir açıklık bulunur. Bu açıklığa fasiyal kanalının temporal segmentinin dış açıklığı denir (76). Timpanik bulla ile skuamozal kemiğin alt sınırı arasında, transvers sinüsten gelen venlerin içinden geçtiği foramen postglenoidat (Şekil 1A-C) bulunur. Ameliyatlarda venler hasarlanırsa kanamayı kontrol etmek zordur çünkü bu damarlar herhangi bir kemik yapıyla örtülmemektedir.

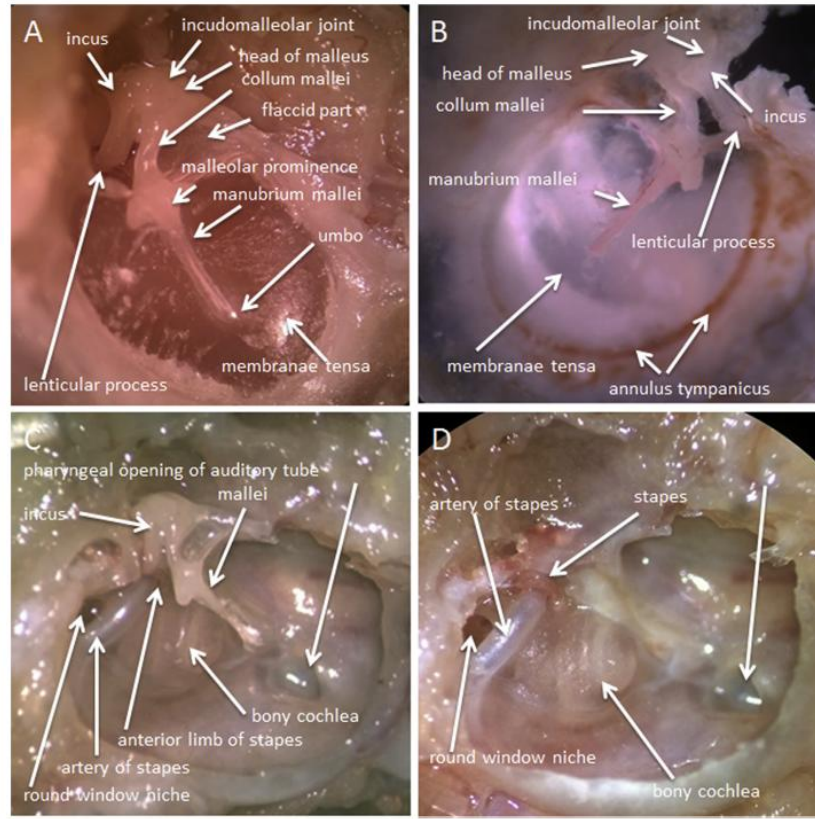
Temporal kemiğin iç tarafı, lateral kafa tabanının petrozal kısmıdır, ön kısmı arka orta fossanın bir parçasını oluşturur, medial tarafı posterior fossa lateral

duvarının bir kısmını oluşturur ve alt kısmı da kafatasının bir kısmını oluşturur. Petrozal kemik arkadan oksipital kemik ile bağlantılıdır (Şekil 1C ve D). Petrozal kemiğin medial yüzünün üst-arka bölgesinde, önde vestibüler kaviteden kemikli bir duvarla ayrılan, subarkuat fossa adı verilen belirgin bir kemiksi çöküntü vardır ve subarkuat fossa içinde serebellumun flokülodüler lobu bulunur (Şekil 1C ve D).

İnsan temporal kemiğinin aksine, rat temporal kemiğinde kemik barla ayrılmış bir internal akustik kanal bulunmamaktadır(77). Bunun yerine, subarkuat fossanın altında ve önünde iki açıklık vardır ve biri diğerine göre süpero-anteriorda yer alan oblik bir kemik bar içerir ve bu açıklığı ikiye ayıran, anterioru fasiyal siniri ve posterioru lateral ve superior semisirküler kanalların ,utrikülün makulasını ve ampullasını uyaran superior vestibüler siniri içerir. Diğer açıklık, koklear modiulusa giden işitsel siniri ve sakkül makulasını ve posterior semisirküler kanalın ampullasını uyaran inferior vestibüler siniri içermektedir (Şekil 1C ve D). Petrozal ve oksipital kemiklerin birleşme yerinin medialinde sigmoid sinüsü içeren kavisli bir kemik dekompresyonu bulunur. Sigmoid sinüs ön tarafında endolenfatik keseyi barındıran kemikli bir fissür bulunur(78).

Temporal kemiğin sfenoid ve oksipital kemiklere bağlanan alt yüzü ventral timpanik bulla, petrozal kemiğin altı, mastoid ve parakondiler procesin tepesinden oluşur. Östaki borusunun faringeal açıklığı timpanik bullanın önünde ve sfenoid kemiğin yakınında görülebilir (Şekil 1E ve F).

## Ratlarda Orta Kulak



**Şekil 2.** Sıçan orta kulak boşluğunun lateral ve medial duvarları.

A) Kulak zarının yandan görünümü. B) Timpanik membranın medial yüzü C) Timpanik kavitenin medial duvarı. D) Malleus ve inkus olmadan timpanik kavitenin medial duvarının görünümü.

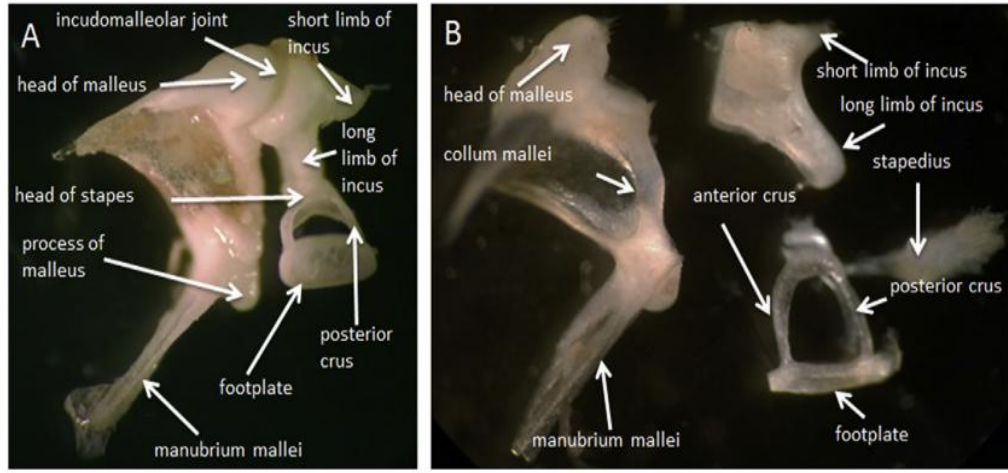
Timpanik membran, rat orta kulak boşluğu lateral duvarının orta kısmını oluşturur ve orta kulağı dış kulak yolundan ayırır. Membran pars tensa ve pars flaccida olarak ikiye ayrılır (Şekil 2A ve B). Pars tensa, timpanik sulkustaki halkaya fibröz kıkırdak yoluyla bağlanır. Lateral tabakası kulak yolunun cildinden devam eden tabakalı skuamöz epiteldir ve iç tabakası timpanik kaviteyi kaplayan mukozanın bir parçasıdır. İki tabaka arasına sıkıştırılmış, yayılan veya dairesel desenlerde düzenlenmiş lifli dokudur. Timpanik çentiğin üstünde, temporal skuama bağlı olan ve sadece bir deri ve bir mukoza tabakasından oluşan pars flaccida bulunur. Timpanik kavitenin timpanik membranın üstünde kalan kısmına epitimpanum, altındaki kısma hipotimpanum ve arkasındaki kısma posterior

timpanum, timpanik membranın üst ve alt kenarı arasındaki kısma ise mezotimpanum denir. Kulak kanalı tabanı ile timpanik membran arasında 120 derecelik bir açı vardır ve kulak kanalından bir ışık kaynağı ile bakıldığında alt-ön kadranda bir ışık refleksi konisi ile timpanik membrana oval şekilli ve yarı saydam bir görünüm verir. Membranın merkezinde umbo adı verilen bir çöküntü vardır. Umbo'nun anterosuperiorunda ve pars tensa sınırına yakın olan çıkıntı, malleolar çıkıntıdır ve bu çıkıntı ile umbo arasında, zarın arkasındaki manubriumdan gelen malleol çizgisi görünür. Malleolar çıkıntının önündeki ve arkasındaki eğri çizgileri pars tensa ve pars flaccida'yı ayırır (Şekil 2A ve B). Rat orta kulak boşluğunun medial duvarı aynı zamanda iç kulağın lateral duvarıdır. Merkezdeki çıkıntıya, koklear dönüşlerin lateral duvarı olan promontoryum denir. Promontoryum üstünde ve arkasında oval ve yuvarlak pencereler bulunur. Oval pencere, stapedia taban ve anuler ligament ile kapatılmıştır. Oval pencerenin medialinde vestibüler kavite ve koklear vestibüler skala bulunur. Medial tarafında skala timpani bulunur. Oval pencerenin üstünde, fasiyal kanalın horizontal segmenti bulunur ve onun önünde, tendonu manubriumun medial kısmına bağlı olan tensör timpani kasını içeren kemikli kanal bulunur (Şekil 2C ve D). Promontoryumun aşağısında ve önünde üstaki tüpünün orifisi yer alır (Şekil 2C ve D).

Orta kulak boşluğunun çatısı, petrozal kemiğin bir parçası olan ve temporal lobu barındıran orta kraniyal fossanın tabanını oluşturan tegmen timpanidir. Orta kulak boşluğunun ön ve alt duvarları kafa tabanının bir parçasını oluşturur. Stapes arkasında ve orta kulak boşluğunun arka duvarında, stapes kasının stapese bağlanmak için öne doğru uzandığı piramidal çıkıntı bulunur(79).

Timpanik kavitedeki kemikçik zinciri malleus, inkus ve stapesten oluşur. Malleus (yukarıdan aşağıya) baş, gövde, anterior proces ,lateral proces ve manubriumdan oluşur. İnsan ve diğer memelilerden farklı olarak, rat malleus anterior proces , manubriumdan yaklaşık dik bir açı alır ve gövdeden başın kavisli alt tarafına doğru şeffaf bir plaka oluşturan bir çıkıntı vardır (Şekil 3). Manubrium, timpanik membranın fibröz ve mukozal tabakaları arasına gömülüdür. İnkus bir gövde, bir uzun kol ve bir kısa koldan oluşur (Şekil 3).Gövdenin ön tarafı, malleus başı ile inkudomalleolar eklemi oluşturur. Kısa kol bir bağ aracılığıyla epitimpanumun arka

duvarına bağlanır ve uzun kol lentiküler proces yoluyla stapes başı ile inkudostapedial eklemi oluşturur. Stapes üzengi şeklindedir ve baş, boyun, ön bacak, arka bacak ve tabandan oluşur (Şek. 3). Taban, anuler ligament aracılığıyla oval pencereye bağlanır. Ratlarda, farelere benzer, ancak insanlardan ve bazı kemirgenler de dahil olmak üzere bir dizi diğer memeliden farklı olarak, ön ve arka bacak ve taban arasında aşağı doğru hareket eden bir stapedial arter vardır (Şekil 2C ve D). Kemikçikler eklemler ve timpanik membran ve oval pencere arasındaki bağlantılara ek olarak, tensör timpani kası, stapedius kası, malleusun superior ve anterior ve lateral bağları, inkusun arka bağları aracılığıyla timpanik kavitede asılıdır(80).

