

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**İŞİTME KAYIPLI RATLARDA SANTRAL İŞİTSEL
YOLLARDA ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLERİN
İNCELENMESİ**

**Umut EROL
Tbp.Yzb.**

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2010**

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**İŞİTME KAYIPLI RATLARDA SANTRAL İŞİTSEL
YOLLARDA ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLERİN
İNCELENMESİ**

**Umut EROL
Tbp.Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakóltesi'nin
Kulak Burun Boğaz Uzmanlığı Programı
İçin Öngördüğü
UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

**TEZ DANIŞMANI
Bölent SATAR
Doç.Dz.Tbp.Alb.**

**ANKARA
2010**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“İşitme Kayıplı Ratlarda Santral İşitsel Yollarda Ortaya Çıkan Değişikliklerin İncelenmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Bilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç.Dz.Tbp.Alb. Bülent SATAR.....()

Başkan : Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Mustafa GEREK.....()

Üye: Prof.Tbp.Kd.Alb. Atila GÜNGÖR.....()

Üye: Prof.Hv.Tbp.Alb. Fuat TOSUN.....()

Üye: Doç.Tbp.Yb. M.Timur AKÇAM.....()

Üye (Yd.) Prof.Tbp.Kd.Alb. Selçuk IŞIK.....()

Üye (Yd.) Doç.Hv.Tbp.Bnb. Serdar KARAHATAY.....()

ONAY:

Tbp.Yzb. Umut EROL (2002-27)'un 02/04/2010 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR
Profesör Tabip Tümgeneral
GATA K.Bil.Yrdc.
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 01.02.2010 tarih ve KBB AD:1010-1657-10/1574-1657 sayılı yazılı emriyle verilmiştir.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanım sayın hocam Prof.Dr. Mustafa GEREK'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

"İşitme kayıplı ratlarda santral işitsel yollarda ortaya çıkan değişikliklerin incelenmesi" konusunda bana tez verip, bu konuda çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım danışman hocam sayın Doç.Dr. Bülent SATAR'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım sayın hocam Prof.Dr. Fuat TOSUN'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Kulak Burun Boğaz hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran sayın hocam Doç.Dr. M.Timur AKÇAM ve sayın hocam Doç.Dr. Serdar KARAHATAY'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince bilgi ve becerilerini tümüyle paylaşan, aynı zamanda sabır ve tüm içtenlikleriyle bana ağabeylik yapan sayın Yrd.Doç.Dr. A. Hakan BİRKENT'e, sayın Yrd.Doç.Dr. Abdullah DURMAZ ve sayın Yrd.Doç.Dr. Yusuf HİDİR'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın ABR ve sterotaksik cerrahi aşamasında bana her türlü yardım ve desteği sağlayan sayın hocam Prof.Dr. Cüneyt GÖKSOY'a ve Dr. Kahraman ATEŞ'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın PCR aşamasında bana her türlü yardım ve desteği sağlayan sayın hocam Prof.Dr. Şefik GÜRAN ve Uzm.Dr. Salih KOZAN ve Hv.Tbp.Yzb. Deniz Torun'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dört yıl boyunca beraber çalıştığım, bu süre boyunca gösterdikleri anlayış, fedakarlık, özveri ve arkadaşlıkları için başta asistan arkadaşlarım

olmak üzere kliniğimizin tüm hemşire, odyometrist, hastabakıcı ve personeline ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ayrıca Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı'nda görevli Uzm.Vet.Hek. Tayfun İDE, Vet.Hek. Erdoğan AKAR'a, tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Uzm.Öğ.Bnb. Mesut AKYOL ve bu tez çalışmasını AR-2008/63 numaralı proje ile destekleyen Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma Bilimsel Kurulu'na teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan sevgili aileme ve ihtisasım süresince hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, bana her konuda destek olan ve anlayış gösteren sevgili eşim Yücel EROL'a teşekkür ederim.

ÖZET

“İşitme Kayıplı Ratlarda Santral İşitsel Yollarda Meydana Gelen Değişikliklerin İncelenmesi”

Gürültü, aminoglikozid ve koklear ablyasyon; kokleada mekanik ve/veya metabolik etki ile geçici ve kalıcı eşik değişikliklerine sebep olarak, santral işitsel yollarda reorganizasyon değişikliklerine sebep olmaktadır. Bu süreçte, santral işitsel yollarda eksitasyon ve inhibisyon değişiklikleri olmaktadır. Kokleada meydana gelen tek taraflı hasar santral işitsel yolları hem ipsilateral hem de kontralateral etkilemektedir.

Çalışmamızda, 36 adet erkek, Wistar cinsi rat, işitme kaybı modellerine göre 12’şer adet hayvandan oluşan üç gruba ayrıldı. Gürültü grubuna, sağ kulağa 113 dB SPL “white noise” 150 dakika süre ile uygulandı. Gentamisin grubuna, sağ kulağa 0.1-0.2 ml arasında 80 mg/ml gentamisin solüsyonu intratimpanik olarak uygulandı. Ablasyon grubunda, sağ kulağa yuvarlak pencere fistülü oluşturuldu. Tüm gruplara işitme kaybı modelleri uygulandıktan sonra, 2. saat, 7. gün ve 28. günlerde; ABR’de 50 dB şiddetinde uyararla işitme eşiği ile I. ve V. dalga mutlak latans ve I-V interpike latans ölçümleri yapılarak, ardından sterotaksik yöntemle inferior kollikulus ve primer işitsel korteksten doku örnekleri alındı. Doku örneklerinde, RT-PCR yöntemi ile BDNF, GAD 65 ve GAD 67 gen ekspresyon düzeyleri incelendi.

Gürültü grubunda 2. saatte ABR’de sağ eşik elde edilemedi. Yedinci ve 28. günlerde eşik elde edildi. Ablasyon grubunda tüm zaman dilimlerinde sağ kulaktan eşik elde edilmedi. Gentamisin grubunda ise tüm zaman dilimlerinde sağ kulaktan eşik elde edildi.

Primer işitsel kortekste, BDNF, hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta ABR’de cevap alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın iken, cevap alınan hayvanlarda daha düşük bulunmuştur. GAD 65 ölçümleri, hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta ABR’de cevap alınmayan hayvanlarda artış gösterirken, cevap alınan hayvanlarda daha düşük ölçülmüştür. GAD 67 ölçümleri, hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta ABR’de cevap alınan ve alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın sonuç vermiştir.

İnferior kollikulusda, BDNF, kontralateral tarafta ABR’de cevap alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın iken, cevap alınan hayvanlarda daha yüksek ölçülmüştür. Ipsilateral tarafta ise ABR’de cevap alınan ve alınmayan hayvanlarda normal değerlere göre artış görülmüştür. Bütün hayvanlarda hem ipsilateral hem kontralateral tarafta GAD 65 oranlarında normale göre azalma görülmüştür.

Sonuç olarak, inferior kollikusta BDNF cevabının, geçici işitme kaybında kalıcı işitme kaybı ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kalıcı kaybı olan hayvan grubunda, primer işitsel kortekste yeterli BDNF cevabı alınmamıştır. Geçici işitme kaybında, inferior kollikulusun santral işitsel yolakta kurtarıcı bir merkez olarak hareket ettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler	:	İşitme Kaybı, BDNF, GAD 65, GAD67, ABR
Destekleyen Kurumlar	:	GATA Bilimsel Araştırma Kurulu
Yazar Adı	:	Tbp.Yzb. Umut EROL
Danışman	:	Doç.Dz.Tbp.Alb. Bülent SATAR

SUMMARY

“Investigation of Alterations in Central Auditory Pathways in Rats with Hearing Loss”

Noise, aminoglycoside and ablation cause reorganization changes in central auditory pathway through the mechanic and/or metabolic effects on the cochlea resulting in temporary and permanent threshold shifts. Excitation and inhibition changes occur in central auditory pathway during this process. Unilateral damage of the cochlea affects both ipsilateral and contralateral central auditory pathway.

In this study, 36 male Wistar rats were divided into 3 groups, 12 animals in each group, with respect to hearing loss model. 113 dB SPL “white noise” was applied to the right ear of noise group during 150 minutes. 0,1-0,2 ml of 80 mg/ml gentamycin solution was intratympanically injected into the right ear of gentamycin group. Round window fistula was created in the right ear of ablation group. After applying hearing loss model for all groups, ABR was performed with the stimulus intensity of 50 dB HL in 2nd hours, 7th and 28th days postinjury. Hearing threshold based on presence of wave V, absolute wave latencies of I and V, and I-V interpeak latency were measured in ABR. Tissue samples were obtained from inferior colliculus and primary auditory cortex with using of stereotaxic method. Expression rates of BDNF, GAD 65 and GAD 67 genes were measured with RT-PCR from the tissue samples.

Hearing thresholds of the right ears could not be obtained from noise group at 2nd hour. The threshold could be obtained in 7th and 28th days. Ablation group did not have any hearing on the right ears in all time periods. Gentamycin group had some hearing threshold better than 50 dB on the right ears in all time periods.

Ipsilateral and contralateral BDNF expressions in primary auditory cortex of animals that had no response in ABR were measured to be close to baseline, and much lower in animals that had a response in ABR. While animals that had no response in ABR displayed increased GAD 65 expressions, animals that had a response in ABR presented with much lower GAD 65 expressions, ipsilaterally and contralaterally. GAD 67 in all animals was observed as close to the baseline both ipsilaterally and contralaterally.

While BDNF expressions in contralateral inferior colliculus of animals that had no response in ABR were found to be close to baseline, it was much higher in animals that had a response in ABR. All animals revealed ipsilaterally increased BDNF expressions as compared with baseline expressions. GAD65 expressions of all animals was lower than the baseline expressions as both in ipsilaterally and contralaterally.

In conclusion, response of BDNF in inferior colliculus was much higher in temporary threshold shift compared to permanent hearing loss. Permanent hearing loss group did not display sufficient BDNF response in primary auditory cortex. We conclude that inferior colliculus seems to act as survival center of central auditory pathway in temporary threshold shift.

Keywords : Hearing Loss, BDNF, GAD 65, GAD 67, ABR
Supported by : GATA Scientific Resarch Committee
Author : Umut EROL, MD
Counsellor : Bülent SATAR, Associate Proffessor

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇ KAPAK SAYFASI	ii
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koklear Anatomi	3
2.2. İşitme Fizyolojisi	6
2.3. Koklear İnervasyon	11
2.4. Santral İşitme Yolları	18
2.5. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı	18
2.6. Gentamisin totoksisitesi	22
2.7. Nörotrofinler ve İşitsel Nöronlara etkisi	23
2.8. İşitsel Beyinsapı Cevapları (ABR)	26
GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Deney Hayvanları	32
3.2. Gruplar	32
3.3. ABR (İşitsel Beyinsapı Cevapları) Testi	35
3.4. Sterotaksik Yöntem ile Doku Örneği Alınması	36
3.5. “Real Time-Polymerase Chain Reaction” (RT-PCR) ile Rölatif Kantitasyon	40
3.6. İstatistiksel Analizler	46
BULGULAR	48
4.1. ABR Test Sonuçları	48
4.1.1. Eşik Tayini	48
4.1.2. I. Dalga Mutlak Latans Analizi	48
4.1.3. V. Dalga Mutlak Latans Analizi	50
4.1.4. I-V İnterpik Latans Değerlerinin Analizi	51

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

4.2. RT-PCR Zamana Göre Değişim Sonuçları	56
4.2.1. BDNF	55
4.2.2. GAD 65	60
4.2.2. GAD 67	64
4.3. İşitme Kaybı Gruplarının Karşılaştırması	69
4.4. RT-PCR Sağ ve Sol Medyan Değerlerinin Karşılaştırmaları	81
4.5. ABR Testinde 50 dB'de Cevap Alınan ve Alınmayan Ratlarda RT-PCR Sonuçlarının Karşılaştırılması	83
TARTIŞMA	87
SONUÇ VE ÖNERİLER	99
KAYNAKLAR	102

SİMGELER VE KISALTMALAR

SSS	Santral sinir sistemi
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
GAD	Glutamik asid dekarboksilaz
GABA	γ -aminobütirik asit
Hz	Hertz
dB	Desibel
DKN	Dorsal koklear nukleus
AVKN	Anteroventral koklear nukleus
PVKN	Posteroventral koklear nukleus
İK	İnferior Kollikulus
PİK	Primer İşitsel Korteks
İT	İntratimpanik
NGF	Nevre Growth Factor
NT-3	Neurotrophin-3
NT-4/5	Neurotrophin-4/5
Trk	Trozin Kinaz
ABR	İşitsel Beyinsapı Cevapları
RT-PCR	Real Time-Polymerase Chain Reaction

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
2.1. Santral işitme yolları ve birbirleri ile olan bağlantıları	16
2.2. Primer işitsel korteks ve bağlantıları	18
3.1. White Noise Generatör ile sağ kulağa gürültü verilmesi	34
3.2. İntratimpanik enjeksiyon uygulaması	34
3.3. ABR kaydı esnasında kullanılan özel oda ve düzenecek	35
3.4. Aktif elektrot (kırmızı), negatif elektrot (sarı), toprak elektrotu (yeşil) yerleştirilmesi	36
3.5. Sterotaksik cerrahi düzeneği	37
3.6. Sterotaksik koordinatlar eşliğinde temporal kemik üzerinde işaretlenmiş noktanın matkap yardımıyla delinmesi	38
3.7. İşaretlenmiş bölge sağ işitsel korteks	39
3.8. İşaretlenmiş bölge sol işitsel korteksin çıkarılması	39
3.9. Sol ve sağ inferior kollikulus	40
3.10. Sol inferior kollikulus	40
3.11 Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile rölatif standart eğri	43
3.12. Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile oluşturulan rölatif “melting curve” analizi	44
3.13. Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile oluşturulan hedefe ait amplifikasyon eğrisi. Yatay çizgi siklus sayısı, dikey çizgi amplikasyona bağlı florasın artışı	44
3.14. Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile oluşturulan referansa ait amplifikasyon eğrisi. Yatay çizgi siklus sayısı, dikey çizgi amplikasyona bağlı florasın artışını göstermektedir	45
4.1. Gürültü Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	57
4.2. Gürültü Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	57
4.3. Ablasyon Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	58
4.4. Ablasyon Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
4.5. Gentamisin Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	59
4.6. Gentamisin Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	59
4.7. Gürültü Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	61
4.8. Gürültü Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	61
4.9. Ablasyon Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	62
4.10. Ablasyon Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	62
4.11. Gentamisin Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	64
4.12. Gentamisin Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	64
4.13. Gürültü Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	65
4.14. Gürültü Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	65
4.15. Ablasyon Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	67
4.16. Ablasyon Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	67
4.17. Gentamisin Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	68
4.18. Gentamisin Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
4.19. BDNF Sol Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	69
4.20. BDNF Sağ Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	70
4.21. BDNF Sol İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	71
4.22. BDNF Sağ İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	72
4.23. GAD 65 Sol Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	74
4.24. GAD 65 Sağ Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	75
4.25. GAD 65 Sol İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	76
4.26. GAD 65 Sağ İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	77
4.27. GAD 67 Sol Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	78
4.28. GAD 67 Sağ Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	79
4.29. GAD 67 Sol İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	80
4.30. GAD 67 Sağ İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi	81
4.31. Sol Primer İşitsel Korteks cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 ve GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.	84
4.32. Sağ Primer İşitsel Korteks cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 ve GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.	84
4.33. Sol İnferior Kollikulus cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 ve GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.	86
4.34. Sağ İnferior Kollikulus cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 ve GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.	86

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa No:
3.1. Gruplar, dekapitasyon süreleri ve ratların dağılım sayıları	33
3.2. cDNA sentez reaksiyon bileşenleri.	42
3.3. RT-PCR reaksiyon bileşenleri.	43
4.1. Sağ Kulak Gruplarda I. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim.	49
4.2. Sol Kulak Gruplarda I. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim.	49
4.3. Sağ Kulak Gruplarda V. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim .	51
4.4. Sol Kulak Gruplarda V. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim.	51
4.5. Sağ Kulak Gruplarda I-V İnterpik Latans Değerlerindeki Değişim.	53
4.6. Sol Kulak Gruplarda I-V İnterpik Latans Değerlerindeki Değişim.	53
4.7. ABR testinde elde edilen I. ve V. dalga mutlak latans(ML) ve I-V intermik latans değerleri.	54-55
4.8. Gürültü, Gentamisin ve Ablasyon Gruplarında Sağ ve Sol Primer İşitsel Korteks'de tüm zaman dilimlerinde elde edilen BDNF, GAD 65, GAD 67 Medyan Değerleri.	82
4.9. Gürültü, Gentamisin ve Ablasyon gruplarında Sağ ve Sol İnferior Kollikulus'da tüm zaman dilimlerinde elde edilen BDNF, GAD 65, GAD 67 Medyan Değerleri.	83

GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sisteminde (SSS) çeşitli çevresel faktörlerin (gürültü, aminoglikozit, sisplatin, salisilat vb.) etkisiyle birçok nöronal reorganizasyon değişiklikleri meydana gelir. Bu değişiklikler, nöronal yolların birbirleri ile olan bağlantıları, uzunluğu, çevresel faktörün vermiş olduğu hasarın derecesi, süresi, yaş ve cinsiyet gibi birçok parametreye bağlı olarak farklılık gösterebilir. İşitsel kortikal ve subkortikal yapılar, bu faktörlerden fizyolojik olarak ipsilateral ve kontralateral olarak etkilenmektedir. Bu değişikliklerin gerçekleşmesinde, sinaptik yolda önemli olan reseptörler ve genlerin ve farklı nöral yolları kontrol eden moleküllerin rolü vardır.

Araştırmalarda sensöriyal stimülasyonun derecesi, SSS'de meydana gelen değişiklikleri inceleme ve değişiklikler yapma imkanı sağlayabilir. Verilen gürültünün süresi, şiddeti, frekans aralığı veya verilen ilacın dozu veya miktarına bağlı olarak koklea saçlı hücrelerinde ortaya çıkan sensivite değişiklikleri, karşımıza geçici ve kalıcı işitme kaybı şeklinde çıkmaktadır. Kokleada steresililerin ve kutiküler plate'in devamlılığı ve reversibilitesi ile verilen hasarın kalıcılığı arasında kuvvetli bir korelasyon vardır.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), SSS'de hücrenin stres karşısında hayatta kalmasını sağlayan anahtar bir moleküldür. Artmış nöronal aktivite sonrası tetiklenen hücre ölümünü engelleyen, sinaptik aktiviteyi düzenleyen bir moleküldür. Yapılan çalışmalarda yenidoğan ratlarda fizyolojik olarak meydana gelen işitme kaybında, BDNF' nin nöral kurtarıcı bir faktör olduğu ve yine kültür ortamında spiral gangliyon hücre sayısında artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Ayrıca koklear implant modelinde olduğu gibi sürekli bir elektriksel uyaran ile BDNF ekspresyon seviyesinde artma gözlenmiştir.

İşitme yollarında meydana gelen spontan aktivite, BDNF'nin nöronal sinapslarda aktive olmasını ve salınımını tetikler. BDNF ekspresyonu, işitme yollarındaki aktif sinapslarda daha yüksek etkiye sahiptir. BDNF; intrasellüler kalsiyum miktarını artırarak, glutamat bağımlı reseptör aktivasyonu

(eksitasyon) ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açarak depolarizasyona sebep olmaktadır.

GABA ise SSS'nin major inhibitör nörotransmitteridir. Primer olarak glutamik asidin dekarboksilasyonu ile sentez edilir. Bu sentez, glutamik asid dekarboksilaz (GAD) enzimi tarafından katalize edilir. Memeli beyinde GAD molekül ağırlıklarına göre 65.000 ve 67.000 olmak üzere iki izoformda (GAD 65 ve 67) kodlanır. GAD enzimi SSS'de GAD 65 ve 67 genleri ile sentezlenmektedir.

Santral işitme yolağında bulunan inferior kollikulus ve primer işitsel korteks, her iki taraf superior olivar kompleks, lateral lemniskus ve dorsal/ventral koklear nukleuslardan gelen aktiviteyi azaltıcı ve/veya düzenleyici rolleri olan iki önemli yapıdır. Temporal sesin işlenmesi ve kodlanması süreci, önemli ölçüde inferior kollikulusta gerçekleşir. İnferior kollikulus, inhibitör sistemin önemli bir merkezi olup, büyük çoğunlukla GABA'erjik inhibisyonla iletimde inhibisyon kodlaması yapmaktadır.

Literatürde ratlarda gürültüye bağlı oluşan geçici işitme kaybı ile koklear ablasyonla meydana gelen kalıcı işitme kaybı, inferior kollikulus ve primer işitsel korteks düzeyinde inhibisyon (GAD) ve nörotrofik değişim (BDNF) açısından incelenmemiştir. Tek taraflı geçici ve kalıcı işitme kaybında kontralateral santral işitme yollarında meydana gelen GAD ve BDNF ekspresyonundaki değişim incelenmemiş ve ipsilateral yollardaki değişimle farkları ortaya konmamıştır. Ayrıca tek doz intratimpanik gentamisin enjeksiyonuna bağlı gelişen geçici işitme kaybı, inferior kollikulus ve primer işitsel korteks düzeyinde GAD ve BDNF ekspresyonu açısından incelenmemiştir.

Amacımız gürültü, aminoglikozid ve koklear ablasyon ile ratlarda geçici ve kalıcı işitme kaybı yaratarak primer işitsel korteks ve inferior kollikulusta meydana gelen BDNF, GAD 65, GAD 67 gen ekspresyon değişiminin ipsilateral ve kontralateral olarak gösterilmesi ve birbirleri ile kıyaslanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Koklear Anatomi

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş, görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç yapıdan oluşur. Bunlar dış kulak, orta kulak ve iç kulaktır. İç kulak petröz kemiğin derinliklerine yerleşmiştir. İşitme ve denge organlarını barındırır. Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulak, koklear ve vestibüler akuaduktuslar yolu ile kafa içi ile bağlantılıdır. Kemik ve zar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kemik kısmın çevresinde otik kapsül bulunur. Otik kapsül vücudun en sert kemiğidir. Zar labirent, kemik labirenti aynen tekrar eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder. Zar ve kemik labirentler arasında sodyumdan zengin perilenf, zar labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolenf bulunur. Zar labirent de ana olarak üç parçadan oluşur: Koklea, utrikulus ve sakkulus ile üç yarım daire kanalı.

2.1.1. Koklea

Duktus koklearis denilen bir boşluktur. Ductus reuniens ile sakkulusa bağlanır. Modiolus adı verilen koni şeklinde bir yapı ve etrafında arkadan öne, içten dışa doğru 2.5 defa dolanan bir kanaldır. Modiolus kokleanın eksenini oluşturur. İçindeki kanallardan koklear damarlar ve 8. kraniyal sinirin lifleri geçer. Duktus koklearis üçgen biçimindedir. Bu nedenle her duvar ayrı ayrı incelenir. Kemik spiral lamina, koklear kanalın içinde spiral şekilde dolanır ve onu ikiye ayırır. Üstte kalan kısma skala vestibüli adı verilir ve bu kısım vestibuluma açılır. Altta kalan kısma skala timpani denir ve fenestra koklea vasıtasıyla orta kulakla ilişkidir. Skala timpani ve skala vestibüli kokleanın apeksinde helikotrema denilen yerde birbiriyle bağlantılıdır. Kemik spiral lamina koklear kanalın iç yan duvarında karşı duvara ulaşmadan serbest kenar olarak sonlanır. Bu serbest kenar ile koklear kanalın dış yan duvarının arasında baziller membran gergin bir şekilde bulunur. Korti organı bu membran üzerine oturmuştur (1).

2.1.2. Baziler membran

İşitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. İnsanlarda uzunluğu 31.5 mm olarak kabul edilmektedir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Kalınlığı pars arcuata ve pars pectinata diye iki tabakadan oluşur. Pars pectinata glikoprotein ve fibronektinden zengindir ve bunlar amorf kristal halindedir (2). Baziler membranın koklea boyunca genişliğindeki değişiklikler, oluşan membran hareketinin frekansa göre farklılık göstermesini sağlar. Baziler membranın dış tarafında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur.

2.1.3. Korti Organı

İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür. Transdüksiyonda rol alır. Korti organı birçok yapıdan oluşur. Bunları dıştan içe doğru sıralayacak olursak; Hensen hücreleri, dış korti tüneli, 3-4 sıra tüylü hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış sütun (pillar) hücreleri, iç titreşim tüylü hücreler, iç parmaklı hücreler, iç sınır hücreleri Retiküler lamina denen sert tabaka, Korti organı destek hücrelerinin apikal uzantıları ile duyu hücrelerinden oluşur. Korti organı bazal turdan apikal tura doğru bazı değişiklikler gösterir. Örneğin; iç ve dış titreşim tüylü hücrelerin uzunlukları, stereosilyaların uzunlukları, Korti organının genişliği, sütun hücrelerinin başlıklarının uzunluğu, Hensen hücrelerinin yüksekliği apikale doğru giderek artar (3-5).

2.1.4. Sensöriyel hücreler

a) Stereosilya

Stereosilyalar hem iç hem de dış titreşim tüylü hücrelerin apikal kısmında bulunur. Uzunlukları bazal turdan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç titreşim tüylü hücrelerin stereosilyaları dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir. Stereosilyalar gerçek silya değildirler. Titreşim tüyünün kutiküler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar. Stereosilyalar birbirlerine iki çeşit bağ ile bağlanmışlardır. Bunlardan birisi stereosilyaları birbirine

bağlayan yatay bağlar. Bunların dışında vertikal bağlar da bulunur. Sterosilyaların sertliğini içindeki aktin filamanı sağlar. Bunlar dik bir şekilde kutiküler tabakanın içine girerler. Sterosilyaların bir özelliği de kinosilyum içermemeleridir. Fakat kutiküler tabakada bazal cisimcikleri vardır. Dış titrektüylü hücre sterosilyaları V ya da W şeklinde dizilmişlerdir. Her titrektüylü hücrenin apeksinde 6 veya 7 dizi sterosilya vardır. Dış titrektüylü hücrelerin en uzun sterosilyaları tektoriyal membranın alt yüzüne bağlanır. Ancak kısa olan iç titrektüylü hücrelerin sterosilyaları tektoriyal membranla ilişki kurmaz.

b) Dış tüylü hücreler

Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaklı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar ve elektrik stimülasyonla kasılıp uzayabilirler (6). Sayıları insanda 13400 olarak kabul edilmektedir. Dış titrektüylü hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apekse doğru artar. 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzeyaltı sisternalar vardır. Kutikular tabaka altındaki bu sisternalarda Hensen cisimcikleri vardır. Yüzey altı sisternaların arasında boşluklar vardır ve sisterna ile hücre membranı arasında uzunluğu 30-50 nm arasında değişen bir lif ağı bulunur. Bu sisternaların görevleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak dış titrektüylü hücrelerin hareketleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzeyaltı sisternaları, çok sayıda organel ve mitokondri içeren hücrelerde bulunur. Çekirdekleri yuvarlak olup hücrenin tabanının büyük kısmını kaplar. Mitokondriler çekirdek ile hücre gövdesi arasında yerleşmişlerdir ve boyutları hücreden uzaklaştıkça azalır. Deiters hücreleri uzantıları dış titrektüylü hücrelerin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış titrektüylü hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile işgal edilir. Efferent sinir ucuna komşu sitoplazma, tek bir kat yüzeyaltı sisterna şeklinde izlenir.

c) İç Tüylü Hücreler

Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış tüylü hücreden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvarlaktır. Organelleri sitoplazma içine dağılmıştır. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar.

2.2. İşitme Fizyolojisi

2.2.1. Ses Dalgası ve Özellikleri

Ses maddesel bir ortamdan dalgalar halinde yayılan bir titreşim enerjisidir. Katı, sıvı ve gaz ortamlardan geçtiği halde boşluktan geçmez. Katı ortamlarda en hızlı ve gaz ortamlarda en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı, saniyedeki titreşim sayısı Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16-20000 Hz aralarında sesleri duyar. İnsan kulağı her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri, 500-4000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği, sesin şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB).

2.2.2. Koklear İşitme

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme işlevi dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar. Dış kulak yolunda sıkıştırılan ses dalgaları kulak zarında titreşime yol açar. Bu titreşim zara yapışık olan malleus başına iletilir. Titreşim kemikçikler yolu ile stapes tabanından oval pencereye, buradan da iç kulak sıvılarına iletilir (7-10). Kokleaya gelen titreşimler iç kulak sıvılarında oval pencereden yuvarlak pencereye doğru, Korti organını da uyaran bir dalgalanmaya neden olur. Baziler membran endolenf üzerindeki hidrostatik basınçla skala timpaniye yönelir. Üzerindeki

tüylü hücrelerin sterosilyaları, gömülü bulundukları tektoriyal membrandan çekilerek uzaklaşır ve ossilasyona uğrarlar. Baziler membranın aşağı doğru hareketi ile tüylü hücreler polarize olurlar. Ters yönde hareketlenme ise hiperpolarizasyona neden olur. Elektrokimyasal dönüşümle sinir uyarımları doğar ve 8. kafa çiftine ait sinir lifleriyle merkeze iletilir (8,10,11). Kokleada mekanik ses dalgasının sinirsel enerji haline dönüştürülmesi birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.

a) Kondüksiyon

İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya “kondüksiyon” denir. Sesin atmosferden Korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya arttırıcı etkileri vardır. Dış kulak yolu ses şiddetini 15-20 dB artırır. Orta kulak kendisine gelen ses titreşimlerini iç kulağa iletir. Bu ileti iki yolla olmaktadır; Ses dalgaları ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile ya da orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Bu iki iletim arasında kulak zarı ve kemikçikler sistemi 30 dB daha şiddetli iletim sağlar.

b) Transdüksiyon

Korti organında ses enerjisi, sinir enerjisi haline dönüşür. Bu dönüşüme “transdüksiyon” denir. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy, bu harekete ilerleyen dalga “*travelling wave*” adını vermiştir. Baziler membran bazal turda dar (0.12 mm), apikal turda daha geniştir (0.5 mm). Bazal turda baziler membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar ilerleyen dalga ile götürülmüş olur.

Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde baziler membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna

karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdlere apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.

Transdüksiyon olayında kokleada bulunan 4 ekstrasellüler büyük elektriksel potansiyelin fonksiyonu söz konusudur. Bu elektriksel potansiyeller şunlardır:

1. Endolenfatik potansiyel
2. Koklear mikrofonik
3. Sumasyon potansiyeli
4. Bileşik aksiyon potansiyeli

- **Endolenfatik Potansiyel;** 80-100 mV'luk bir doğru akımdır ve kokleadaki stria vasküleristen kaynaklanır.

- **Koklear Mikrofonik;** Koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen alternatif akımdır. Büyük ölçüde dış titreşim tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği potasyum akımına bağlıdır. Baziler membran hareketleri ve ses uyarıları ile direkt ilişkilidir. Dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titreşim tüylü hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket potasyum hareketlerini ters yönde etkiler. Endolenfatik potansiyel de bu hareketlerden etkilenir. Dış titreşim tüylü hücrelerin tahribinde Koklear mikrofonik kaybolur. Koklear mikrofonik dalga şekli, büyük ölçüde baziler membran hareketinin aynısıdır.

- **Sumasyon Potansiyeli;** Büyük ölçüde titreşim tüylü hücrelerin içindeki elektrikli potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titreşim tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarısına, bunun frekansına ve uyarının şiddetine bağlıdır.

- **Bileşik Aksiyon Potansiyeli;** İşitme siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinirin kendisine konan elektrodlar ile ölçülür. Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde titreşim tüy ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu kabul edilmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutikular tabaka içine girmiştir. Ayrıca kendi aralarında çaprazlaşmalar da yapmaktadırlar. İç titreşim tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında

zayıf bir bağ dokusu vardır. Buna karşılık dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların tepelerinde, spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Bu kanallar stereosilyaların hareketi ile açılır veya kapanır. Baziler membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır. Endolenf içinde +80 mV'luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Buna karşılık titreşim tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titreşim tüylü hücrelerde -45 mV, dış titreşim tüylü hücrelerde ise -70 mV'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru potasyum iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla potasyum akımı bir elektrikselsel polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziler membran hareketleri elektrikselsel akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine, bu elektrikselsel potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titreşim tüylü hücrelerde elektrikselsel akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir (12-16).

c) Kognisyon

İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektriki akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Korti organında kodlanmış olur. Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya kognisyon denir.

2.3. Koklear İnervasyon

2.3.1. Korti Organı

İç ve dış titreşim tüylü hücreler, hem aferent ve hem de eferent sinir lifleri alırlar. Ancak bunların iç kulaktaki dağılımları farklıdır (17,18). Aferent liflerin yaklaşık %90'ı, iç titreşim tüylü hücrelerle sinaps yapar. Aferent sinir liflerinin geriye kalan %10'u dış titreşim tüylü hücreleri inerve eder (19). Aferent sinir liflerinin nörotransmitteri henüz tam olarak bilinmemektedir. Eferent sinapslar genellikle indirekt olarak aferent sinir lifi üzerinden iç saçlı hücre

gövdesi üzerinde sonlanırken, büyük eferent sinaptik lifler dış saçlı hücre gövdesinde direkt olarak sonlanır. Eferent sinaptik nörotransmitterin asetilkolin olduğu düşünülmektedir (19).

Myelinize aferent ve eferent sinir lifleri, osseöz spiral lamina boyunca ilerleyip, Korti organına radial olarak yönelirler. Spiral laminanın lateral kenarında, tüm sinir lifleri myelin kılıfını kaybeder ve habenula perforatadan geçerek Korti organına gider. Myelinsiz sinir lifleri Korti organına girdiği için, iç saçlı hücre aferentleri doğrudan hücre gövdesine gider. Dış saçlı hücre aferentleri Korti tüneline karşılarından geçer ve sonra dış spiral demet olarak Deiters hücrelerinin arasından ilerleyip koklear tabana doğru yaklaşık 0.6 mm spiral olarak seyreder. Daha sonra lifler, üç hücre dizisinin karşısında yaklaşık on saçlı hücreyi inerve eden kollateralleri oluşturur.