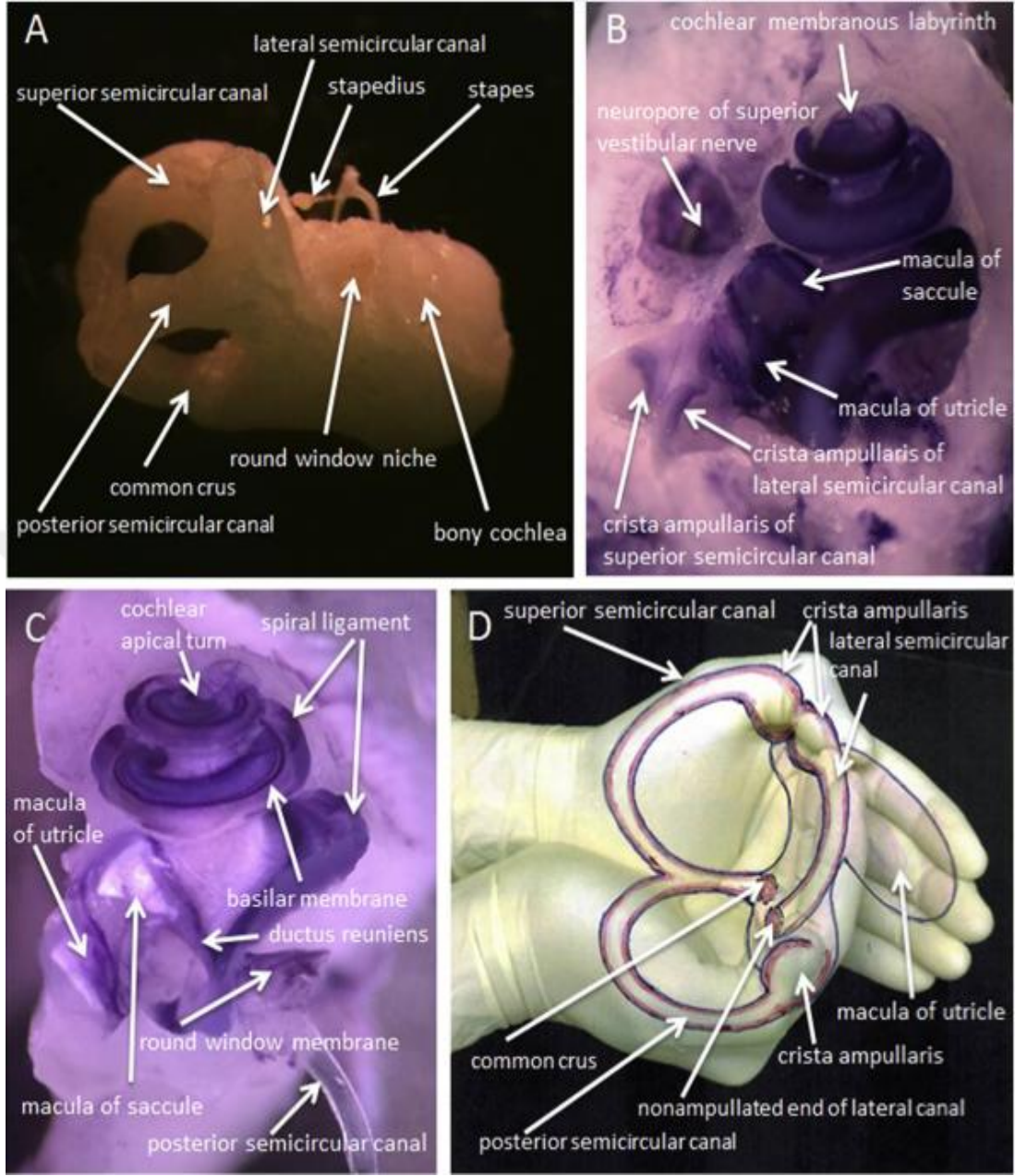


**Şekil 3.** Sıçan kemikçik zinciri.

A. Tüm kemikçik zincir ve eklemler. B. Ayrılmış kemikçikler.

### **Ratlarda İç Kulak**

İç kulağın osseöz yapısına kemik labirenti denir (Şekil 4A), bu membranöz labirenti kemik labirentine benzer şekilde içerir ve perilyft içerisinde bulunmaktadır. İç kulak, işitsel uyarıları alan koklea ve pozisyonel değişiklikleri algılayan vestibül olarak iki bölümden oluşmaktadır(81).



**Şekil 4.** Ratlarda kemik ve membranöz labirent.

A. Kemik labirent. B. Superior ve lateral semisirküler kanalların membranöz ampullaları ve vestibüler kavitedeki sakkül ve utrikülün , koklear membranöz labirentin görünümü C.Koklear baziler membranın, sakkül ve utrikülün makulalarının ve posterior semisirküler kanalın ampullasının ortaya çıkması. D. Utrikül ve üç yarım daire kanalı arasındaki ilişkileri gösteren el hareketleri.

Salyangoz biçimindeki koklea, vestibülün önünde bulunur ve modiolus adı verilen bir eksen etrafında sarmal şekilde kemik tütün iki buçuk dönüşünden oluşmaktadır. Normal pozisyonunda, kokleanın apeksi aşağı ve öne doğrudur. Ancak, açıklama nedeniyle kokleayı apeks noktaları yukarı gelecek şekilde konumlandırılmaktadır. Modiolustan başlayan kemikli spiral lamina, tabandan tepeye doğru spiraller şeklinde devam eder. Medialde spiral lamina ile spiral ligaman üstündeki bazal ampulla arasındaki baziler membran, lateral olarak kemikli koklear tütü iki parçaya ayırmaktadır.

Medialde spiral lamina ile spiral ligaman üstündeki bazal ampulla arasındaki baziler membran, lateral olarak kemikli koklear tütü iki parçaya ayırmaktadır, baziler membranın altındakine skala timpani adı verilir. Baziler membranın üzerindeki boşluk ayrıca, koklear baziler membran üzerindeki osseöz spiral lamina üzerindeki spiral limbustan spiral ligamanın vestibüler tepesine kadar uzanan Reissner zarı ile bölünür ve skala vestibuli ve skala media (veya koklear kanal), sırasıyla (Şekil 4B). Diğer memeli hayvanlarda olduğu gibi, sıçanlardaki koklear kanal, sınırları baziler membran, Reissner zarı ve spiral bağ olan ve endolenf içeren üçgen bir tüpten oluşmaktadır. Skala vestibuli ve timpani içindeki perilenf bulunmaktadır ve yuvarlak pencere nişinin altında ve arkasında bazal dönüşte yer alan koklear aquaduct aracılığıyla subaraknoid boşlukla birleşmektedir. Skala vestibuli ve skala timpani apekteki helikotrema aracılığıyla bağlanır.

Baziler membranın orta bölümünde bulunan Corti organı iç ,dış tüy hücrelerini ve destekleyici hücreleri içerir. Baziler membranın titreşimini algılamakla görevlidir. Corti organı perilenfe benzer kortilenf içermektedir. Kütiküler tabakadan stereocilium, baziler membranın vestibüler ağzından uzanan tektoryal membrana girer. Tektoryal ve baziler membranlar spiral laminada farklı yerlere tutundukları için, baziler membranın titreşirken sallanma hareketi, iki zar arasında bir kesme hareketine neden olarak stereosilyumun eğilmesine ve dolayısıyla tüy hücrelerinin uyarılmasına neden olur. Hem efferent hem de afferent sinir lifleri, Corti organını bağlamak için kemikli spiral laminanın kenarındaki habenula perforata bölmesinden geçmektedir.

Spiral ganglion nöronları, modiolusta Rosenthal kanalı içerisinde yer alır. Spiral ganglion nöronlarından gelen merkezi aksonlar ve efferent sinir lifleri, Rosenthal kanalının iç duvarındaki açıklıklar yoluyla modiolusun merkezine ve intrakraniyal yollara girer.

Ratlarda, vestibüler kavite kemikli labirentin merkezinde yer alır (Şekil 4A). Lateral duvarın ortasında yer alan oval pencere, stapes ve anüler ligamanla örtülüdür. Üst sınırını epitimpanum, arka sınırını subarkuat fossa ve medial sınırı posterior kraniyal fossa oluşturmaktadır. Vestibüler kavitenin tabanını petrosal kemik oluşturmaktadır.

Vestibüler kavitenin medial duvarında bulunan küresel çukurluk içinde oval pencereye bakan sakkül makulası bulunmaktadır (Şekil 4B). Yüzeyi kristal benzeri otolitleri içeren otokonyal bir tabaka bulunduran jelatinli bir otolitik membran ile örtülüdür. Vestibüler kavitenin medial duvarının üst arka kısmında yer alan eliptik çukurluk, endolenf ile doldurulmuş dambıl şeklinde utrikül (Şekil 4B) barındırır. Utrikülü üç semisirküler kanallara beş açıklık bağlar. (Şekil 4C), üçü ampullada, biri lateral semisirküler kanal krusunda ve biri ortak krusta bulunmaktadır.

Üç yarım daire şeklindeki kanal, birbirine dik üç düzlemde yer almaktadır(82). Düzlemsel duruşlarını öğrenmenin kolay bir yolu parmakları bir arada tutmak ve avuç içine dik açı yapacak şekilde koymaktır. Sağ kulaktaki yarım daire kanallarının pozisyonları için, iki elin medial taraflarından birbirine değecek şekilde sağ el parmakları ve aya yukarı ve sol el parmakları ve aya sağ tarafa çevrilir. Bu pozisyonunda, sol avuç üst yarım daire kanalını , sol el parmakları utrikül makulayı, sağ el parmakları lateral yarım daire kanalını ve sağ el parmakları üst yarım daire kanalını , ampullaların yerlerini düzlemsel olarak başparmaklar gösterir (Şekil 4D).

### **2.3.ASPİRİN**

Aspirin yada asetilsalisilikasit(kısaca ASA); ağrı, ateş ve enflamasyonu azaltmak için kullanılan bir ilaçtır. Aspirin zayıf bir organik asit olup siklooksijenazı geriye dönüşümsüz olarak işlevsiz hale getirdiği için diğer nonsteroid antiinflamatuarlardan farklıdır.

Hipokrat döneminde sögüt kabuğundan elde edilerek analjezik ve antipiretik olarak kullanılmıştır. Kimyasal olarak saf ve stabil bir formda ASA 1897’de Alman kimyager Felix Hoffman tarafından üretilmiştir(83). 1899 yılında Bayer firması tarafından aspirin adını vererek piyasaya çıkarılmıştır.1971’de Prof. Dr. John Vane aspirinin siklooksijenaz (COX) enzimini inhibisyonu yaparak prostaglandinlerin (PG) üretimine engel olduğuna bu şekilde antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etki gösterdiğini keşfetmiştir(84). 1982 yılında bu keşfinden dolayı Nobel ödülü almıştır.

Hemler ve ark. 1976’da COX enzimlerini izole etmeyi başarmışlar. COX enziminin COX-1, COX-2 ve COX-3 olarak 3 formu bulunmaktadır(85). COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösteren hücrelerde ,COX-3 nöronal yolakta yer almaktadır(94). Aspirin COX-1 ve COX-2 enzimindeki serin aminoasitini asetillemesi ile birlikte enzim geri dönüşümsüz olarak inhibe olmaktadır. Aspirin COX enzimlerini(COX-1 daha fazla olmak üzere) geri dönüşümsüz olarak inhibe eden tek NSAİİ ilaçtır(86). Trombosit membranında bulunan fosfolipaz A2 enzimi aktivasyonu ile birlikte artan arasıdonik asit (AA) COX-1 ve COX-2 ile PG H2’ye dönüştürülür. PG H2 daha sonra PG D2, E2, F2 $\alpha$ , I2 ve Tx A2’ye dönüştürülür. Sonuç olarak ASA COX1 VE COX2 enzim inhibisyonu ile PG’lerin oluşumunu ve bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan Tx A2 oluşumu azaltmaktadır (87). Aspirinin cox inhibisyonu doz bağımlıdır. Düşük dozlarda COX-1 inhibe edebilirken, yüksek dozlarda COX-2 inhibe edilebilmektedir. Aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar etkilerinin doza bağlı olmasının sebebi bundan kaynaklanmaktadır (88). Aspirin akut serebral ve kardiyak iskemik ataklarda, myokard infarktüsü korunmasında düşük dozlarda antiagregan olarak, ayrıca analjezik ve antiinflamatuvar olarak intermediate dozlarda halen aktif şekilde kullanılmaktadır. Romatizmal hastalıklarda yüksek dozlarda kullanım gerektiğinden ve farklı NSAİİ preparatlar ortaya çıktığından sıklığı azalmış olsa da kullanılmaktadır. Aspirin kullanımı sonrasında sıklıkla gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Epigastrik ağrı,dispeptik şikayetler, gastrik ülserasyon ve hemorajiler sık görülen yan etkilerdir. Diğer sık görülen yan etkiler nefrotoksisite , hipersensitivite reaksiyonları, kardiyovasküler komplikasyonlardır. Ayrıca yüksek dozlarda ototoksik etkileri görülmektedir.

## Aspirin Ototoksitesi

Muller, 1877 yılında ilk kez yüksek dozda salisilatın ototoksik etkilerini tanımlamıştır. Aspirin oral alımıyla birlikte mide ve ince bağırsağın üst kısmından hızlı bir şekilde emilerek kan dolaşımına geçer ve salisilik asite hidrolize olur. Alınımından 30-40 dakika sonra plazmada en üst düzeye ulaşır. Sistemik yolla alındıktan sonra dakikalar içerisinde perilenfe ve bosa geçer. Deney hayvanlarında sistemik enjeksiyondan yaklaşık iki saat sonra perilenfte maksimum seviyede olduğu gözlenmiştir(89). Perilenfteki salisilatın ilacın kesilmesinden sonra kısa sürede düzelen yüksek frekanslarda ortalama 10-30 dB doz bağımlı bilateral sensörinöral işitme kaybı ve bu işitme kaybından önce görülen bilateral yüksek perdeli subjektif bir tinnitus yaptığı bilinmektedir(90). Salisilat ototoksitesinin temel etki mekanizması net olmamakla birlikte, yüksek doz uygulamasının geçici işitme kaybı ve tinnitus yaptığı net bir şekilde ortaya konmuştur. Dış saç hücresi aktivitesinin göstergesi Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (Distortion product OAE, DPOAE)'daki azalma, spiral ganglion aktivitesinin göstergesi ABR 1. Dalga'nın amplitüdündeki azalma ve koklea sensitivitesini gösteren özellikle yüksek frekanslarda ortaya çıkan koklea ilişkili aksiyon potansiyellerindeki azalma salisilatın ototoksik etkilerini göstermektedir. Dış Tüylü Hücre(DTH) ve koklear sinir fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan DPOAE ve koklear sinir aksiyon potansiyelindeki azalmaya bağlı olarak işitme kaybı ortaya çıkar (91). Prestin DTH motor proteini olarak bilinmektedir. Hakizimana ve ark. Cl bağımlı prestin motor proteinin aktivasyonu ile birlikte DTH fonksiyon bozukluğunu gözlemlemişlerdir(92). Oliver ve ark. salisilatın Cl bağımlı prestin bölgesi için yarışmalı antagonizma göstererek DTH motilite kaybını incelemişlerdir(93). Bulut ve ark. salisilatın DTH motor proteini prestin üzerindeki etkisinin gen metilasyonu yaparak olduğunu göstermişlerdir(94). Feng ve ark. salisilatın caspaz 3 aktivasyonu yaparak spiral ganlionda apoptozu uyardığını göstermişlerdir(95). Salisilatın COX inhibisyonu sonrasında artan araşidonik asitin, İç Tüylü Hücre(İTH) ile spiral ganglion arasındaki sinaptaki NMDA reseptörleri gibi davranarak nöral outputu azalttığı ve bunun tinnitus ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(96).

Yüksek doz salisilat uygulamasını takiben oluşan işitsel korteksteeki eksitasyonunda tinnitusa yol açtığı düşünülmektedir. Salisilatın santral eksitasyonu sonrasında işitme korteksinde ve inferior colliculusta serotonin bağımlı gabaerjik inhibisyonu suprese ettiği gösterilmiştir. Santral işitsel kortekste eksitasyon ve kortikal alfa aktivitesinde azalmanın tinnitusun birlikte olduğu gösterilmiştir(97).

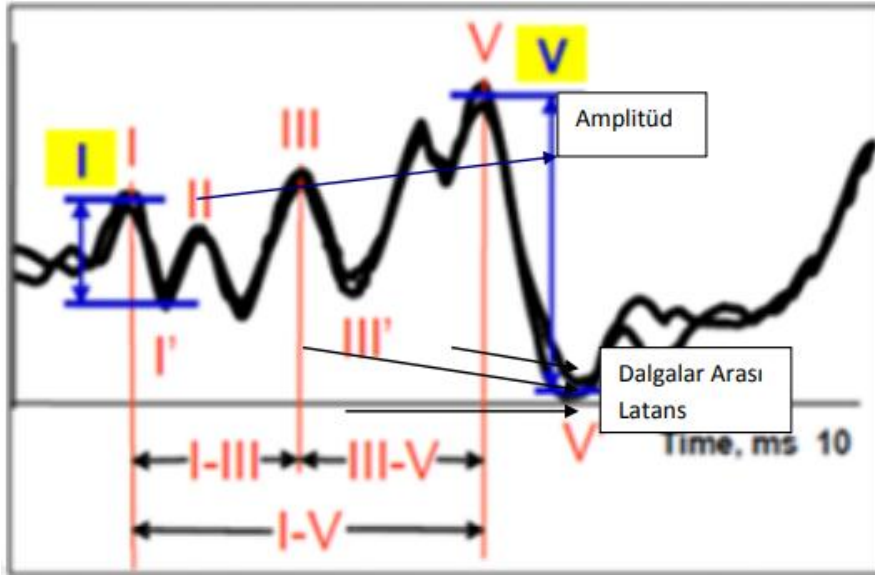
## **2.4.İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI(ABR)**

İşitsel beyinsapı yanıtları (ABR),biyoelektrik potansiyel olup , kontrollü verilen stimulusa aldığımız cevaptır.İşitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan işitme yollarındaki elektriksel akımın senkronize aktivitesini kaydedebilen elektrofizyolojik bir testtir. İşitsel uyarılma potansiyelleri , işitme sistemi ve beynin bir ses uyarısına verdiği yanıt olduğundan; ses uyarısı ve bu uyarının özelliklerine bağlı önemli bir rol oynar (98).

ABR testinde klik ve tone-burst başta olmak üzere çeşitli uyarılar kullanılabilir.Bu uyarıların frekans özgüllükleri farklılık gösterir. Sıklıkla klik uyarı tipi kullanılır. Bir ses üreticisine gönderilen ve dikdörtgen şeklinde bir elektrik pulsu tarafından üretilen ses uyarısına, klik denir. Klik uyarılarla kokleanın tüm frekans bantlarında aynı anda uyarıldığı kabul edilir. Klik uyarının, sahip olduğu geniş bantlı amplitüd dalgalar arası latans spektrum nedeniyle kokleanın büyük bir bölümünü uyarır, click uyarı bu özelliğiyle yeni doğanların işitme taramasında ve işitsel yollara yerleşmiş patolojilerin saptanmasında tercih edilir. Frekansa özgü ABR kayıtları yapabilmek için kısa süreli tonal uyarılar kullanılır ve bu tip ses uyarıları tone-burst veya tone-bip olarak adlandırılır. Uyarılmış işitme potansiyellerinin ölçümü esnasında elektrotların konumları; kaydedilen cevabın varlığını ve kalitesini doğrudan etkilemektedir. Aktif elektrot için sıklıkla elektrot yerleştirme noktası olarak verteks kullanılmaktadır. Referans elektrotlar ise auricula lobülü veya mastoid proces'e koyularak horizontal yerleşim tamamlanır(99). İşitsel uyarılma potansiyellerine alınan cevaplar; latenslerine göre erken, hızlı, orta ve geç latans cevapları olarak altgruplara ayrılır(99).

İşitsel beyinsapı yanıtları, koklear sinir ile birlikte beyin sapındaki nükleusların biyoelektriksel aktivitesini gösteren dalga serilerinden oluşur. 0-10

msn’de ortaya çıkan yedi verteks pozitif dalga bulunmaktadır. İlk beş dalga özellikle klinikte kullanım alanı bulmuştur. Bu dalgalar Jewett ve Williston tarafından romen rakamları ile simgelenmiştir. ABR'nin değerlendirilmesinde esas alınan temel kriterler, dalgaların mutlak latansları, dalgalar arası latanslar, dalga amplitüdü ve dalga morfolojisidir. Akustik uyaran sonrası oluşan dalganın zamanı latans, iki dalga arasındaki zaman interpeak latans olarak tanımlanır ve milisaniye (msn) ile ölçülür. İki dalga arası zaman interpeak latans olarak da bilinir. Dalga amplitüdü pozitif ve negatif tepe noktaları arasındaki vertikal mesafedir ve mikrovolt ile ölçülür.



**Şekil 5.** ABR Dalgaları Latans, Amplitüd ve Morfolojisi

ABR dalgalarının kaynaklandığı bölgelere bakıldığında; I. dalga işitme siniri distalinden, II. dalga işitme siniri proksimalinden, III. dalga koklear nükleusdan, IV. dalga superior olivar kompleksden, V. dalga lateral lemniscusdan, VI. ve VII. dalgalar inferior colliculus'dan orijin almaktadır. Eşik altındaki uyarı düzeylerinde cevap trasesi neredeyse düz bir formda iken, eşğin hemen üzerinde ilk olarak V. dalga latansı ortaya çıkmaktadır. Orta düzeydeki ses şiddetlerinde III. dalga gözlenirken; I. II. ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde gözlenmektedir. Bunlardan II. ve IV. dalgalar değişkenlik göstermektedir ve herkeste elde edilmeyebilir. Benzer şekilde VI. ve VII. dalgalar da bu değişkenlik özelliğine

sahiptir. Bu sebeble klinik uygulamalarda I. III. ve V. dalgalar tanı aracı olarak kullanılmaktadır. (100).

İşitsel beyinsapı yanıtları ile eşik tayini davranış odyometrisi tekniklerinin uygulanmasının mümkün olmadığı olgular kullanılmaktadır. Bunların çoğunluğunu yenidoğanlar, küçük çocuklar, zihinsel özürlüler, deneysel kobay çalışmaları ve simülasyonla kendini hasta göstermeye çalışanlar olgular oluşturmaktadır.. ABR'nin objektif oluşu eşik tayini açısından özellikle deneysel kobay çalışmalarında araştırmacılar için büyük kolaylık sağlamaktadır (100).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