Eferent sinir lifleri Rosenthal kanalı içinde spiral olarak ilerler. Kanal içindeki demete intraganglionik spiral demet denir. Bu demetten radial tarzda çıkan sinir lifleri Korti organını inerve eder. İç saçlı hücreleri inerve eden eferent sinir lifleri saçlı hücre tabanının yanında iç spiral demet olarak isimlendirilen spiral bir demet oluştururlar. Bu demetteki lif sayısı koklear apekse doğru artar. Bu lifler iç saçlı hücrelerinin aferent sinir lifleri üzerinde sinaptik teması oluştururlar. Diğer eferent sinir lifleri iç Korti tüneline girer, spiral olarak ilerler ve sonra radial yönde tüneli çaprazlar ve dış saçlı hücreleri inerve ederler. Dış tüylü hücrelerin eferent inervasyonu apekse doğru azalır ve iç-dış saçlı hücre sırasını çaprazlar (18).

2.3.2. Spiral Gangliyon

İç ve dış titretilen tüylü hücreleri inerve eden sinir lifleri, spiral gangliyonda yerleşmişlerdir. Otonom sinir sistemine ilişkin lifler de spiral gangliyondan geçerler (18). Spiral gangliyon hücreleri Korti organındaki duyu hücrelerinden gelen sinir liflerini koklear nukleusa bağlayan primer işitsel sinir hücreleridir. İki çeşit gangliyon hücresi vardır. Tip I gangliyon hücrelerinin lifleri iç tüylü hücreyi inerve ederken, Tip II hücrelerinin lifleri dış tüylü hücreyi inerve eder (20). Spiral ganglionun santral aksonları işitme sinirinin ilk bölümünü oluşturur. Spiral gangliyonun koklear nukleus'a giden sinir liflerinin bir özelliği tonotopik organizasyonlarıdır. Kokleanın bazalinden

apeksine kadar frekansların düzenli bir sıralaması vardır. Bu tonotopik organizasyon işitme korteksine kadar devam etmektedir.

2.4. Santral İşitme Yolları

2.4.1. Koklear Sinir

İnsanlarda koklear sinir VIII. kraniyel sinir olan vestibülokoklear sinirin dört dalından biridir. Koklear sinir vestibüler dallarla internal akustik kanalda veya porus akustikus internusta birleşir. Kanal içerisinde vestibüler sinirin sakküler dalı ile vestibülokoklear anastomoz (Oort anastomozu) meydana getirir (21). Koklear sinir, kokleotopik bir organizasyona sahiptir. Kokleanın bazal kıvrım lifleri periferde yerleşirken, apeksini inerve eden lifler daha derindedir. Vestibülokoklear sinir beyin sapına girmeden önce ikiye ayrılır ve pontomedüller bileşkede beyin sapına girer. Herbir dal sinir kökünün içinde inen ve çıkan dallara ayrılır. İnen dal posteroventral ve dorsal koklear nükleusları inerve eder, çıkan dal ise anteroventral koklear nükleusu inerve eder (22).

2.4.2. Koklear Nükleuslar

Koklear nükleuslar işitme siniri lifleri için önemli bir noktadır ve işitme sisteminin fonksiyonu olan uyarım ve iletimin ilk durağıdır. Korti organından koklear nükleusa kadar işitme siniri tek bir kanal içinde gelir. Pontobulber olukta beyin sapına giren akustik sinir, ponsun alt yarısında posterolateral olarak yerleşen dorsal, anteroventral ve posteroventral koklear nükleuslarda sonlanır. Bu nükleuslardaki hücreler tonotopikal dağılım gösterirler. Dorsal bölüm hücreleri kokleanın alçak frekans alanlarından, ventral bölüm hücreleri ise yüksek frekans alanlarından gelen lifleri alırlar. Koklear nükleustaki birçok sinir hücresi; superior oliver kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulus gibi üst merkezlere asendan sinir iletimi sağlayan bir sistem oluştururlar. Akustik sinir ile koklear nükleuslar arasındaki bağlantı ipsilateral iken, bu nükleuslar ile daha üst seviyelerdeki nöral yapılar arasındaki bağlantı ise, ipsilateral ve kontralateral olarak kurulmuştur. Koklear nükleuslardan başlayan ipsilateral yol, önce superior oliver komplekse oradan da lateral lemniskus yolu ile inferior kollikulusa gider. Bu

arada inferior kollikulus ile üç koklear çekirdek arasında doğrudan ipsilateral bağlantı da vardır. Kontralateral yol ise, dorsal, intermedier ve ventral olmak üzere üç ayrı bant şeklindedir. Dorsal stria; dorsal koklear nükleus (DKN) ile karşı tarafın superior oliver kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulus çekirdekleri arasında ayrı ayrıdır. İntermedier stria, posteroventral koklear nükleus (PVKN) ile superior oliver kompleks ve inferior kollikulus arasında yine ayrı ayrı, ve son olarak ventral stria; anteroventral koklear nükleus (AVKN) ile sadece superior oliver kompleks arasındadır.(Şekil 2.1)

Uyarı ile meydana gelen akımın kodlanması süreci, koklear nükleuslardan başlayarak daha yukarı seviyelerdeki tüm merkezlerde devam eder. Kodlama süreci, en kompleks biçimde koklear nükleuslarda meydana gelmektedir. Anteroventral ve posteroventral nükleusta bulunan sferik hücrelerin her biri diğerinden farklı kodlama yapar. Koklear nükleusu ateşleyen nörotransmitterin glutamat ve aspartat konsantrasyonu olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde spiral ganglion hücrelerinde de yüksek seviyede aspartat aminotransferaz ve glutaminaz aktivitesi gözlenmiştir (23,24). Kokleadan gelen ses uyarılarının koklear çekirdeklerde bir süre depo edilip, santrale doğru iletildiği bilinmektedir.

4.3. Superior Oliver Kompleks

Superior oliver kompleks, işitsel uyarılarla gelen bilgilerin bütünleşmesinde önemli rol oynayan ve gruplar halinde lokalize olan işitsel 5 ayrı küçük çekirdekten oluşan santral işitsel yolağın önemli bir bölgesidir. Bu çekirdeklerden en büyüğü 'S' şeklindeki lateral superior oliver çekirdektir. İç ve arka tarafında mediyal superior oliver çekirdek, önünde trapezoid cisim bulunur. Ayrıca tüm bunların da mediyalinde iki adet preoliver çekirdek yer almaktadır. Lateral superior oliver nükleusun ipsilateral girişi trapezoid cisim yolu ile anteroventral koklear nükleustan eksitator lif alır. Kontralateral giriş ise AVKN ve PVKN'dan gelir. Mediyal superior oliver çekirdek sadece dorsal stria vasıtasıyla kontralateral lif alır. Trapezoid cisim ve preoliver çekirdeklere ipsilateral yol AVKN'dan, kontralateral yol ise dorsal stria ile

DKN'dan gelir. Superior Oliver Komplekste alçak frekanslara duyarlı hücreler lateral, yüksek frekanslara duyarlı hücreler medial planda yerleşmişlerdir (Şekil 2.1).

Superior oliver kompleks, işitme yollarında çaprazlaşma olan ilk noktadır. Diğer bir deyimle; her iki kulaktan gelen ses uyaranları aynı sinir hücresinde bir araya gelir. Binöral etkileşim ilk bu anatomik yapıda olduğu için horizontal lokalizasyonun algılandığı ilk basamaktır. Son lokalizasyon ise serebral kortekste gerçekleşir. İki kulağa aynı anda gelen ses uyaranları arasındaki zaman farkı, burada oluşan aksiyon potansiyel örüntüsünü oluşturur. İpsilateral ve kontralateral bağlantı nedeniyle Superior oliver komplekse uyarı monoaural olarak gelse bile iki taraflı olarak etkilenir. Bu sayede kompleks her bir kulaktan gelen uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonunu belirler. Bu kompleksin bir diğer fonksiyonu da, çaprazlaşan olivokoklear bant ile kendisine gelen tüm sinir ve tek fibril akımlarını inhibe etmektir. Böylelikle uyarının voltajını, yani şiddetini düşürerek gürültüye karşı toleransı sağlar. İnsanı stapes kası dışında gürültüden koruyan ikinci mekanizma budur.

Buradan çıkan aksonların büyük kısmı ipsilateral lateral lemniskus yoluyla orta beyine gider (25). Pontin tegmentumda yer alan fasial nukleusun bir kısım nöronları, superior oliver kompleksin bazı bölgelerindeki aksonlar ile sinaps yaparlar. Buradan aksonlar beyin sapından çıkarak Fasiyal sinirin bir dalı olarak orta kulaktaki stapedius kasını inerve eder. Refleks arkını, superior oliver kompleksin duyu girişi ile fasial nukleus'un motor çıkışını oluşturur. Beyin sapındaki superior oliver kompleks'den çıkan bazı aksonlar ipsilateral ve kontralateral yollarla kokleaya gelerek, koklea'nın efferent innervasyonunu sağlayarak, koklea'daki dış tüylü hücre ve iç tüylü hücreleri inerve eden radyal koklear sinire ulaşırlar. γ -efferent sistemin inhibisyon hareketi, gelen ses uyarıcılarının gürültüden arındırılıp algılanmasında çok önemli katkı sağlar. Bu mekanizmada rol alan nörotransmitter en önemlisi γ -aminobütirik asittir (GABA)(24,26).

2.4.4. Lateral Lemniskus

Lateral lemniskus beyin sapının lateral yüzüne yakın, koklear nukleusları ve superior oliver kompleks'i inferior kollikulus'la birleştiren, çıkan ve inen işitsel liflerin meydana getirdiği bir demettir. Ventral ve dorsal olmak üzere iki çekirdeği vardır. Bu çekirdekler ponsun üst yarısında ve posterolateral yerleşimlidirler. Yukarı çıkan lifleri, koklear nükleustan SOK'den gelen lifler oluşturur. Aşağı inen lifler ise lateral lemniskusdan retiküler formasyona giden fibrillerden oluşur. Bu arada iki taraf dorsal çekirdekleri arasında "Probst komissürü" denilen ve henüz görevi bilinmeyen bir traktus yer almaktadır. Dorsal lateral lemniskus ile ventral lateral lemniskus çekirdeklerine gelen bu aksonlar inferior kollikulus'un ipsilateral ve kontralateral santral çekirdeklerine ulaşırlar. Alçak frekans hücreleri dorsal, yüksek frekans hücreleri ventral planda yerleşmiştir. Diğer işitsel çekirdekler gibi, ancak daha az düzeyde olmak üzere işitme kodlaması yapar. Ayrıca retiküler formasyonla olan bağlantısı nedeniyle işitsel uyanıklık ve alışkanlıkta rolü bulunmaktadır.

2.4.5. Inferior Kollikulus

Inferior kollikulus (İK), beyin sapının en büyük ve identifikasyonu en iyi yapısıdır (27). İnsanda orta beyin dorsal yüzeyine yerleşmiş ve pontomedüller birleşkesinin 3 ile 3.5 cm rostralindedir. Orta beyine dorsal olarak bakıldığında, iki sferik şekilli tepecik olarak gözükmetedir (28). Inferior kollikulus, üç alt bölümden oluşmaktadır. İlki santral çekirdek olup inferior kollikulusun merkezindedir ve pür işitsel liflerden oluşur. Burada beyin sapından gelen afferent liflerle sinapslar gerçekleştirir. Inferior kollikulusun diğer alt bölümleri ise dorsal ve lateral (perisantral) çekirdeklerdir. Bu iki çekirdek, santral çekirdeği bir kemer gibi sarar ve her iki taraftan işitsel ve somatosensöriyel sinir lifleri ihtiva eder. Superior oliver kompleks ve lateral lemniskusda bir şekilde değişikliğe uğramış olan akustik bilgi, inferior kollikulus tarafından alınır. Yukarıya doğru çıkan tüm işitsel lifler burada sinaps yapar. Afferent lifler, inferior kollikulusun ventrolateral kısmına gelir. Koklear çekirdek kaynaklı liflerin çoğu karşı taraf koklear

çekirdeğe geçip İnferior kollikulusa doğru çıkar. Az bir kısım lif de ipsilateral medial ve lateral superior oliver çekirdeklerden gelir (Şekil 2.1).

İnferior kollikulusun primer eksitatör nörotransmitteri glutamattır (29). Ana inhibitör nörotransmitter ise GABA' dır. Aynı zamanda yukarı çıkan işitsel yolakta inhibitör bir aminoasit olan glisin salınımı da gösterilmiştir (30). Rat inferior kollikulus sinir hücrelerinin %20-40'ı GABA veya glutamik asit (GAD) pozitif hücrelerden oluşmaktadır (31,32). İnferior kollikulusta gerçekleşen sinapsların %44'ü GABA'eriiktir. GABA'erjik inputlar kontralateral lateral lemniskusun dorsal çekirdeğinden ve daha az oranda ipsilateral lateral lemniskus dorsal çekirdekten gelir (33-35). Ratlarda lateral ve mediyal oliver kompleks aracılığıyla ipsilateral direkt inputlar gelir (36). İnhibitör inputlar, mediyal genikulat cisim ve işitsel kortekse yükselir.

İnferior kollikulus inhibisyon kodlaması ile yukarı çıkan işitme sisteminin zorunlu bir geciktirme istasyonudur (37-39). Geciktirilmiş kodlanmış bilgi yarasalarda ekolojalizasyonda önemli role sahiptir. İnferior kollikulusa ekstrensek inhibitör GABA'erjik lifler lateral lemniskusun dorsal nukleusundan gelir. İnferior kollikulus sinirleri aynı zamanda eksitatör inen işitme yolları ve işitsel korteks ile de bağlantılıdır (44,45).

İşitme kaybı inferior kollikulusun superior oliver kompleks, lateral lemniskus ve DKN'dan gelen çevresel ses gücü bilgisinin lokalizasyon yeteneğini zayıflatmaktadır (40-43). Akustik travma veya koklear ablasyon, işitme kaybı yaratarak biyokimyasal ve fizyolojik marker olan GABA nörotransmisyonunda değişiklik meydana getirmektedir (46-49).

2.4.6. Mediyal Genikulat Cisim

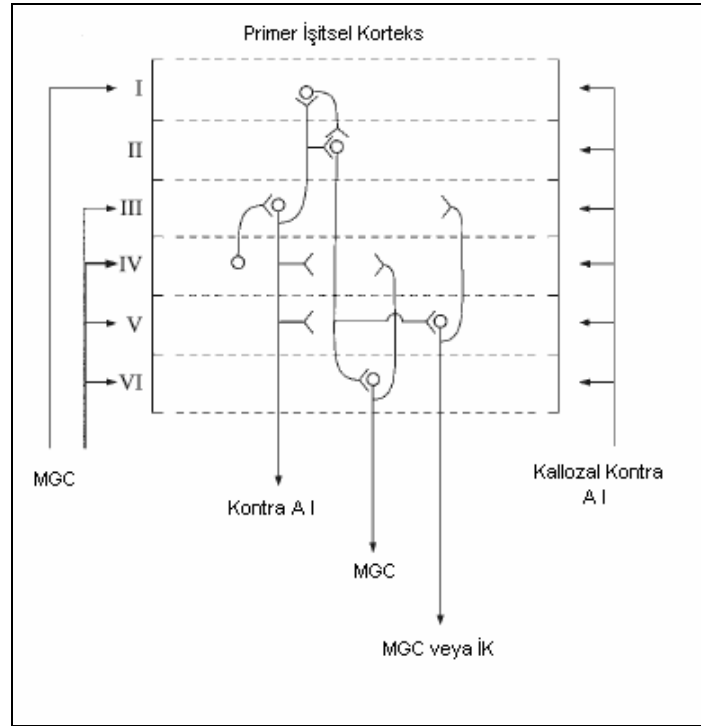
Mediyal genikulat cisim talemik bir işitsel iletici çekirdek olup, bütün liflerini inferior kollikulusun santral çekirdeğinden alır. Mediyal genikulat cisim ventral, dorsal ve medial olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Ventral bölümün bütün lifleri inferior kollikulusun santral çekirdeğinden gelir.

alan, Mediyal genikulat cisimin ventral bölgesiyle bağlantılı iken, anterior işitsel alan Mediyal genikulat cisimin posterior kısmıyla bağlantılıdır (53).

Primer işitsel korteks (PİK) bölgesi işitsel bilginin son istasyonu olmayıp, işitsel lifler sekonder bölgelere projekte olurlar. Bu da akustik bilginin diğer sensöriyal bilgiler ve santral sinir sisteminin diğer bölge bilgileri ile entegrasyonunu sağlar.

Kedi, rat, kobay ve maymunlarda işitsel korteks serebral kortekse yüzeyel yerleşmiş iken, insanlarda işitsel korteks daha derine temporal lobun süperior parçası olan Heschl gyrusuna yerleşmiştir. İnsanlarda işitsel korteks beyin yüzeyinde görünür değildir.

Primer işitsel kortekste iki çeşit hücre bulunur. Bunlar küçük stellat granüler hücreler ve hem büyük hem küçükleri bulunan piramidal hücrelerdir. Bu bölgede diğer duysal kortekslerde olduğu gibi 6 hücre tabakası şeklinde dizilmiştir. Mediyal genikulat cisimden gelen sinir liflerinin çoğu Primer işitsel korteks 6. tabakasındaki sinir hücreleri ile sinaps yapar. Dördüncü ve 5. tabakalardan inen lifler mediyal genikulat cisim ve inferior kollikulusla bağlantılıdır. Korteksin kortikal ve subkortikal bağlantıları çeşitli sensöriyal durumlarda örneğin gürültüye maruziyette olduğu gibi; bu bağlantı yollarında sinaps sayısı ve nörotransmitter miktarı değişebilir. Yine 1. tabaka, 3. tabaka vasıtasıyla 2. tabaka ve kontralateral 1. tabaka ile bağlantılıdır (51-53) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Primer işitsel korteks ve bağlantıları.

2.5. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

Günümüzde gürültü kirliliği önemli bir çevre sorunu olmaya devam etmekte, birçok kaynaktan gelen değişik şiddetteki gürültü, iç kulağı tehdit etmektedir. ABD’ de sanayi sektöründe çalışan kişilerin % 25 kadarının aşırı gürültüye maruz kaldığı tahmin edilmektedir.

Gürültü istenmeyen, hoş gitmeyen bir ses olarak tanımlanabilir. İç kulak hasarını ortaya çıkaran ise sesin müzikal kalitesi veya kaynağı değil, iç kulağa gelen akustik enerjidir. Yani iç kulağa aynı şiddette erişen güzel bir melodi ya da makine gürültüsü gibi herhangi bir tür akustik enerji kaynağı eşit derecede hasar yaratır.

2.5.1 Koklear hasar

Gürültüye bağlı işitme kaybında kokleanın bütün hücresel sistemi etkilenir. Koklear patolojinin kapsamı ve paterni, gürültüye maruziyetten hemen sonra başlar ve koklear hasardan 20 ile 60 gün sonrasına kadar devam edebilir.

Gürültü, kokleanın duyuşal hücreleri, destek hücreleri, vasküler yapı ve sinir hücrelerine zarar vermektedir. Gürültü nedeniyle oluşun koklear hasara en hassas olan bölge, bazal kıvrımdaki 4000 kHz alanıdır. Ultrastrüktürel incelemelerle de, hasarın kokleanın ilk 8-10 mm'lik bölümünde olduğu ve bu bölge topografik yerleşim olarak 4000 kHz alanına karşılık geldiğı gösterilmiştir. Hasarın bu kadar spesifik olmasının nedeni çeşitli şekillerde açıklanabilir; Kokleanın tabanı apekse göre 200 kat daha sert ve dardır. Bu da tabandan apekse doğru impedans gradienti yaratarak, kokleanın yüksek akustik analiz yapma fonksiyonu kazandırır. Yüksek frekanslar koklea tabanında baziler membran hareketinde maksimum vibrasyon yaratırken, alçak frekanslar apekte maksimum vibrasyon hareketi yaratır. Kokleaya erişen ses dalgasının yarattığı mekanik hareket baziller membranının en fazla kısa ve gergin olan bazal kıvrım bölgesinde oluşur. Elektron mikroskopik incelemede 50-155 dB SPL impuls gürültü ile iç ve dış pillar hücrelerinde yırtılma parçalanma oluşmaktadır. Pillar hücreleri, Korti organının ana destek elementleridir ve onların ayrılıp bozulmaları baziller membranda beklenmedik empedans değışikliklerine yol açmaktadır (54).

Gürültüye maruziyet dış tüylü hücre stereosilialarında hasara ve kırılmalara yol açmaktadır. Normalde en uzun stereosiliya tektorial membranının içine gömüldür ve koklear duvar hareketi, tektoriyal membranın altı ve Korti organının tepesi arasında harekete sebep olur. Kritik transdüksiyon süreci, stereosilyaların tektoriyal membran ile bağlantılarının doğruluğuna bağlıdır. Çünkü stereosilyaların tepesindeki transdüksiyon kanalları mekanik olarak açılarak endolenften stereosilyalara doğru

potasyum iyonu geçişine izin verir ve bu duyusal hücreleri depolarize eder (55).

Kokleanın en zayıf hücreleri olarak düşünölen dış tüylü hücre, güröltüye bağlı olarak en fazla etkilenen hücrelerdir. dış tüylü hücre hareketi veya kontraksiyonu, transdüksiyon kanallarından potasyum iyonu geçişini sağlar ve bu iyonlar saçlı hücre alt kısmından Hensen ve Claudius hücrelerine doğru geçer. Sonra spiral ligamentteki fibrositler tarafından stria vaskölarise geri alınır. Güröltüye maruziyet sonrası tip 2 fibrosit hasarı elektron mikroskopik çalışmada gösterilmiştir (56). İç tüylü hücre ise yüksek doz güröltünün etkilerine daha dirençlidir.

Eğer kokleanın bir bölgesinde tam kat bir dış tüylü hücre hasarı varsa iç tüylü hücre ve 8. sinir liflerinde de kayıp olabilir. Koklear sinir liflerinin ve spiral ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ve ardından SSS değişiklikleri meydana gelmektedir.

Güröltüye bağlı işitme kaybında verilen güröltünün süresi, şiddeti, frekans aralığına bağlı olarak ortaya çıkan eşik değişiklikleri, karşımıza geçici ve kalıcı işitme kaybı olarak çıkmaktadır. Bohne ve Clark'a göre (57), endüstriyel sese benzer düşük frekanslı oktav band güröltünün kokleanın düşük ve yüksek frekans bölgelerini etkilediği; düşük frekans lezyonlarının kokleanın apikal yarısında yaygın dış tüylü hücre hasarına yol açtığı, bunun yanında yüksek frekans lezyonlarının kokleanın bazal yarısında olduğa küçük bir sahada (örn. 0.04 mm) hasar oluşturduğu ve eşit olarak %50 oranında iç tüylü hücre ve dış tüylü hücre kaybı oluşturduğu gösterilmiştir. Düşük frekanslı güröltüye maruziyetin süresinin uzamasıyla dejenere olan apikal dış tüylü hücre sayısında artış gösterilmiştir. Orta şiddette yüksek frekans sese maruziyette (86 dB-SPL oktav band, 4 Hz frekansında güröltüye 9 gün boyunca sürekli maruziyet) hasar, Korti organında hakim olarak yüksek frekans alanında ortaya çıkmaktadır. Buna benzer ancak düşük frekans güröltüde (9 gün boyunca 95 dB-SPL, 0.5 kHz oktav band sese sürekli maruziyette) hasar, esas olarak Korti organının düşük frekans

alanında dış tüylü hücrede yaygın dejenerasyon şeklinde ve kokleanın bazal bölümünde birkaç noktasal alanda olmaktadır.

Gürültüye bağlı kokleada meydana gelen hasar; gürültünün frekans ve şiddeti kadar, veriliş şekline de bağlıdır. Çinçillalarda orta şiddette gürültü (95 dB-SPL, 9 gün boyunca) intermittan olarak uygulandığında (18 saatlik dinlenme periyodları içeren) aynı şiddette sürekli olan uyarıya göre dış tüylü hücrede daha az kayıp olduğu görülmüştür. Ancak yüksek frekans alanı karşılaştırıldığında 18 saat'lik dinlenme periyodlarının bazal koklea'yı yüksek frekans lezyonlarından koruyamadığı görülmüştür.

2.5.2. Gürültüye Bağlı Gecici ve Kalıcı Eşik Değişikliği

Gürültüye bağlı işitme kaybında hasar, üç mekanizma ile gerçekleşir: iskemik hasar, mekanik travma ve metabolik tükenmedir. Gürültü etkisi ile sempatik sistemin aktive olması sonucu ortaya çıkan vazokonstriksiyon koklear kan akımını azaltır, hipoksi ve buna bağlı tüylü hücre kaybı meydana gelir. En fazla kanlanma azalması, gürültü sesinin frekansına duyarlı karakteristik frekansa sahip olan baziler membran bölgesinde ortaya çıkar. Kısa süre ile gürültüye maruz kalma nedeniyle ortaya çıkan geçici işitsel yorgunluk tablosu gecici eşik değişikliği olarak adlandırılır; bu tablo kalıcı değildir. Geçici eşik değişikliği, dış tüylü hücrenin mekanoelektrik transdüksiyon kanallarının geçici olarak kapanması nedeniyle Korti organının mekanik duyarlılığının azalması sonucunda ortaya çıkar. Geriye dönüşlü kayıp, tinnitus, loudness recruitment ve diplakuzi gibi işitme disfonksiyonunun diğer sık semptomlarıyla birliktelik gösterir. Gürültünün süresiyle orantılı olarak dakikalar içinde geri dönebilirken, saatlerce veya günlerce de uzayabilir. Maruziyet sonrası gecici eşik değişikliği geri dönmez ve kulak tekrar şiddetli sesle karşılaşır, işitmede kalıcı değişiklikler oluşabilir. Uzun süre boyunca ve/veya yüksek şiddette gürültüye maruz kalma durumunda ise irreversibl işitme kaybı oluşur ve bu durum kalıcı eşik değişikliği olarak tanımlanır. Eşik değişikliğinin hangi olgularda ve hangi süre içinde geçici düzeyden kalıcı düzeye geçtiği net olmamakla birlikte,

kalıcı eşik değışikliğı tablosunun tekrarlayan geçici eşik değışikliğı nedeniyle geliştiğı kesindir. Kalıcı eşik değışikliğinde işitme eşiklerindeki yükselme geri dönüşsüzdür. Kokleada kalıcı hasar oluşmuştur.

2.6. Gentamisin Ototoksitesi

Fowler ilk kez 1948'de Meniere hastaların tedavisinde sistemik streptomisin ile aminoglikozidlerin labirentin ablasyonunda kullanımını tarif etmiştir. 1957'de Schuknecht (58) aminoglikozidleri intratimpanik (İT) yoldan uygulamıştır.

2.6.1. Yuvarlak Pencere Membranı

Yuvarlak pencere orta kulağın mediyal duvarında bulunur. İşitme düzeneğinin en uç kısmında yer alan yuvarlak pencere membranı akustik dinamiklerde önemli bir rol oynar. Çünkü bu membranın kompliyansı, bu mekanik enerjinin kokleadan salınabilmesini sağlar. Bu çıkış olmadan hiçbir dalga perilenf boyunca ilerleyemez. Yuvarlak pencere membranı, promontoryumun hemen posteroinferiorundaki yuvarlak pencere nişine (fossula fenestrae cochleae) yerleşmiştir.

Yuvarlak pencere membranı iç kulağı orta kulak patolojilerinden korumak ve aktif transportu kolaylaştırmak üzere tasarlanmış üç tabakalı bir yapıdır. Orta kulağa bakan bir dış epitelyal tabaka, bir santral bağ dokusu tabakası ve skala timpaniye bakan bir iç epitel tabakası vardır.

Yuvarlak pencere membranı dinamik özellikleri olan biyolojik bir membrandır ve makromolekülleri transport edebilme yeteneğine sahiptir. Bu işlevin reseptör aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (59). Transport, moleküllerin pinositozla alınıp konnektif doku tabakasına aktarıldığı dış tabakada başlar. Orta tabakadan da maddeler kan ve lenfatik damarlar tarafından abzorbe edilir ya da perilenfe pinositoz yoluyla iç epitelyal tabakaya aktarılır.

Yuvarlak pencere membranı yaşlandıkça dinamik değışiklikler gösterir. Yaşla yuvarlak pencere membranı kalınlığında bir değışiklik olmadığı halde, hücresel yoğunluk ve elastik fibril yapısında değışiklikler

görülebılır. Bu değışiklikler membranın kompliyansını azaltabilir ve işitsel sistemin fonksiyonunu etkileyebilir (60).

2.6.2. Gentamisinın Farmakokinetiğı

Gentamisin yuvarlak pencere membranından hızla diffüze olur, böylece perilenfteki gentamisinin kinetiğı, büyük oranda uygulama metoduna bağılıdır (61-63). İntratimpanik enjeksiyonun emilim fazı kontrollü salınım yöntemlerine göre daha hızlıdır ve ölçümlerde belirgin olarak daha fazla değışkenlik meydana gelmektedir (63,64). Saçlı hücreler, aminoglikozidlerı “derin” intrasellüler temel kompartmanı oluşturan lizozomlarında biriktirmektedir. Bu kompartman, hücrelerin aminoglikozidlere uzamış maruziyetini sağlamaktadır ve klinik olarak görülen gecikmiş morfolojik ve fonksiyonel etkiler için bir temel oluşturmaktadır.

2.6.3. Gentamisin Toksisitesi

Yuvarlak pencere membranından terapötik ajanların uygulanması, perilenfte homojen olmayan bir dağılım ile sonuçlanır. Uygulanan ajan konsantrasyonları yuvarlak pencere membranına en yakın bazal kıvrımda genellikle en yüksek, apikal kıvrımlarda ise düşüktür. Gentamisin hem vestibüler hem de koklear saçlı hücrelere paralel ve doza bağımlı hasara neden olduğunu gösterilmiştir (71). Bazal saçlı hücrelerin aminoglikozid toksisitesine daha fazla olan duyarlılıkları, apeksten bazale doğru giderek artan toksisite paternini de açıklamaktadır (66).

2.7. Nörotrofinler ve İşitsel Nöronlara Etkisi

Nörotrofin ailesi, Nerve Growth Factor (NGF), Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF), Neurotrophin - 3 (NT-3) ve Neurotrophin - 4/5 ‘den oluşur. Bu nörotrofinler yüksek afinite ile tirozin kinaz reseptörlerine (Trk), daha az afinite ile p75 adlı reseptörüne bağlanırlar. NGF Trk A, BDNF ve NT- 4/5 Trk B ve NT-3 Trk C reseptörlerine bağlanarak intrasellüler sinyal yolağında fosfolipaz-C’yi, mitojen bağımlı protein kinazı ve fosfoinozitol-3 kinaz’ı aktive eder (67). Bu, intrasellüler yolların aktivasyonunu artırarak sinirsel sağkalım, farklılaşma ve aynı zamanda santral ve periferik sinir sistemine sinaptik transmisyonun regülasyonu sağlar (68). BDNF, SSS’de

hücresel stres karşısında hayatta kalmasını sağlar. Aynı zamanda nöral aktivite sonrası tetiklenen hücre ölümünü engelleyen, sinaptik aktiviteyi düzenleyen bir moleküldür.

Hücresel stres karşısında işitme yollarında meydana gelen spontan aktivite artışı, BDNF'nin nöronal sinapslarda aktive olmasını ve salınımını tetikler. BDNF, intrasellüler kalsiyum miktarını artırarak ve glutamat bağımlı reseptör aktivasyonu (eksitasyon) ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açarak depolarizasyona sebep olmaktadır.

Aminoglikozid toksitesi ve akustik travmada kokleada hücre ölümünün majör yolu olarak apoptozis gösterilmiştir (69,70). Apoptozisi önlemede nörotropik destek çok önemli rol oynayabilir. Malgrange ve ark. (71) vücut dışına alınmış dış saçlı hücrelerinde çeşitli nörotropinleri uygulayarak apoptozisi önlediği ve nörotropik desteğin, apoptotik kaskad proteinlerinin tonik baskılanımını sağladığını göstermişlerdir.

2.7.1. Akustik Travma

Akustik travmaya bağlı işitme kaybı hem mekanik hem de metabolik zedelenmeyle olmaktadır (72). 124 dB SPL'nin üzerindeki düzeylerde yoğun mekanik hasar meydana geldiği halde (73), daha düşük akustik strese hücre membranında mikrolezyonlar meydana gelir ve iyon homeostazı bozulmasına bağlı olarak kalsiyum iyonları hücre içine girer (74). Metabolik hasar, işitme organının aşırı uyarılmasının, primer afferent sinapsların ana nörotransmitteri olan glutamatın aşırı salgılanmasına yol açtığı bir eksitator mekanizma ile meydana gelir. Glutamat, daha sonra kalsiyumun yoğun olarak hücre içine girişine yol açar ve bunu, eksitoksisitenin histolojik işareti olan sinir sonlanmalarında postsinaptik ödem ile sonuçlanan klor iyonu ve suyun pasif girişi takip eder (75). Aşırı glutamat salgılanması, metabolik ve oksidatif strese de neden olur, çünkü nörotransmitter salınımı adenosin trifosfat (ATP), glukoz ve oksijen tüketimini gerektirir. Sürekli akustik stres durumunda, parsiyel oksijen basıncı düşer, artmış oksijen tüketimine bağlı olarak doku hipoksisi oluşur (76,77). Kokleadaki oksidatif hasar kanıtları, gürültü maruziyetinden sonra ilk 8 saat içinde en yüksektir (78). Bununla

birlikte, apoptozis, gürültü travmasından sonra tek hücre ölüm mekanizması değildir; hücre nekrozu ve otoliz de gözlenmiştir (79).

Akustik travmaya karşı primer önlem, glutamat reseptörlerinin süpresyonudur. Glutamat reseptörlerin aktivasyonu eferent sinir fibrillerden salınan dopamin ve GABA tarafından düzenlenir (80). Deneysel çalışmalarda GABA agonistleri gürültüye bağlı hasarı azaltmada kullanılmıştır (81). Bu süreçte nörotropik faktörler, kalsiyum homeostazını modüle eder, apoptotik proteinleri düzenler ve serbest radikal temizleyicilerinin mevcudiyetini değiştirmektedir (82). Bu işlevlerin hepsi, bu maddelerin otoprotektif etkilerinden sorumludur.

2.7.2. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler, kokleada demir-aminoglikozid kompleksi meydana getirerek serbest radikal üretimine neden olmaktadır. Bu aktif demir-aminoglikozid kompleksi, moleküler oksijenle reaksiyona girerek serbest radikal üretimini sağlamaktadır (83,84). Aminoglikozidler glutamat reseptörüne agonist etki göstererek eksitotoksositeye neden olmaktadır. Serbest radikal toksisitesi ve eksitotoksosite, apoptotik kaskadın başlatılmasına katkıda bulunmaktadır. Aminoglikozid ototoksitesinden sonra nekrotik hücre ölümü de gözlemlendiği halde; apoptozisin hücre ölümünün dominant yolu olduğu gösterilmiştir (85).

Nörotrofinler, deneysel çalışmalarda aminoglikozid toksitesi sonrasında kullanılmışlardır. Ruan ve ark. (86), aminoglikozidlerle BDNF'yi kronik infüzyon yoluyla uygulamışlar ve az da olsa BDNF' nin saçlı hücreleri, aminoglikozid toksitesinden koruduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu korumada nörotrofinlerin transsitoz yolu ile sinirsel iletiminin olduğu ve nörotrofik faktörlerin geri dönüşümünün bulunduğu düşünülmektedir (87).

İç ve dış saçlı hücrelerin kaybindan sonra (saatler ya da günler içinde) işitsel sinirin periferik uzantıları hızlı bir şekilde dejenere olmakla birlikte, SGN soma ve merkezi işitsel projeksiyonlarının dejenerasyonu çok daha uzun zaman (haftalar, yıllar) almaktadır (88).

Nörotrofinler, sadece merkezi ve periferik sinir sistemlerinin gelişimi için değil aynı zamanda idamesi ve normal işlevleri için de gereklidir.

Herhangi bir ekzojen saldırı sonrasında koklear saçlı hücrelerin ve destek hücrelerindeki hasar ve sonrasında SGH'lerdeki dejenerasyon, doğrudan toksik saldırıdan ziyade koklear nörotrofik desteğin kaybolmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (88). Ekzojen uygulanan BDNF'nin aminoglikozid saldırısından sonra SGH'lerin sağkalım şansını artırdığı bulunmuştur (89,90).

2.8. İşitsel Beyin Sapı Cevapları (Auditory Brain-stem Response Audiometry=ABR)

Uyarılmış potansiyeller hastaya herhangi bir cerrahi işlem gerektirmeksizin dış uyaranlar aracılığıyla elde edilen ve sinir sisteminin fonksiyonel bütünlüğünün ölçülebilmesi amacıyla kullanılan periferik sinirler veya kafa derisi üzerindeki spesifik projeksiyonlara karşılık gelen alanlara elektrotlar yerleştirilerek kaydedilen potansiyellerdir (91). İşitsel uyarılmış cevaplar ise ses tarafından aktive olmuş, işitsel sistemden kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlardır.

2.8.1. Ses Uyarıları

İşitsel uyarılma potansiyellerinin elde edilmesinde kullanılan uyarılar frekans bantlarına göre 3 sınıfa ayrılırlar;

- Klik,
- Tone-Burst,
- Özel şartlar için yaratılmış uyarılar,

A) Klik

Bir ses üreticisine gönderilen ve dikdörtgen şeklinde bir elektrik pulsu tarafından oluşturulan ses uyarısına klik adı verilir. Klik uyarısının amplitüdü dB olarak, yani ses şiddet birimi ile ölçülür. Teorik olarak çok kısa süreli ve dikdörtgen dalga biçimindeki bir elektrik pulsu tüm frekansların toplanmasından oluşur. Klik uyarı, kokleanın daha çok 2-4 kHz bölgesini etkilemektedir.

B) Tone-Burst

Klik uyarının geniş bir frekans bandı vardır ve kokleanın bütün frekans alanlarını aynı anda uyarır. Bu nedenle frekans spesifik ABR kayıtları yapabilmek için kısa süreli tonal uyarılar kullanılır. Bu tür ses uyarıları tone-burst veya tone-pip olarak adlandırılırlar. İşitsel cevap oluşturacak ideal bir tone-burst uyarı, yalnızca bir frekanstan oluşmalı ve her amplitüdde enerjisini korumalıdır. Bu sayede kokleanın sadece istenen frekans bölgesi uyarılmış olmaktadır (92).

2.8.2. Elektrotlar

Uyarılmış işitsel potansiyellerin kaydı sırasında kullanılan elektrot tipleri ve bunların yerleştirilme yerleri elde edilen kayıtların kalitesini etkilemektedir. İşitsel cevap elde etmede kullanılan elektrotlar yüzeyel disk elektrotlar ve cilt altı iğne elektrotlar olmak üzere iki gruptur. Bunlar;

- Yüzeyel Disk Elektrotlar
- Cilt Altı İğne Elektrotlar

A) Elektrot İmpedansları

İki elektrot arasındaki impedans, bir elektrottan diğerine gönderilen dalgalı akıma gösterilen direnç olarak tanımlanabilir. Kayıtlar sırasında elektrot impedansları 5000 ohm'dan düşük olmalıdır. Elektrotları yerleştirirken cildin iyi temizlenmesi, uygun miktar ve kalitede iletken jel kullanılması ölçülen impedansları doğrudan etkiler. Hastanın cildinin alkol veya diğer temizleme maddeleriyle çok yoğun olarak silinmesi, cilt tahrişlerine ve çok düşük impedanslara yol açar. Bu durumda birbirine yakın iki elektrot daha yükseltece girmeden kısa devre yaparak kayıtların kalitesini bozabilir. Birbirlerinden çok farklı elektrotlar arası impedans varlığı, çok gürültülü kayıtlar yol açabilir.

B) Elektrot Yerleşim Yerleri

Uyarılmış işitme potansiyellerinin kaydı sırasında elektrotların konumları kaydedilen cevabın kalitesini ve hatta varlığını doğrudan etkiler. Kullanılan elektrot yerleştirme noktalarının birçoğu için Uluslararası 10-20

Elektrot Standardı uygulanmaktadır. Bu sistemde bütün noktalar beynin anatomik oluşumlarına göre tanımlanmıştır. Burun kökünden (nazion) %10'luk mesafedeki bir nokta, FpZ (Fp: frontoproksimal; Z: orta nokta) ABR kayıtları sırasında genellikle toprak elektrodu için kullanılır. FpZ'den %20'lik bir mesafede FZ (F:frontal, Z: orta hat) bulunur. FZ genellikle referans elektrot için kullanılır. Kafanın üst orta noktası verteks olarak adlandırılır ve burası sık olarak kullanılan bir elektrot yerleştirme noktasıdır. A ve M harfleri, sırasıyla kulak lobülü ve mastoid process için kullanılır (93,94).

Aktif elektrot vertekse (verteks +), negatif elektrot boyun, kulak memesinin ön veya arka kısmına (mastoid), toprak elektrodu ise alın orta hattına veya burun üzerine yerleştirilir.

2.8.3. İşitsel Uyarılma Potansiyellerinin Sınıflandırılması

Kokleadan başlayan süreç kafatasının çeşitli yerlerine yerleştirilen yüzeysel elektrotlarla elektriksel cevaplar şeklinde kaydedilir. İlk 2 ms'lik dilimde yakın saha potansiyelleri olan elektrokokleografi (EcocG), ilk 10 -12 ms'lik bölümde İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR), 50 ms'ye kadar orta latanslı cevaplar (Middle Latans Response - MLR) ve daha ötesinde geç latanslı cevaplar (Late Latancy Response - LLR) ölçülebilir (95).

2.8.4. İşitsel Beyin Sapı Cevaplarının Nörofizyolojik Temeli

ABR ses uyarını verildikten sonra ilk 10-12 saniyede görülen yedi dalga pikinden oluşur. Ses uyarınının santral yollardaki sinapslarda yaptığı deşarjdan oluştukları kabul edilir. Buna göre;

- **I.Dalga:** Akustik sinirden
- **II. Dalga:** Koklear nükleus ve proksimal akustik sinirden
- **III. Dalga:** Superior olivar kompleksten
- **IV. Dalga:** Ponsta lateral lemniskustan
- **V. Dalga:** İnferior kollikulustan
- **VI. Dalga:** Talamusta korpus genikulatum mediale
- **VII. Dalga:** Talamokortikal bölgeden kaynaklanır.

Bununla beraber her dalga kendi nükleusunun etrafındaki diğer nükleuslardan da etkilenmektedir. Bu durum ABR oluşma mekanizmasının bire bir yapılaşma yerine, her dalganın birkaç çekirdeğin oluşturduğu kompleksten meydana geldiği gerçeğini ortaya çıkarmıştır (28). I. ve II. dalgalar uyarının verildiği ipsilateral işitme sisteminden kaynaklanırken, III. dalga ve sonraki dalgalar bilateral hatta kontralateral işitme yollarından katılım gösterirler. I. ve II. dalgalar aksiyon potansiyelleridir. Sonraki dalgalar ise beyin sapı işitme yollarındaki postsinaptik aktiviteyi gösterir (96,97).

2.8.5. İşitsel Beyin Sapı Cevaplarının Normal Değişimleri

Gerek normal, gerekse de patolojik şartlarda ABR'nin gösterdiği değişimlerin değerlendirilmesinde temel olarak üç kriter esastır. Bunlar latans, amplitüd ve morfolojidir.

a) Latans

Uyarının başlangıcından cevabı oluşturan dalga veya dalga kompleksinin pozitif veya negatif tepe noktasının bulunduğu yere kadar geçen zaman dilimidir. Bu mesafeler ABR'de milisaniye (ms) cinsinden ölçülür. Time keeper lifler nedeni ile normal kişilerde latent süreler sabittir, değişmez. Latent süreyi etkileyen faktörlerin başında koklea ve beyinsapı arasındaki mesafe gelir. Bu mesafe uzadıkça latent süre artmaktadır. Hayvanlarda bu mesafe insanlara göre kısadır. Aynı şey kadın ve erkeklerden alınan latent süreler içinde geçerlidir. Baş çevresi küçük olan kimselerde latent süre kısalmaktadır (98,99).

b) Amplitüd

Cevabı oluşturan dalga formunun pozitif ve negatif tepe noktaları arasında kalan ve çeşitli şekillerde ölçülebilen dikey mesafeye amplitüd denir. Bu mesafeler ABR'de mikro volt cinsinden ölçülür. Bunda esas, taban hattı ile pozitif tepe noktası arasındaki dikey mesafenin ölçümüdür. İkinci ölçüm şekli negatif amplitüd tayinidir. ABR'de genellikle bu yöntem kullanılır. Pozitif ve negatif tepe noktalarından, taban hattına paralel olarak geçen hatlar arasındaki dikey mesafe, negatif amplitüdü verir.

c) Morfoloji

Dalga veya dalga kompleksinin genel yapısını ifade etmek üzere kullanılan bir terimdir. Değerlendirilmesi kalitatif ve kantitatif olarak yapılabilir. Kalitatif değerlendirme tamamen subjektiftir. Buna karşın kantitatif değerlendirme, spektral analiz gibi çok zor metodlarla yapılabildiğinden klinik uygulamalarda yer almamaktadırlar.

2.8.6. ABR'de Uyarıya Bağlı Değişimler

a) Uyarı Şiddeti

En belirgin ABR değişiklikleri kullanılan uyarının şiddetine bağlı olarak ortaya çıkanlardır. Eşik altındaki uyarı düzeylerinde hemen hemen düz bir trase görülürken, eşğin hemen üzerinde V. dalga ortaya çıkmaktadır. Orta düzeylerdeki ses şiddetlerinde III. dalga da açıkça görülebilirken, I, II ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan II ve IV. dalgalar değişkendir ve her insanda elde edilemeyebilir. Yine VI. ve VII. dalgalar da değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I,III ve V. dalgalar teşhis aracı olarak kullanılırlar. Uyarı şiddetinin değişmesi ABR'nin temel kriterlerinin her üçünü de etkiler.

ABR'de amplitüd değişimleri, latans değişimlerine oranla test prosedürlerinde yapılan hatalardan daha fazla etkilenir. Azalan şiddetle ABR'nin tüm komponentlerinde amplitüd azalması olduğu genel bir görüştür. Muş ve arkadaşları (100) şiddete bağlı amplitüd etkilenmesinde latanslarda olduğu gibi logaritmik bir azalma görmemekle beraber, ABR'nin erken komponentlerinde geç komponentlerine oranla daha fazla amplitüd azalması gözlediklerini belirtmektedirler. Bu nedenle I. dalganın, orta stimulus şiddetlerinden itibaren tanınabilir olmaktan çıktığı ifade edilmektedir.

İzlenebilir amplitüdde olmak üzere V. dalga davranış eşğinin 5-15 dB, III. dalga ise davranış eşğinin 20-30 dB üzerinde edilebilmektedir. Giroux ve Pratt test edilen kişinin elektrofizyolojik eşğinin saptanmasında, davranış eşğinin çok yakınlarına kadar izlenebilir amplitüdde olmasından dolayı, V. dalganın esas alınması gerektiğini belirtmektedirler (101).

b) Uyarı frekansı

Klik uyarının spektrumunun bütün frekansları kapsamaması nedeniyle klik-ABR test edilenin odyogramı hakkında sadece ortalama bir fikir verir. Eğer odyogramın şekli elde edilmek isteniyorsa frekans belirliliği olan uyarılarla yapılan ABR'yi tercih etmek gerekir. Frekans belirliliği olan uyarılar spektrumları belirli bir frekansta yoğunlaşan uyarılardır. Bunlar arasında en çok kullanılanları tone-burst, tone-pip, logon, filtrelenmiş klik ve diğer şekillendirilmiş uyarılardır.

c) Uyarı Tekrarlama Oranı

ABR'de normal değişimlere neden olan bir diğer faktör de uyarının saniyedeki tekrarlama oranıdır. Bu oranın değişimi ile yapılan kayıtlar pratikte, retrokoklear patolojilerin normal cevaplardan ve koklear patolojilerden ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Uyarı tekrarlama oranının yükseltilmesiyle ABR dalga latanslarının arttığını, koklear patolojilerde ise bu artışın çok ileri boyutlara vardığını belirtmektedir. Paludetti ve ark. uyarı tekrarlama oranındaki artışla ABR'nin özellikle geç komponentlerinde latans artışı olduğunu, ancak bu durumdan amplitüdlerin etkilenmediğini bildirmişlerdir (102).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deney Hayvanı Etik Kurulu'nun "28.11.2008" tarihli ve "08/81 K-R" numaralı onayı ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edilen erişkin, 200-300 gr. ağırlığında 58 adet erkek Wistar cinsi rat ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Preyer refleksinin pozitif olması,
- Otoskopik muayenesinde sağlıklı ve intakt kulak zarı olması,
- ABR testinde 50 dB HL şiddette eşik elde edilmesi kabul edildi.

Çalışma esnasında 16 deney hayvanının ABR testinde 50 dB'de eşik elde edilemediğinden ve 2 hayvanda effüzyonlu otitis media tespit edildiğinden çalışmadan çıkartıldı. Dolayısıyla çalışmaya 40 deney hayvanı ile devam edildi.

Çalışmadaki cerrahi işlemler, ABR testi ve gürültü uygulanması 90 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flakon) ve 10 mg/kg Xylazine (Alfazyne® flakon) kombinasyonu ile intraperitoneal (ip) anestezi altında yapıldı. Ratların dış kulak yolu ve timpanik membran muayeneleri, mikroskop (World Precision Instrument, USA) altında yapıldı. Çalışma süresince bütün deney hayvanları çelik kafesler içinde barındırılarak herhangi bir kısıtlama içermeyen kuru yemle beslendi.

3.2. Gruplar

Ratlar, işitme kaybı modellerine göre 12'şer adet hayvandan oluşan üç gruba ayrıldı. Grup1 (Gürültü), Grup 2 (Gentamisin) ve Grup 3 (Ablasyon) gruplarında bulunan tüm hayvanlar, çalışmaya alınma kriterlerine uygundu. Gruplarda bulunan hayvanlara ABR testleri yapılarak elde edilen veriler, her bir hayvanın kontrol grubunu oluşturmak üzere kayıt altına alındı. Tüm gruplara işitme kaybı modelleri uygulandıktan sonra, işitme kaybının santral etkileri, 2. saat, 7. gün ve 28. günlerde olmak üzere incelendi. İşitme kaybı

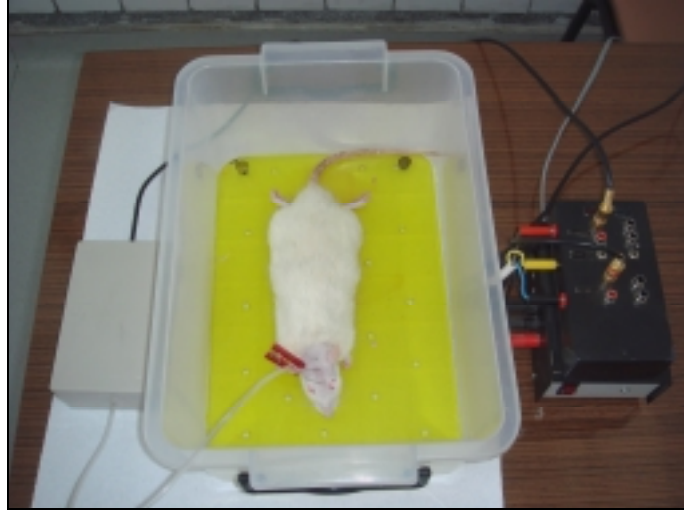
modelindeki ratlar, incelenecekleri 2. saat, 7. gün, 28. güne göre alt gruplara ayrıldı (Tablo 3.1). Bu inceleme, hem ABR hem de sterotaksik yöntemle inferior kollikulus ve primer işitsel korteksten doku örneği alınarak yapıldı. İşitme kaybı modeli uygulandıktan sonra her bir rata 2. saat, 7. gün ve 28. günlerde sterotaksik doku örneği alımından hemen önce ABR testleri uygulandı. Doku örneklerinin rölatif kantitasyonu için 4 adet rattan kontrol grubu oluşturuldu.

Tablo 3.1. Gruplar, dekapitasyon süreleri ve ratların dağılım sayıları.

GRUPLAR	MODEL	Sterotaksik Doku Örneği Alım Zamanlaması			RAT SAYISI
		2. saat	7.gün	28.gün	
Grup 1	GÜRÜLTÜ	4	4	4	12
Grup 2	GENTAMİSİN	4	4	4	12
Grup 3	ABLASYON	4	4	4	12
Grup 4	KONTROL				4

3.2.1. Grup 1 (Gürültü Grubu)

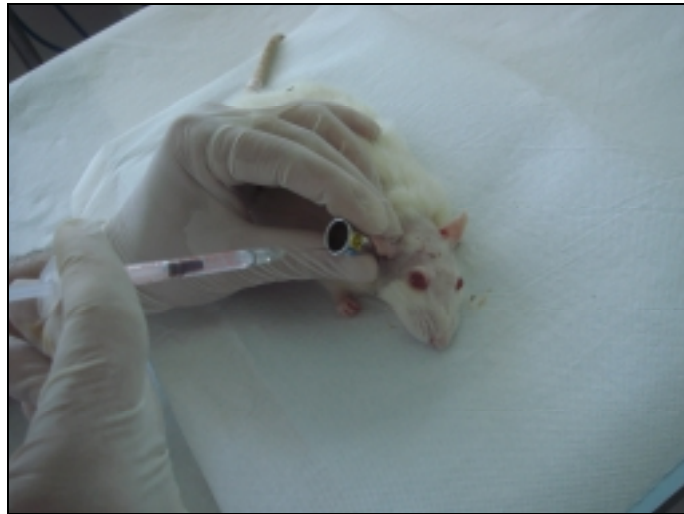
Deney hayvanlarında geçici işitme kaybı oluşturmak maksadıyla, Biyofizik A.D. Başkanlığındaki bir White Noise Generatör yardımıyla sağ kulaklarına insert phone ile 150 dakika süre ile 113 dB (SPL) şiddetinde “white noise” uygulandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. White Noise Generatör ile sağ kulağa gürültü verilmesi.

3.2.2. Grup 2 (Gentamisin Grubu)

Deney hayvanlarında sağ kulakta geçici işitme kaybı oluşturmak maksadıyla Araştırma Geliştirme Merkez Başkanlığı Cerrahi Araştırma Kısımında sağ timpanik membran arka alt kadrana 27 gauge dental enjektör ile 0.1-0.2 ml arasında 80 mg/ml gentamisin solüsyonu (Gentreks® flakon) intratimpanik olarak uygulandı (Şekil 3.2). Transtimpanik enjeksiyonu takiben, ilacın yuvarlak pencereden yeterli eliminasyonunu sağlayabilmek için, hayvanlar yarım saat boyunca sol tarafları üzerine yatırılarak bekletildi ve sonra kafeslerine alındı.



Şekil 3.2. İntratimpanik enjeksiyon uygulaması.

3.2.3. Grup 3 (Ablasyon Grubu)

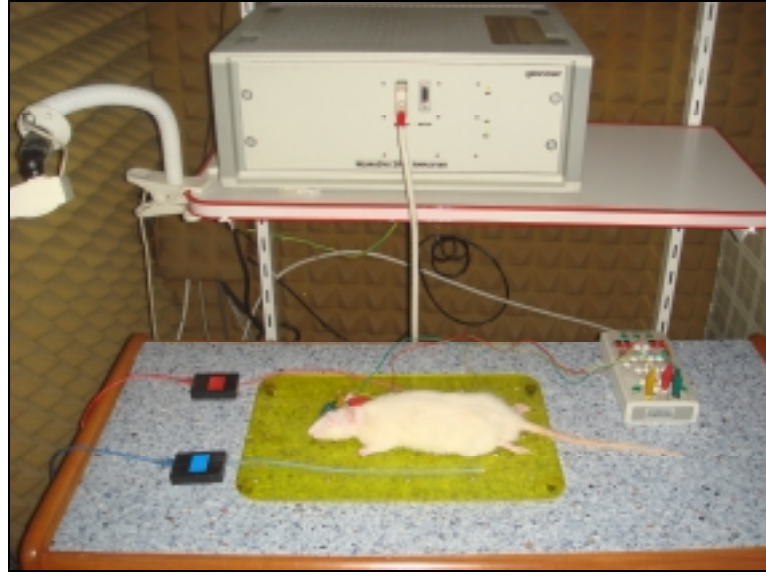
Deney hayvanlarının sağ kulaklarında kalıcı işitme kaybı oluşturmak maksadıyla mikroskop altında sağ timpanik membran pik yardımıyla perfore edilerek malleus çıkarıldı. Yuvarlak pencere identifiye edilerek pik yardımıyla yuvarlak pencere fistülü ve ilave koklear hasar oluşturuldu.

3.2.4. Grup 4 (Kontrol Grubu)

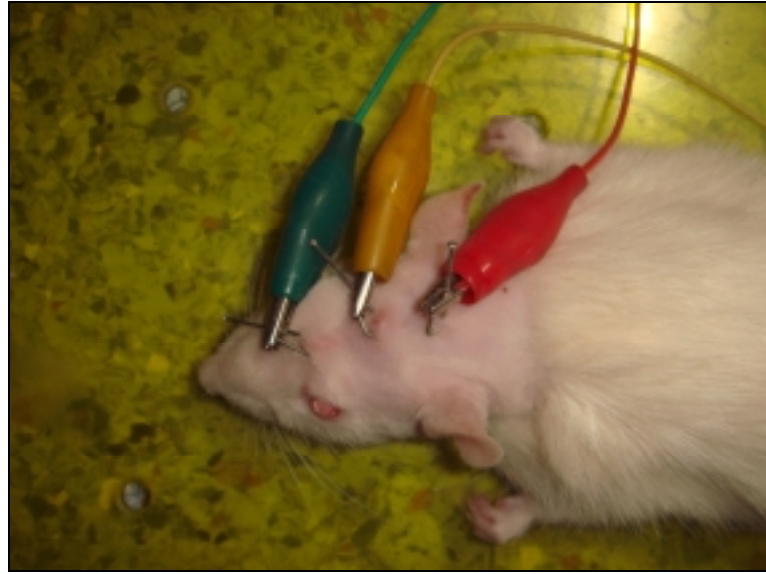
Preyer refleksi intakt ve otoskopik muayenesinde sağlıklı, intakt kulak zarı olan ve ABR testinde 50 dB şiddette eşik elde edilen 4 adet rat kontrol grubu olarak kabul edildi. ABR testi sonrası gruptaki ratlara hiçbir işitme kaybı modeli uygulanmadı. Ardından sterotaksik yöntemle doku örnekleri alındı.

3.3. ABR (İşitsel Beyinsapı Cevapları) Testi

ABR kayıtları Biyofizik AD. Başkanlığının Elektrofizyolojik Kayıt Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla Glonner Neurosys 2000 marka bir analog amplifikatör yardımıyla yükseltilmiş olan biyoelektrik sinyaller, içerisinde Advantech PCL 816 marka 16 bit data işleme kartı bulunan bilgisayar tabanlı bir sistem tarafından kaydedilmiştir (Şekil 3.3). Bütün kayıtlar dış ortamdan gelebilecek tüm olası fiziksel gürültülerden (ses, ışık, elektromanyetik vb.) arındırılmış izole elektrofizyolojik kayıt odasında gerçekleştirilmiştir. Deneysel Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarlarında kafa kaidesi tıraş edilip temizlenen hayvanlara, uluslararası standartlara göre nazion, verteks ve mastoid bölgeye ciltaltına iğne elektrotlar yerleştirildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.3. ABR kaydı esnasında kullanılan özel oda ve düzenek.



Şekil 3.4. Aktif elektrot (kırmızı), negatif elektrot (sarı), toprak elektrotun (yeşil) yerleştirilmesi.

ABR testinde kullanılan parametreler :

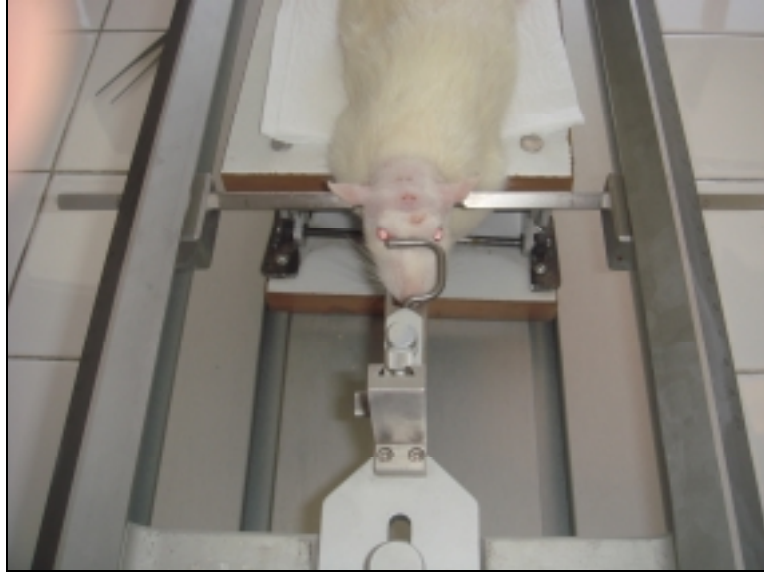
- Uyarı şiddeti: 50 dB,
- Uyarı tipi: Klik,
- Uyarı tekrarlama oranı: 10Hz/sn,
- Band-pass filtre 159-3000 Hz'dir.

Test esnasında elektrodlar arasındaki empedansın 5000 ohm'dan küçük olmasına dikkat edildi. Klik uyarı, ratlara tubal insert phone yardımıyla ulaştırıldı. Uyaran olarak sadece 50 dB şiddette klikler kullanıldı. ABR traselerinden elde edilen I. ve V. dalga mutlak latans ve I-V intermik latanslar sağ ve sol kulaktan ayrı ayrı kayıt altına alındı. Ratlar 50 dB'de cevap elde edilip edilmemesine göre de gruplandırıldı. I. ve V. dalga mutlak latans ve I-V intermik latans değerlerindeki değişim (öncesi-2.saat, öncesi-7.gün, öncesi-28.gün) incelendi.

3.4. Sterotaksik Yöntem ile Doku Örneği Alınması

Paxinos Rat Atlası (1996) yardımı ile inferior kollikulus ve primer işitsel korteks koordinatları çıkarıldı. Bu koordinatlar eşliğinde cerrahiye yardımcı olması maksadıyla A6 kağıda her iki bölgenin haritalaması yapıldı. Anestezi sonrası rat batın bölgesi alta kalacak şekilde cerrahi tablaya yatırıldıktan sonra horizontal düzlemde her iki dış kulak yoluna çelik barlar yerleştirildi (Şekil 3.5). Bu çelik barlar her iki tarafta eşit mesafede olacak şekilde sabitlendi. Anteriorda ratın ön dişleri cerrahi düzeneğe sabitlendi. Böylece rat horizontal düzlemde cerrahiye uygun hale getirildi.

İnteroküler mesafeden oksiputa kadar yapılan insizyonla cilt, cıaltı geçildi. Minör kanamalar adrenalin (10.000:1) ve serum fizyolojik karışımı solüsyon yardımıyla durduruldu. Periost elevasyonun ardından sütür hatları görünür hale geldi. Bregma bulundu ve kemik üzerine işaret konuldu. Her iki taraf primer işitsel korteksi belirlemek maksadıyla bregmadan horizontal düzlemde 3.3 mm posteriora ve 6 mm laterale (sağa ve sola) gidildi ve temporal kemik üzerine kalemle işaret konuldu. Primer işitsel korteks 3 x 2.5 mm ebatlarında dikdörtgen şeklinde kortikal yerleşimlidir. Üst ve alt kenarlarının birbirine çok yakın olması ve doku zedeleme riski nedeniyle sadece anterosuperior ve posterosuperior koordinatları kemik üzerinde işaretlendi. Inferior kollikulus beyin sapında tomurcuk şeklinde ve 2 mm çapında bir yapı olup, oksipital kemikten işaretlemeye gerek duyulmadı.



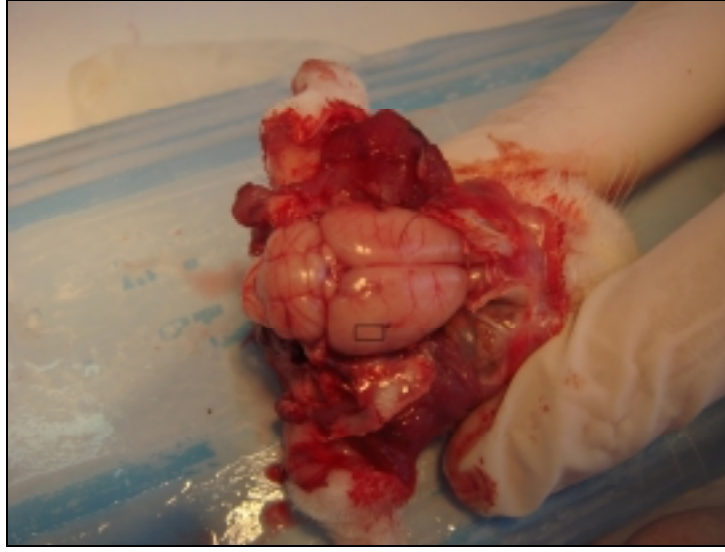
Şekil 3.5. Sterotaksik cerrahi düzeneği.

Primer işitsel korteks temporal kemik üzerinden işaretlendikten sonra 0.7 mm çapında ucu olan tur yardımıyla epidural mesafeye ulaşıldı (Şekil 3.6). Metilen mavisi ve insülin enjektörü yardımıyla kafa kemiklerinden itibaren vertikal planda 3 mm ilerleyerek her iki taraf primer işitsel korteksin anterosuperior ve posterosuperioru işaretlendi.

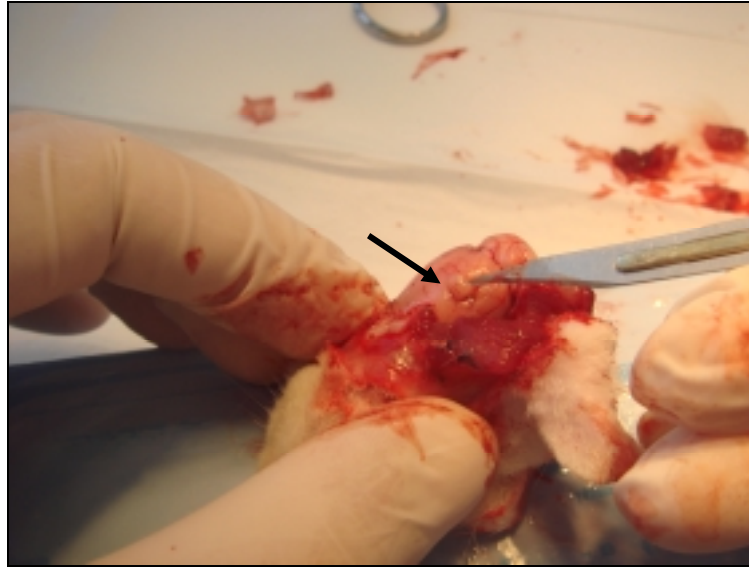


Şekil 3.6. Sterotaksik koordinatlar eşliğinde temporal kemik üzerinde işaretlenmiş noktanın matkap yardımıyla delinmesi.