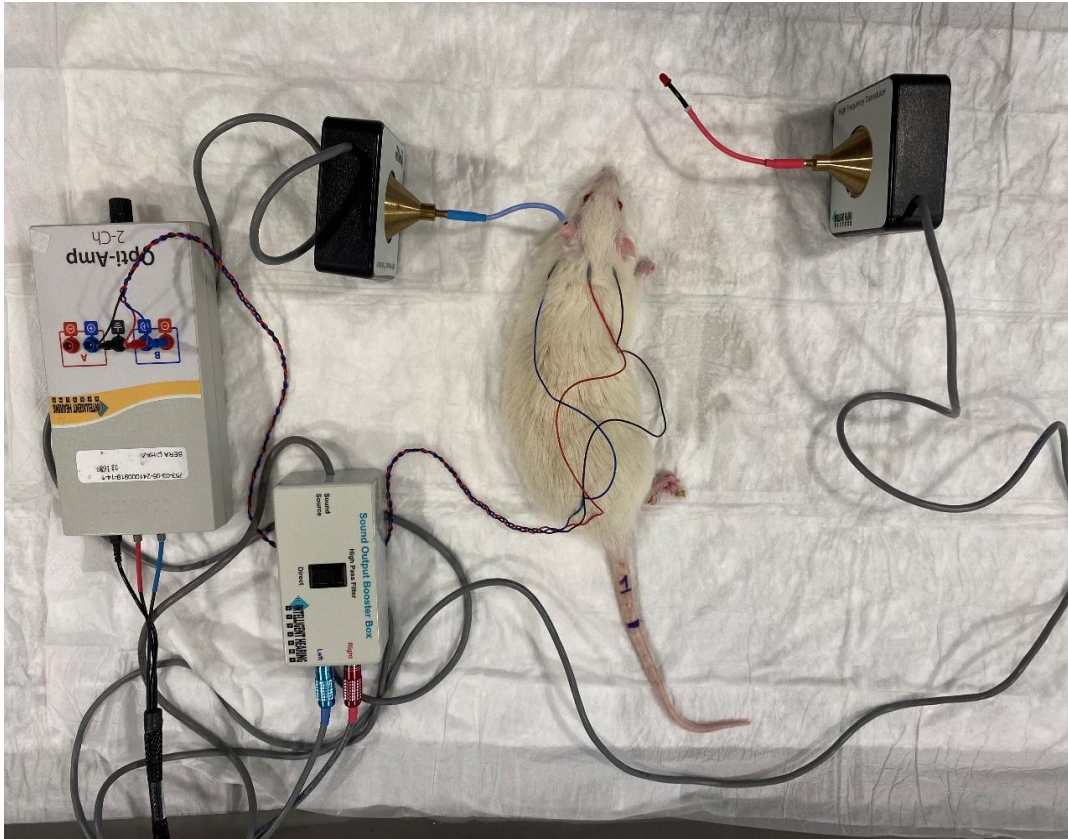
#### 3.1 MATERYAL METOD

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik kurulundan onay alındıktan sonra Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi hayvan laboratuvarında çalışma yürütüldü. (Tarih-Sayı 2021/154) .Çalışmanın histopatolojik olarak incelemesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Birimi'nde yapılmıştır.24 adet Spraque Dawley türü erkek cinsiyette rat temin edildi.Çalışmaya 24 adet 8-12 haftalık 450-500 gr ağırlığında rat ile başlandı. Ratlar 21-23 derece sıcaklıkta 12 saatlik gündüz ve gece siklusu olacak şekilde döngüde tutuldular.Ratlar randomize olarak dört gruba ayrıldı. Sadece sahte Transkraniyal Manyetik Stimülasyon(TMS) verilen grup sham grubu, 5 gün boyunca , intraperitoneal yolla günde 300 mg/kg asetil salisilik asit verilen grup aspirin grubu , 5 gün boyunca intraperitoneal yolla günde 300 mg/kg asetil salisilik asit verilip ardından 2 saat sonra 15 dakika 1 Hz frekansta tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon(rTMS) uygulanan grup 1 Hz TMS grubu , 5 gün boyunca intraperitoneal yolla günde 300 mg/kg asetil salisilik asit verilip ardından 2 saat sonra 15 dakika 20 hz frekansta rTMS uygulanan grup 20 Hz TMS grubu olarak ayrıldı. Aspirin, 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS gruplarına 5 gün boyunca günde 300 mg/kg asetilsalisilik asit (Sodyum salicylate, Sigma, Amerika) 2 cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl) ile sulandırılarak tek doz olmak üzere intraperitoneal olarak uygulandı. 5 gün boyunca sham grubuna sahte TMS , 1 Hz ve 20 Hz TMS gruplarına 15 dakika rTMS uygulandı.İlk gün tüm kobaylara ketamin hidroklorür (Ketalar ampul, Pfizer, İstanbul) 40 mg/kg + xylazine hidroklorür (Rhompun flakon, Bayer, İstanbul) 5 mg/kg intraperitoneal (i.p) yoldan uygulanarak genel anestezi sağlandı.Tekrarlayan anestezi dozu gerektiğinde, ilk dozun 1/3'ü kadar ketamin hidroklorür i.m olarak uygulandı. Genel anestezi altında toplam 24 kobayın 48 kulağının otoskopisi yapıldı,dış kulak yolunda bulunan buşonlar temizlendi. Bütün kobaylarda normal timpanik membran gözlemlendi. 1.gün tüm gruplara işlem öncesi ABR ölçümü yapıldı. 5.gün sakrifikasyon öncesinde ABR ölçümü tekrarlandı.Çalışma süresince tüm gruplardan 1'er rat farklı günlerde ex olduğundan çalışma dışı bırakıldı.Çalışma toplamda 20 rat ile sonlandırıldı. 5.günün sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek koklea ve işitsel

korteksteki patolojik değişiklikler immünhistokimyasal yöntemler kullanılarak ışık mikroskopu altında değerlendirildi.

### 3.2 İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI

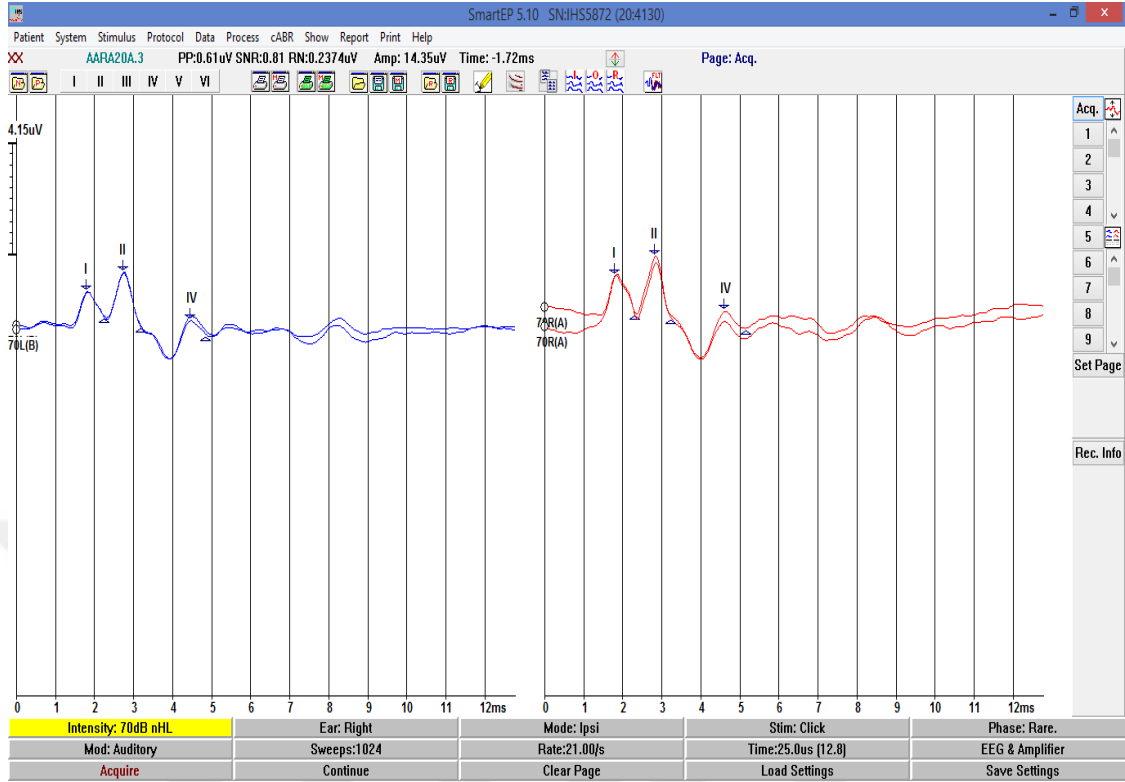
Ölçüm için Intelligent Hearing Systems marka beyin sapı analizatör kullanıldı. E-A-R Tone 3A High Frequency Transducer insert kulaklıkların ses tüpüne, kobayların dış kulak kanalına uyacak boyutta plastik tüp adaptörler kullanıldı. Test edilen kulağın mastoid bölgesine negatif iğne elektrodu, vertekse pozitif iğne elektrodu, toprak elektrod da kontralateral mastoid bölgeye yerleştirildi .



Şekil 6. Kobaya ait örnek ABR görüntüsü

Cihaz üstündeki elektrot testi ile elektrotların uygun bölgelere bağlandıkları kontrol edildi. Elektrot impedanslarının 5 kOhm' nin altında olduğu gözlemlendi. Uyarılar klik uyarı olarak verildi. Saniyede 21 klik uyarı verilerek 300 cevabın ortalaması belirlendi. 24 kHz 'de 70 dB şiddette uyarı verilerek 2 adet ABR dalga konfigürasyonu alındı. (Şekil 7). Bu dalga konfigürasyonundan 1. ve 4.

dalganın amplitüd ve latansları , 2-4. dalganın intermik latansları hesaplandı.



Şekil 7. Kobaya ait örnek ABR dalga görüntüsü

### 3.3 TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON

Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon(rTMS) uygulaması için Neurosoft marka Neuro-ms/d tip magnetik stimülatör kullanıldı.Ratlara 5 gün boyunca rTMS uygulandı.Seanslar esnasında ratlar oda sıcaklığında kobaylar ısıtılmış pedlerle örtülerek vücut sıcaklıkları korunmaya çalışıldı. Ketamin ve xylazin ile anestezi sağlandıktan sonra kelebek tip TMS bobininin merkezi hayvanın sol temporal bölgesine gelecek şekilde ayarlandı.Sham grubuna cihaz kapalıyken bobin temporal bölgeye yerleştirilerek sahte TMS verildi.1 Hz TMS grubundaki ratlara 1 Hz frekansta bifazik stimülasyon modunda 15 dakika rTMS uygulandı. 20 Hz TMS grubundaki ratlara 20 hz frekansta bifazik stimülasyon modunda 15 dakika rTMS uygulandı.



**Şekil 8.** Kobaya ait rTMS uygulanma görüntüsü

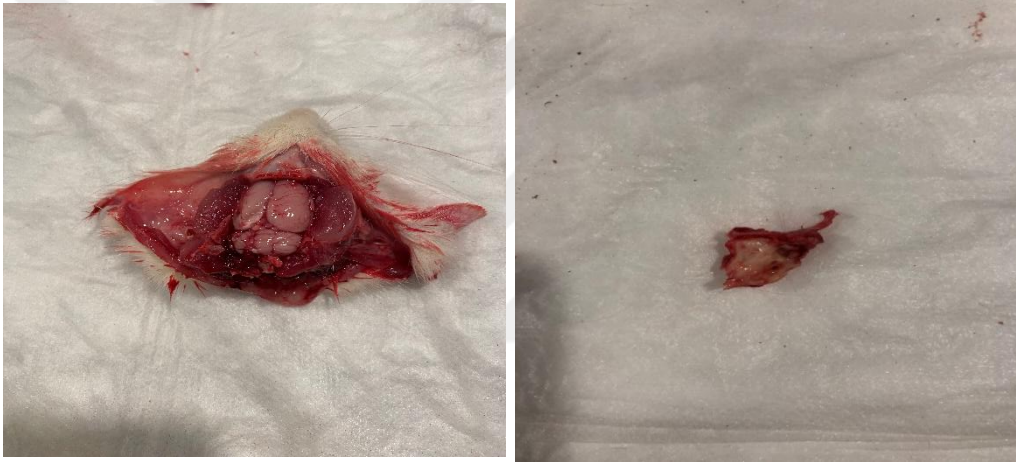
### **3.4 DİSSEKSİYON VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME**

Sakrifikasyon sonrasında bütün kobayların işitme korteksi , sağ ve sol temporal kemik diseksiyonları gerçekleştirildi. Oksipital bölgeden vertekse kadar horizontal insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı dokular kranium üzerinden laterale eleve edildi. Ardından kraniyum tur ve makas yardımıyla iki parçaya ayrıldı. Kraniyum sağa ve sola ekarte edilerek beyin dokusu hasarlanmadan çıkarıldı. İşitme korteksi lokalizasyonu belirlenerek her iki işitme korteksi eksize edildi. Ardından her iki taraftaki temporal kas ve periost önce parietal kemiğin, ardından temporal kemiğin skuamöz parçası üzerinden eleve edildi. Aurikula laterale ekarte edilerek kıkırdak dış kulak yolu keskin diseksiyon ile timpanik halkadan ayrıldı. Subperiostal planda kas dokuların elevasyonuna devam edilerek temporal kemiğin bullası ortaya konuldu. Bundan sonraki aşamada VII. ve VIII. kranial sinirlerin ekstratemporal kısımları kesildikten sonra temporal kemik bullası çevre kas dokularından da diseke edilerek kafatasından ayrıldı. Ratların temporal kemik bullası ve işitsel korteksi %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisi içerisinde 2 gün tespit edildi. Sonrasında temporal kemikte bullasına dekalsifikasyon için %10 formik asit uygulandı. Elde edilen dokulardan 3-5 mm kalınlığında koronal kesitler alınarak örneklendi. 12 saatlik rutin doku takibi işleminden sonra parafin bloklara gömüldü. Her olgudan 3-5 mikron kalınlığında kesit hazırlanarak immünohistokimyasal olarak Anti-NeuN RBFOX3 Rabbit Monoclonal Antibody ve Anti-BDNF Antibody Picoband ile boyandı.

Gruplardan habersiz bir patolog tarafından ışık mikroskopunda preparatlar değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme immünohistokimyasal boyamada semikantitatif olarak değerlendirildi. Anti-Neun boyamada 40x'lik büyütmede hücrelerin ve boyanmanın en yoğun olduğu bölgelerde hücre sayısı hesaplanarak gruplar arasında apoptoza bağlı hücre sayısındaki değişiklik gözlemlendi. Anti-BDNF ile boyamada gruplar arasında preparatlardaki BDNF ile boyanma farklılıkları hesaplandı.