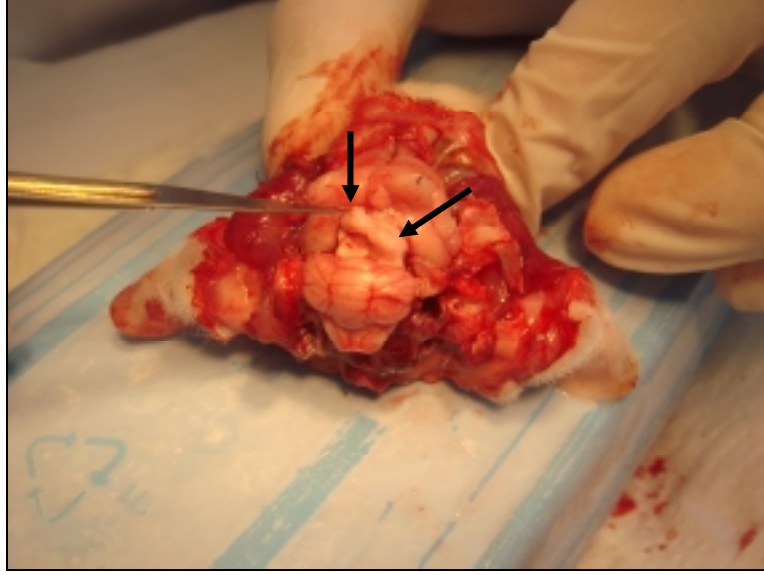
Bu işlemden sonra rat, sterotaksik düzenden alınarak altında buz aküsü olan cam üzerine konuldu ve dekapitasyon işlemi gerçekleştirildi. Parietal, oksipital ve temporal kemikler pens yardımıyla çıkarıldı. Her iki taraf primer işitsel korteks (anterosuperior uçları işaretli) ve inferior kollikulus daha öncesinde hazırlanan harita üzerinde ölçüm kontrolleri yapılarak ipsilateral ve kontralateral olarak çıkarıldı (Şekil 3.7-10). Çıkarılan bölgeler 1.5 ml'lik epandorf tüplere konuldu. Bu tüpler -20 °C'de saklanan buz akülerine konularak vakit geçirilmeden -80 °C'de saklanılmak üzere Tıbbi Biyoloji AD. ve Genetik BD. Laboratuvarına götürüldü.



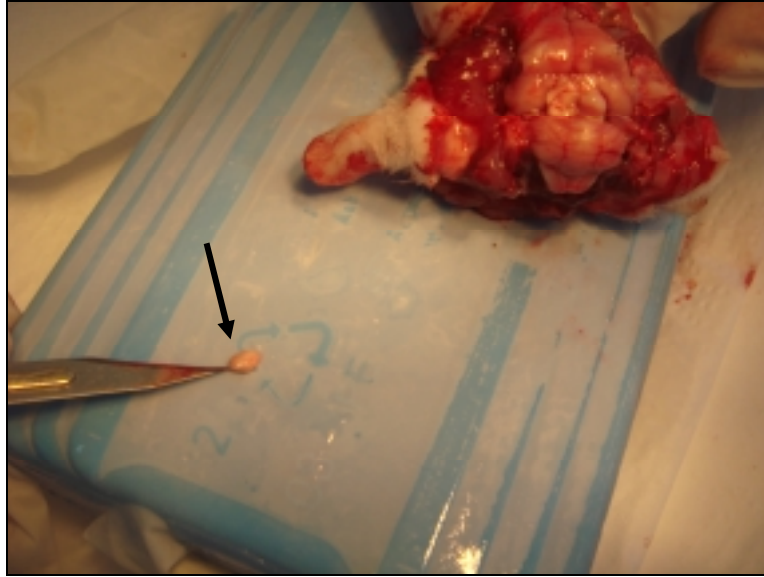
Şekil 3.7. İşaretlenmiş bölge Sağ İşitsel Korteks.



Şekil 3.8. Sol işitsel korteksin çıkarılması.



Şekil 3.9. Sol ve Sağ İnferior Kollikulus.



Şekil 3.10. Çıkarılmış Sol İnferior Kollikulus.

3.5. “Real Time-Polymerase Chain Reaction” (RT-PCR) ile Rölatif Kantitasyon

Kırk adet rattan alınan 80 adet sol ve sağ primer işitsel korteks ve 80 adet inferior kollikulus olmak üzere toplam 160 doku örneği çalışma kapsamında değerlendirildi. Rölatif kantitasyon için hedef doku örneği olarak

kontrol grubuna ait ratlardan alınan doku örnekleri kullanıldı. Sol inferior kollikulus, sağ inferior kollikulus, sol primer işitsel korteks ve sağ primer işitsel korteksin ayrı ayrı kantitasyonu yapılmış olup hedef doku olarak kontrol grubuna ait aynı taraf doku örneği kullanıldı. RT-PCR işlemi 3 aşamada gerçekleştirildi:

3.5.1. RNA İzolasyonu

Ratlardan alınan doku örnekleri -80 C° de 1.5 ml'lik epandorf tüpler içerisinde saklandı. Epandorf tüpler içinde saklanan doku örnekleri oda ısısında bekletilmeden, RNA İzolasyon kiti (Norgen Biotek Corporation, Total RNA Purification Kit) kullanılarak izolasyon aşamasına geçildi. -80 C° de 1.5 ml'lik rat beyin dokuları ezilerek parçalanabildiği için, sıvı azot yöntemi kullanılmadı. Mortar yardımı ile tüp içinde dokular ezilerek parçalandı. Kit'e ait Lysis solusyonuna 400 µl Merkaptotanol eklendi. Merkaptotanol içeren Lysis solusyonu doku tüplerine eklenip, 15 dakika boyunca karıştırılarak doku ve hücre parçalanması gerçekleştirildi. Elde edilen lizatlara eşit miktarı kadar etanol eklendi. Lizatlar "*spin column*" içeren tüplere konularak, 10000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edildi. Böylelikle RNA molekülleri "*column*" lara bağlanmış oldu. Bağlanan RNA moleküllerinin saflaştırılması amacı ile tüpler 3 kez yıkama solusyonu eklenip, 1 dakika boyunca santrifüje tabi tutuldu. 50 µl Elusyon solusyonu "*spin column*" lara eklenerek RNA moleküllerinin *column*' lardan ayrılması sağlandı. 50 µl miktarında RNA izolatu elde edilmiş oldu. Elde edilen RNA izolatları 1,5 ml lik eppendorf tüpler içerisinde -80 C° de saklandı.

3.5.2. cDNA Sentezi

Reaksiyon tüplerine RNA, oligo (dT) primer ve steril su eklendi ve 70 C° de 10 dakika tutularak primer ve RNA'nın denatürasyonu sağlandı. Sonrasında reaksiyon tüplerine Tablo 3.2' de yer alan diğer bileşenler eklenerek cDNA sentez işlemi 42 C° de 60 dakikada tamamlandı. cDNA sentezi için ticari kit (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit/ Fermentas Life Sciences) kullanıldı. Sentez sırasında Oligo (dT) primerler kullanıldığı için sadece mRNA' lar cDNA' ya çevrildi. Reaksiyon sonrası elde edilen cDNA'lar -20 C° de saklandı.

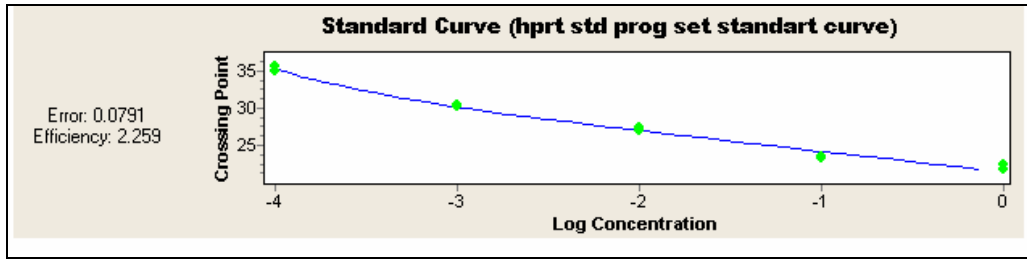
Tablo 3.2. cDNA sentez reaksiyon bileşenleri.

Reaksiyon Bileşenleri	1 Örnek için
Total RNA	10 µl
Steril su	1 µl
5X Buffer	4 µl
Deoksinükleotid Mix (dNTPs)	2 µl
Oligo (dT) Primer	1 µl
RNase İnhibitor	1 µl
M-MuLV Reverse Transcriptase	1 µl
Toplam	20 µl

3.5.3. RT-PCR ile Rölatif Kantitasyon

Geri Transkripsiyon reaksiyonunu takiben yapılan kantitatif RT-PCR yöntemi hızı ve kolaylığı nedeniyle gen ekspresyon analizlerinde en fazla tercih edilen yöntemdir. Yöntem olarak rölatif kantitasyon yöntemi kullanıldı. Çalışmada olabilecek metotsal hataları düzeltmek maksadı ile ekspresyonunun hücreler arasında farklı olmadığı varsayılan “*hipoksantin fosforibozil transferaz 1*” (HPRT1) geni referans gen olarak kullanıldı (103).

Rölatif kantitasyon yönteminde endojen referans kullanılarak HPRT 1, reaksiyona eklenen total RNA miktarındaki olabilecek farklılıklara karşın ekspresyon düzeyi ölçülmek istenen hedef mRNA'nın normalizasyonu sağlandı. Geri transkripsiyon ve RT-PCR işlemlerinin, verimliliğinin normalizasyonu için rölatif standart eğri kullanıldı. Bu eğrinin çizilmesi için normal örneklerden izole edilen RNA 1, 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000 dilusyon halinde hazırlandı. Bu dilusyonlar kullanılarak kantitatif RT-PCR gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrası Lightcycler software 4.0 Vers. programı kullanılarak rölatif standart eğri hazırlandı.



Şekil 3.11 Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile rölatif standart eğri.

Reaksiyon, aşağıda belirtilen sikluslar ve reaksiyon bileşenleri (Tablo 3.3) kullanılarak yapıldı.

- Başlangıç siklusu → Denatürasyon : 95 C° de 50 sn.
- Amplifikasyon siklusu → Denatürasyon : 95 C° de 10 sn.
Bağlanma : 57 C° de 15 sn.
Uzama : 72 C° de 15 sn.

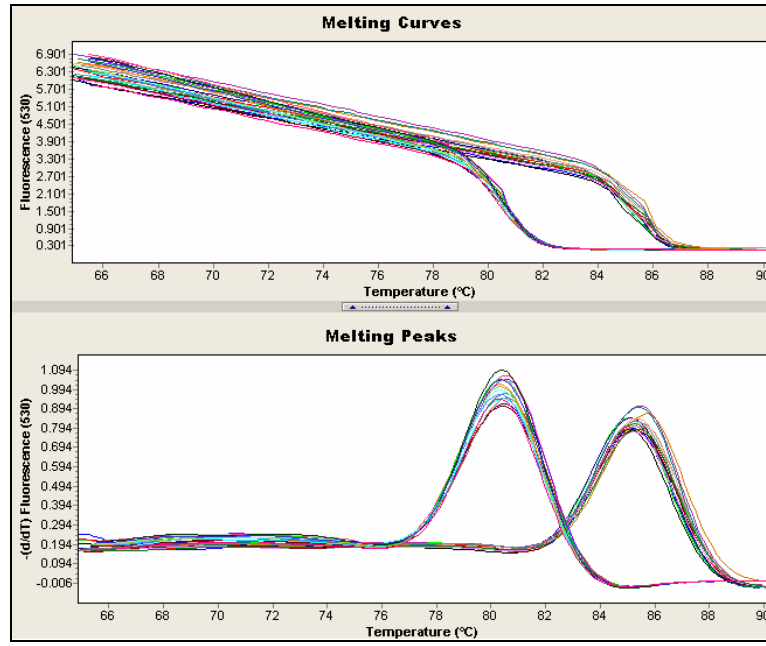
Amplifikasyon siklusunda belirtilen üç basamak 45 kez tekrar edildi.

- "Melting curve" siklus → 65 C° den 0.1 C°/sn yükselecek şekilde 90C° ye çıkarılması
- Soğutma siklus → 45 C° de cihazın soğutulması

Tablo 3.3. RT-PCR reaksiyon bileşenleri.

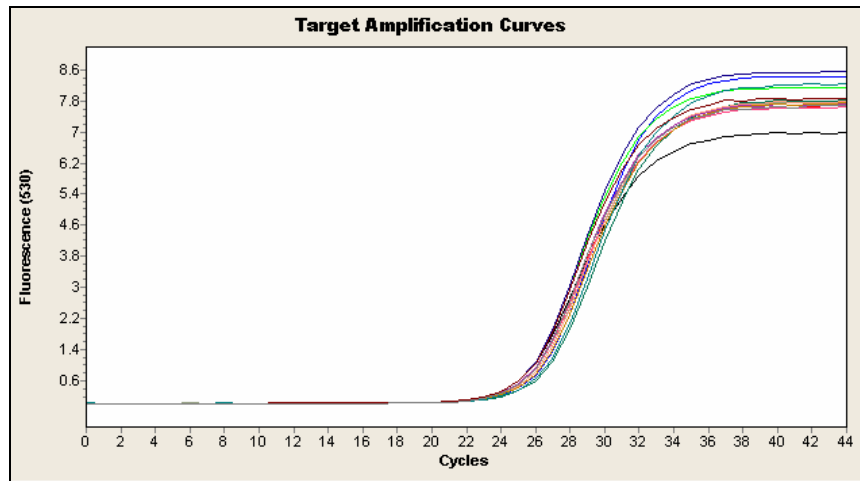
RT-PCR Reaksiyon Bileşenleri	1 reaksiyon
Forward primer	0.5 µl
Reverse primer	0.5 µl
2x SYBR Green I Miks	10.0 µl
dH ₂ O	7.0µl
gDNA	2.0 µl
Total Volüm	20.0 µl

Kurulan her reaksiyonda "melting curve" analizi ile genotiplendirme yapılarak RT-PCR'nun spesifikliğı değerlendirildi (Şekil 3.12).

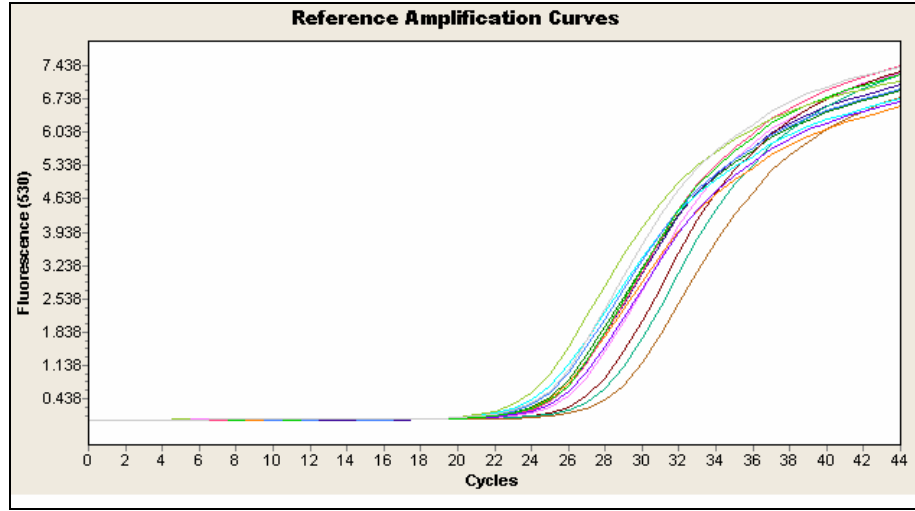


Şekil 3.12. Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile oluşturulan rölatif “melting curve” analizi.

Her bir reaksiyon için “melting curve” analizi ile RT-PCR’in spesifikliğine bakıldıktan sonra kantitatif incelemeye geçildi. Lightcycler software Vers. 4.0 programı kullanılarak hedef mRNA normalizasyon oranları tespit edildi. Program örneklere ait amplifikasyon eğrilerinden normalizasyon oranlarını otomatik olarak hesapladı.



Şekil 3.13. Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile oluşturulan hedefe ait amplifikasyon eğrisi. Yatay çizgi siklus sayısı, dikey çizgi amplikasyona bağlı florasan artışı.



Şekil 3.14. Çalışmada kullanılan Lightcycler software 4.0 Vers. programı ile oluşturulan referansa ait amplifikasyon eğrisi. Yatay çizgi siklus sayısı, dikey çizgi amplikasyona bağlı florasan artışını göstermektedir.

3.5.4. RT-PCR Kullanılan Primerler :

- **HPRT1 Primer Dizini:** Primerler, Primer “Blast Software” kullanılarak dizayn edildi. Hipoksantin Fosforibozil 1 primer dizileri;

HPRT1 “Forward”: 5'- TTG CTC GAG ATG TCA TGA AGG -3'

HPRT1 “Reverse” :5'- CAC ACA GAG GGC CAC AAT G -3'

HPRT1 geni mRNA gen bankası erişim numarası, NM_012583 ve PCR ürünü büyüklüğü 56 baz çifti idi.

- **GAD 67 Primer Dizini:** Primerler, Primer “Blast Software” kullanılarak dizayn edildi. GAD67 primer dizileri;

GAD67 “Forward”: 5'- CCT GAA TGG ATG GAT GAT GG -3'

GAD67 “Reverse” : 5'- ATC CCC TAG CAG GGC ACT AA -3'

GAD1 geni mRNA gen bankası erişim numarası, NM_017007 ve PCR ürününün büyüklüğü 84 baz çifti idi.

- **GAD 65 Primer Dizini:** Primerler, Primer “Blast Software” kullanılarak dizayn edildi. GAD67 primer dizileri;

GAD65 “Forward”: 5'- CTG GAG GAA ATT TTG ACG CA -3'

GAD65 “Reverse” : 5'- GAT GCC CTG TTT TAA TCG CA -3'

GAD2 geni mRNA gen bankası erişim numarası, NM_012563 ve PCR ürününün büyüklüğü 61 baz çifti idi.

- **BDNF Ekson-IV Primer dizisi:** BDNF Ekson-IVprimer (104) dizileri;
BDNF Ekson-IV “Forward”: 5'- GGC GCA GGG ACC AGG -3'
BDNF Ekson-IV “Reverse” : 5'- TCA GGG TCC ACA CAA AGC TC -3'
BDNF geni mRNA gen bankası erişim numarası NM_012513 ve PCR ürününün büyüklüğü 73 baz çifti idi.

3.6. İstatistiksel Analizler

Deney hayvanlarından elde edilen ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uymadığı gözlemlendi. Bilinen tüm normallik dönüşümleri ($\log(X)$, $\ln(X)$, $1/X$, $\sqrt{X}$, Box-Cox vb.) sonucunda da normal dağılıma uygunluk sağlanamadığından, tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca (medyan) ve Çeyreklikler Arası Sapma (Interquartile Range – IQR) değerleri kullanıldı.

ABR testi sonuçları bölümünde; I. ve V. dalga mutlak latans ve I-V İnterpik latans analizi sonuçlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

RT-PCR zamana göre değişim sonuçları bölümünde; BDNF, GAD-65 ve GAD-67 parametrelerinde tüm grupların ölçüm zamanları (2. saat, 7. gün ve 28. gün) arasındaki farkın incelenmesi için Friedman non-parametrik tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yöntemi kullanıldı. Friedman testi sonucunda zamana göre değişimde anlamlı fark bulunması durumunda farkın kaynağını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli ($p \leq 0.05$ yerine

$p \leq \frac{0.05}{\text{ikili karşılaştırma sayısı}}$ olarak alınır) Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

İşitme kaybı gruplarının karşılaştırılması bölümünde; incelenen parametrelerde, ölçüm zamanlarında gruplar arasında karşılaştırmalar yapmak için Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi uygulandı.

Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı fark bulunması durumunda farkın kaynağını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli ($p \leq 0.05$ yerine

$p \leq \frac{0.05}{\text{ikili karşılaştırma sayısı}}$ olarak alınır) Mann-Whitney testine başvuruldu.

RT-PCR sağ ve sol medyan değerlerinin karşılaştırmaları bölümünde; incelenen parametrelerin sağ – sol kulak ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın varlığı Wilcoxon işaret testi ile araştırıldı.

ABR testinde 50 dB’de cevap alınan ve alınmayan ratlarda RT-PCR sonuçlarının karşılaştırılması bölümünde; incelenen parametrelerde cevap alınan ve alınamayan ratlar arasındaki farkı incelemek amacı ile Mann-Whitney testi kullanıldı.

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2003 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1. ABR Testi Sonuçları

4.1.1. Eşik Tayini

- **Gürültü Grubu**

Gürültü sonrası ikinci saatte 4 ratın tamamında ABR testinde sağ kulakta 50 dB şiddette cevap elde edilemedi, solda elde edildi. Yedinci gün ve 28. günde ratların tamamında ABR testinde sağda ve solda 50 dB'de cevap elde edildi.

- **Ablasyon Grubu**

Ablasyon sonrası 2. saat, 7. gün ve 28. gün ratların tamamında ABR testinde sağ kulakta 50 dB şiddette cevap elde edilemedi, sol kulakta ise tüm zaman dilimlerinde cevap elde edildi.

- **Gentamisin Grubu**

Intratimpanik gentamisin enjeksiyon sonrası 2. saat, 7. gün ve 28. gün ratların tamamında ABR testinde hem sağda hem de solda 50 dB şiddette cevap elde edildi.

4.1.2. I. Dalga Mutlak Latans Analizi

- **Gürültü Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; solda I. dalga mutlak latans değerlerinde, kontrol grubuna göre değişim olmadı. Yedinci günde, I. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda kontrol grubuna göre değişim olmadı, solda 0.08 ms kısalma saptandı ($Z=2.271$; $p=0.023$, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci gün, I. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.05 ms kısalma ($Z=1.857$; $p=0.063$, Wilcoxon testi), solda 0.07 ms uzama saptandı ($Z=2.640$; $p=0.008$, Wilcoxon testi). (Tablo 4.1 ve 4.2)

- **Gentamisin Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; sağda I. dalga mutlak latans değerlerinde 0.20ms uzama ($Z=2.558$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) ve solda 0.05 ms uzama saptandı ($Z=1.190$; $p=0.234$, Wilcoxon testi). Yedinci günde, I. dalga mutlak

latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda kontrol grubuna göre değişim saptanmazken, solda 0.05 ms uzama saptandı (Z=2.449; p=0.014, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci gün, I. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda kontrol grubuna göre değişim saptanmazken (Z=108; p=0.914, Wilcoxon testi), solda 0.05 ms kısalma saptandı (Z=1.857; p=0.063, Wilcoxon testi) (Tablo 4.1 ve 4.2).

- **Ablasyon Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; solda I. dalga mutlak latans değerlerinde 0.05 ms uzama saptandı (Z=0.995; p=0.320, Wilcoxon testi). Yedinci günde, I. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; solda kontrol grubuna göre değişim saptanmadı. Yirmisekizinci gün, I. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; solda 0.05 ms uzama saptandı (Z=1.279; p=0.201, Wilcoxon testi) (Tablo 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.1. Sağ Kulak Gruplarda I. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim.

SAĞ	I. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim		
	Gürültü	Gentamisin	Ablasyon
2. Saat	Ø	0.20*	Ø
7. Gün	0.00	0.00	Ø
28. Gün	- 0.05	- 0.05	Ø

Ø: 50 dB'de cevap elde edilmediğinden ölçüm yapılamadı.

*: p< 0.05

(-) değerler kısaltmayı göstermektedir.

(+) değerler uzamayı göstermektedir.

Tablo 4.2. Sol Kulak Gruplarda I. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim.

SOL	I. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim		
	Gürültü	Gentamisin	Ablasyon
2. Saat	0.00	0.05	0.05
7. Gün	- 0.08*	0.05	0.00
28. Gün	0.07*	- 0.05	0.05

*: p< 0.05

(-) değerler kısaltmayı göstermektedir.

(+) değerler uzamayı göstermektedir.

4.1.3. V. Dalga Mutlak Latans Analizi

- **Gürültü Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; solda V. dalga mutlak latans değerlerinde kontrol grubuna göre 0.02 ms uzama saptandı ($Z=1.613$; $p=0.107$, Wilcoxon testi). Yedinci günde, V. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.15 ms kısalma ($Z=1.848$; $p=0.065$, Wilcoxon testi), solda 0.05 ms kısalma saptandı ($Z=0.000$; $p=1.000$, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci gün, V. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.08 ms uzama ($Z=2.220$; $p=0.026$, Wilcoxon testi), solda 0.20 ms uzama saptandı ($Z=2.558$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) (Tablo 4.3 ve 4.4).

- **Gentamisin Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; sağda V. dalga mutlak latans değerlerinde kontrol grubuna göre 0.42 ms uzama ($Z=2.558$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) ve solda 0.17 ms uzama saptandı ($Z=2.558$; $p=0.011$, Wilcoxon testi). Yedinci günde, V. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.12 ms kısalma ($Z=1.548$; $p=0.112$, Wilcoxon testi), solda 0.13 ms kısalma bulundu ($Z=2.558$; $p=0.011$, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci gün, V. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.03 ms uzama ($Z=0.324$; $p=0.746$, Wilcoxon testi), solda 0.10 ms uzama saptandı ($Z=0.106$; $p=0.916$, Wilcoxon testi) (Tablo 4.3 ve 4.4).

- **Ablasyon Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; solda V. dalga mutlak latans değerlerinde kontrol grubuna göre 0.02 ms kısalma saptandı ($Z=0.426$; $p=0.670$, Wilcoxon testi). Yedinci günde, V. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; solda 0.07 ms kısalma saptandı ($Z=1.857$; $p=0.063$, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci gün, V. dalga mutlak latans değerlerini incelediğimiz zaman; solda 0.12 ms uzama saptandı ($Z=2.271$; $p=0.023$, Wilcoxon testi) (Tablo 4.3 ve 4.4).

Tablo 4.3. Sağ Kulak Gruplarda V. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim.

SAĞ	V. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim		
	Gürültü	Gentamisin	Ablasyon
2. Saat	Ø	0.42*	Ø
7. Gün	- 0.15	- 0.12	Ø
28. Gün	0.08*	0.03	Ø

Ø: 50 dB'de cevap elde edilmediğinden ölçüm yapılamadı.

*: $p < 0.05$

(-) değerler kısalmayı göstermektedir.

(+) değerler uzamayı göstermektedir.

Tablo 4.4. Sol Kulak Gruplarda V. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim.

SOL	V. Dalga Mutlak Latans Değerlerindeki Değişim		
	Gürültü	Gentamisin	Ablasyon
2. Saat	0.02	0.17*	- 0.02
7. Gün	- 0.05	- 0.13*	- 0.07
28. Gün	0.20*	0.10	0.12*

*: $p < 0.05$

(-) değerler kısalmayı göstermektedir.

(+) değerler uzamayı göstermektedir.

4.1.4. I-V İnterpik Latans Değerlerinin Analizi

• Gürültü Grubu

İkinci saat değerlendirmesinde; solda I-V interpiik latans değerlerinde kontrol grubuna göre 0.03 ms uzama saptandı ($Z=2.271$; $p=0.023$, Wilcoxon testi). Yedinci günde, I-V interpiik latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.10 ms kısalma ($Z=1.848$; $p=0.065$, Wilcoxon testi), solda 0.05 ms uzama saptandı ($Z=1.126$; $p=0.260$, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci günde, I-V interpiik latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.10 ms uzama ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi), solda 0.05 ms uzama saptandı ($Z=2.271$; $p=0.023$, Wilcoxon testi) (Tablo 4.5 ve 4.6).

- **Gentamisin Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; sağda I-V interpike latans değerlerinde kontrol grubuna göre 0.25 ms uzama ($Z=1.548$; $p=0.122$, Wilcoxon testi) ve solda 0.10 ms uzama saptandı ($Z=2.585$; $p=0.010$, Wilcoxon testi). Yedinci günde, I-V interpike latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.12 ms kısalma ($Z=1.563$; $p=0.118$, Wilcoxon testi), solda 0.08 ms kısalma bulundu ($Z=2.640$; $p=0.008$, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci günde, I-V interpike latans değerlerini incelediğimiz zaman; sağda 0.03 ms uzama ($Z=0.426$; $p=0.670$, Wilcoxon testi), solda 0.10 ms uzama saptandı ($Z=0.108$; $p=0.914$, Wilcoxon testi) (Tablo 4.5 ve 4.6).

- **Ablasyon Grubu**

İkinci saat değerlendirmesinde; solda I-V interpike latans değerlerinde kontrol grubuna göre 0.05 ms kısalma saptandı ($Z=0.718$; $p=0.473$, Wilcoxon testi). Yedinci günde, I-V interpike latans değerlerini incelediğimiz zaman; solda 0.08 ms kısalma saptandı ($Z=1.613$; $p=0.107$, Wilcoxon testi). Yirmisekizinci günde, I-V interpike latans değerlerini incelediğimiz zaman; solda 0.10 ms uzama saptandı ($Z=2.271$; $p=0.023$, Wilcoxon testi) (Tablo 4.5 ve 4.6).

Tablo 4.5. Sağ Kulak Gruplarda I-V İnterpik Latans Değerlerindeki Değişim.

SAĞ	I-V İnterpik Latans Değerlerinde Değişim		
	Gürültü	Gentamisin	Ablasyon
2. Saat	Ø	0.25*	Ø
7. Gün	- 0.10	- 0.12*	Ø
28. Gün	0.10*	0.03	Ø

Ø: 50 dB'de cevap elde edilmediğinden ölçüm yapılamadı.

*: p< 0.05

(-) değerler kısalmayı göstermektedir.

(+) değerler uzamayı göstermektedir.

Tablo 4.6. Sol Kulak Gruplarda I-V İnterpik Latans Değerlerindeki Değişim.

SOL	I-V İnterpik Latans Değerlerinde Değişim		
	Gürültü	Gentamisin	Ablasyon
2. Saat	0.03	0.10*	- 0.05
7. Gün	- 0.05	- 0.08*	- 0.08
28. Gün	0.15*	0.10	0.10*

*: p< 0.05

(-) değerler kısalmayı göstermektedir.

(+) değerler uzamayı göstermektedir.

Tablo 4.7. ABR testinde elde edilen I. ve V. dalga mutlak latans (ML) ve I-V interpike latans değerleri.

Parametre	Ölçüm Zamanı	Test Zamanı	GÜRÜLTÜ				ABLASYON				GENTAMİSİN			
			Medyan	IQR	Z	p*	Medyan	IQR	Z	p*	Medyan	IQR	Z	p*
I. DALGA ML (ms) – SAĞ	2. Saat	Önce	2.53	0.05	-	-	2.45	0.04	-	-	2.50	0.08	2.558	0.011
		Sonra	-	-	-	-	-	-	-	-	2.70	0.11	-	-
	7. Gün	Önce	2.50	0.07	0.743	0.458	2.48	0.09	-	-	2.48	0.09	0.108	0.914
		Sonra	2.50	0.04	-	-	-	-	-	-	2.48	0.09	-	-
	28. Gün	Önce	2.45	0.04	1.857	0.063	2.50	0.10	-	-	2.50	0.11	0.108	0.914
		Sonra	2.40	0.08	-	-	-	-	-	-	2.50	0.14	-	-
I. DALGA ML (ms) - SOL	2. Saat	Önce	2.53	0.05	0.108	0.914	2.45	0.11	0.995	0.32	2.48	0.13	1.190	0.234
		Sonra	2.53	0.13	-	-	2.50	0.07	-	-	2.53	0.09	-	-
	7. Gün	Önce	2.53	0.09	2.271	0.023	2.43	0.09	0.816	0.414	2.50	0.04	2.449	0.014
		Sonra	2.45	0.11	-	-	2.43	0.13	-	-	2.45	0.08	-	-
	28. Gün	Önce	2.43	0.05	2.640	0.008	2.50	0.14	1.279	0.201	2.50	0.11	1.857	0.063
		Sonra	2.50	0.04	-	-	2.55	0.14	-	-	2.45	0.04	-	-
V. DALGA ML (ms) - SAĞ	2. Saat	Önce	5.03	0.26	-	-	4.90	0.23	-	-	4.98	0.27	2.558	0.011
		Sonra	-	-	-	-	-	-	-	-	5.40	0.45	-	-
	7. Gün	Önce	5.08	0.23	1.848	0.065	5.05	0.18	-	-	5.10	0.04	1.548	0.122
		Sonra	4.93	0.16	-	-	-	-	-	-	4.98	0.26	-	-
	28. Gün	Önce	4.90	0.07	2.220	0.026	5.15	0.27	-	-	5.10	0.25	0.324	0.746
		Sonra	4.98	0.31	-	-	-	-	-	-	5.13	0.23	-	-
V. DALGA ML (ms) - SOL	2. Saat	Önce	5.03	0.26	1.613	0.107	5.10	0.30	0.426	0.670	5.03	0.24	2.558	0.011
		Sonra	5.05	0.39	-	-	5.08	0.36	-	-	5.20	0.23	-	-
	7. Gün	Önce	5.10	0.11	0.000	1.000	5.05	0.17	1.857	0.063	5.13	0.16	2.558	0.011
		Sonra	5.05	0.29	-	-	4.98	0.16	-	-	5.00	0.11	-	-
	28. Gün	Önce	4.95	0.21	2.558	0.011	5.08	0.23	2.271	0.023	4.98	0.35	0.106	0.916
		Sonra	5.15	0.29	-	-	5.20	0.15	-	-	5.08	0.29	-	-

Tablo 4.7. (Devamı) ABR testinde elde edilen I. ve V. dalga mutlak latans(ML) ve I-V intermik latans değerleri.

Parametre	Ölçüm Zamanı	Test Zamanı	GÜRÜLTÜ				ABLASYON				GENTAMİSİN			
			Medyan	IQR	Z	p*	Medyan	IQR	Z	p*	Medyan	IQR	Z	p*
I-V İnterik Latans (ms) - SAĞ	2. Saat	Önce	2.50	0.24	-	-	2.45	0.19	-	-	2.48	0.27	1.548	0.122
		Sonra	-	-			-	-			2.73	0.54		
	7. Gün	Önce	2.55	0.25	1.848	0.065	2.60	0.21	-	-	2.60	0.08	1.563	0.118
		Sonra	2.45	0.18			-	-			2.48	0.33		
	28. Gün	Önce	2.48	0.09	2.533	0.011	2.65	0.18	-	-	2.63	0.16	0.426	0.670
		Sonra	2.58	0.24			-	-			2.60	0.21		
I-V İnterik Latans (ms) - SOL	2. Saat	Önce	2.50	0.24	2.271	0.023	2.63	0.31	0.718	0.473	2.58	0.16	2.585	0.010
		Sonra	2.53	0.26			2.58	0.29			2.68	0.16		
	7. Gün	Önce	2.58	0.13	1.126	0.260	2.63	0.24	1.613	0.107	2.63	0.13	2.640	0.008
		Sonra	2.63	0.20			2.55	0.26			2.55	0.11		
	28. Gün	Önce	2.53	0.24	2.271	0.023	2.55	0.11	2.271	0.023	2.50	0.26	0.108	0.914
		Sonra	2.68	0.28			2.65	0.08			2.60	0.30		

*: İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar **Koyu** yazılmıştır.