Skorlamada boyanma farklılığı yok= 0, hafif=1, şiddetli=2 olarak raporlandı.



**Şekil 9.** Kobay dekapite edildikten sonra temporal kemik görünümü

### **3.4.İSTATİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 28.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulu sağlamadığında Fischer exact test kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1 İŞİTSEL BEYİN SAPI YANITLARI ÖLÇÜMLERİ

Çalışmamızda 4 grupta toplam 20 kobayın sağ ve sol kulak olmak üzere 40 adet işitsel beyin sapı yanıtı test sonuçları (ABR) değerlendirildi. Her grupta 5 adet kobay bulunmaktaydı. Çalışmanın başlangıcında ve 5.gün sonunda ABR ölçümleri yapıldı. Çalışmanın öncesi ve sonrasındaki klik ABR değerleri karşılaştırıldı.

Sham, aspirin ,1 Hz TMS, 20 Hz TMS grupları arasında **Dalga 1 Amplitüd uV değeri** anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ). Sham grubunda uygulama sonrası **Dalga 1 Amplitüd uV değeri** uygulama öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir( $p>0.05$ ). Aspirin, 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS gruplarında uygulama sonrası **Dalga 1 Amplitüd uV değeri** uygulama öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo-4.1).

		Sham	Aspirin	1 Hz TMS	20 Hz TMS	p
<b>Dalga 1 Amplitüd uV</b>						
	Uygulama Öncesi	Ort.±ss 0.56 ± 0.12 Medyan 0.50	0.60 ± 0.11 0.60	0.58 ± 0.04 0.58	0.59 ± 0.14 0.61	0.947 <sup>K</sup>
Uygulama Sonrası	Ort.±ss 0.56 ± 0.12 Medyan 0.52	0.50 ± 0.09 0.50	0.48 ± 0.04 0.50	0.51 ± 0.13 0.50	0.717 <sup>K</sup>	
Grup İçi Değişim	Ort.±ss 0.01 ± 0.03 Medyan 0.02	0.09 ± 0.03 -0.09	0.10 ± 0.06 -0.10	0.08 ± 0.02 -0.09	0.013 <sup>K</sup>	
Grup İçi Değişim p		0.588 <sup>w</sup>	<b>0.043<sup>w</sup></b>	<b>0.043<sup>w</sup></b>	<b>0.041<sup>w</sup></b>	

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>w</sup> Wilcoxon test

**Tablo 4.1:**Gruplar arasında Dalga 1 amplitüd değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

Sham, aspirin ,1 Hz TMS, 20 Hz TMS grupları arasında **Dalga 1 Latans msn değeri** anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ).

Sham , aspirin ,1 Hz TMS ve 20 TMS gruplarında uygulama sonrası **Dalga 1 Latans msn değeri** uygulama öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo-4.2).

		Sham	Aspirin	1 Hz TMS	20 Hz TMS	p
<b>Dalga 1 Latans msn</b>						
Uygulama Öncesi	Ort.±ss	1.80 ± 0.18	1.84 ± 0.03	1.84 ± 0.03	1.84 ± 0.07	0.942 <sup>κ</sup>
	Medyan	1.83	1.82	1.84	1.81	
Uygulama Sonrası	Ort.±ss	1.86 ± 0.05	1.85 ± 0.04	1.85 ± 0.02	1.84 ± 0.06	0.989 <sup>κ</sup>
	Medyan	1.83	1.86	1.84	1.84	
Grup İçi Değişim	Ort.±ss	0.06 ± 0.15	0.01 ± 0.06	0.01 ± 0.04	0.01 ± 0.11	0.989 <sup>κ</sup>
	Medyan	0.00	0.02	0.00	0.05	
Grup İçi Değişim p		0.715 <sup>w</sup>	0.588 <sup>w</sup>	0.581 <sup>w</sup>	0.892 <sup>w</sup>	

<sup>κ</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>w</sup> Wilcoxon test

**Tablo 4.2:** Gruplar arasında Dalga 1 latans değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

Sham, aspirin ,1 Hz TMS, 20 Hz TMS grupları arasında **Dalga 4 Amplitüd uV değeri** anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ). Sham , aspirin ,1 Hz TMS ve 20 TMS gruplarında uygulama sonrası **Dalga 4 Amplitüd uV değeri** uygulama öncesine göre anlamlı artış göstermiştir( $p<0.05$ ) (Tablo-4.3).

		Sham	Aspirin	1 Hz TMS	20 Hz TMS	p
<b>Dalga 4 Amplitüd uV</b>						
Uygulama Öncesi	Ort.±ss	0.22 ± 0.05	0.26 ± 0.08	0.24 ± 0.03	0.23 ± 0.12	0.868 <sup>κ</sup>
	Medyan	0.22	0.26	0.24	0.21	
Uygulama Sonrası	Ort.±ss	0.23 ± 0.05	0.34 ± 0.09	0.33 ± 0.04	0.30 ± 0.09	0.136 <sup>κ</sup>
	Medyan	0.22	0.35	0.34	0.30	
Grup İçi Değişim	Ort.±ss	0.01 ± 0.03	0.08 ± 0.04	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.03	<b>0.018</b> <sup>κ</sup>
	Medyan	0.02	0.07	0.08	0.08	
Grup İçi Değişim p		0.461 <sup>w</sup>	<b>0.042</b> <sup>w</sup>	<b>0.039</b> <sup>w</sup>	<b>0.043</b> <sup>w</sup>	

<sup>κ</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>w</sup> Wilcoxon test

**Tablo 4.3:** Gruplar arasında Dalga 4 amplitüd değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

Sham , aspirin , 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS grupları arasında **Dalga 4 Latans msn değeri** anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ). Sham , aspirin ,1 Hz TMS ve 20 TMS gruplarında uygulama sonrası **Dalga 4 Latans msn değeri** uygulama öncesine göre anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ) (Tablo-4.4).

		Sham	Aspirin	1 Hz TMS	20 Hz TMS	p
<b>Dalga 4 Latans msn</b>						
Uygulama Öncesi	Ort.±ss Medyan	4.56 ± 0.29 4.45	4.63 ± 0.27 4.55	4.60 ± 0.16 4.60	4.65 ± 0.29 4.53	0.889 <sup>K</sup>
Uygulama Sonrası	Ort.±ss Medyan	4.57 ± 0.20 4.50	4.79 ± 0.12 4.78	4.68 ± 0.11 4.68	4.62 ± 0.14 4.67	0.163 <sup>K</sup>
Grup İçi Değişim	Ort.±ss Medyan	0.00 ± 0.11 0.05	0.16 ± 0.36 0.23	0.08 ± 0.13 0.10	-0.03 ± 0.36 -0.10	0.500 <sup>K</sup>
Grup İçi Değişim p		0.892 <sup>w</sup>	0.345 <sup>w</sup>	0.225 <sup>w</sup>	0.893 <sup>w</sup>	

<sup>K</sup> Kruskal-wallis / <sup>w</sup> Wilcoxon test

**Tablo 4.4:** Gruplar arasında Dalga 4 latans değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

Sham , aspirin , 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS grupları arasında uygulama öncesi **Dalga 2-4 İnterval msn değeri** anlamlı farklılık göstermemiştir(p>0.05). Aspirin, 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS gruplarında uygulama sonrası **Dalga 2-4 İnterval msn değeri** Sham grubu grubundan anlamlı olarak daha yüksekti(p<0.05). Sham ,aspirin, 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS gruplarında uygulama sonrası **Dalga 2-4 İnterval msn değeri** uygulama öncesine göre anlamlı farklılık göstermemiştir(p>0.05) (Tablo-4.5).

		Sham	Aspirin	1 Hz TMS	20 Hz TMS	p
<b>Dalga 2-4 İnterval MSN</b>						
Uygulama Öncesi	Ort.±ss Medyan	1.77 ± 0.11 1.79	1.82 ± 0.06 1.80	1.80 ± 0.03 1.80	1.82 ± 0.12 1.85	0.906 <sup>K</sup>
Uygulama Sonrası	Ort.±ss Medyan	1.74 ± 0.05 1.72	1.89 ± 0.13 1.88	1.87 ± 0.05 1.87	1.93 ± 0.18 1.86	<b>0.035</b> <sup>K</sup>
Grup İçi Değişim	Ort.±ss Medyan	0.03 ± 0.16 -0.07	0.08 ± 0.12 0.08	0.07 ± 0.02 0.07	0.11 ± 0.09 0.10	0.249 <sup>K</sup>
Grup İçi Değişim p		0.486 <sup>w</sup>	0.225 <sup>w</sup>	0.052 <sup>w</sup>	0.080 <sup>w</sup>	

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>w</sup> Wilcoxon test

**Tablo 4.5:** Gruplar arasında Dalga 2-4 interval değerlendirme sonucunun istatistiksel analizi

## 4.2. HİSTOPATOLOJİK ÖLÇÜMLER

Histopatolojik değerlendirmede immünohistokimyasal olarak yapılan incelemelerde aspirin , 1 Hz TMS ve 20 Hz TMS gruplarında **Anti-Neun boyanma hücre sayısı** sham grubundan anlamlı olarak daha düşüktü( $p<0.05$ ). Aspirin ,1 Hz TMS ve 20 Hz TMS gruplarında arasında **Anti-Neun Boyanma hücre sayısı** anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6).

	Anti-Neun Boyanma Hücre Sayısı			p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	
Sham	66.0 - 108.0	87.5	86.1 ± 12.6	<b>0.004</b> <sup>K</sup>
Aspirin	52.0 - 82.0	63.5	65.8 ± 9.6	
1 Hz TMS	54.0 - 81.0	73.5	70.2 ± 8.8	
20 Hz TMS	53.0 - 87.0	65.5	67.5 ± 10.2	

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

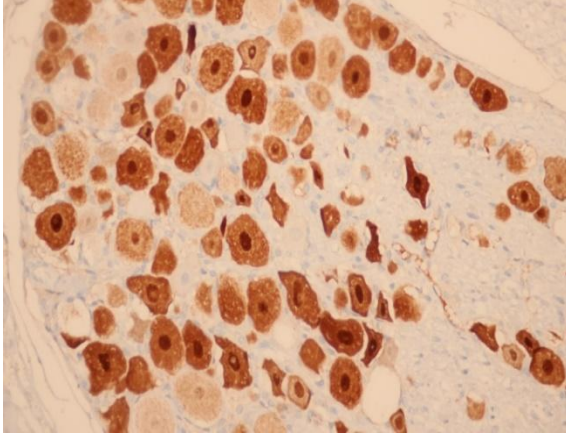
**Tablo 4.6** Koklea ve İşitsel kortexte Anti-Neun boyanma hücre sayısı

Aspirin ,1 Hz TMS ve 20 Hz TMS gruplarında **Anti BDNF Boyanma yoğunluğu** sham grubundan anlamlı olarak daha yüksekti( $p<0.05$ ). Aspirin ,1 Hz TMS ve 20 Hz TMS grupları arasında **Anti BDNF Boyanma yoğunluğu** anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

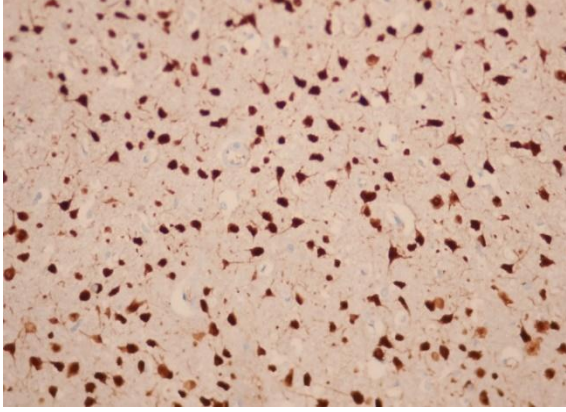
	Sham		Aspirin		1 Hz TMS		20 Hz TMS		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Anti BDNF Boyanma Yoğunluğu</b>									<b><math>p&lt;0.05</math></b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
Yok	10	100%	1	10.0%	1	10.0%	1	10.0%	
Hafif	0	0.0%	5	50.0%	7	70.0%	6	60.0%	
Şiddetli	0	0.0%	4	40.0%	2	20.0%	3	30.0%	

<sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)