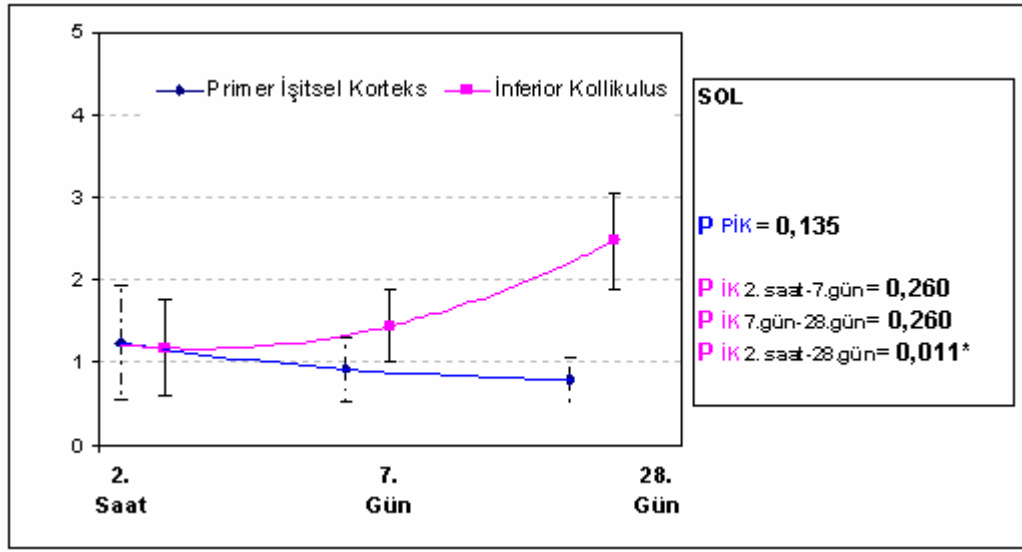
4.2. RT-PCR Zamana Göre Değişim Sonuçları

4.2.1. BDNF

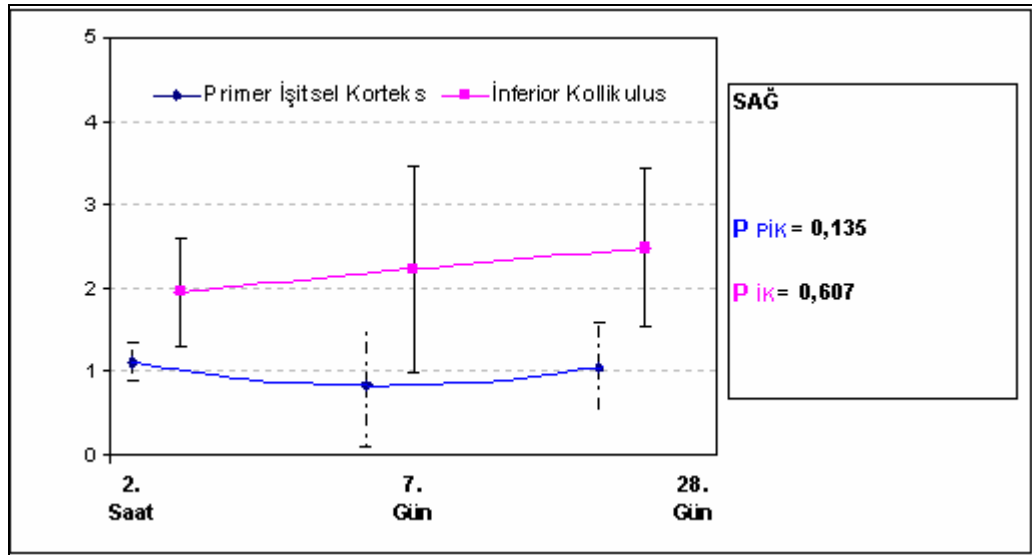
- **Gürültü Grubu**

Sol primer işitsel kortekste, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4.000$; $p=0.135$, Friedman testi). Sol inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=7.000$; $p=0.030$, Friedman testi). Post-hoc testler sonucunda; 2. saat, 7. gün ve 28. günde istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir. İkinci saat ile 7. gün ve 7. gün ile 28. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızken (sırasıyla $Z=1.126$; $p=0.260$, $Z=1.548$; $p=0.122$, Wilcoxon testi), 2. saat ile 28. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) (Şekil 4.1).

Sağ primer işitsel kortekste ve sağ inferior kollikulusda, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $X^2=3.000$; $p=0.223$, $X^2=1.000$; $p=0.607$, Friedman testi) (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Gürültü Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

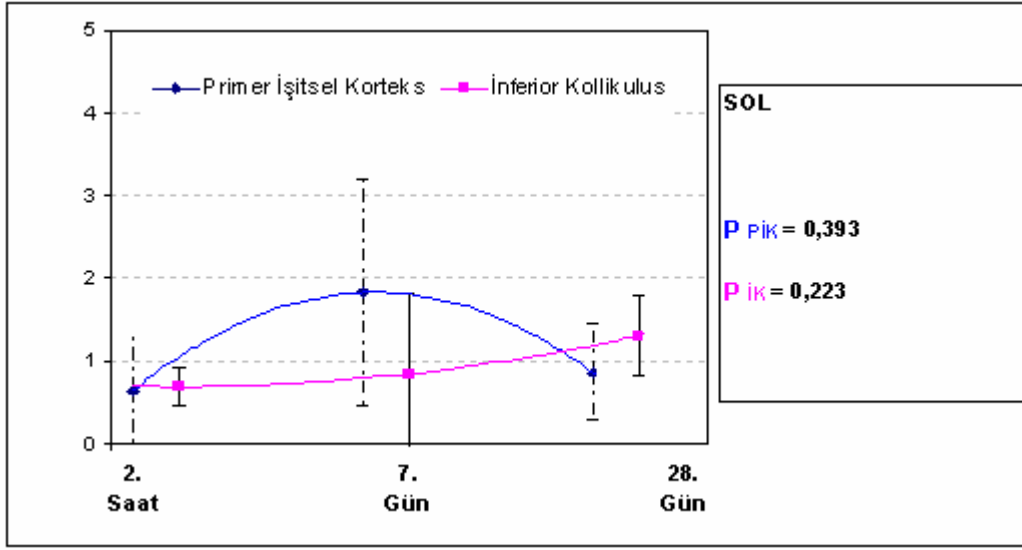


Şekil 4.2. Gürültü Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

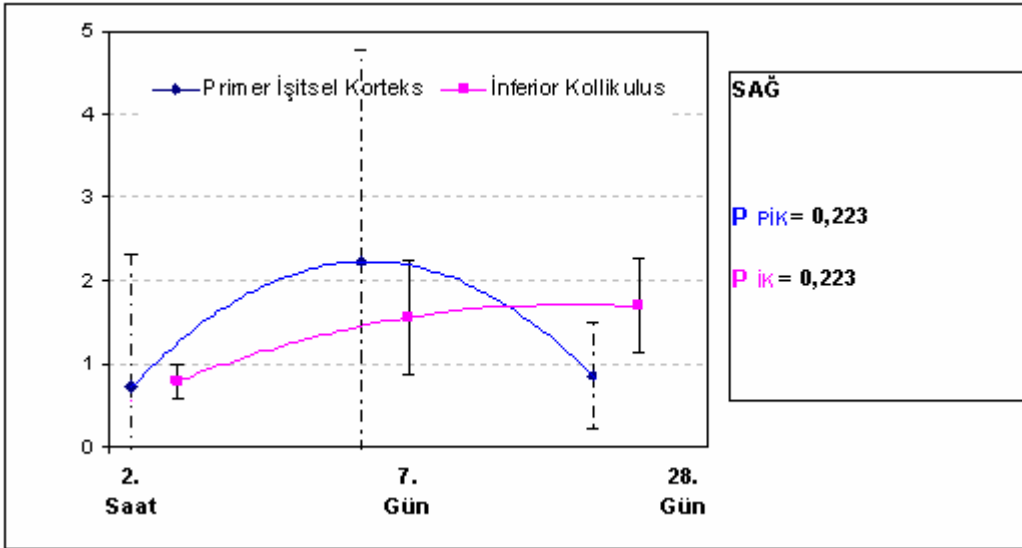
• Ablasyon Grubu

Sol primer işitsel kortekste ve sol inferior kollikulusda, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $X^2=1.867$; $p=0.393$, $X^2=3.000$; $p=0.223$, Friedman testi) (Şekil 4.3).

Sağ primer işitsel kortekste ve sağ inferior kollikulusda, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=3.000$; $p=0.223$, $X^2=3.000$; $p=0.223$, Friedman testi) (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Ablasyon Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

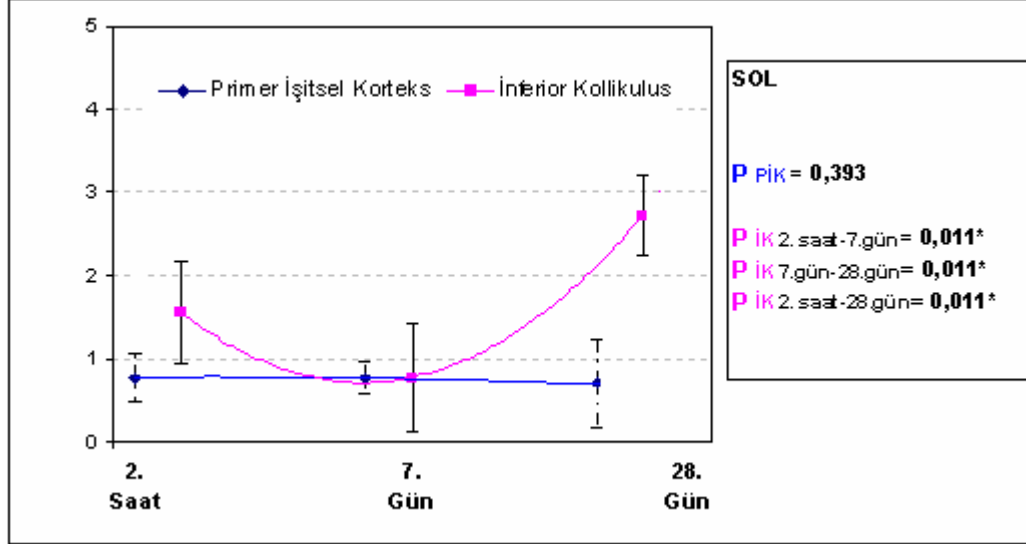


Şekil 4.4. Ablasyon Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

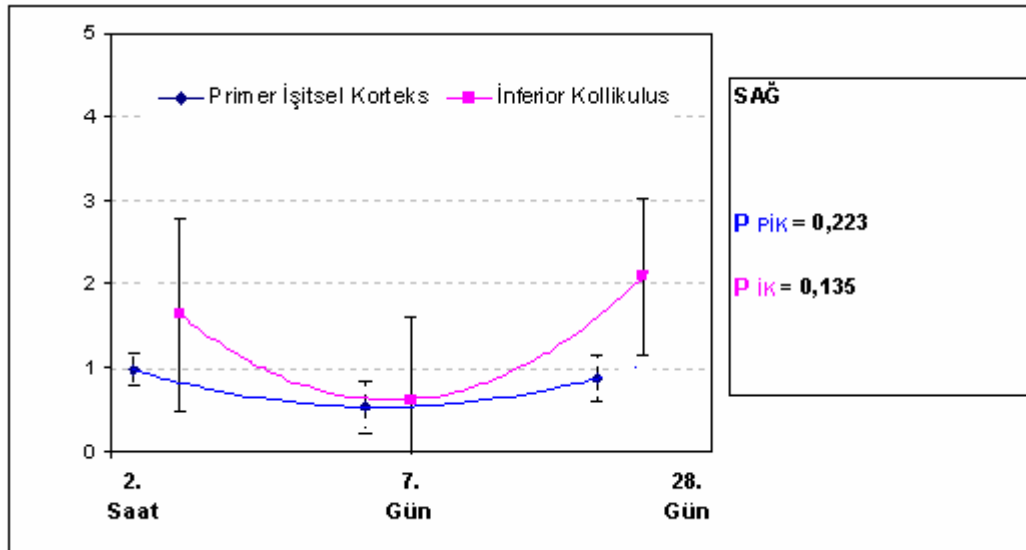
- Gentamisin Grubu**

Sol primer işitsel kortekste, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1.867$; $p=0.393$, Friedman testi). Sol inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=16.000$; $p<0.001$, Friedman testi). Tüm zamanlar dilimleri arasında (2. saat, 7. ve 28. gün) istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur (tümü için $Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) (Şekil 4.5).

Sağ primer işitsel kortekste ve sağ inferior kollikulusta, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=3.000$; $p=0.223$, $X^2=4.000$; $p=0.135$, Friedman testi) (Şekil 4.6).



Şekil 4.5. Gentamisin Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol Inferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.



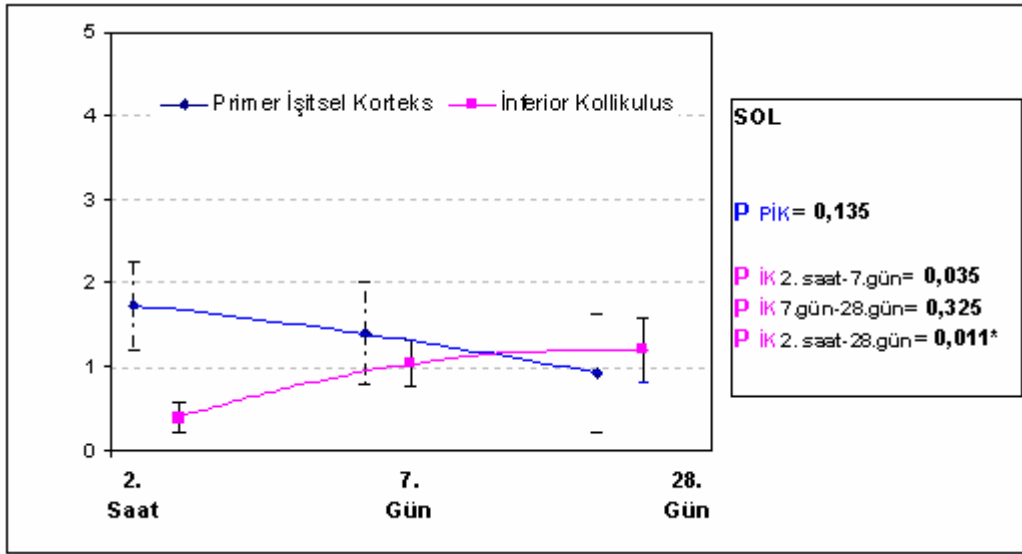
Şekil 4.6. Gentamisin Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ Inferior Kollikulusda BDNF Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

4.2.2. GAD 65

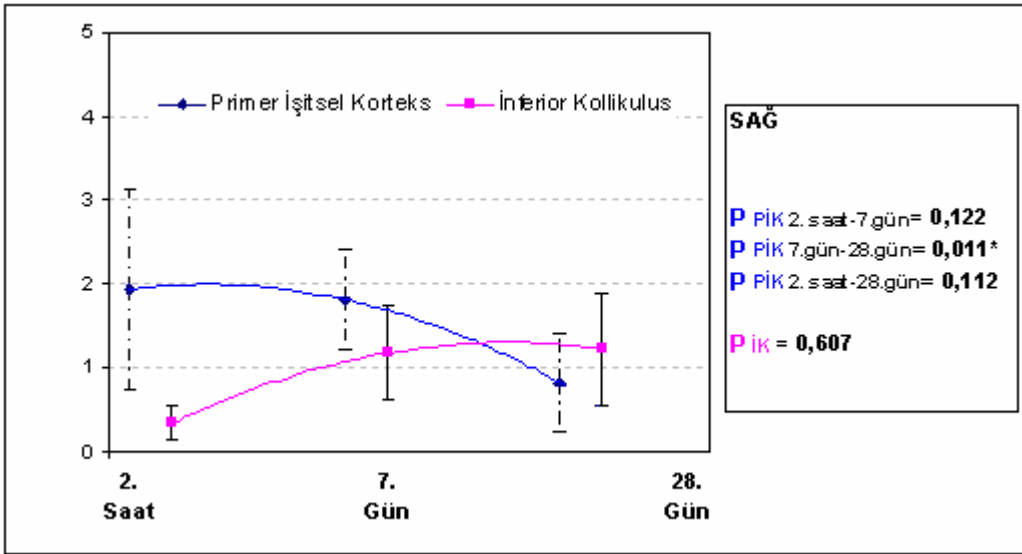
- **Gürültü Grubu**

Sol primer işitsel kortekste, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4.000$; $p=0.135$, Friedman testi). Sol inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=9.000$; $p=0.011$, Friedman testi). Farklılığın hangi zaman diliminden kaynaklandığı incelendiğinde; 2. saat ile 7. gün ($Z=2.111$; $p=0.035$, Wilcoxon testi) ve 7 gün ile 28. gün ($Z=0.985$; $p=0.325$, Wilcoxon testi) farksız iken, 2. saat ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) arasındaki fark anlamlıdır (Şekil 4.7).

Sağ primer işitsel kortekste, zamana göre değişim değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($X^2=7.000$; $p=0.030$, Friedman testi). Farklılığın hangi zaman diliminden kaynaklandığı incelendiğinde; 2. saat ile 7. gün ($Z=1.548$; $p=0.122$, Wilcoxon testi) ve 2. saat ile 28. gün ($Z=1.548$; $p=0.112$, Wilcoxon testi) farksız iken, 7. gün ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sağ inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1.000$; $p=0.607$, Friedman testi) (Şekil 4.8).



Şekil 4.7. Gürültü Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol Inferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.



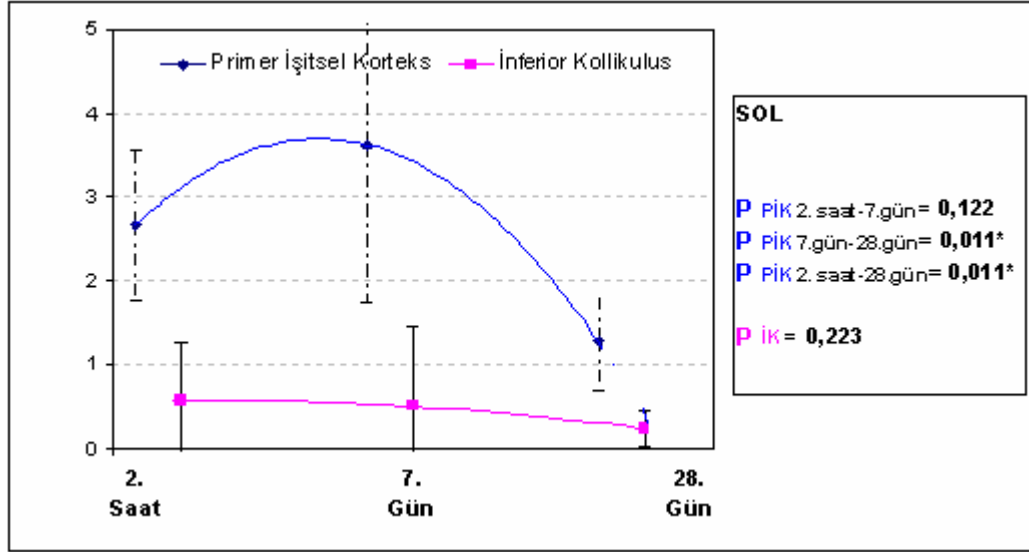
Şekil 4.8. Gürültü Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ Inferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

• Ablasyon Grubu

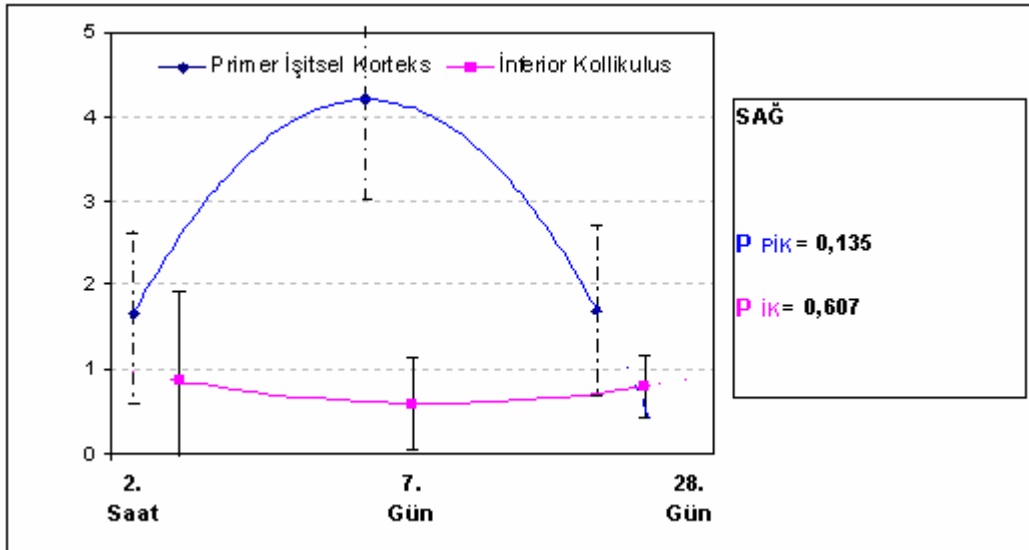
Sol primer işitsel kortekste, zamana göre değişim değerleri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($X^2=13.000$; $p=0.002$, Friedman testi). Farklılığın hangi zaman diliminden kaynaklandığı incelendiğinde; 2. saat ile 7. gün farksız iken ($Z=1.548$; $p=0.122$, Wilcoxon testi), 2. saat ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) ve 7. gün ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) arasındaki farklılıklar anlamlıdır. Sol inferior kollikulusda,

zamana göre değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2=3.000$; $p=0.223$, Friedman testi) (Şekil 4.9).

Sağ primer işitsel kortekste ve sağ inferior kollikulusda, zamana göre değişim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $X^2=4.000$; $p=0.135$, $X^2=1.000$; $p=0.607$, Friedman testi) (Şekil 4.10).



Şekil 4.9. Ablasyon Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol Inferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

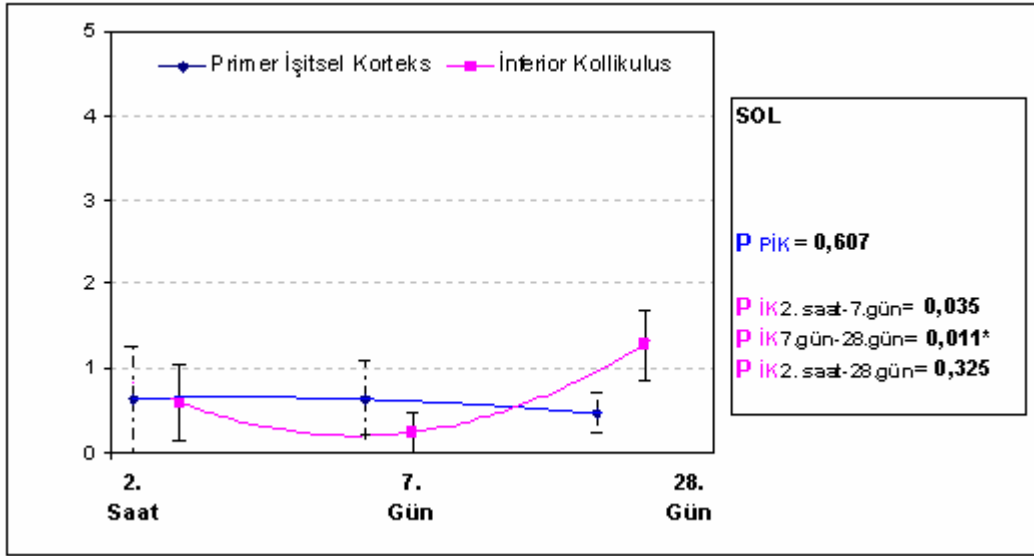


Şekil 4.10. Ablasyon Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ Inferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

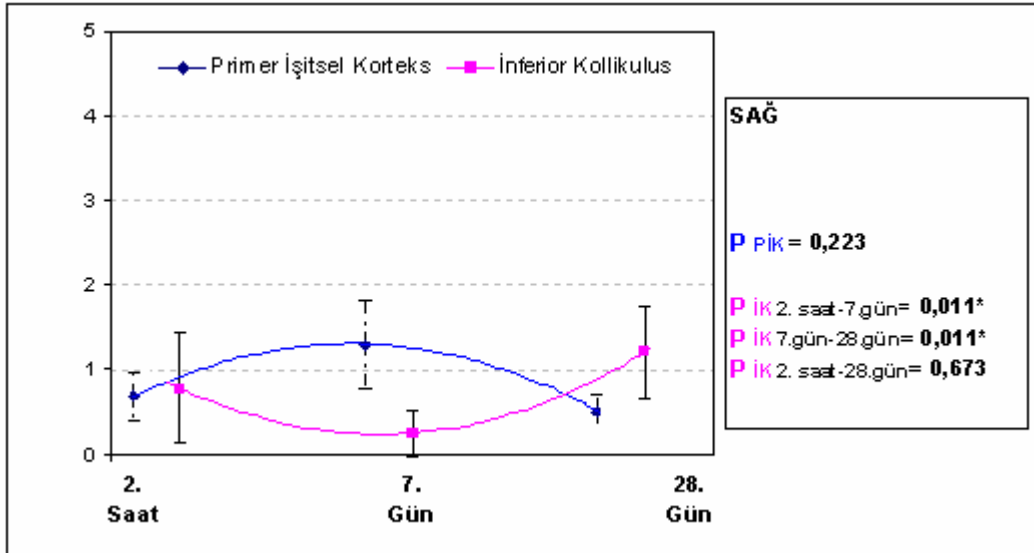
- **Gentamisin Grubu**

Sol primer işitsel kortekste zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1.000$; $p=0.607$, Friedman testi). Sol inferior kollikulusda ise zamana göre değişimde istatistiksel olarak önemli farklar bulunmuştur ($X^2=7.000$; $p=0.030$, Friedman testi). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığı incelendiğinde, 2. saat ile 7. gün ($Z=1.126$; $p=0.035$, Wilcoxon testi) ve 2. saat ile 28. gün ($Z=2.111$; $p=0.325$, Wilcoxon testi) farksız iken, 7. gün ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) arasındaki fark anlamlıdır (Şekil 4.11).

Sağ primer işitsel kortekste zamana göre değişim değerleri, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($X^2=3.000$; $p=0.223$, Friedman testi). Sağ inferior kollikulusda zamana göre değişim, istatistiksel olarak anlamlıdır ($X^2=13.000$; $p=0.002$, Friedman testi). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığı incelendiğinde; 2. saat ile 7. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) ve 7 gün ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) fark anlamlı iken, 2. saat ile 28. gün arasındaki fark anlamlı değildir ($Z=0.422$; $p=0.673$, Wilcoxon testi) (Şekil 4.12).



Şekil 4.11. Gentamisin Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.



Şekil 4.12. Gentamisin Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 65 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

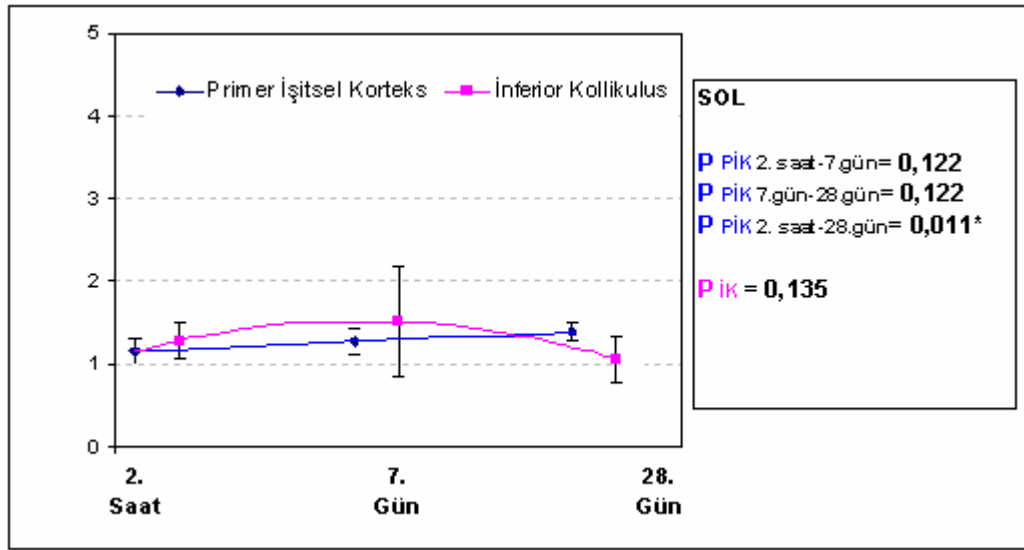
4.2.3. GAD 67

• Gürültü Grubu

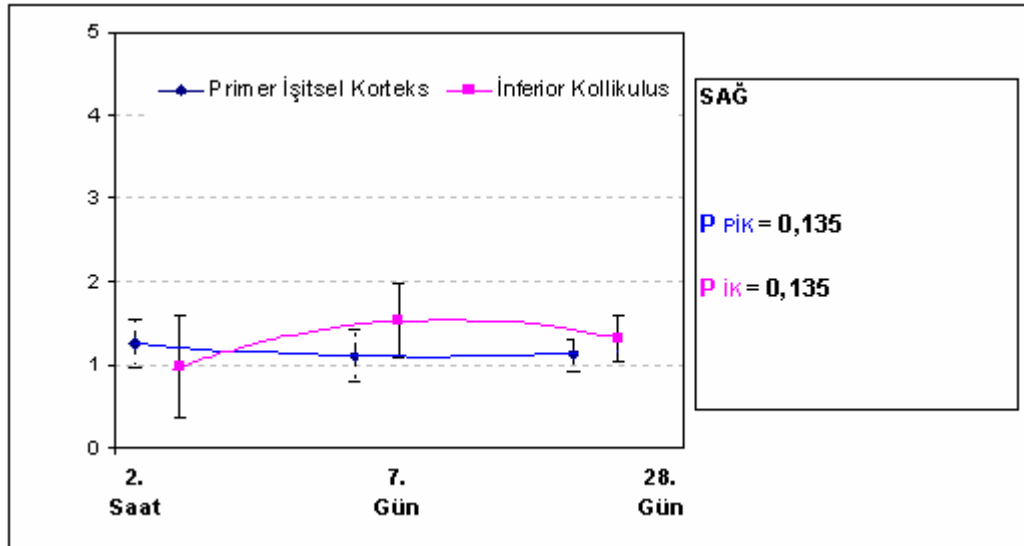
Sol primer işitsel kortekste zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($X^2=9.000$; $p=0.011$, Friedman testi). Farklılığın hangi zaman diliminden kaynaklandığı incelendiğinde; 2. saat ile 28. gün farklı iken ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi), 2. saat ile 7. gün ($Z=1.548$; $p=0.122$, Wilcoxon testi) ve 7. gün ile 28. gün ($Z=1.548$;

p=0.122, Wilcoxon testi) arasındaki farklar anlamlı değildir. Sol inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=4.000$; p=0.135, Friedman testi) (Şekil 4.13).

Sağ primer işitsel kortekste ve sağ inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $X^2=1.867$; p=0.393, $X^2=4.000$; p=0.135, Friedman testi) (Şekil 4.14).



Şekil 4.13. Gürültü Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol Inferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

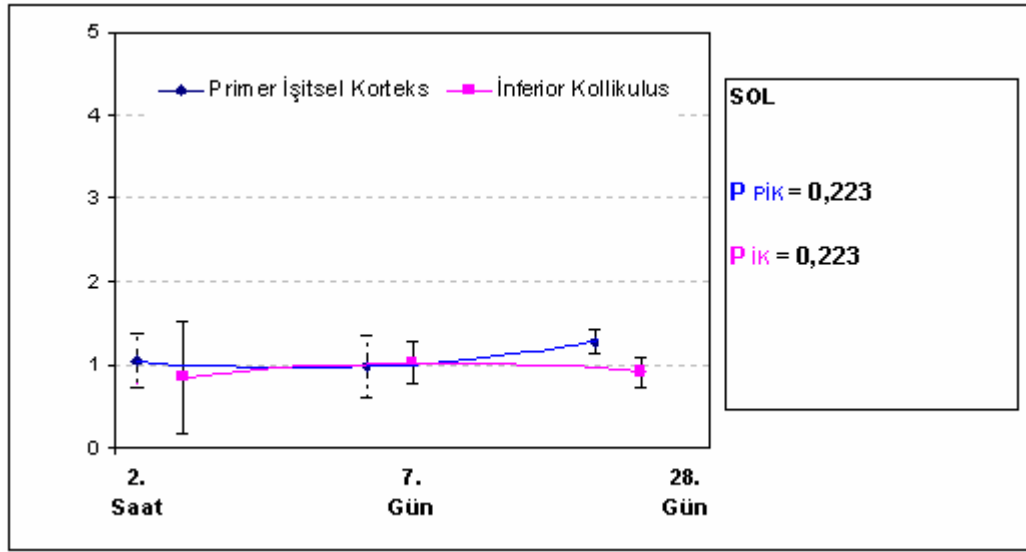


Şekil 4.14. Gürültü Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ Inferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

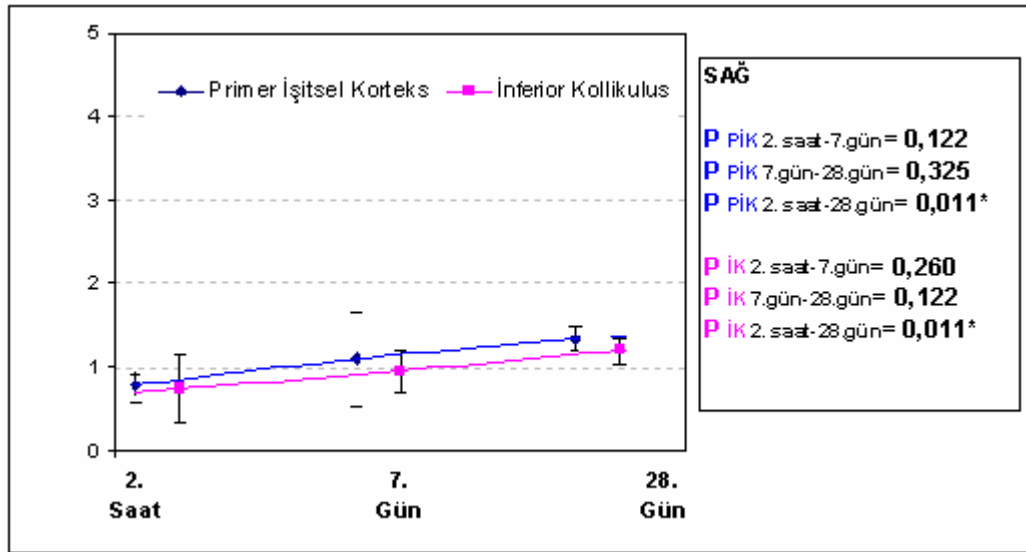
- **Ablasyon Grubu**

Sol primer işitsel kortekste ve sol inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $X^2=3.000$; $p=0.223$, $X^2=3.000$; $p=0.223$ Friedman testi) (Şekil 4.15).

Sağ primer işitsel kortekste zamana göre değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($X^2=9.000$; $p=0.011$, Friedman testi). Bu farklılığın hangi zaman diliminden kaynaklandığı incelendiğinde; 2. saat ile 7. gün ($Z=1.548$; $p=0.122$, Wilcoxon testi) ve 7. gün ile 28. gün ($Z=0.985$; $p=0.325$, Wilcoxon testi) arasındaki fark anlamlı değilken, 2. saat ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sağ inferior kollikulusda zamana göre değişim, istatistiksel olarak anlamlıdır ($X^2=7.000$; $p=0.030$, Friedman testi). Bu farklılığın hangi zamandan kaynaklandığı incelendiğinde; 2. saat ile 7. gün ($Z=1.126$; $p=0.260$, Wilcoxon testi) ve 7 gün ile 28. gün ($Z=1.548$; $p=0.122$, Wilcoxon testi) farksızken, 2. saat ile 28. gün ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.16).



Şekil 4.15. Ablasyon Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.



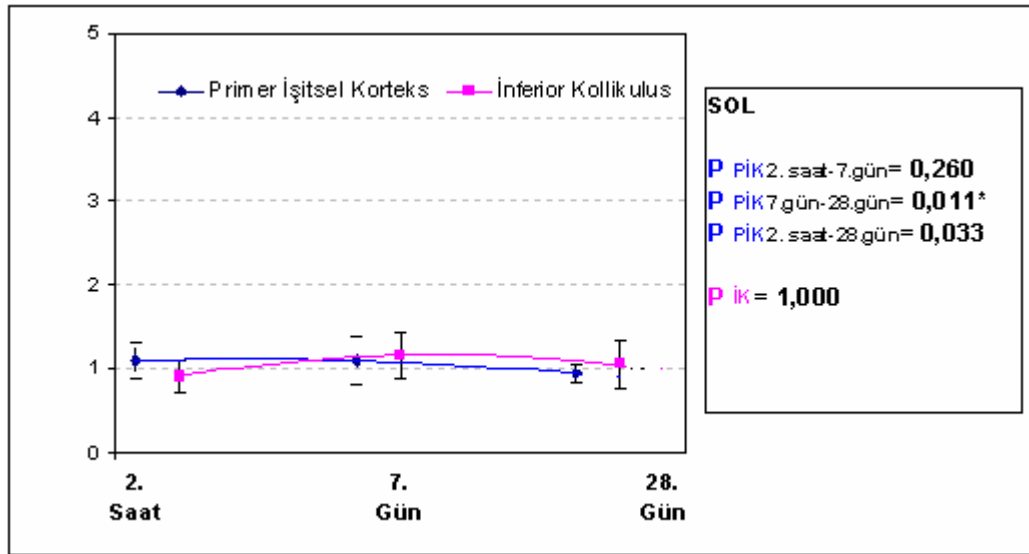
Şekil 4.16. Ablasyon Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ İnferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

- Gentamisin Grubu**

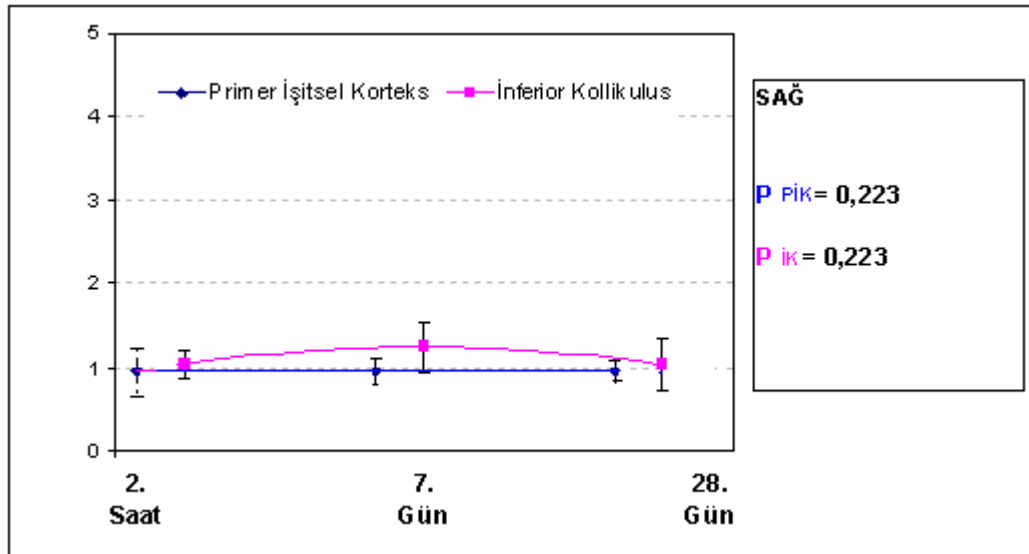
Sol primer işitsel kortekste zamana göre değişim, istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($X^2=7.000$; $p=0.030$, Friedman testi). Bu farklılığın hangi zaman diliminden kaynaklandığı incelendiğinde; 7. gün ile 28. gün farklı iken ($Z=2.533$; $p=0.011$, Wilcoxon testi), 2. saat ile 7. gün ($Z=1.126$; $p=0.260$, Wilcoxon testi) ve 2. saat ile 28. gün ($Z=2.132$; $p=0.033$,

Wilcoxon testi) arasındaki farklar anlamlı değildir. Sol inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0.000$; $p=1.000$, Wilcoxon testi) (Şekil 4.17).

Sağ primer işitsel kortekste ve sağ inferior kollikulusda zamana göre değişim değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla; $X^2=3.000$; $p=0.223$, $X^2=3.000$; $p=0.223$, Friedman testi) (Şekil 4.18).



Şekil 4.17. Gentamisin Grubunda Sol Primer İşitsel Korteks ve Sol Inferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.



Şekil 4.18. Gentamisin Grubunda Sağ Primer İşitsel Korteks ve Sağ Inferior Kollikulusda GAD 67 Rölatif kantitasyon Medyan Değerlerinin Zamana Göre Analizi.

4.3. İşitme Kaybı Gruplarının Karşılaştırması

4.3.1. BDNF Sol Primer İşitsel Korteks

- **2. saat değerlendirmesi**

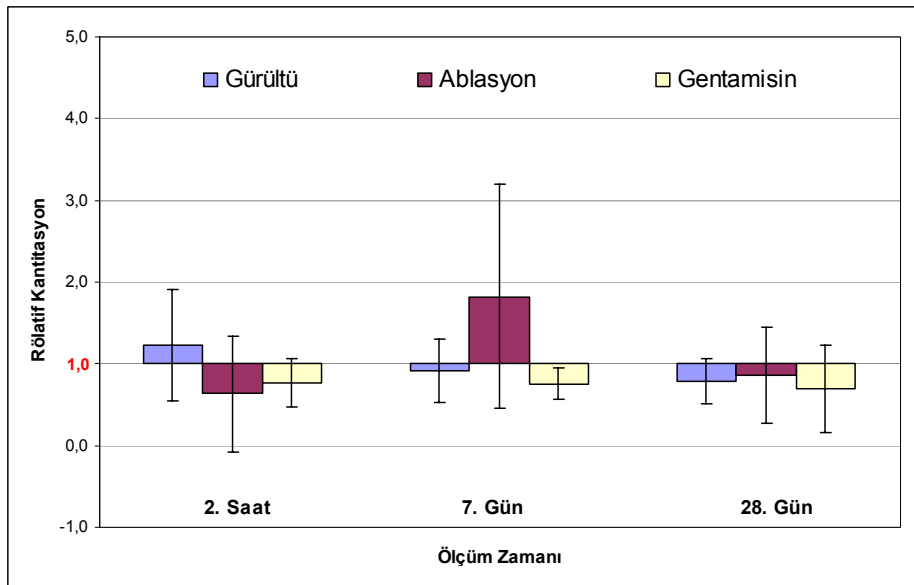
Grupların tümü, istatistiksel olarak farklı görünmesine karşın ($X^2=7.318$; $p=0.026$, Kruskal-Wallis testi) yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi sonucunda tüm gruplar farksız olarak kabul edildi ($p>0.05$). Buna karşın medyan değerleri incelendiğinde; 2. saatte normale göre Gürültü grubunda % 23 artış, Ablasyon grubunda % 36 azalma, Gentamisin grubunda % 23 azalma olduğu görülmektedir (Şekil 4.19).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=1.689$; $p=0.430$, Kruskal-Wallis testi). Buna karşın medyan değerleri incelendiğinde; Gürültü grubunda yaklaşık % 8 azalma, Ablasyon grubunda % 82 artış, Gentamisin grubunda ise % 24 azalma olduğu görülmektedir (Şekil 4.19).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=1.045$; $p=0.593$, Kruskal-Wallis testi). Medyan değerleri incelendiğinde; Gürültü grubunda % 21, Ablasyon grubunda % 14, Gentamisin grubunda % 31 azalma olduğu görülmektedir (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. BDNF Sol Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.2. BDNF Sağ Primer İşitsel Korteks

- **2. saat değerlendirmesi**

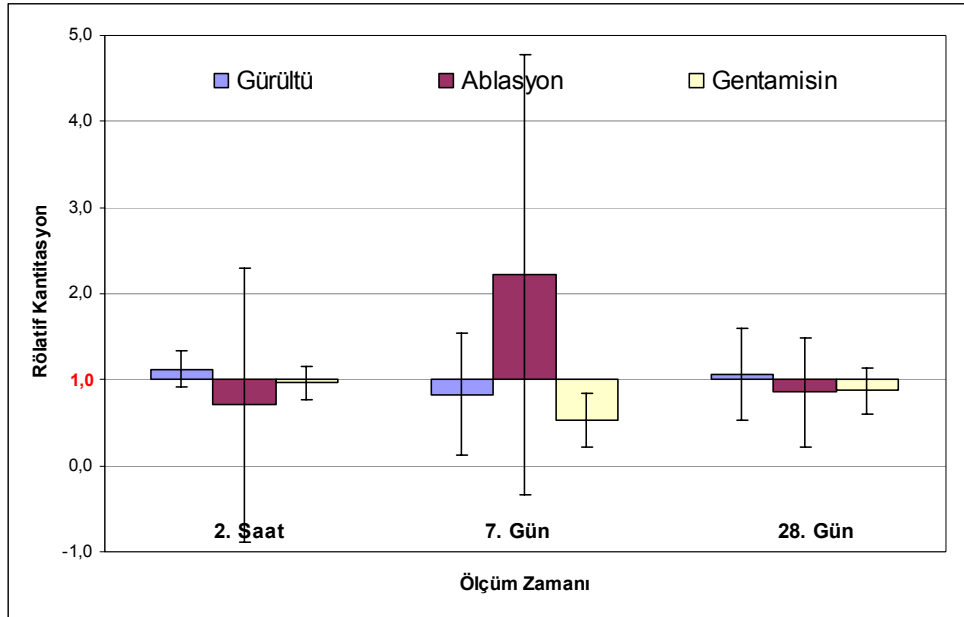
Grupların tümü, istatistiksel olarak farklı görünmesine karşın ($X^2=6.031$; $p=0.049$, Kruskal-Wallis testi) yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi sonucunda tüm gruplar, farksız olarak kabul edildi ($p>0.05$). Medyan değerlerindeki değişimler incelendiğinde, istatistiksel kararı destekler şekilde gruplar arasında çok büyük farkların olmadığı görülmüştür (Şekil 4.20).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($X^2=8.927$; $p=0.012$, Kruskal-Wallis testi). Ablasyon ile Gentamisin grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı iken ($Z=2.535$; $p=0.010$, Mann-Whitney testi), Gürültü ile Ablasyon ve Gürültü ile Gentamisin grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $Z=2.113$; $p=0.038$, $Z=1.690$; $p=0.105$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.20).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=0.241$; $p=0.886$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. BDNF Sağ Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.3. BDNF Sol İnförior Kollikulus

- **2. saat değörlendirmesi**

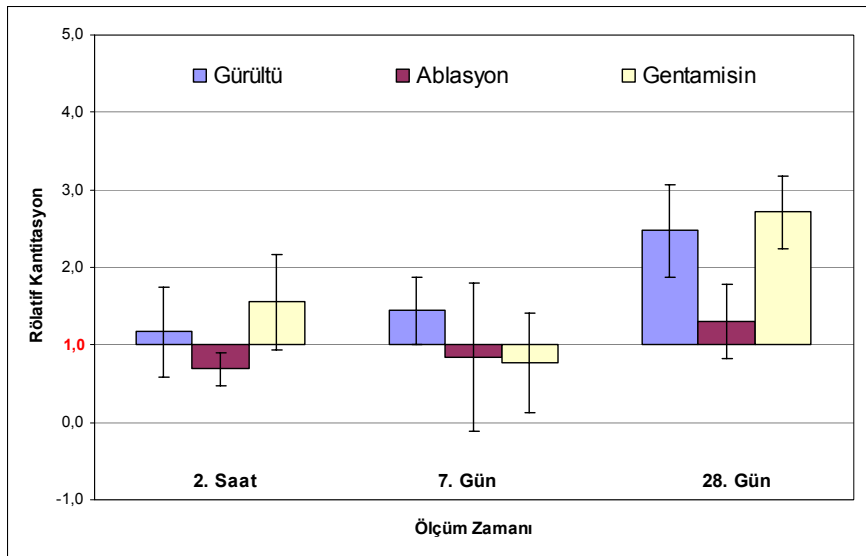
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=3.458$; $p=0.177$, Kruskal-Wallis testi). Medyan değörleri incelendiğinde; Gürültü grubunda % 17 artış, Ablasyon grubunda % 31 azalma ve Gentamisin grubunda ise % 55 artış olduğu görölmektedir (Şekil 4.21).

- **7. gün değörlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=4.182$; $p=0.124$, Kruskal-Wallis testi). Buna karşın medyan değörleri incelendiğinde; Gürültü grubunda % 44 artış, Ablasyon grubunda % 16 azalma ve Gentamisin grubunda % 23 azalma olduğu görölmektedir (Şekil 4.21).

- **28. gün değörlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($X^2=13.108$; $p=0.001$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Ablasyon grupları arasında ($Z=2.535$; $p=0.010$, Mann-Whitney testi) ve Gentamisin ile Ablasyon grupları ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı iken, Gürültü ile Gentamisin grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($Z=1.268$; $p=0.234$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. BDNF Sol İnförior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değörlerinin zamana ve gruplara göre değışimi.

4.3.4. BDNF Sağ İnferior Kollikulus

- **2. saat değerlendirmesi**

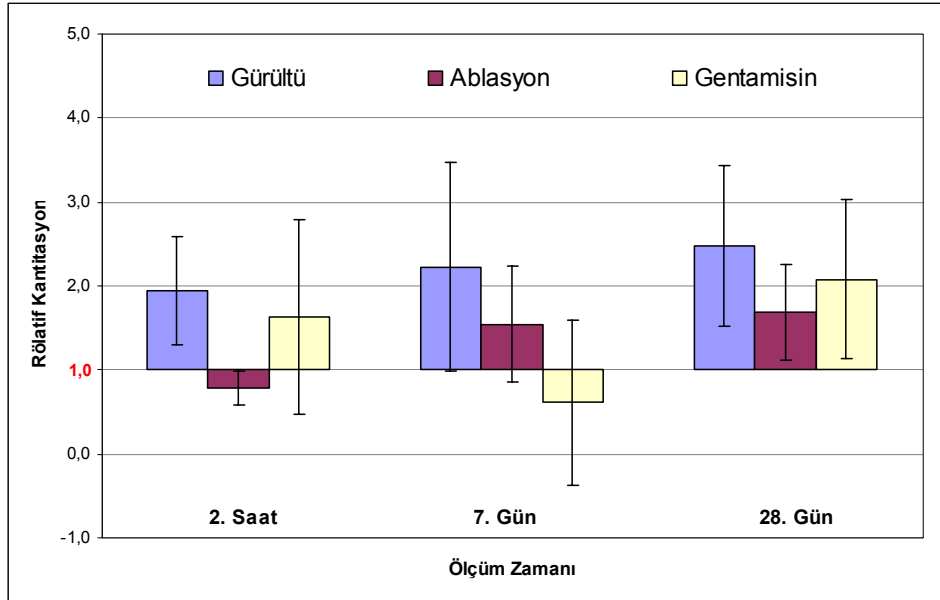
Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($X^2=8.050$; $p=0.018$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Ablasyon ($Z=2.113$; $p=0.038$, Mann-Whitney testi) ve Gürültü ile Gentamisin ($Z=0.000$; $p=1.000$, Mann-Whitney testi) grupları arasında fark yokken, Ablasyon ile Gentamisin grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=2.763$; $p=0.005$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.22).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=3.941$; $p=0.319$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.22).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($X^2=2.895$; $p=0.235$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. BDNF Sağ İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.5. GAD 65 Sol Primer İşitsel Korteks

- **2. saat değerlendirmesi**

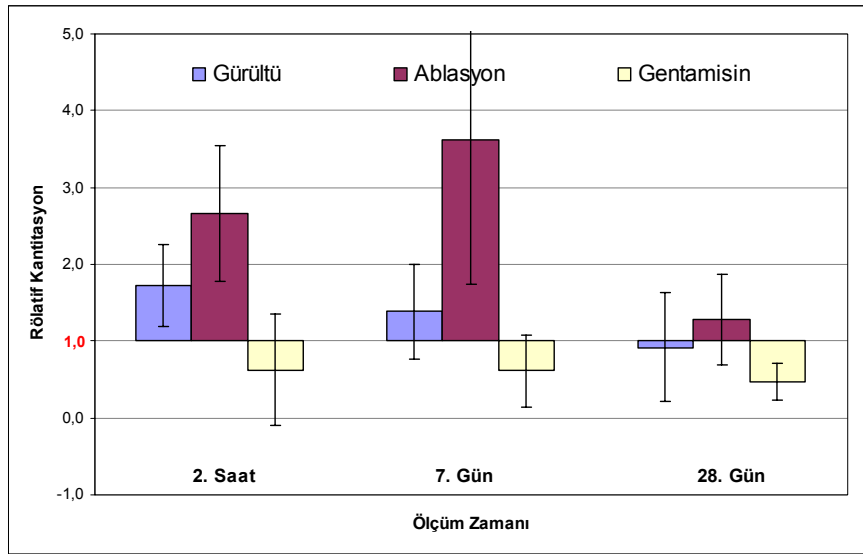
Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($X^2=12.626$; $p=0.002$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=2.113$; $p=0.038$, Mann-Whitney testi) arasında fark yokken, Gürültü ile Ablasyon ($Z=2.535$; $p=0.010$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=2.958$; $p=0.002$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.23).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($X^2=15.273$; $p<0.001$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=2.338$; $p=0.019$, Mann-Whitney testi) arasında fark yokken, Gürültü ile Ablasyon ($Z=2.535$; $p=0.010$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.23).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($X^2=6.920$; $p=0.031$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=0.845$; $p=0.442$, Mann-Whitney testi) ve Gürültü ile Ablasyon ($Z=1.063$; $p=0.328$, Mann-Whitney testi) arasında fark yokken, Ablasyon ile Gentamisin ($Z=2.958$; $p=0.002$, Mann-Whitney testi) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. GAD 65 Sol Primer İştisel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.6. GAD 65 Sağ Primer İştisel Korteks

• 2. saat değerlendirmesi

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($X^2=15.521$; $p<0.001$; Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Ablasyon ($Z=0.423$; $p=0.721$, Mann-Whitney testi) arasında fark yokken, Gürültü ile Gentamisin ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.24).

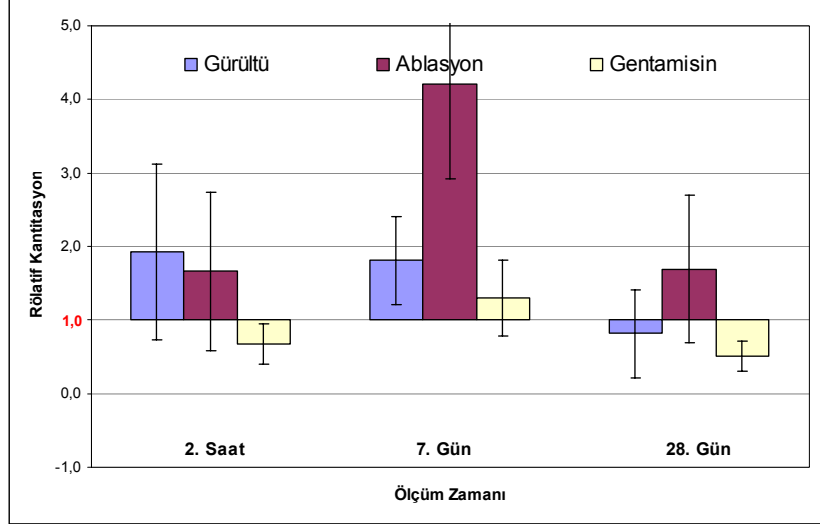
• 7. gün değerlendirmesi

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($X^2=16.727$; $p<0.001$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=1.690$; $p=0.105$, Mann-Whitney testi) arasında fark yokken, Gürültü ile Ablasyon ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.24).

• 28. gün değerlendirmesi

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir ($X^2=4.584$; $p=0.101$, Kruskal-Wallis testi). Grupların medyan değerlerini

incelediğimizde; Gürültü grubunda % 18 azalma, Ablasyon grubunda % 69 artış, Gentamisin grubunda % 49 azalma görülmektedir (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. GAD 65 Sağ Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.7. GAD 65 Sol Inferior Kollikulus

- **2. saat değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=0.242$; $p=0.886$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.25).

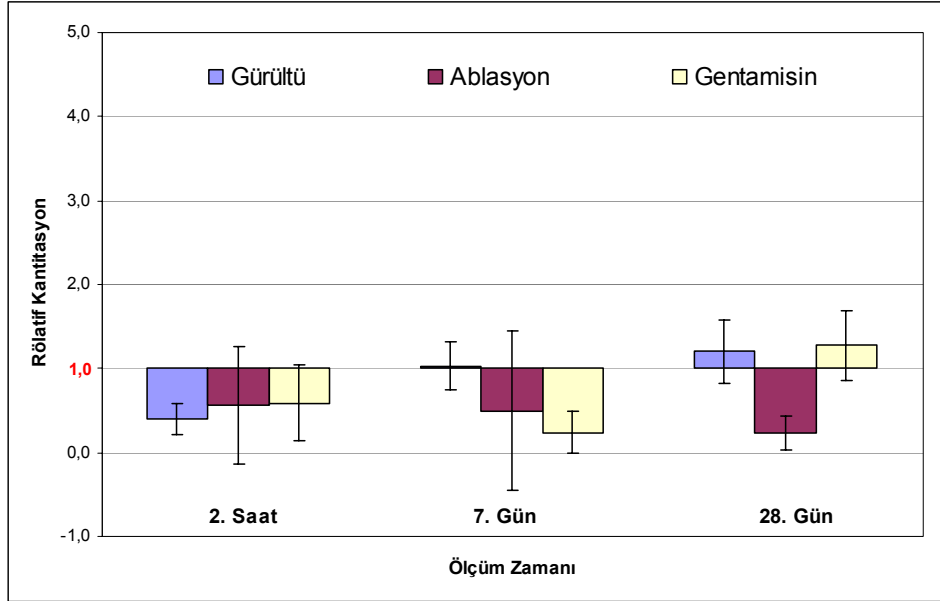
- **7. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=8.283$; $p=0.016$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=2.958$; $p=0.002$, Mann-Whitney testi) arasında fark varken, Gürültü ile Ablasyon ($Z=1.690$; $p=0.105$, Kruskal-Wallis testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=0.845$; $p=0.442$, Kruskal-Wallis testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4.25).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=14.073$; $p=0.001$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=0.845$; $p=0.442$, Mann-Whitney testi) arasında fark yokken, Gürültü ile Ablasyon ($Z=2.958$; $p=0.002$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon

ile Gentamisin ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. GAD 65 Sol İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.8. GAD 65 Sağ İnferior Kollikulus

- **2. saat değerlendirmesi**

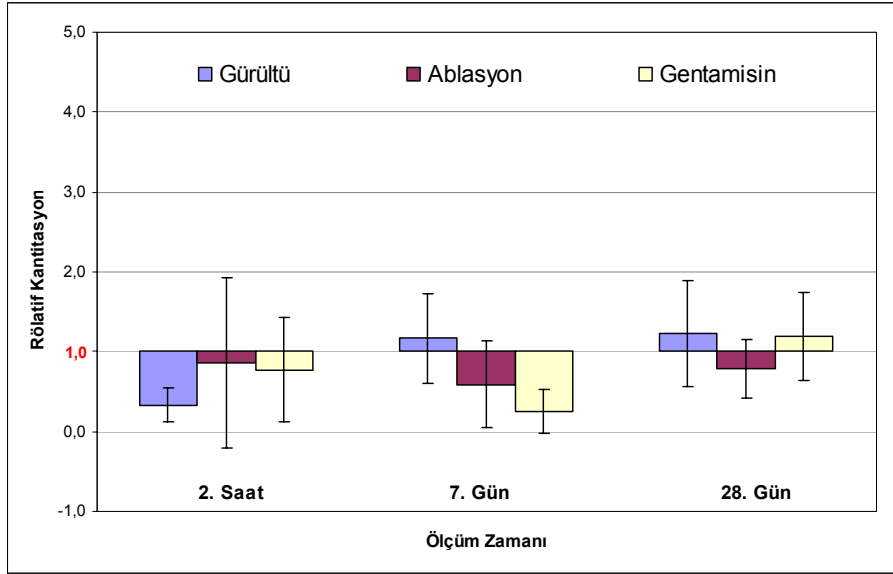
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=2.252$; $p=0.324$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.26).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=8.042$; $p=0.018$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=2.958$; $p=0.002$, Mann-Whitney testi) arasında fark varken, Gürültü ile Ablasyon ($Z=1.268$; $p=0.234$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=1.268$; $p=0.234$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4.26).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=1.876$; $p=0.391$, Kruskal-Wallis testi). Grupların medyan değerlerini incelediğimizde; Gürültü grubunda % 22 artış, Ablasyon grubunda % 21 azalma ve Gentamisin grubunda % 20 artış görülmektedir (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. GAD 65 Sağ Inferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.9. GAD 67 Sol Primer İşitsel Korteks

- **2. saat değerlendirmesi**

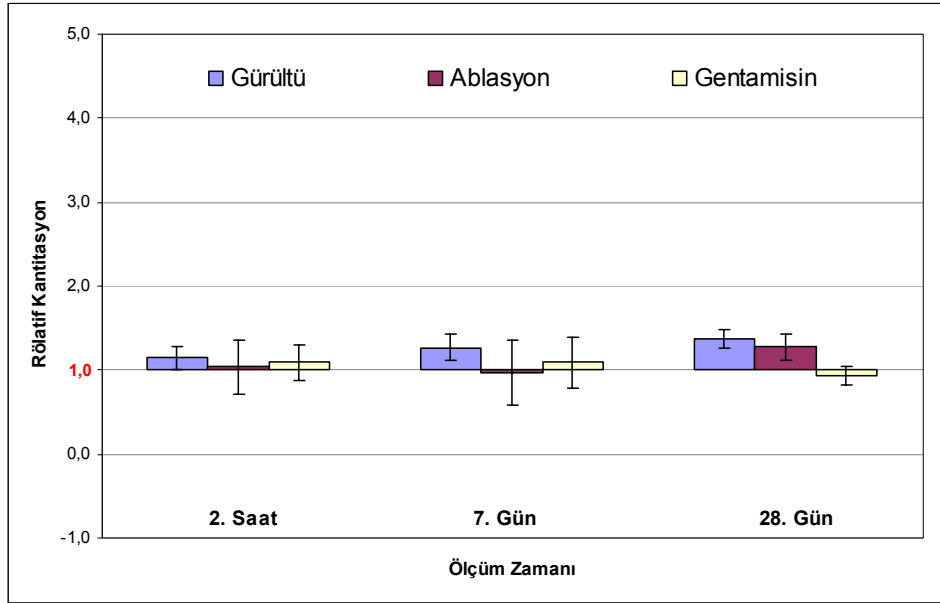
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=2.054$; $p=0.358$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.27).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=2.895$; $p=0.235$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.27).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=17.451$; $p<0.001$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Ablasyon arasında fark yokken ($Z=2.113$; $p=0.038$, Mann-Whitney testi), Gürültü ile Gentamisin ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. GAD 67 Sol Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.10. GAD 67 Sağ Primer İşitsel Korteks

- **2. saat değerlendirmesi**

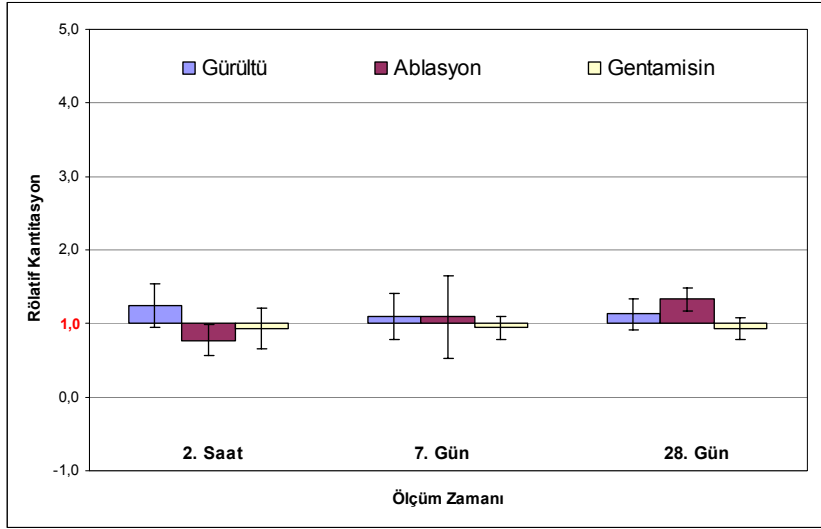
Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=14.717$; $p=0.001$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Gentamisin ($Z=2.113$; $p=0.038$, Mann-Whitney testi) arasında fark yokken, Gürültü ile Ablasyon ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=2.535$; $p=0.010$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil 4.28).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=2.493$; $p=0.288$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.28)

- **28. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=8.615$; $p=0.013$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Ablasyon ($Z=0.845$; $p=0.442$, Mann-Whitney testi) ve Gürültü ile Gentamisin ($Z=2.113$; $p=0.038$, Mann-Whitney testi) arasında fark yoktur. Ablasyon ile Gentamisin grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=2.763$; $p=0.005$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. GAD 67 Sağ Primer İşitsel Korteks rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.11. GAD 67 Sol Inferior Kollikulus

- **2. saat değerlendirmesi**

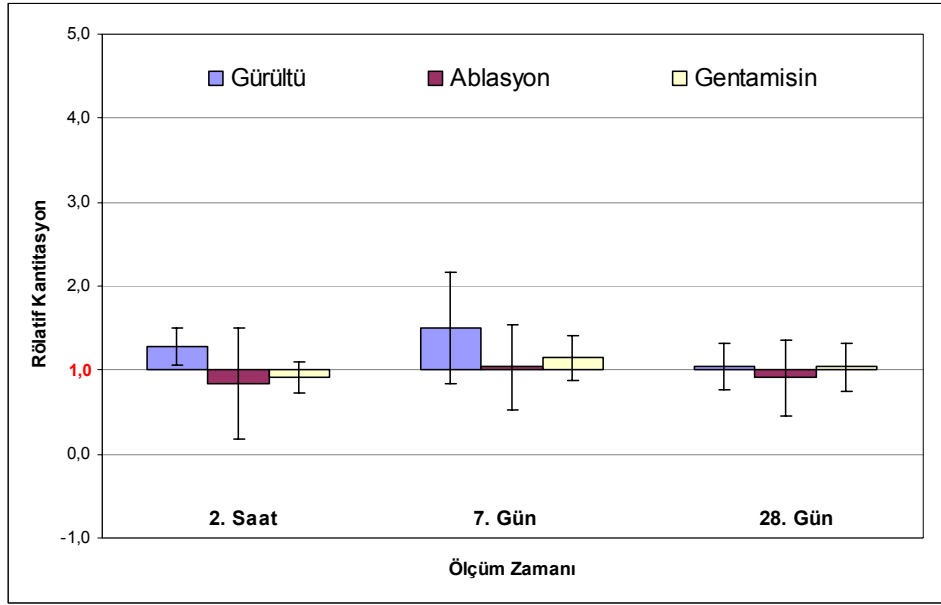
Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=6.755$; $p=0.034$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Ablasyon ($Z=0.845$; $p=0.442$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=0.000$; $p=1.000$, Mann-Whitney testi) arasında fark yoktur. Gürültü ile Gentamisin grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=3.381$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.29).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=3.046$; $p=0.218$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.29).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=1.473$; $p=0.479$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. GAD 67 Sol Inferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.3.12. GAD 67 Sağ Inferior Kollikulus

- **2. saat değerlendirmesi**

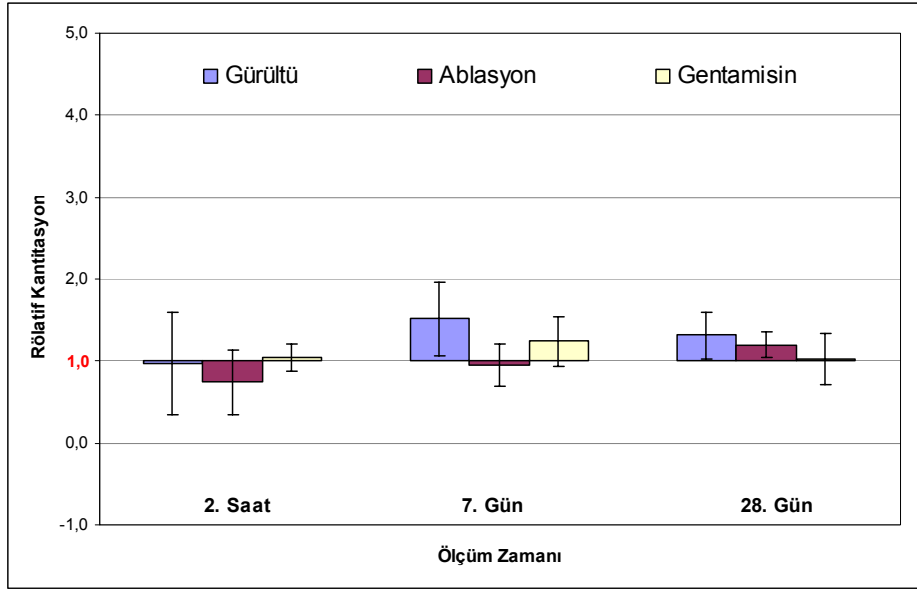
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=3.894$; $p=0.143$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.30).