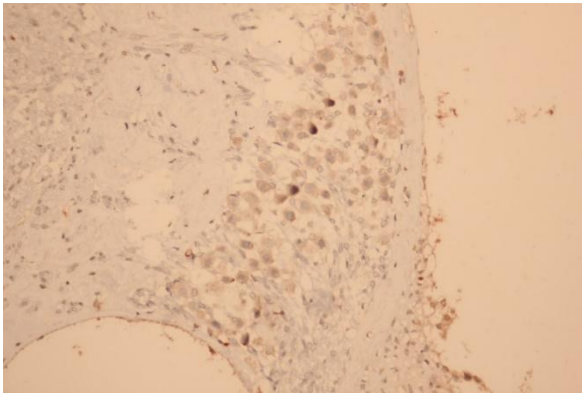
**Tablo 4.7** Koklea ve İşitsel kortexte Anti-BDNF boyanma yoğunluğu



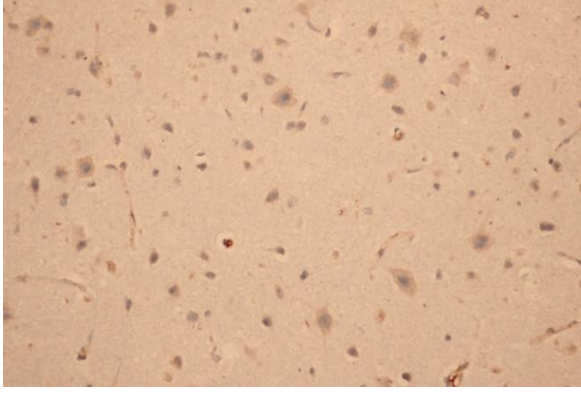
**Şekil 10.** Koklea spiral gangliyonda Anti-neun boyanma örneđi



**Şekil 11.** İşitsel korteks Anti-neun boyanma örneği



**Şekil 12.** Koklea spiral gangliyonda Anti-BDNF boyanma örneđi



**Şekil 13.** İşıtsel korteks Anti-BDNF boyanma örneği



## 5.TARTIŞMA

Tinnitus Kulak Burun Boğaz polikliniklerine sık başvuru sebeplerinden biridir. Tinnitus dış uyaran yokluğunda bir ses kaynağı olmaksızın hissedilen, devamlı veya aralıklı olabilen zil sesi, vızıltı, ıslık sesi, tıslama gibi tarif edilen seslerdir(100).Objektif ve sübjektif tinnitus olmak üzere iki tipi vardır. Objektif tinnitusta ses vücudun bir bölgesinde ortaya çıkar ve diğer insanlar tarafından da duyulabilir. Objektif tinnitus çok daha nadir görülür ve türbülant kan akımı,tensör timpani kısı veya yumuşak damak kas kontraksiyonlarından kaynaklanır(101).Sübjektif tinnitus akustik uyarı olmaksızın anormal nöral aktiviteye bağlı olarak ses varmış hissi ortaya çıkar ve bu algı sadece hasta tarafından hissedilir. Sübjektif tinnitusun etyolojisinin çok değişken olması tedavinin etkinliğini sınırlandırmaktadır. Sübjektif tinnitus ise çok daha yaygındır ve asıl çalışmamıza konu olan tinnitus tipidir.

Tinnitus genel nüfusta sıklığı yaklaşık %17 olarak görülmekteyken yaşlı nüfusun ise yaklaşık %33'ünde görülmektedir. Hastaların %2'sinin tinnitus nedeniyle hayat kalitesi ciddi şekilde etkilenmektedir(1).

Aspirin yaygın olarak uygulanan bir analjezik,antipiretik ve anti-inflamatuvar ilaç olan bir ilaçtır. Düşük dozlarda antiagregan olarak, analjezik ve antiinflamatuvar olarak intermediate dozlarda, Romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda kullanımı azalmakla birlikte yüksek dozda kullanılabilir.Aspirin geri dönüşümlü tinnitusa ,yüksek frekansları tutan sensörinöral tip işitme kaybına ve hiperakuziye neden olduğu bilinmekle birlikte etki mekanizması net olarak ortaya konulamamıştır.Ayrıca aspirin indüklenmiş hayvan modelinde tinnitusa yol açar. Salisilat ototoksisite mekanizmalarını ortaya çıkarmak amacıyla bir çok çalışma mevcuttur.Deneysel hayvan çalışmalarında iki farklı tinnitus oluşturma yöntemi bulunmaktadır: yüksek doz salisilat uygulanması veya gürültü maruziyetidir(102,103).Jastreboff ve ark.(103,104) yüksek doz salisilat uygulamasının deneysel hayvan modellemesinde tinnitusa yol açtığını gösteren bu konudaki öncü çalışması indüklenmiş salisilat kaynaklı tinnitus hayvan modelini temel araştırmalar arasında yer almaktadır.Salisilata maruz kalan hayvanlar, kabaca

16 kHz'de gözlenen tinnitus ile birlikte ortaya çıkan geri dönüşümlü ve doza bağlı sensörinöral işitme kaybı geliştirir(104,105).

ABR amplitüdüleri(II,III ve V dalgası),ABR sinyalinin doğal jeneratörleri veya modülatörleri hakkında bilgi verirken(106) ABR latansı (dalga I-V) beyin sapı işlevi hakkında bilgi verir(107).Dalga I'in azalmış amplitüdünün ve artan işitme eşiğinin,tinnitusta bulunan azalmış duyuşal girdiyi yansıtabileceği varsayılmaktadır.Bununla uyumlu olarak, salisilat uygulaması ve akustik travmanın deneysel sıçanlarda ABR amplitüdünü azalttığı bulundu(108). Bununla birlikte, azaltılmış amplitüd hem sinyal azalmasını hem de senkronizasyon bozukluğunu yansıtabilir(109).Bu nedenle geriya kalan gerekli çaba,işitme kaybından bağımsız olarak tinnitus varlığına işaret edecek ABR özelliklerini belirlemektir. Bununla uyumlu olarak, ABR tinnitusta ilgili hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır(110).

Lobarinas ve ark. (111), salisilat uygulamasının tinnitus oluşturduğu dozu belirlemek için ratlarda yaptıkları çalışmada 150 mg/kg ve üstündeki dozlarda salisilatın tinnitus yaptığını gözlemlemişlerdir. Didier ve ark. (112) sa ratlarda yaptıkları çalışmada yüksek dozda salisilatın (200 ve 300 mg/kg, i.m) uygulanmasından 2 saat sonra, Birleşik eylem potansiyeli(CAP) eşik cevaplarında yüksek frekanslarda (8 khz ve üzerinde), ortalama 10 - 25 dB yükselme ve dalga I'in amplitünde azalma saptamışlardır. Castaneda ve ark.(110) ratlarda 3 gün günlük oral 350 mg/kg oral salisilat vererek yaptıkları çalışmada uygulama sırasında ve 3 gün sonrasında 4,8, 16 ,24 ve 32 kHz'de ABR dalgaları incelenmiştir. Salisilat uygulanan ratlarda 8,16, ve 24 kHz' de pik latans değerlerinde önemli ölçüde azalma gözlendi. Dalgaların azalmış latensların aksine, 32 kHz'de II-V intermik latansında artan gecikmeler gözlendi.Yine bu çalışmada salisilat verilen grupta tüm frekanslarda 1.dalga amplitüdünde anlamlı azalma, 1.günde 16 Hz'den yüksek frekanslarda 2. dalganın amplitüdünde anlamlı ölçüde artma ve yine 1.günde 8-24 kHz'de 4. dalganın amplitüdünde anlamlı ölçüde artma gözlenmiştir.5. dalga salisilattan etkilenmemiştir. Sawka ve ark.(113) yaptığı çalışmada 250 mg/kg tek doz salisilat enjeksiyonundan en az üç gün sonra 5.dalga amplitüdü 12 kHz'de azaldı, 2.dalganın amplitüdü de daha geniş bir aralıkta (4, 16 ve 20 kHz)

azaldı.Duron ve ark.(114) yaptıkları çalışmada tek doz salisilat(150 mg/kg) uygulamasının, dalga 1 ve 4'ün latansının etkilendiğini gözlemlemiştirler.Salisilat uygulamasından 90 dakika sonra 1.dalganın 6,10 ve 12 kHz'de uzadığı, buna karşın dalga 4'ün latansının azaldığı(sadece 10 kHz'de ölçüldüğünde), 3-4 intervalinin salisilat enjeksiyonundan 60 dakika sonra 6 kHz'de azaldığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda 5 günlük günde 300 mg/kg salisilat verilen hayvan gruplarında sham grubuna göre 24 kHz 70 Db'de ölçülen dalga 1 amplitüdünün anlamlı olarak azaldığı, dalga 4 amplitüdünün anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir(p<0.05).Dalga 1 ve 4 latansları, dalga 2-4 intervalinin salisilat verilen gruplarda sham grubuna göre anlamlı değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Salisilata bağlı ototoksisitenin önlenmesinde bir çok ajan çalışmalarda kullanılmıştır.Park ve ark.(115) Chinchilla cinsi kemirgenlerde yaptığı çalışmada deksametazon ön tedavisi ile salisilat ototoksisitesine bağlı işitme kaybını kısmen önlemiştir. Deksametazon tedavisi, indüklenmiş salisilat ototoksisitesi olan hayvanlarda anormal yükselmiş perilenfatik eikosanoid seviyelerinde kısmen düşme sağlanmıştır.Hwang ve ark.(116) farelerde yaptıkları çalışmada salisilat ile indüklenmiş tinnitusta C-phycocyanin ve Spirulina'nın diyet ile takviyesinin tinnitusu önemli ölçüde azalttığını gözlemlemiştirler.Bu çalışmada 4 günlük salisilat uygulanmasının (4 günlük salin tedavisinin aksine) koklea ve işitsel kortekste N-methyl Daspartate receptor subunit 2B (NR2B), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1b (IL-1b) mRNA'larının ifadesinde önemli bir artışa neden olduğunu gösterdi. Öte yandan, C-PC veya Spirulina platensis su özütü ile diyet takviyesi kokleada ve işitsel korteksteki NR2B, TNF- $\alpha$ , IL-1b mRNA'ları ve COX-2 genlerinin mRNA'larının ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir. Ochi ve ark. (117) Ca kanal blokeri olan nimodipini salisilat ototoksisitesinde kullanmışlardır fakat olumlu sonuç alınamamıştır. . Lobarinas ve ark. (111) NMDA reseptör blokajı yapan memantin, salisilat ile indüklenmiş tinnitusta etkisini denemiş olup salisilat+ memantin verilen grubun sadece salisilat verilen gruba göre tinnitus benzeri davranışlarda azalma olduğunu gözlemlemiştirler fakat istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim görülmemiştir.Ralli ve ark.(106) yaptığı çalışmada salisilat ile oluşturulan tinnitus sonrasında verilen 5 mg/kg memantin ratlarda tinnitus

benzeri Gap Prepulse İnhibition of Acoustic Startle(GPIAS) davranışını önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Panford-Walsh ve ark.(118) yaptığı çalışmada GABA-A reseptör modülatörü olan midazolam uygulamasının tinnitus algısı ve işitsel plastisite üzerinde etkisi olan BDNF ve the activity-dependent cytoskeletal protein(Arg3.1) ifadesinde salisilat nedenli değişiklikleri tersine çevirerek etki ettiğini gözlemlemişlerdir.

Transkraniyal manyetik stimülasyon elektrodlar veya cilt ile iletme ihtiyaç duymadan elektrik akımının nöronal dokuyu uyarmasına dayanan bir yöntemdir.Sık tekrarlayan uyarımla (Repetitif manyetik uyarım) tedavide daha etkili olduğu gözlenmesinden dolayı çalışmalarda sıklıkla rTMS kullanılmaktadır.RTMS en çok psikiyatri alanında kullanılmaktadır(68).İlaça dirençli depresyonda rTMS % 40-50'lere varan iyileşmeler gözlenmektedir(69). Ayrıca depresyon kadar etkili olmasada şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, mani gibi psikiyatrik hastalıklarda da çalışılmış ve çalışmalar devam etmektedir. TMS belirtilen psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan güvenli ve ağrısız yöntemlerden biridir(70).

Tinnitusda rTMS kullanımı güncel olmasına rağmen etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır.Düşük frekanslı rTMS nöronlarda uzun süreli inhibisyon oluşturmaktadır(72). Düşük frekanslı rTMS'nin işitme korteksine uygulamasının kortekste inhibitör etki yapmasından dolayı tinnitusu düzeltebileceği veya azaltabileceği öngörülmüştür(6).

DeRidder ve ark.(6) yaptığı çalışmada 114 tek taraflı tinnitusu olan hastaya tek seans rTMS uygulamışlardır ve hataların %25'inde tam yanıt, %28'inde kısmi iyileşme bulmuşlardır.

Kleinjung ve ark.(4) PET ve yapısal MRI taraması (T1, MPRAGE) birleştirilmesi ile kronik tinnitusu olan hastalarda işitsel korteksinde metabolik aktivitenin arttığı alanı belirledikten sonra bu bölgeye 5 gün boyunca 1 Hz frekansta TMS uygulamışlardır. 5 günlük rTMS'den sonra, tinnitus skorunda oldukça anlamlı bir iyileşme bulunurken, plasebo tedavisi herhangi bir önemli değişiklik göstermedi.

6 ay sonra tedavi sonucu, tinnitus skorunda hala önemli bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

Langguth ve ark.(73) yaptıkları çalışmada düşük frekans ve yüksek frekans rTMS uygulamasının birbirine göre anlamlı farkı olmadığını ve ikisinde tinnitus azalma sağladığını bildirmişlerdir.

Yang ve ark.(119) akustik travma sonrasında TMS uygulamasının işitsel beyin sapı yanıtlarında işitme eşiği kaymalarında önemli bir fark olmadığını ortaya koydu ancak rTMS ile tedavi edilen ratlarda, sahte TMS uygulanan ratlara kıyasla işitsel kortekste daha az nöron kaybı gösterdi. Ek olarak, akustik travma koklea ve işitsel kortekste BDNF ekspresyonunu arttırdığı ve bu yükselmenin rTMS tedavisi ile azaltılabileceği gözlenmiştir.

Marcondes ve ark. (120), tinnitusu olan 10 hastaya 5 gün süresince 1 Hz rTMS (1020 stimülasyon/gün), 10 hastaya sahte rTMS uygulamışlardır. 1 Hz TMS uygulanan hastalarda tinnitusta %50 iyileşme görülürken plasebo uygulanan hastalarda değişim gözlenmemiştir

Khedr ve ark. (121) tinnitusu olan hastalarda 10 gün boyunca 1 Hz, 10 Hz, 25 Hz (1500 stimülasyon/ gün) rTMS uygulamışlardır.4 ay sonrasında yapılan değerlendirmede tüm gruplarda tinnitusta anlamlı düzelme olduğu gözlenmiştir.

Minami ve ark. (122) 16 hastada 1 Hz rTMS (1200 stimülasyon/gün) uygulanması sonrasında tinnitusta olumlu etkilerini görmüşlerdir.Ayrıca tinnitus peryodunun ve işitme kaybının tedavide etkinliğinin bulunmadığı, ani işitme kaybı sonrasında ortaya çıkan tinnitusta rTMS'nin etkili olmadığı bulunmuştur.

Lorenz ve ark. (123) tinnitusu olan 10 hastaya 5 gün 1 Hz rTMS verilmiştir, ve tinnitusta olumlu etkiler bulmuşlardır ve rTMS'nin uygulanma süresinin arttırıldığında tinnitusta daha etkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Theodoroff ve ark. (124) 1980-2012 döneminde rTMS yapılan çalışmaları gözlemlediğinde tinnitusta etkinliğinin önemini görmüş olup coil yerleşim yerinin , stimülasyon şiddetinin ve frekansı parametreleri açısından ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu gözlemlemiştir.

Mulders ve ark.(125) guinea piglerinde yaptıkları çalışmada sol kulağa akustik travma uyguladıktan sonra hayvanlarda tinnitus olduğu davranış testleri ile gösterip sonrasında 10 gün boyunca günde 10 dakika 1 Hz rTMS verildiğinde BDNF seviyeleri veya hiperaktivite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki olmaksızın, 1 Hz TMS'den sonra sham ile karşılaştırıldığında kulak çınlamasında önemli bir azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu, rTMS'nin alt kolikulus hiperaktivitesinden ve BDNF seviyelerinden bağımsız bir mekanizma ile tinnitusun davranışsal belirtilerini hafiflettiğini ve tinnitus tedavisi için yeni terapötik yollar açtığını göstermektedir.

Zimdahl ve ark.(126) guinea piglerinde akustik travma sonrası tinnitus oluşturarak hayvanlara prefrontal korteks bölgesine 10 gün boyunca günde 10 dakika aralıklı teta patlaması stimülasyonu, 20 Hz rTMS verildikten sonra her iki rTMS protokolü de sham ile karşılaştırıldığında tinnitusu önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ratlarda salisilat ile indüklenmiş tinnitus modeli oluşturarak 5 gün boyunca 300mg/kg salisilat uygulamasından 2 saat sonra 15 dakika 1 Hz(düşük frekanslı) ve 20 Hz(yüksek frekanslı) rTMS uygulanmıştır.5.gün sonunda yapılan ABR sonuçlarında TMS gruplarında salisilat grubuna göre anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.Ayrıca koklea ve işitsel kortekste immünohistokimyasal boyamalarda hücre yoğunluğu ve BDNF yoğunluğu açısından TMS uygulanan gruplarda salisilat grubuna göre anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları hayvan deneyi olmasından ötürü örneklem büyüklüğünün az olması, ABR yanıtlarında eşik bakılmaması, hayvanlarda tinnitus ölçüm parametrelerinin kullanılmaması,TMS coil çapının rata göre büyük olması sayılabilir.

Salisilat ile indüklenmiş tinnitusta TMS'nin etkisine dair mevcut çalışma bulunmamaktadır.Çalışmamız bu konuda ilk çalışma olması nedeniyle gelecekteki çalışmalara örnek olabilir.

## 6.SONUÇ

Çalışmamızda salisilat ile indüklenmiş tinnitusta 1 Hz ve 20 Hz transkraniyal manyetik stimülasyon uygulamasının tinnitusu azaltacağına dair elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak anlamlı sonuç elde edemedik. Bu çalışma salisilat ile indüklenmiş tinnitusta transkraniyal manyetik stimülasyonun etkisini araştıran ilk çalışma olmasından dolayı ileride yapılacak olan çalışmalara öncülük edebilir. Transkraniyal manyetik stimülasyonun günümüzde önemini korumakta olup tinnitustaki etkisine dair daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



## 7-KAYNAKÇA

1. Akyıldız N, Tinnitus, Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi II, Bilimsel tıp yayınevi. Ankara, 2002: 67-81.
2. Jastreboff PJ, Gray WC, Mattox DE. Tinnitus and hyperacusis, in Cummings CW (ed): Otolaryngology Head and Neck Surgery (3rd ed.). Mosby-Year Book, 1998, pp 3198-222.
3. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by lowfrequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398–1403.
4. Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:566–569.
5. Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 2003;53:263–266.
6. De Ridder D, Verstraeten E, Van der Kelen K, et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol* 2005;26:616–619.
7. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Lang Hear Res* 1990; 55: 493–553.
8. Bhimrao SK, Masterson L, Baguley DM. Systematic review of management strategies for middle ear myoclonus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146:698–706.
9. Davis A, El Rafeie A. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus handbook*. San Diego, CA: Singular, Thomson Learning, 2000: 1–23.
10. Khedr EM, Ahmed MA, Shawky OA, et al. Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 45–52.
11. Michikawa T, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, et al. Prevalence and factors associated with tinnitus: a community-based study of Japanese elders. *J Epidemiol* 2010; 20: 271–76.
12. Lasisi AO, Abiona T, Gureje O. Tinnitus in the elderly: profile, correlates, and impact in the Nigerian study of ageing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 510–15.
13. Baguley DM, McFerran DJ. Tinnitus in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49: 99–105.
14. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang G-H, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam Off spring Study. *Int J Audiol* 2011; 50: 313–20.
15. Kvestad E, Czajkowski N, Engdahl B, Hoff man HJ, Tambs K. Low heritability of

tinnitus: results from the second Nord-Trondelag health study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 178–82.

16. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011; 15: 601–36.
17. McKenna L, Hallam RS, Hinchcliff e R. The prevalence of psychological disturbance in neuro-otology outpatients. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991; 16: 452–56.
18. Saldanha AD, Hilgenberg PB, Pinto LM, Conti PC. Are temporomandibular disorders and tinnitus associated? *Cranio* 2012; 30: 166–71. 1
19. Anari M, Axelsson A, Eliasson A, Magnusson L. Hypersensitivity to sound. Questionnaire data, audiometry and classification. *Scand Audiol* 1999; 28: 219–30.
20. Coles RRA. Epidemiology of tinnitus: (2) Demographics and clinical features. *J Laryngol Otol* 1984; 98: (suppl 9) 195–202.
21. Meikle MB, Griest SE. Asymmetry in tinnitus perceptions. Factors that may account for the higher prevalence of left-sided tinnitus. In: Aran JM, Dauman R, eds. *Tinnitus 91. Proceedings of the Fourth International Tinnitus Seminar*. Amsterdam/New York: Kugler Publications, 1992: 231–37.
22. Eggermont J, Roberts L. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 2004; 27: 676–82.
23. House JW, Brackmann DE. Tinnitus: surgical treatment. *Ciba Found Symp* 1981; 85: 204–16.
24. Eggermont JJ. Hearing loss, hyperacusis, or tinnitus—what is modeled in animal research? *Hear Res* 2013; 295: 140–49.
25. Adjamian P, Sereda M, Hall DA. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. *Hear Res* 2009; 253: 15–31.
26. Noreña AJ, Eggermont JJ. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res* 2003; 183: 137–53.
27. Seki S, Eggermont JJ. Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat

- primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hear Res* 2003; 180: 28–38.
28. Eggermont JJ, Komiya H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear Res* 2000; 142: 89–101.
  29. Norena A, Micheyl C, Chéry-Croze S, Collet L. Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neurootol* 2002; 7: 358–69.
  30. Sereda M, Hall DA, Bosnyak DJ, et al. Re-examining the relationship between audiometric profile and tinnitus pitch. *Int J Audiol* 2011; 50: 303–12.
  31. Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482–84.
  32. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8075–80.
  33. Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hear Res* 2009; 255: 1–13.
  34. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999; 109: 1202–11.
  35. Landgrebe M, Azevedo A, Baguley D, et al. Methodological aspects of clinical trials in tinnitus: A proposal for an international standard. *J Psychosom Res* 2012; 73: 112–21.
  36. Hoare DJ, Gander PE, Collins L, Smith S, Hall DA. Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice. *J Eval Clin Pract* 2012; 18: 326–34.
  37. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear* 2012; 33: 153–76.
  38. Khalifa S, Dubal S, Veuillet E, Perez-Sdiaz F, Jouvent R, Collet L. Psychometric normalisation of a hyperacusis questionnaire. *ORL J Otorhinolaryngology Relat Spec* 2002; 64: 436–42.
  39. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.

40. Fowler EP. The illusion of loudness of tinnitus —its etiology and treatment. *Laryngoscope* 1942; 52: 275–85.
41. Courtney A, William L. Tinnitus Diagnosis And Treatment Of This Elusive Symptom. *Geriatric* 2003; 131: 58, 2.
42. Lockwood HA, Salvi JR, Burkard FR. Tinnitus *N Engl Med.* 2002;347(12):904-10.
43. Murai K, Tyler RS, Harler LA, et al. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am Jour Otol* 1992; 13:454-64.
44. Bárány R. Die Beeinflussung des Ohrensausens durch Intravenös Injizierte Lokalanästhetica. *Acta Otolaryngol* 1935; 23: 201–03.
45. Blayney AW, Phillips MS, Guy AM, Colman BH. A sequential double blind cross-over trial of tocinide hydrochloride in tinnitus. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1985; 10: 97–101.
46. Celik O, Tinnitus, Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi, Turgut yayıncılık, İstanbul, Ozluoğlu L, Ataş A, 2002; 1.5:88-98.
47. Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 842–45.
48. James AL, Burton MJ. Betahistine for Menière’s disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001873
49. Goldstein B. Psychophysical and psychoacoustic Correlates of Tinnitus. *Mechanisms of Tinnitus.* Allyn and Bacon, London. 1991:99-115.
50. Rosenberg S, Silverstein H, Rowan PT. Effect of melatonin on tinnitus. *Laryngoscope* 1998; 108: 305–10.
51. Yılmaz İ, Akkuzu B, Çakmak Ö, ve ark. Misoprostol in the treatment of tinnitus: a double-blind study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 May; 130:604-10.
52. Tyler R, Coelho C, Noble W. Tinnitus: Standart of Care, Personality Differences, Genetic Factors. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68:14-19.
53. Hazell JWP, Wood SM, Cooper HR, et al. A clinical study of tinnitus maskers. *British Journal of Audiology* 1985; 19:65-146.