- **7. gün değerlendirmesi**

Gürültü, Ablasyon, Gentamisin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($X^2=8.958$; $p=0.011$, Kruskal-Wallis testi). Gürültü ile Ablasyon ($Z=2.551$; $p=0.010$, Mann-Whitney testi) arasında fark varken, Gürültü ile Gentamisin ($Z=1.700$; $p=0.105$, Mann-Whitney testi) ve Ablasyon ile Gentamisin ($Z=2.113$; $p=0.038$, Mann-Whitney testi) grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak önemli değildir (Şekil 4.30).

- **28. gün değerlendirmesi**

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($X^2=2.804$; $p=0.246$, Kruskal-Wallis testi) (Şekil 4.230).



Şekil 4.30. GAD 67 Sağ İnferior Kollikulus rölatif kantitasyon medyan değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi.

4.4. RT-PCR Sağ ve Sol Medyan Değerlerinin Karşılaştırmaları

4.4.1. Primer İşitsel Korteks

Gürültü, Gentamisin ve Ablasyon gruplarında sağ ve sol primer işitsel kortekste tüm zaman dilimlerinde elde edilen BDNF, GAD 65, GAD 67 rölatif kantitasyon değerlerinin ortalamaları Tablo 4.8’de verilmiştir.

- **BDNF**

Gürültü, Ablasyon ve Gentamisin gruplarında sağ ve sol kulak farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $Z=0.915$; $p=0.360$, $Z=1.344$; $p=0.179$, $Z=0.543$; $p=0.587$, Wilcoxon testi).

- **GAD 65**

Gürültü, Ablasyon ve Gentamisin gruplarında sağ ve sol kulak kulak farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $Z=0.229$; $p=0.819$, $Z=0.200$; $p=0.841$, $Z=0.860$; $p=0.390$, Wilcoxon testi).

- **GAD 67**

Gürültü, Ablasyon ve Gentamisin gruplarında sağ ve sol kulak kulak farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $Z=0.458$; $p=0.647$, $Z=1.631$; $p=0.103$, $Z=0.887$; $p=0.375$, Wilcoxon testi).

Tablo 4.8. Gürültü, Gentamisin ve Ablasyon Gruplarında Sağ ve Sol Primer İşitsel Korteks’de tüm zaman dilimlerinde elde edilen BDNF, GAD 65, GAD 67 Medyan Değerleri.

Parametre	Lokasyon	GÜRÜLTÜ		ABLASYON		GENTAMİSİN	
		Medyan	IQR	Medyan	IQR	Medyan	IQR
BDNF	Sol	0.97	0.55	0.85	1.53	0.76	0.42
	Sağ	1.12	0.99	0.85	1.71	0.81	0.39
GAD 65	Sol	1.45	0.79	2.24	2.19	0.57	0.57
	Sağ	1.56	1.28	2.28	2.39	0.68	0.70
GAD 67	Sol	1.28	0.27	1.17	0.47	1.05	0.23
	Sağ	1.15	0.43	0.99	0.62	0.94	0.29

4.4.2. İnferior Kollikulus

Gürültü, Gentamisin ve Ablasyon gruplarında sağ ve sol inferior kollikulusda tüm zaman dilimlerinde elde edilen BDNF, GAD 65, GAD 67 rölatif kantitasyon değerlerinin ortalamaları Tablo 4.9’de verilmiştir.

- **BDNF**

Gürültü grubunda sağ kulakta medyan ortalaması 2.07, sol kulakta medyan ortalaması 1.45 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=2.116$; $p=0.034$, Wilcoxon testi). Ablasyon grubunda sağ kulakta medyan ortalaması 1.18, sol kulakta medyan ortalaması 0.84 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=2.259$; $p=0.024$, Wilcoxon testi). Gentamisin grubunda sağ ve sol kulak farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($Z=0.114$; $p=0.909$, Wilcoxon testi).

- **GAD 65**

Gürültü ve Gentamisin gruplarında sağ ve sol kulak farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $Z=0.315$; $p=0.753$, $Z=1.916$; $p=0.055$, Wilcoxon testi). Ablasyon grubunda sağ kulakta medyan ortalaması 0.78, sol kulakta medyan ortalaması 0.42 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=2.087$; $p=0.037$, Wilcoxon testi).

- **GAD 67**

Gürültü, Ablasyon ve Gentamisin gruplarında sağ ve sol kulak farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $Z=0.772$; $p=0.440$, $Z=0.686$; $p=0.492$, $Z=1.186$; $p=0.235$, Wilcoxon testi).

Tablo 4.9. Gürültü, Gentamisin ve Ablasyon gruplarında Sağ ve Sol Inferior Kollikulus'da tüm zaman dilimlerinde elde edilen BDNF, GAD 65, GAD 67 medyan değerlerinin ortalamaları.

Ölçüm zamanı	Lokasyon	GÜRÜLTÜ		ABLASYON		GENTAMİSİN	
		Medyan	IQR	Medyan	IQR	Medyan	IQR
BDNF	Sol	1.45	1.13	0.84	0.69	1.61	1.76
	Sağ	2.07	1.86	1.18	1.04	1.45	1.99
GAD 65	Sol	0.85	0.80	0.42	0.55	0.72	0.98
	Sağ	0.81	1.26	0.78	0.65	0.73	1.24
GAD 67	Sol	1.16	0.58	0.97	0.58	1.03	0.30
	Sağ	1.14	0.78	1.03	0.50	1.08	0.42

4.5. ABR Testinde 50 dB'de Cevap Alınan ve Alınmayan Ratlarda RT-PCR Sonuçlarının Karşılaştırılması

4.5.1. Primer İşitsel Korteks

- **BDNF**

BDNF kantitasyon ortalamaları, hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta, ABR'de cevap alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın iken, cevap alınan hayvanlarda azalma görülmüştür. İpsilateral primer işitsel kortekste, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($Z=2.200$; $p=0.028$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.31 ve 4.32). Kontralateral primer işitsel kortekste, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($Z=1.814$; $p<0.070$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.31 ve 4.32).

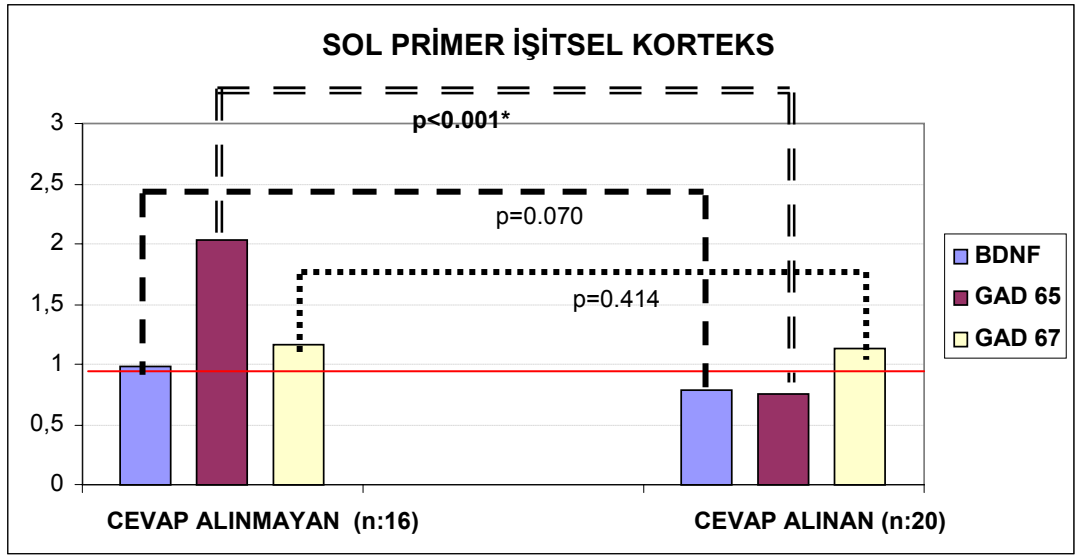
- **GAD 65**

GAD 65 kantitasyon ortalamaları, hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta, ABR'de cevap alınmayan hayvanlarda normal değerlere göre artış gösterirken, cevap alınan hayvanlarda azalma görülmüştür. Hem ipsilateral hem de kontralateral primer işitsel kortekste, gruplar arasında istatistiksel

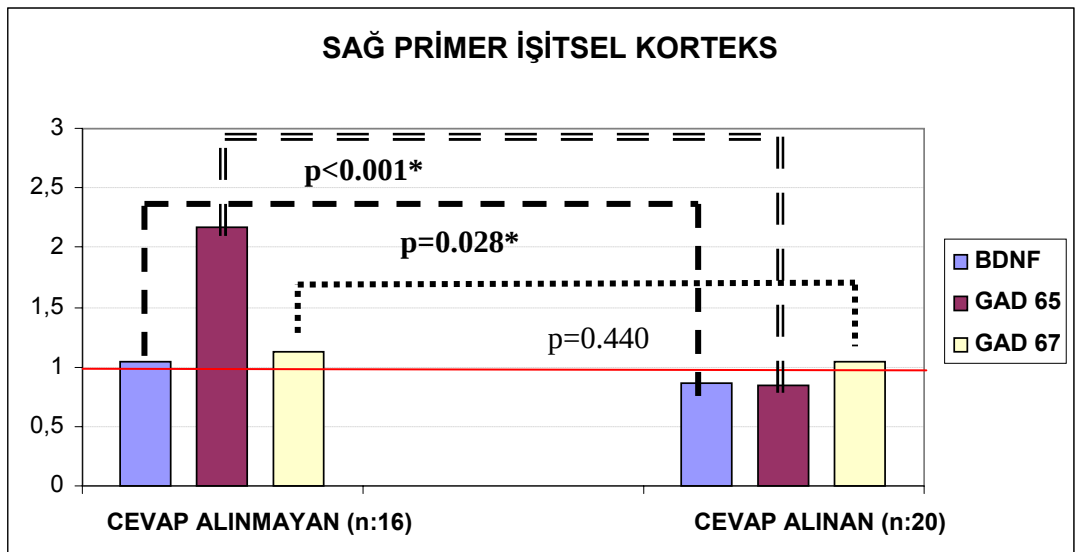
olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $Z=5.011$; $p<0.001$, $Z=5.329$; $p<0.001$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.31 ve 4.32).

- **GAD 67**

GAD 67 kantitasyon ortalamaları, hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta, ABR’de cevap alınan ve alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın sonuçlar elde edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $Z=0.771$; $p=0.440$, $Z=0.817$; $p=0.414$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.31 ve 4.32).



Şekil 4.31. Sol Primer İşitsel Korteks cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 ve GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.32. Sağ Primer İşitsel Korteks cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 ve GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.

4.5.1. İnfirior Kollikulus

- **BDNF**

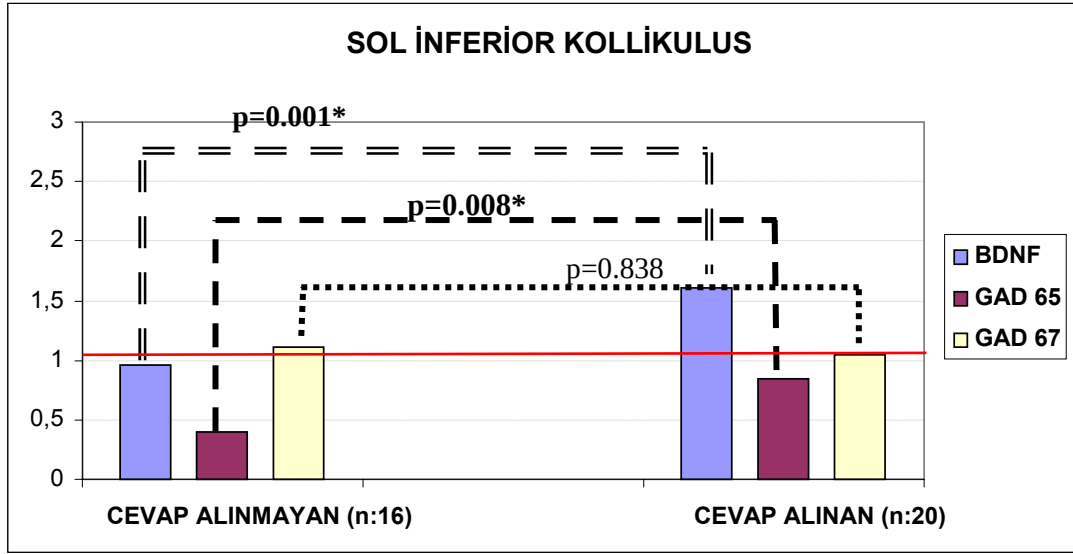
BDNF kantitasyon ortalamaları, İpsilateral tarafta, ABR'de cevap alınan ve alınmayan hayvanlarda normal değerlere göre artış görülmüştür. İpsilateral inferior kollikulusta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($Z=1.678$; $p=0.093$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.33 ve 4.34). Kontralateral tarafta, ABR'de cevap alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın iken, cevap alınan hayvanlarda artış görülmüştür. Kontralateral inferior kollikulusta, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($Z=3.401$; $p=0.001$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.33 ve 4.34).

- **GAD 65**

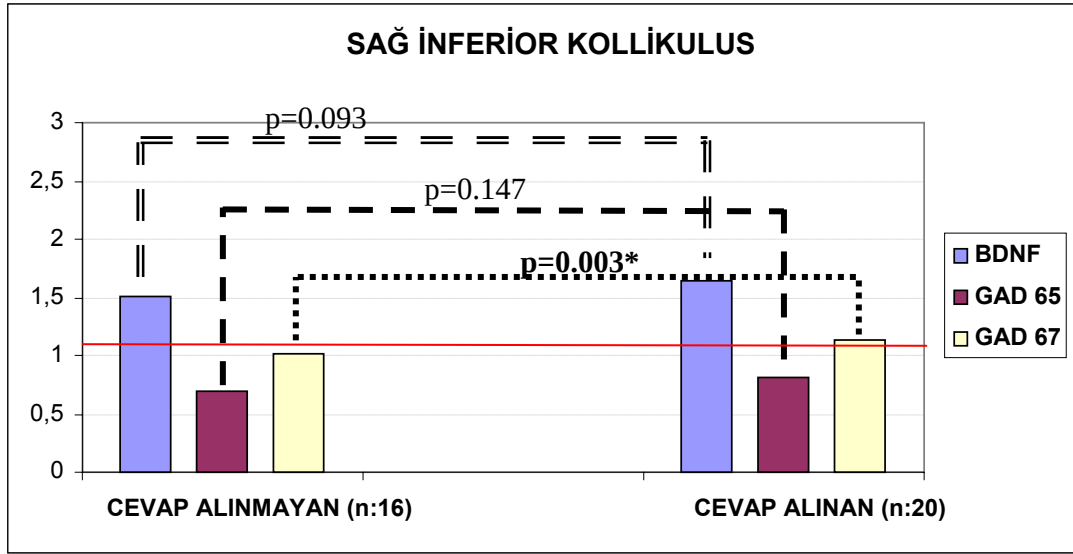
GAD 65 kantitasyon ortalamaları, İpsilateral tarafta ise ABR'de cevap alınan ve alınmayan hayvanlarda normal değerlere göre azalma görülmüştür. İpsilateral inferior kollikulusta, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($Z=1.451$; $p=0.147$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.33 ve 4.34). Kontralateral tarafta, ABR'de cevap alınmayan hayvanlarda, her iki grupta da normal değerlere göre azalma görülmüştür. Kontralateral inferior kollikulusta, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($Z=2.654$; $p=0.008$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.33 ve 4.34).

- **GAD 67**

GAD 67 kantitasyon ortalamaları, ipsilateral tarafta ise ABR'de cevap alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın seyrederken, cevap alınan hayvanlarda hafif derecede artış görülmüştür. İpsilateral inferior kollikulusta, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($Z=2.949$; $p=0.003$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.33 ve 4.34). Kontralateral tarafta, ABR'de cevap alınan ve alınmayan hayvanlarda normal değerlere yakın sonuçlar elde edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($Z=0.204$; $p=0.838$, Mann-Whitney testi) (Şekil 4.33 ve 4.34).



Şekil 4.33. Sol İnförör Kollikulusta cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 ve GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.34. Sağ İnförör Kollikulusta cevap alınan ve alınmayan gruplarda BDNF, GAD 65 VE GAD 67 değerlerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

İşitme duyusu hassas ve çok yönlü olmasına karşın, aynı zamanda kokleanın yapısı nedeni ile gürültü, mekanik travma ve ilaç kullanımını gibi unsurlara karşı kırılğan zayıf bir yapısı vardır. Kokleada meydana gelen hasarın derecesi ve süresi, santral işitsel yolakta çeşitli seviyelerde moleküler ve nöronal değişimle yapılandırılmaktadır.

Gürültüye ve gentamisine bağlı işitme kayıpları kokleanın bazal kıvrımını daha çok etkileyen sensörinöral tip işitme kayıplarıdır. Saf ses odyometrede 2, 3, 4, 8 kHz'de inen tip işitme kaybı şeklindedir. Deneysel travmatik ablasyonda ise saf ses odyometrede flat tip sensörinöral işitme kaybı görülür. İşitsel beyinsapı cevapları elde edilirken klik uyarı kokleanın 1 kHz ve üzerinde özellikle 2, 3, 4 kHz'deki eşikleri ile uyum gösterir (105-107). Bu nedenle klik uyarı deneysel travmatik ablasyonda eşik değeri saptamada daha yeterli iken, gürültüye veya gentamisine bağlı yüksek frekans işitme kayıplarında elde edilen eşik değeri hastanın gerçek eşiğini yansıtmayabilir (108-110).

İşitsel beyin sapı cevaplarını oluşturan dalgalar kokleanın spesifik bölgelerine ait etkilerin kombinasyonu ile oluşmaktadır. Orta şiddetteki situmuluslarda elde edilen ABR'de, V. dalga oluşumunda kokleanın düşük frekans alanlarının da katkısı varken, I. dalga da bu etki sadece bazal koklea ağırlıklıdır (111).

Uyarının şiddeti, ABR'de dalga latansını etkilemektedir. Genel görüş olarak, azalan uyarı şiddeti ile latansların geciktiği, amplitüdlerin azaldığı ve morfolojinin bozulduğu yönündedir. Muş ve ark. (100) V. dalga latansının 1 dB için 100-90 dB arasında 5 µsn, 70-60 dB için 25 µsn olduğunu ve bu artışın logaritmik olarak arttığını tespit etmişlerdir. Koklear işitme kayıplarında uyarı şiddeti I-V. dalga İPL üzerine de bifazik etki göstermektedir. Churc ve ark. (112), ratlarda uyarı şiddeti azaldıkça özellikle 100 dB'den 60 dB'e kadar İPL sürelerinde azalma meydana geldiğini, 60 dB sonrasında bu azalma eğiliminin muhafaza edildiğini tespit etmiştir. Çalışmamızda, geçici işitme kaybı modelleri uygulanan gruplara eşik üstü

maksimal latans değişikliği saptayabilmek maksadıyla ABR’de 50 dB şiddette klik uyarı verilmiştir.

Eşik üstü şiddette ilk oluşan dalga V. dalga olup, I. dalga daha sonra oluşur. Eğer uyarı şiddeti, elektrofizyolojik eşiğin sadece 10-20 dB üzerinde ise elde edilen cevabın V. dalgasında sadece kokleanın yüksek frekans bölgesinin etkisi söz konusudur. Çalışmamızda, ABR testinde 50 dB şiddette uyarı kullanılarak 2. saatte ve 7. günde yapılan ABR testinde gürültü ve gentamisin gruplarında, V. dalganın kokleanın bazal bölgesinin ağırlıklı etkilediğini düşünmekteyiz.

Sohmer ve ark. (113), 115 dB SPL şiddetinde 120 dakika süre ile “white noise” verdikleri ratlarda gürültü sonrası 40. dakikada ABR testinde ortalama 38 dB eşik değişikliği saptamıştır. Heinrich ark. (114), tek doz 4 mg/kulak intratimpanik gentamisin uygulamasından 2 saat sonra, kokleanın yüksek frekans alanlarını tutan 5-8 dB işitme kaybı ve 7 gün sonra yine kokleanın yüksek frekans alanlarını tutan 20 ile 30 dB arasında işitme kaybı saptamıştır. Çalışmamızda, işitme kaybı tek taraflı yapılmış olup, ABR testi bilateral her iki kulaktan elde edilen cevaplar incelendiğinde; sağ kulakta 2. saatte sadece gentamisin grubunda eşik elde edilmiş olup, gürültü ve ablasyon gruplarında eşik elde edilememiştir. Sağ kulakta 7. ve 28. günlerde ise sadece ablasyon grubunda eşik elde edilememiştir.

Klik ABR’de elde edilen eşik değerlerinin 2000 ve 4000 Hz’lerdeki işitme eşiği ile iyi bir korelasyonu vardır (115). Travelling wave (Bekesy 1960) prensibine göre, yürüyen dalga hareketinin kokleanın bazalinden apeksine doğru azalması nedeniyle, kokleada oluşan hareketin apekse ulaşması 5 ms kadar zaman alır. Bu nedenle düşük frekanslı seslere karşı oluşan ABR cevapları yüksek frekanslı seslere oranla daha geç latanslı olmaktadır. Debruyne ve Forrez’e (116) göre de klik uyarı, tone burst uyarana göre daha kısa ABR latansları elde edilmiştir. Church ve ark. (112) göre bunun sebebinin klik uyarının anlık yükselme zamanından kaynaklandığı da düşünülmektedir. Tone burst uyaranda ise anlık yükselme zamanı yoktur.

Sohmer ve ark. (113), 2 saat süre “white noise” uyguladıkları ratlarda, gürültü sonrası 80 dB HL şiddette ve 20/sn polaritede ABR traseleri incelendiğinde, I. dalga mutlak latansında ortalama 0.11 ms, IV. dalga mutlak latansında ortalama 0.07 ms uzaması ve I-IV interpik latans süresinde 0.04 ms kısalma tespit etmiştir. Beyin geçiş zamanı olarak kabul edilen I - IV/V interpik latans süresindeki kısalmanın; I. dalgadaki latans uzamasının, V. dalgadaki latans uzamasına göre daha fazla olmasına bağlanmıştır. Aynı çalışmada “attenuasyon gürültü” uygulanan ratlarda ortalama 52 dB seviyesinde eşik değişikliği meydana gelmiş ve I. dalga mutlak latansında 0.50 ms, IV. dalga mutlak latansında 0.45 ms uzama ve I-V interpik latans süresinde 0.056 ms kısalma saptanmıştır. Attenuasyon grubundaki büyük eşik değişikliğinin, dalga latanslarıyla korele olduğunu tespit etmişlerdir.

Morioka ve ark. (117), intramusküler gentamisin enjeksiyonunun işitsel beyin sapı cevapları üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında; ratları 0, 20, 30, 50, 100 mg/kg gentamisin olmak üzere 6 gruba ayırmıştır. Klik stimulusu 60 dB şiddette ABR testi incelendiğinde; 0 mg/kg intramusküler (salin) uygulanan grupta I. dalga mutlak latans süresinde anlamlı uzama saptanmazken, 50 mg/kg’lık grupta, enjeksiyon sonrası iki hafta daha devam eden I. dalga mutlak latans süresinde anlamlı uzama saptanmıştır. Bu uzama, 20 ve 30mg/kg enjeksiyon yapılan gruplarda saptanmamıştır.

İşitme kaybı tipinin, klik ABR’de dalga latansları üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek frekanslı işitme kayıplarında (gürültüye bağlı işitme kaybı, gentamisine bağlı işitme kaybı) kokleanın inaktif durumda olan bazal kısmında uyararla dalga kitlesinin aynı anda hareket etmesi ve yayılma zamanındaki uzamadan dolayı latans gecikmesi olduğu düşünülmektedir. Düz tip koklear işitme kaybında ise (travmatik ablasyona bağlı işitme kaybı) ABR’de kayda değer latans değişikliği olmamaktadır (118).

Çalışmamızda, ABR testinde 2. saatte 50 dB uyararla cevap alınamayan Gürültü ve Ablasyon gruplarında, her iki kulakta V. dalga mutlak latans ve I-V interpik latans sürelerinde anlamlı değişim olmamıştır. 50

dB’de cevap alınan Gentamisin grubunda ise her iki kulakta V. dalga mutlak latans ve I-V intermik latans sürelerinde anlamlı uzama saptanmıştır.

Çalışmamızda, 7. günde ABR testinde 50 dB uyararla cevap alınan veya alınamayan tüm gruplarda, her iki kulakta V. dalga mutlak latans ve I-V intermik latans sürelerinde kısalma olmuştur. Ancak sadece gentamisin grubunda kontralateral tarafta V. dalga mutlak latans ve her iki taraf I-V intermik latans sürelerindeki kısalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gentamisinin geç kompartman etkisi ve işitme kaybının derinleştiği (20 ile 30 dB arasında) düşünülürse, santral etkinin 7. günde gürültü grubuna göre daha fazla olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda 28. günde ABR testinde 50 dB uyararla cevap alınan veya alınamayan tüm gruplarda, her iki kulakta V. dalga mutlak latans ve I-V intermik latans sürelerinde uzama olmuştur. Gürültü ve Ablasyon gruplarındaki uzama, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak latans değişikliği ile 50 dB uyararla işitme kaybı korelasyonu açısından çalışmamızda sadece 2. saatte bir korelasyon mevcuttur.

Kokleada saçlı hücrelerde işitsel reseptörlerinin kaybı santral işitsel sisteminin yapısı ve fonksiyonunda değişikliklerle sebep olur. SSS’ de kortikal ve subkortikal projeksiyon haritasında moleküler ve nöronal değişiklik meydana gelerek reorganizasyon süreci yaşanmaktadır. Sinirsel eşik değişikliklerinin santral işitsel yollarda inferior kollikulus nöronlarını koklear nukleus nöronlarına göre daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (119,120). Özellikle 105 dB SPL’den daha fazla gürültü verildiğinde inferior kollikulus ve işitsel kortekste uyarılmış cevap amplitüdlerinde hızlı bir artış gözlemlenmiş ve bu artışın normal değerlere düzelmesi, işitme seviyesinin düzelmesi ile korele bulunmuştur (121,122).

Bu reorganizasyon sürecinde, özellikle primer işitsel korteks ve inferior kollikulus sinir hücrelerinde moleküler düzeyde eksitasyon ve inhibisyon değişiklikleri meydana gelmektedir. Inferior kollikulus, santral işitsel yolda her iki kulaktan gelen kompleks akustik bilginin işlendiği ve lokalize edildiği önemli bir inhibisyon bölgesidir. GABA, SSS’in ana inhibitör nörotransmitteri olup, primer olarak GAD enzimi tarafından glutamik asidin

dekarboksilasyonu ile sentezlenir. GAD enzimi SSS'de GAD 65 ve 67 genleri ile sentezlenmektedir. GAD 65 ve 67, aynı grup sinir hücrelerinde sentezlenir fakat aynı miktarda ve lokalizasyonda değildirler (123-126). GAD 65'in çoğu inaktif olarak depolanırken (127-129), GAD 67 ise kofaktörü olan piridoksal 5'-fosfata doymuş vaziyette ve tamamı aktiftir. Sensöriyal bir stimulusla oluşan koklear değişiklikler, bu iki santral işitsel bölgede birçok moleküler değişikliğe yol açar.

Gürültüye ve ototoksisiteye bağlı değişikliklerde, santral düzeltici mekanizmalardan biri de mediyal olivokoklear efferent liflerdir. Cody ve Jonstone (130), bu liflerin kontralateral kulağa uygulanan akustik travma esnasında, ipsilateral kulağı koruyucu özelliğinden bahsetmiştir. Smith ve ark. (131), 150mg/kg tek doz intramusküler gentamisin enjeksiyonu yaptıkları kobaylarda, enjeksiyon sonrası 1.5-2 saat sonra bu koruyucu mekanizmanın bozulduğu ve düzelmenin 24 saat sonra başladığı ve 86 saat sonra tamamlandığından bahsetmiştir.

Gürültü uygulanmasının SSS'i üzerine etkisi, gürültünün şiddeti, frekans aralığı ve süresine bağlıdır. Aynı zamanda gürültünün süresine, sıklığına, veriliş şekline bağlı olarak da işitsel sistemde geçici veya kalıcı eşik değişiklikleri meydana gelmektedir. Ryan ve ark. (132), erişkin Mongolian gerbillere 100 dB SPL şiddetinde "*white noise*" gürültü verildikten 1 saat sonra, 20-40 dB geçici işitme kaybı saptamış ve bu grupta kalıcı işitme kaybı gelişmediğini belirtmiştir. Aynı çalışmada, 110 dB SPL şiddetinde gürültü verilen hayvanlarda ise 40-60 dB arasında geçici işitme kaybı olmuş ve Ryan ve ark.(1978) aynı şiddette gürültü ile 2 ay sonra 15-20 dB kalıcı işitme kaybının geliştiğini tespit etmiştir.

Tan ve ark. (133), erişkin dişi Wistar ratlara 115 dB SPL şiddetinde 2 saat süre ile gürültü uygulandıktan sonra, çeşitli zaman dilimlerinde ratların primer işitsel korteks ve inferior kollikulus bölgelerini, RT-PCR ve immünohistokimyasal yöntemle incelemiştir. Gürültü uygulaması sonrası, 3. saat ve 6. günlerde yapılan ABR testinde, 56 dB ve 30 dB eşik elde edilmiştir. Tan ve ark., çalışmalarında, 3. saatte primer işitsel kortekste

BDNF ekspresyon düzeyinde anlamlı değişim saptamazken, 6. günde anlamlı bir azalma bulmuştur. İnferior kollikulusta ise 6. günde BDNF ve GABA düzeyinde artış gözlemlenmiştir. İmmünohistokimyasal incelemede, GABA tespit edilen hücrelerde, BDNF düzeyinin daha çok arttığı tespit etmiştir. Çalışmamızda, gürültü grubunda kontralateral primer işitsel korteksde, BDNF ekspresyon düzeylerinde 7. günde başlayan ve 28. güne kadar devam eden %21'lik azalma olup, zamana göre değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir. İpsilateral primer işitsel korteks de ise 2. saat, 7. gün, 28. günlerde anlamlı bir değişim olmamıştır. Kontralateral İK'da ise bütün zaman dilimlerinde anlamlı BDNF artışı olup, zamana göre değişimi istatistiksel olarak da anlamlı gözlenmiştir. Tan ve ark. yaptığı çalışmada, verilen gürültünün şiddeti ve süresi çalışmamıza yakın olmasından dolayı koklear destrüksiyon ve santral iletimde moleküler değişim açısından sadece kontralateral inferior kollikulusda BDNF düzeylerinde benzer bulgular elde edilmiş olup, ipsilateral tarafta tespit edilmemiştir.

Abbott ve ark. (46), erkek ratlarda 9 saat süre ile 100 dB SPL şiddetinde gürültü uyguladıktan sonrası, 0. saat, 2. Gün ve 30. günlerde inferior kollikulus bölgesinde Western Blotting ve kalitatif immünohistokimyasal yöntemle, GAD 65 ve 67 düzeylerini incelemiştir. ABR testinde bütün frekanslarda 0. saatte, 25-30 dB işitme kaybı olduğu ve 28. günde 10 ve 20 kHz tonlar hariç düzelmenin olduğu tespit edilmiştir. Gürültüye maruziyet sonrası, GAD 67 protein seviyesi 0. saatte kontrol grubuna göre %118 artmış, 2. günde normal değerlere gerilerken, 30. günde kontrol değerlerinin %39 altına gerilemiştir. GAD 65 seviyelerinde ise 0. ve 2. saatte artış gözlenmezken, 30. günde %21'lik anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir.

Milbrant ve ark. (134), 10 saat süre ile 106 dB SPL şiddetinde gürültü uygulandıkları ratlara, 0. saat, 2. Gün ve 30. günlerde inferior kollikulus bölgesinde, Western Blotting immünohistokimyasal yöntemle, GAD 65 düzeylerini incelemiştir. Gürültüye maruziyet sonrası GAD 65 seviyelerindeki değişim, anlamlı bulunmuştur. 0. saatte ve 2. günde kontrol grubuna göre

anlamalı azalmanın olduğu, 30. günde ise kontrol seviyelerine yakın düzelmenin olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda tek taraflı gürültü uygulaması sonrasında GAD 65 ekspresyon düzeylerinde kontralateral inferior kollikulusda, 2. saatte %61'lik azalmanın olduğunu, 7. günde kontrol seviyelerine yükseldiğini ve 28. günde kontrol seviyelerinin %21 üzerine çıktığını tespit edilmiş olup zamana göre değişim istatistiksel anlamalı bulunmuştur. İpsilateral inferior kollikulusda ise benzer şekilde 2. saatte %67 azalma olup, 7. ve 28. günlerde kontrol değerlerinin üzerine çıksa da zamana göre değişimi anlamalı bulunmamıştır. GAD 67 ekspresyon düzeylerinde ise kontralateral inferior kollikulusda, 2. saatte ve 7. günde sırasıyla %28 ve 58 artış gözlenirken, 28. günde kontrol değerlere yaklaştığı gözlemlenmiştir. İpsilateral tarafta ise 7. ve 28. günlerde %31 ve %51 oranlarında bir artış olmuştur. GAD 67'de her iki taraf inferior kollikulusta zamana göre bu değişim istatistiksel olarak anlamalı saptanmamıştır. Tek taraflı gürültü sonrası meydana gelen geçici eşik değişikliğinde; inferior kollikulus bölgesinde, inhibitör sistem kontrolünde GAD 65'in GAD 67'ye göre eşik değişikliği ile iyi bir korelasyon gösterdiğini ve daha hassas bir indikatör olduğu sonucuna varılabilir.