54. Tyler SR, Davis A, Refaie A. Tinnitus Handbook. San Diego: 2000.
55. Tonndorf J. Stereocilia Dysfunction: A Cause of Sensory Hearing Loss, Recruitment, Poor Speech Discrimination and Tinnitus. *Acta. Otolaryn.*1981;91:469-479.
56. Seely DR, Quigley SM, Langman AW. Ear candles—efficacy and safety. *Laryngoscope* 1996; 106: 1226–69.
57. Wilson PH, Henry JL, Bowen M, Haralambous G. Tinnitus Reaction Questionnaire: Psychometric Properties of a Measure of Distress Associated with Tinnitus. *J Speech and Hearing Research* 1991; 34: 197-201.
58. Mayerhoff WL, Cooper JC. Tinnitus 3rd ed. London:W. B. Saunders 1991;(11)69- 79.
59. Vernon J.A.Use of electricity to suppress tinnitus.Seminars in hearing..1987;8:22-29.
60. Çelikyurt Ç. Tinnitus Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2002;1-3:20-21.
61. Kleinjung T. Low-level laser therapy. In: Møller AR, Langguth B, DeRidder D, Kleinjung T, eds. Textbook of tinnitus. New York: Springer, 2011: 749–52.
62. Muray N.M.F.: Motor Evoked Potentials. Ed: Aminoff M.J. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Churchill Livingstone, USA. S.605-626, 1992.
63. Sohn Y.H., Hallet M.: Motor Evoked Potentials. *Phys Med Rehabil Clin N Am.*15(1): 117-131, 2004.
64. Barker A T . Jalinous II,. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, May 1985; 11:1106-7.
65. Taylor JL, Gandevia SC. Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract. *J Appl Physiol* 96:1496-1503, 2004.
66. Epstein C M , Schwartzberg,D G , Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 1990;40:666-70.161. Geddes LA. Optimal stimulus duration for extracranial cortical stimulation. *Neurosurgery* 20: 94-99, 1987.
67. Cohen L G, Roth B J, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 350-7, 1990.

68. Maeda F, Pascual-Leone A. transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology* 168: 359-376, 2003.
69. George MS, Nahas Z, Molloy M. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48: 962-970, 2000.
70. Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens De Noordhout A, Delwaide PJ. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2666-70.
71. Eisen A. Cortical and peripheral nerve magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1992;3:65-80
72. Bear MF. Homosynaptic long-term depression: a mechanism for memory? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:9457-9458.
73. Langguth B, Kleinjung T, Frank E. et.al. High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus. *Exp Brain Res* (2008) 184:587-591
74. Bridgers, S.L. (1991) The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephal Clinical Neurophysiol* 43:170-179.
75. Peng Li, Kelei Gao , Dalian Ding , Richard Salvi . Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. *Journal of Otology* 10 (2015) 118-124
76. Zhang, Q., Tian, P., Xu, M., et al., 2008. A study of microanatomy of temporal bone in rat. *Chin. J. Otol.* (4), 464-467.
77. Gulya, A.J., Schuknecht, H.F., 1995. *Anatomy of the Temporal Bone with Surgical Implications*, second ed. Parthenon Pub. Group, New York.
78. Wang, Z., Hao, L., Li, Z., et al., 2008. *Anatomy Atlas of Wistar Rat*. Shandong Science and Technology Publishing House, Jinan, pp. 4-9.
79. Judkins, R.F., Li, H., 1997. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117 (5), 438-447
80. Hellstrom, S., 1982. Salcarvation of the. *Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope.* *Acta Anat.* 112 (4), 346-352

81. Engstrom, H., 1951. Microscopic anatomy of the inner ear. *Acta Otolaryngol.* 40, 5-22.
82. Huang, X., Xiao, H., Wang, J., 2003. An anatomy and histology study of rat endolymphatic sac. *Acta Anat. Sin.* 34 (3), 327-329.
83. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321(7276):1591-4.
84. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5.
85. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002;99(21):13926-31.
86. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34(3):497-500
87. Clappers N, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart* 2007;93(2):258-65.
88. Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(4):349-56.
89. Michael M. Paparella GRH. *Year Book Of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2004. 2004:2952-4
90. Berger JI, Coomber B, Hill S, Alexander SPH, Owen W, Palmer AR, et al. Effects of the cannabinoid CB1 agonist ACEA on salicylate ototoxicity, hyperacusis and tinnitus in guinea pigs. *Hear Res* 2017;356:51-62.
91. Chen G-D, Kermany MH, D'Elia A, Ralli M, Tanaka C, Bielefeld EC, et al. Too much of a good thing: long-term treatment with salicylate strengthens outer hair cell function but impairs auditory neural activity. *Hear Res* 2010;265(1-2):63-9.
92. Hakizimana P, Fridberger A. Effects of salicylate on sound-evoked outer hair cell stereocilia deflections. *Euro J Physiol* 2015;467(9):2021-9
93. Oliver D, He DZ, Klocker N, Ludwig J, Schulte U, Waldegger S, et al. Intracellular anions as the voltage sensor of prestin, the outer hair cell motor protein. *Science (New York, NY)*. 2001;292(5525):2340-3.

94. Bulut E, Budak M, Öztürk L, T. Türkmen M, Uzun C, Sipahi T. DNA methylation of the prestin gene and outer hair cell electro motile response of the cochlea in salicylate administration. *Turk J Med Sci* 2017;47:1626-33.
95. Feng H, Yin SH, Tang AZ, Tan SH. Salicylate initiates apoptosis in the spiral ganglion neuron of guinea pig cochlea by activating caspase-3. *Neurochem Res* 2011;36(6):1108-15.
96. Ralli M, Troiani D, Podda MV, Paciello F, Eramo SL, de Corso E, et al. The effect of the NMDA channel blocker memantine on salicylate-induced tinnitus in rats. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34(3):198-204.
97. Berger JI, Coomber B, Wallace MN, Palmer AR. Reductions in cortical alpha activity, enhancements in neural responses and impaired gap detection caused by sodium salicylate in awake guinea pigs. *Eur J Neurosci* 2017;45(3):398-409.
98. Özdamar Ö. İşitsel uyarılma potansiyellerinin tarihçesi. Muş N, Özdamar Ö (Editörler). İşitsel Beyin Sapı Cevapları Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları'nda, Ankara: 1996:31-3,35-55
99. Muş N, Yenişehir S, Özkaptan Y. Retrokoklear ABR anormalliklerinin nörofizyolojik temeli. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg* 1991;1:65-70.
100. Northern JL, Roush J. Differential audiometry in otologic diagnosis. In: *English Otolaryngology*. Vol 1. PA, JB, Lippincott Company 1998;1-28.
101. Meyerhoff WL, Cooper JC. Tinnitus. In: Paparella MM, ed. *Otolaryngology*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company;1991. p.1169-79.
102. Lobarinas E, Sun W, Cushing R, Salvi R. A novel behavioral paradigm for assessing tinnitus using schedule-induced polydipsia avoidance conditioning (SIP-AC). *Hear Res* 2004;190(1-2):109-14.
103. Eggermont, J.J. Can Animal Models Contribute to Understanding Tinnitus Heterogeneity in Humans? *Front. Aging Neurosci*. 2016, 8, 265.
104. Jastreboff, P.J.; Brennan, J.F.; Coleman, J.K.; Sasaki, C.T. Phantom auditory sensation in rats: An animal model for tinnitus. *Behav. Neurosci*. 1988, 102, 811–822.
105. Jastreboff, P.J.; Sasaki, C.T. An animal model of tinnitus: A decade of development. *Am. J. Otol*. 1994, 15, 19–27.

106. Ralli, M.; Lobarinas, E.; Fetoni, A.R.; Stolzberg, D.; Paludetti, G.; Salvi, R. Comparison of salicylate and quinine-induced tinnitus in rats: Development, time course, and evaluation of audiologic correlates. *Otol. Neurotol.* 2010, 31, 823–831.
107. Szczepek, A.J.; Dietz, G.P.H.; Reich, U.; Hegend, O.; Olze, H.; Mazurek, B. Differences in Stress-Induced Modulation of the Auditory System Between Wistar and Lewis Rats. *Front. Neurosci.* 2018, 12.
108. Fabiani, M.; Sohmer, H.; Tait, C.; Gafni, M.; Kinarti, R. A functional measure of brain activity: Brain stem transmission time. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1979, 47, 483–491.
109. Zhang, W.; Peng, Z.; Yu, S.K.; Song, Q.L.; Qu, T.F.; He, L.; Liu, K.; Gong, S.S. Loss of Cochlear Ribbon Synapse Is a Critical Contributor to Chronic Salicylate Sodium Treatment-Induced Tinnitus without Change Hearing Threshold. *Neural Plast.* 2020, 2020.
110. Castañeda, R.; Natarajan, S.; Jeong, S.Y.; Hong, B.N.; Kang, T.H. Electrophysiological changes in auditory evoked potentials in rats with salicylate-induced tinnitus. *Brain Res.* 2019, 1715, 235–244.
111. Lobarinas E, Yang G, Sun W, Ding D, Mirza N, Dalby-Brown W, et al. Salicylate and quinine-induced tinnitus and effects of memantine. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006(556):13-9.
112. Didier A, Miller JM, Nuttall AL. The vascular component of sodium salicylate ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res* 1993;69(1-2):199-206.
113. Sawka, B.; Wei, S. The Effects of Salicylate on Auditory Evoked Potential Amplitude from the Auditory Cortex and Auditory Brainstem. *J. Otol.* 2014, 9, 30–35.
114. Duron, J.; Monconduit, L.; Avan, P. Auditory Brainstem Changes in Timing may Underlie Hyperacusis in a Salicylate-induced Acute Rat Model. *Neuroscience* 2020, 426, 129–140.
115. Park Y S ,Jung T T K,Choi D J, Rhee C K, Effect Of Corticosteroid Treatment On Salicylate Ototoxicity, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:1994
116. Hwang J H, Chen J C, Chan Y C, Effects of C-phycoerythrin and Spirulina on Salicylate-Induced Tinnitus, Expression of NMDA Receptor and Inflammatory Genes, *Plos one* March 2013 | Volume 8 | Issue 3 | e58215.

117. Ochi K, Kinoshita H, Kenmochi M, Nishino H, Ohashi T. Effects of nimodipine on salicylate ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111(12 Pt 1):1092-6.
118. Panford-Walsh R, Singer W, Rüttiger L, Hadjab S, Tan J, Geisler H S, Zimmermann U, Köpschall I, Rohbock K, Vieljans A, Oestreicher E, and Knipper M, Midazolam Reverses Salicylate-Induced Changes in Brain-Derived Neurotrophic Factor and Arg3.1 Expression: Implications for Tinnitus Perception and Auditory Plasticity, *Mol Pharmacol* 74:595–604, 2008.
119. Yang H, Xiong H, Ou Y, Xu Y, Pang J, Lai L, Zheng Y, Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory function following acoustic trauma, *Neurol Sci* 26 May 2016.
120. Marcondes R, Sanchez T, Kii M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol* 2009;17:38-44.
121. Khedr E, Rothwell J, Ahmed M, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:212-5.
122. Minami SB, Shinden S, Okamoto Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:301-6.
123. Lorenz I, Müller N, Schlee W, Langguth B, Weisz N. Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol* 2010;104:1497-505.
124. Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment for Chronic Tinnitus: A Critical Review. *Otol Neurotol* 2013;34:199-208.
125. Mulders W H A M, Vooy's V, Makowiecki K, Tang A D, Rodger J, The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in an animal model of tinnitus, *Scientific Reports* | 6:38234.
126. Zimdahl J W, Thomas H, Bolland S J, Leggett K, Barry K M, Rodger J, Mulders W H A M, Excitatory Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Prefrontal Cortex in a Guinea Pig Model Ameliorates Tinnitus, *Front Neurosci.* 2021; 15: 693935.