Literatürde, koklear ablasyon sonrası oluşan santral işitme sistemi değişiklikleri çeşitli açılardan incelenmiştir. Bu konuda yapılmış ilk deneysel çalışmalarda, unilateral koklear ablasyon uygulanan gerbillerde, ipsilateral inferior kollikulus sinir hücre yanıtlarında anlamalı bir etki görülmemiştir (135). Erişkin gerbillerde koklear çekirdek lezyonu oluşturulduktan sonra, intakt kulaktan stimülasyonu ile kontralateral inferior kollikulus'ta tek hücre yanıtlarında anlamalı bir etki görülmemiştir (136). Farklı olarak, erişkin gelincik hayvanlarında tek taraflı koklear ablasyon sonrasında, ipsilateral inferior kollikulus' ta uyarılabilir sinir hücrelerinin sayısı, yüksek oranda bulunmuştur (137). Yine tek taraflı koklear ablasyon sonrasında gelincik hayvanlarının işitsel korteksinde aynı şekilde uyarılabilir sinir hücrelerin sayısında artış gözlemlenmiştir. Koklear ablasyon sonrası gelinciklerde kontralateral primer işitsel korteksin temsil oranının genişlediğinden

bahsedilmiştir. İpsilateral kulaktan kaynaklanan eksitasyonun primer işitsel kortekste, ablasyon yapılmayan hayvanlara göre daha yaygın bulunmuştur (138).

Suneja ve ark. (49), erişkin kobaylarda tek taraflı travmatik koklear ablasyon sonrası inferior kollikulusta presnaptik GABA salınımını inceledikleri çalışmada; kontralateral inferior kollikulusda 5. günde GABA salınımında azalma olduğunu, bu azalmanın 59. güne kadar devam ettiğini ve 145. güne kadar normal seviyelerine geri döndüğünü tespit etmiştir. İpsilateral tarafta ise 5, 59, 145. günlerde GABA salınımında değişiklik olmadığı tespit edilmiştir.

Mossop ve ark. (139), gerbillerde tek taraflı ablasyon sonrası ipsilateral ve kontralateral inferior kollikulusda Western Blotting yöntemi ile GAD enzim seviyesini incelemiştir. Çalışmada, hem ipsilateral hem de kontralateral inferior kollikulusda, GAD enzim seviyelerinde, 24. saatte ve 7. günde, sağlam tarafta daha az olmakla birlikte her iki tarafta da anlamlı azalma saptanırken, 4. saat ve 1. yılda bu azalma saptanamamıştır.

Çalışmamızda, tek taraflı ablasyon sonrasında inferior kollikulusda GAD 65 ekspresyon seviyelerinde kontralateral tarafta 2. saatte %43, 7. günde %50, 28. günde %77 oranlarında azalma; ipsilateral tarafta ise sırasıyla %24, %41, %21'lik azalma saptanmıştır. Suneja ve Mossop'un unilateral ablasyon sonrası inferior kollikulusda immünohistoimyasal çalışmalarında GABA ve GAD düzeyinde saptadıkları değişimi; çalışmamızda GAD 65 ekspresyon düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini söyleyebiliriz. Çalışmamızda ipsilateral tarafta ise GAD 65 düzeylerini incelediğinde azalmanın 7. günden sonra yavaşladığı ve 28. günde kontrol düzeylerine yaklaştığı, ancak kontralateral tarafta ise 28. günde azalmanın hızlanarak devam ettiği tespit edilmiştir.

Argence ve ark.nın (140), tek taraflı kokleostomi sonrası Western blotting yöntemiyle inferior kollikulus santral çekirdeğinde GAD 67 ekspresyon seviyesini incelemiştir. Çalışmalarında, kontralateral inferior kollikulusta GAD 67 düzeyinde, 1. günde %24, 3. günde %35, 8. günde %41, 30. günde %34, 60. günde %29, 150. günde %30 oranlarında azalma

tespit etmiştir. Sekizinci günde GAD 67 ekspresyonunda azalma en fazla düzeyde seyretmiş olup, istatistiksel olarak günler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İpsilateral tarafta ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda, unilateral ablasyon sonrasında her iki taraf inferior kollikulusda, 2. saat, 7. ve 28. günlerde GAD 67 ekspresyon düzeylerinde anlamlı değişim olmamıştır.

Kotak ve ark. (142), sensörinöral işitme kaybı sonrası primer işitsel kortekste hipereksitabiliteye işaret etmiş ve bununla GABA'erjik presinaptik terminallerde değişime sebep olduğunu ileri sürmüştür. Sarro ve ark. (141), gerbillerde travmatik bilateral koklear ablasyon sonrası immünohistokimyasal yöntemle primer işitsel kortekste GAD 65/67 seviyelerini incelemiştir. Çalışmada, sensörinöral işitme kaybı gelişen hayvanlarda, presinaptik akson terminallerinde GAD 65/67 seviyelerinde %20 oranında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda, unilateral ablasyon sonrasında primer işitsel kortekste GAD 65 ekspresyon düzeylerinde kontralateral tarafta 2. saatte %266, 7. günde %362, 28. günde %128 oranlarında artış tespit edilmiştir. İpsilateral tarafta ise sırasıyla %166, %420 ve %169 oranlarında artış saptanmıştır. GAD 67 ekspresyon düzeylerinde ise ablasyon sonrası anlamlı değişim olmamıştır.

İntratimpanik enjeksiyon sonrası kokleada meydana gelen değişiklikler ve dolayısıyla santral işitsel yoldaki moleküler değişim; gentamisin perilenf kompartmanından eliminasyonu, hızlı ve doza bağımlıdır (143). Perilenfte eliminasyon hızlı olduğu halde, iç kulak dokularında ikinci bir önemli "*derin*" kompartman oluşturan gentamisin tutulumu vardır. Aminoglikozidlerin Korti organına ulaşması, endolenften çok muhtemelen doğrudan perilenf yoluyla gerçekleşmektedir (144). Endolenfte görülen gentamisinin, aslında iç kulak dokularında yavaş salınımının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hiel ve ark. (145) gentamisinin saçlı hücreler tarafından hızlı ve spesifik olarak yakalandığını göstermiştir ki morfolojik ototoksik değişiklikler oluşmadan önce önemli miktarda gentamisin tutulumu olmaktadır.

Gentamisin enjeksiyonunun iç kulağa uygulanış şekli de önemlidir. Hoffer ve ark. (146), gentamisin uygulanmasının mikrokateterle ve İT enjeksiyon yoluyla yapılmasının kinetik özelliklerini karşılaştırmıştır. Her iki yöntemdeki toplam dozun birbirine eşit olmasına karşın, her iki uygulama sonucu oluşan morfolojik değişikliklerin çok farklı olduğu bildirilmiştir. İntratimpanik enjeksiyon, kararsız değişikliklere yol açarken, bazen işitsel fonksiyonun 4 saat içinde tamamen kaybolmasına neden olmuş, bazı vakalarda ise belirgin olarak gecikmiş ototoksik etkiler gözlenmiştir.

Tan ve ark. (147), ratlara 50 dB'den büyük kalıcı işitme kaybı oluşturacak şekilde 420 mg/kg gentamisin ve 200 mg/kg furasemid'i subkutan enjeksiyon ile uygulamıştır. Enjeksiyondan 9-16 hafta sonra işitsel kortekste, BDNF geni tarafından sentezlenen *cyclic AMP/Ca+2 response element binding protein* (CREP) ekspresyon düzeyi, Western Blotting yöntemiyle incelenmiştir. Her iki tarafta 50 dB'de kalıcı işitme kaybı gelişen ratlarda, işitsel kortekste 9 -16 hafta sonra BDNF ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızda, tek doz 4mg/kulak intratimpanik gentamisin uygulanan hayvanlarda her iki taraf primer işitsel korteks BDNF ekspresyon düzeylerinde tüm zaman dilimlerinde azalma saptanmıştır. Çalışmamızda, gentamisin grubunda kontralateral inferior kollikulusda, BDNF düzeylerinde 2. saatte %155 artış, 7. günde %33 azalma, 28. günde %272 artış saptanmış olup, bu değişimler anlamlı bulunmuştur. GAD 65 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2. saatte %41 azalma, 7. gün %76 azalma ve 28. günde %28 artış bulunmuştur. İpsilateral tarafta ise benzer değişim saptanmıştır.

Çalışmamızda, gentamisin grubunda BDNF, GAD65 düzeylerindeki değişim incelendiğinde, inferior kollikulus bölgesinin primer işitsel kortekse göre daha fazla etilendiğini ve bu etkinin kontralateral tarafta daha anlamlı olduğunu gözlenmiştir. Literatürde enjeksiyon sonrası geçici eşik değişikliğinin 7. günde artış göstermesi ve çalışmamızda inferior kollikulusda GAD 65 ve BDNF düzeylerindeki azalmanın maksimum 7. günde olması, kokleada meydana gelen derin kompartman etkiyi, moleküler düzeyde ortaya çıkardığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda zaman dilimlerine göre Gürültü, Gentamisin ve Ablasyon grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür. Bu fark BDNF ve GAD 67 ekspresyon düzeylerinde daha az iken, GAD 65 düzeylerinde ise zaman dilimlerine göre daha kapsamlı değişimler bulunmuştur.

Primer işitsel korteks bölgesinde GAD 65 düzeyleri hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta 2. saat ve 7. günlerde Gentamisin ile Gürültü grupları arasında fark yokken, Gürültü ile Ablasyon grupları ve Gentamisin ile Ablasyon grupları arasında fark bulunmuştur. Yirmisekizinci gün ise ipsilateral tarafta gruplar arasında fark yokken, kontralateral tarafta Gentamisin ile Ablasyon grupları arasında fark bulunmuştur. Bu farkların işitme eşik farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. GAD 67 düzeylerinde ise 2. saat ve 7.gün gruplar arası anlamlı fark gözlenmezken, 28. gün hem ipsilateral hem de kontralateral primer işitsel kortekste Gentamisin ile Ablasyon grupları arasında fark bulunmuştur.

Inferior kollikulus bölgesinde ise GAD 65 düzeylerindeki fark 7. gün başlamış olup tüm gruplar birbirlerinden farklı bulunmuştur. Bu fark ipsilateral tarafta 28. günde bulunamamış olup, kontralateral tarafta Ablasyon grubu ile diğer gruplar arasında devam etmiştir. GAD 67 düzeyleri incelendiğinde 7. ve 28. günlerde gruplar arasında fark bulunamamıştır. BDNF düzeylerine bakıldığında 2. saat ve 7. gün gruplar arasında anlamlı farklılık yokken, 28. günde kontralateral tarafta Gürültü ile Gentamisin grupları Ablasyon grubundan farklı bulunmuştur. Bu farklılıkların işitme eşik değişikliklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda RT-PCR ile zaman dilimlerinde elde edilen medyan değerlerin ortalamaları ile ipsilateral ve kontralateral farkı, istatistiksel olarak çalışılmıştır. Buna göre; primer işitsel korteks bölgesinde BDNF, GAD 65 ve GAD 67'nin ipsilateral ve kontralateral düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Inferior kollikulus bölgesinde BDNF ekspresyon düzeyleri Gürültü ve Ablasyon gruplarında ipsilateral ve kontralateral düzeyleri arasındaki fark anlamlı olup, Gentamisin grubunda ise anlamlı bulunmamıştır. GAD 65'in ipsilateral ve kontralateral düzeyleri arasındaki

fark, sadece Ablasyon grubunda anlamlı bulunmuş olup, diğer gruplarda anlamlı bulunmamıştır. GAD 67 düzeylerinde ise inferior kollikulusda hiçbir grupta, ipsilateral ve kontralateral arasında fark saptanmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, gruplarda deney hayvanı sayısının yeterli düzeyde olmamasından dolayı, özellikle primer işitsel korteks düzeyindeki karşılaştırmalarda, artış ve azalmaları yorumlarken yeterli istatistiksel kuvvet elde edilememiştir. Bu sebeple, sonuçlar bölümünde incelenen gen ekspresyon rölatif kantitasyon düzeylerindeki artış ve azalmalar istatistiksel anlamlılık göz önüne alınmadan yorumlanmıştır.

1. BDNF Sonuçları:

• Primer İşitsel Korteks

ABR'de eşik değişikliği olmayan Gentamisin grubunda, BDNF her iki tarafta da, tüm zaman dilimlerinde normal değerlerin altında seyretmiştir. BDNF, ABR'de 2. saatte eşik değişikliği saptanan Gürültü grubunda, iki tarafta da, tüm zaman dilimlerinde normal değerlere yakın seyretmiştir. Gürültü grubunda BDNF ekspresyonu 2.saatteki geçici eşik değişikliğinden etkilenmemiştir. Tüm zaman dilimlerinde sağ tarafta kalıcı işitme kaybı ABR ile saptanan Ablasyon grubunda ise, 2. saatte normal değerlerin altında seyrederken, 7. günde normal değerlerin yaklaşık iki katı artış göstermiş ve 28. günde normal değerlere yakın azalma olmuştur.

Ablasyon grubunda, primer işitsel korteksin BDNF cevabı, 7. günde pik seviyelere ulaşmış ve diğer gruplara göre daha fazla değerlerde bulunmuştur.

• Inferior Kollikulus

İkinci saatte Gürültü ve Gentamisin gruplarında her iki tarafta artış gözlenmiş olup, Ablasyon grubunda her iki tarafta azalmayla seyretmiştir. Gürültü grubundaki artış, 7. ve 28. günlerde devam etmiştir. Gentamisin grubunda ise, 7. günde her iki tarafta normal değerlerin altına düşse de, 28. günde Gürültü grubuna benzer şekilde artışla seyretmiştir. Ablasyon grubunda ise 2. saatte normal değerlere göre her iki tarafta azalma meydana gelmiş olup, 7. ve 28. günlerde normal değerlere göre az bir düzeyde artışla seyretmiştir.

Ablasyon grubunun inferior kollikulusta BDNF cevabı, diğer gruplara göre genel olarak daha az düzeyde bulunmuştur. Sadece Gentamisin

grubunda 7. günde Ablasyon grubuna benzer bir azalma gözlenmiştir. Bunun sebebinin, gentamisin iç kulakta göstermiş olduğu geç kompartman etkisiyle olduğu düşünülmektedir.

2. GAD 65 SONUÇLARI:

• Primer İşitsel Korteks

İkinci saate ABR'de eşik elde edilmeyen Gürültü ve Ablasyon gruplarında, her iki tarafta normal değerlere göre artış olmuştur. Ablasyon grubundaki artış, Gürültü grubuna göre daha fazla düzeyde gözlenmiştir. Gentamisin grubunda ise normal değerlere göre azalma gözlenmiştir.

Yedinci günde kalıcı işitme kaybı olan Ablasyon grubunda artış devam etmiş olup, Gürültü grubunda ise normal değerlerin üzerinde olsa da azalma sürecine girmiştir. Gentamisin grubunda ise, kontralateral tarafta 2. saate benzer değerlerde azalma; İpsilateral tarafta ise normal değerlere göre hafif düzeyde artış gözlenmiştir.

Yirmisekizinci günde, Ablasyon grubu 7. güne göre azalma eğilimi göstermekte olup, normal değerlerin üzerinde seyretmiştir. Gürültü grubu normal değerlere yakın seyrederken, Gentamisin grubunda azalma devam etmiştir.

• Inferior Kollikulus

Her iki taraf inferior kollikulusda 2. saatte tüm gruplarda kontrol değerlerine göre azalma tespit edilmiştir. Gürültü grubundaki bu azalma, 7. ve 28. günde kontrol değerlerine yakın artışla seyretmiştir. Gentamisin grubundaki 2. saatteki azalma, 7. günde devam etmiş olup, 28. günde normal değerlere yakın artışla seyretmiştir. Ablasyon grubunda ise 2. saatte başlamış olan azalma, 7. gün ve 28. günde de devam etmiştir.

Gürültü ve Gentamisin gruplarında, inferior kollikulus ve primer işitsel korteks'deki GAD 65 ekspresyon düzeylerindeki artış ve azalmalar birbirlerinin zıttı şeklinde ilerlemiştir. Ancak bu ilişki, Ablasyon grubunda inferior kollikulusta, GAD 65 düzeyindeki azalma süreklilik gösterdiği için bulunamamıştır.

3. GAD 67 SONUÇLARI:

Her iki taraf primer işitsel kortekste, 2.saat ve 7. günde normal kantitasyon değerlerine yakın seyretmiş olup, 28. günde Ablasyon ve Gürültü gruplarında artış gözlenmiştir. Gürültü ve Gentamisin gruplarında kontralateral tarafta 2. saat ile 28. gün arasında anlamlı farklılık varken, Ablasyon grubunda ipsilateral tarafta anlamlı değişim saptanmıştır. Inferior kollikulusda ise sadece Ablasyon grubunda ipsilateral tarafta 2. saat ile 28. gün arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak, geçici işitme kaybında, inferior kollikusdaki BDNF cevabının, kalıcı işitme kaybına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Buna karşın kalıcı işitme kaybı olan grupta ise primer işitsel kortekste yeterli BDNF cevabı alınmamıştır.

Yine inferior kollikulusta geçici işitme kaybında, kalıcı işitme kaybına göre inhibisyon cevabındaki azalmanın daha az olduğu ve akabinde primer işitsel korteks cevabının normal değerlere yakın seyrettiği görülmüştür. Kalıcı işitme kaybında, inferior kollikulusun inhibisyon cevabındaki azalmanın derinleşerek 28 gün boyunca devam ettiği ve bunun aksine primer işitsel kortekste inhibisyon cevabının arttığı gözlenmiştir.

BDNF cevabının, inferior kollikulusta inhibitör sistemden, primer işitsel kortekste ise eksitator sistemden daha çok etkilendiği görülmüştür. Dolayısıyla, Inferior kollikulusta geçici işitme kaybı grubunda, kalıcı işitme kaybına göre inhibisyonda daha az azalma olması ve BDNF cevabının daha fazla olması, geçici işitme kaybı için inferior kollikulusun santral işitsel yolakta kurtarıcı bir merkez olarak hareket ettiğini düşündürmektedir. Kalıcı işitme kaybında ise inferior kollikulus ve primer işitsel korteksin ortak hareket ettiği, fakat yeterli BDNF cevabının olmadığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Çakır N.: Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 1999. Kulak Anatomisi ve İşitme Fizyolojisi 2-15.
2. Paparella M.M., Schumrick D.A., Gluckman J.L., Meyerhoff W.L.: Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Basic Sciences and Related Principles. 199-205
3. Akyıldız N.: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi s: 22-57
4. Cummings C.W., Fredrickson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Schüller D.E.: 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Anatomy of the Skull Base, Temporal Bone, External Ear and Middle Ear. 2533-2546
5. Kuran O. Sistemik Anatomi. İstanbul 1983. 759-788
6. Brownell W.E.: Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. Ear Hear 1990;11:82-92
7. Abbas P.J.: Physiology of the auditory system. In: Otolaryngology Head and Neck Surgery. Ed: Cummings CW, Mosby Year Book Inc, 2nd ed, St. Louis Missouri, 1993. pp 2566-2603
8. Esmer N.: Kulak anatomisi ve fizyolojisi. In: Klinik odyoloji. Ankara 1995. pp 15-43
9. Terzioğlu M., Çakar L.: İşitme duyusu. In: Fizyoloji ders kitabı 1989;430-453
10. Wright A.: Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Scott-Brown's Otolaryngology. Ed: Wright D, 5 th ed. 1998;1-46
11. Yiğitsubay V., Şenocak F.: İşitme duyusu, In: Textbook of Medical Physiology. Eds: Guyton AC 1976 ;Güven kitabevi, Ankara, 5. baskıdan çeviri, 61-75
12. Akyıldız NA.: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; İşitme Fizyolojisi s:77-128
13. Ballenger J.J., Snow J.B.: Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi 879-900

14. Cummings C.W., Fredrickson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Schüller D.E.: 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Physiology of the Auditory System. 2831- 2875
15. Paparella M.M., Schumrick D.A., Gluckman J.L., Meyerhoff W.L.: Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Dynamic Properties of the Fluids 206-217
16. Paparella M.M., Schumrick D.A., Gluckman J.L., Meyerhoff W.L.: Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Electrophysiology of the Peripheral Auditory System 219-253
17. Smith C.A.: Innovation of the cochlea of the guinea pig by use of the Golgi stain, Ann Otol Rhinol Laryngol 84:443, 1975.
18. Spoendlin H.: Neural anatomy of the inner ear. In Jahn AF, Santos-Sacchi J, editors: Physiology of the ear, New York, 1988, Raven Press
19. Fex J., Altschuler R.A.: Neurotransmitter-related immunocytochemistry of the organ of Corti. Hear Res 22:249, 1986
20. Schwartz A.M.: "Auditory Nerve and Spiral Ganglion Cells: Morphology and Organization", Altschuler D.W., Hoffman D.W., Bobbin R.P. (ed) Neurobiology of Hearing: The Cochlea, Raven Press, New York, 1986, pp 271-280.
21. Arnesen A.R., Osen K.K.: Fiber population of the vestibulocochlear anastomosis in the cat. Acta Otolaryngol (Stockh) 98:255, 1984.
22. Moore J.K., Osen K.K.: The cochlear nuclei in man, Am J Anat 154:393, 1979.
23. Phillips D.P., "Introduction to Anatomy and Physiology of the Central Auditory Nervous System", Jahn A.F., Santos Sacchi J.(ed), Physiology of the Ear, Raven Press, New York, 1988:407-429.
24. Musiek F.E., Hoffman D.W.: An Introduction to the Functional Neurochemistry of the Auditory System. Ear and Hearing, Vol.11, No.6, 1990:pp 395-401.
25. Wiederhold M.L., "Physiology of the Olivocochlear System", Altschuler R.A., Hoffman D.W., Bobbin R.P., Neurobiology of Hearing: The Cochlea, Raven Press, New York, 1986, pp 349-368.
26. Sahley T.L., Nodar R.H., Musiek F.E., Efferent Auditory System, Singular Publishing Group, Inc. San Diego. 1997, pp 25-130.

27. Oliver D.L., Morest D.K.: The central nucleus of inferior colliculus in the cat. *J Comp Neurol.* 1984 Jan 10;222(2):237-64.
28. Musiek F.E., Baran J.A.: Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part I: Brain stem. *Ear Hear.* 1986 Aug;7(4):207-19.
29. Bergman M., Staatz-Benson C., Potashner S.J. (1989): Amino acid uptake and release in the guinea pig cochlear nucleus after inferior colliculus ablation. *Hear Res.* 1989 Nov;42(2-3):283-91.
30. Winer J.A., Larue D.T., Pollak G.D.: GABA and glycine in the central auditory system of the mustache bat: structural substrates for inhibitory neuronal organization. *J Comp Neurol.* 1995 May 8;355(3):317-53.
31. Mugnaini E., Oertel W.H. (1985): An atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS as revealed by GAD immunohistochemistry. In: Björklund A and Hökfelt T (eds). *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Volume 4: GABA and Neuropeptides in the CNS, Part I*, Elsevier, Amsterdam, pp. 436-608.
32. Caspary D.M., Holder T.M., Hughes L.F., Milbrandt J.C., McKernan R.M., Naritoku D.K.: Age-related changes in GABA(A) receptor subunit composition and function in rat auditory system. *Neuroscience.* 1999;93(1):307-12.
33. Adams J.C., Mugnaini E.: Dorsal nucleus of the lateral lemniscus: a nucleus of GABAergic projection neurons. *Brain Res Bull.* 1984 Oct;13(4):585-90.
34. Li L., Kelly J.B.: Inhibitory influence of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus on binaural responses in the rat's inferior colliculus. *J Neurosci.* 1992 Nov;12(11):4530-9.
35. Shneiderman A., Chase M.B., Rockwood J.M., Benson C.G., Potashner S.J.: Evidence for a GABAergic projection from the dorsal nucleus of the lateral lemniscus to the inferior colliculus. *Journal of Neurochemistry* 60:72-82.1993
36. Kulesza R.J. Jr, Spirou G.A., Berrebi A.S.: Physiological response properties of neurons in the superior paraolivary nucleus of the rat. *Journal of Neurophysiology* 89: 2299-2312. (2003)

37. Oliver D.L., Beckius G.E.: Fine structure of GABA-labeled axonal endings in the inferior colliculus of the cat: immunocytochemistry on deplasticized ultrathin sections. *Neuroscience*. 1992;46(2):455-63.
38. Pollak G.D., Burger R.M., Park T.J., Klug A., Bauer E.E.: Roles of inhibition for transforming binaural properties in the brainstem auditory system. *Hear Res*. 2002 Jun;168(1-2):60-78. Review.
39. Morest D.K., Oliver D.L.: The neuronal architecture of the inferior colliculus in the cat: defining the functional anatomy of the auditory midbrain. *J Comp Neurol*. 1984 Jan 10;222(2):209-36.
40. Pecka M., Zahn T.P., Saunier-Rebori B., Siveke I., Felmy F., Wiegrebe L., Klug A., Pollak G.D., Grothe B.: Inhibiting the inhibition: a neuronal network for sound localization in reverberant environments. *J Neurosci*. 2007 Feb 14;27(7):1782-90
41. Palmer A.R., Liu L.F., Shackleton T.M.: Changes in interaural time sensitivity with interaural level differences in the inferior colliculus. *Hear Res*. 2007 Jan;223(1-2):105-13. Epub 2006 Dec 4.
42. Escabí M.A., Miller L.M., Read H.L., Schreiner C.E.: Naturalistic auditory contrast improves spectrotemporal coding in the cat inferior colliculus. *J Neurosci*. 2003 Dec 17;23(37):11489-504.
43. Litovsky R.Y., Fligor B.J., Tramo M.J.: Functional role of the human inferior colliculus in binaural hearing. *Hear Res*. 2002 Mar;165(1-2):177-88.
44. Winer J.A., Larue D.T., Diehl J.J., Hefti B.J.: Auditory cortical projections to the cat inferior colliculus. *J Comp Neurol*. 1998 Oct 19;400(2):147-74.
45. Winer J.A.: Decoding the auditory corticofugal systems. *Hear Res*. 2005 Sep;207(1-2):1-9.
46. Abbott S.D., Hughes L.F., Bauer C.A., Salvi R., Caspary D.M.: Detection of glutamate decarboxylase isoforms in rat inferior colliculus following acoustic exposure. *Neuroscience*. 1999;93(4):1375-81.
47. Bledsoe S.C. Jr, Nagase S., Miller J.M., Altschuler R.A.: Deafness-induced plasticity in the mature central auditory system. *Neuroreport*. 1995 Dec 29;7(1):225-9.

48. Salvi R.J., Saunders S.S., Gratton M.A., Arehole S., Powers N.: Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hear Res.* 1990 Dec;50(1-2):245-57.
49. Suneja S.K., Potashner S.J., Benson C.G.: Plastic changes in glycine and GABA release and uptake in adult brain stem auditory nuclei after unilateral middle ear ossicle removal and cochlear ablation. *Exp Neurol.* 1998 Jun;151(2):273-88.
50. Woolsey C.N.: Organization of cortical auditory system: a review and synthesis, Springfield, Illinois, 1960, Charles C Thomas.
51. Code R.A., Winer J.A.: Commissural connections in layer III of cat primary auditory cortex (AI): pyramidal and non-pyramidal cell input. *J Comp Neurol* 242: 485–510, 1985.
52. Winer J.A.: The functional architecture of the medial geniculate body and the primary auditory cortex. In: *The mammalian auditory pathway: neuroanatomy*, edited by Webster DB, Popper AN, and Fay RR. New York: Springer-Verlag, 1992, p. 222–409.
53. Winguth S.D., Winer J.A.: Corticocortical connections of cat primary auditory cortex (AI): laminar organization and identification of supragranular neurons projecting to area AII. *J Comp Neurol* 248: 36–56, 1986.
54. Shacht J., Popper A.N., Fay R.R. *Auditory Truma Protection and Repair 2008 Handbook .Noise-Induced Cochlear Pathology* 195-213.
55. Hudspeth A.J., Jacobs R.: Stereocilia mediate transduction in vertebrate hair cells (auditory system/cilium/vestibular system). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979 Mar;76(3):1506-9.
56. Wang Y., Hirose K., Liberman M.C.: Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2002 Sep;3(3):248-68. Epub 2002 Feb 27.
57. Clark W.W., Bohne B.A.: Effects of noise on hearing. *JAMA.* 1999 May 5;281(17):1658-9.
58. Schuknect H.F.: Ablation therapy in the management of Menière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1957;132:1-42.

59. Chandrasekhar S.S., Rubinstein R.Y., Kwartler J.A., Gatz M., Connelly P.E., Huang E., Baredes S.: Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Apr;122(4):521-8.
60. Kaplan D.M., Nedzelski J.M., Chen J.M., Shipp D.B.: Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2000 Aug;110(8):1298-305.
61. Becvarovski Z., Bojrab D.I., Michaelides E.M., Kartush J.M., Zappia J.J., LaRouere M.J.: Round window gentamicin absorption: an in vivo human model. *Laryngoscope.* 2002 Sep;112(9):1610-3.
62. Hibi T., Suzuki T., Nakashima T.. Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta Otolaryngol.* 2001 Apr;121(3):336-41.
63. Hoffer M.E., Allen K., Kopke R.D., Weisskopf P., Gottshall K., Wester D.: Transtympanic versus sustained-release administration of gentamicin: kinetics, morphology, and function. *Laryngoscope.* 2001 Aug;111(8):1343-57.
64. Balough B.J., Hoffer M.E., Wester D., O'Leary M.J., Brooker C.R., Goto M.: Kinetics of gentamicin uptake in the inner ear of Chinchilla langier after middle-ear administration in a sustained-release vehicle. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Nov;119(5):427-31.
65. Chen J.M., Kakigi A., Hirakawa H., Mount R.J., Harrison R.V.: Middle ear instillation of gentamicin and streptomycin in chinchillas: morphologic appraisal of selective ototoxicity. *J Otolaryngol.* 1999 Jun;28(3):121-8.
66. Sha S.H., Taylor R., Forge A., Schacht J.: Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res.* 2001 May;155(1-2):1-8.
67. Huang E.J., Reichardt L.F.: Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:609-42. Epub 2003 Mar 27.

68. Bibel M., Barde Y.A.: Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.* 2000 Dec 1;14(23):2919-37.
69. Lang H., Liu C.: Apoptosis and hair cell degeneration in the vestibular sensory epithelia of the guinea pig following a gentamicin insult. *Hear Res.* 1997 Sep;111(1-2):177-84
70. Wang J., Dib M., Lenoir M., Vago P., Eybalin M., Hameg A., Pujol R., Puel J.L.: Riluzole rescues cochlear sensory cells from acoustic trauma in the guinea-pig. *Neuroscience.* 2002;111(3):635-48.
71. Bauer P.W., MacDonald C.B., Cox L.C.: Intratympanic gentamicin therapy for vertigo in nonserviceable ears. *Am J Otolaryngol.* 2001 Mar-Apr;22(2):111-5.
72. Nordmann AS, Böhne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear Res.* 2000 Jan;139(1-2):13-30.
73. Kopke R.D., Coleman J.K., Liu J., Campbell K.C., Riffenburgh R.H.: Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss. *Laryngoscope.* 2002 Sep;112(9):1515-32.
74. Mulroy M.J., Henry W.R., McNeil P.L.: Noise-induced transient microlesions in the cell membranes of auditory hair cells. *Hear Res.* 1998 Jan;115(1-2):93-100.
75. Puel J.L.: Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol.* 1995 Dec;47(6):449-76.
76. Lamm K., Arnold W.: Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow. *Audiol Neurotol.* 1996 May-Jun;1(3):148-60.
77. Scheibe F., Haupt H., Ludwig C.: Intensity-dependent changes in oxygenation of cochlear perilymph during acoustic exposure. *Hear Res.* 1992 Nov;63(1-2):19-25.
78. Van Campen L.E., Murphy W.J., Franks J.R., Mathias P.I., Toraason M.A.: Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat. *Hear Res.* 2002 Feb;164(1-2):29-38.

79. Hu B.H., Henderson D., Nicotera T.M.: Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res.* 2002 Apr;166(1-2):62-71.
80. Puel J.L., Ruel J., Guitton M., Wang J., Pujol R.: The inner hair cell synaptic complex: physiology, pharmacology and new therapeutic strategies. *Audiol Neurotol.* 2002 Jan-Feb;7(1):49-54.
81. Oestreicher E., Wolfgang A., Felix D.: Neurotransmission of the cochlear inner hair cell synapse--implications for inner ear therapy. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;59:131-9.
82. Gabaizadeh R., Staecker H., Liu W., Van De Water T.R.: BDNF protection of auditory neurons from cisplatin involves changes in intracellular levels of both reactive oxygen species and glutathione. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997 Oct 15;50(1-2):71-8.
83. Priuska E.M., Schacht J.: Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem Pharmacol.* 1995 Nov 27;50(11):1749-52.
84. Wu W.J., Sha S.H., Schacht J.: Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. *Audiol Neurotol.* 2002 May-Jun;7(3):171-4.
85. Forge A., Li L.: Apoptotic death of hair cells in mammalian vestibular sensory epithelia. *Hear Res.* 2000 Jan;139(1-2):97-115.
86. Ruan R.S., Leong S.K., Mark I., Yeoh K.H.: Effects of BDNF and NT-3 on hair cell survival in guinea pig cochlea damaged by kanamycin treatment. *Neuroreport.* 1999 Jul 13;10(10):2067-71.
87. Von Bartheld C.S., Wang X., Butowt R.: Anterograde axonal transport, transcytosis, and recycling of neurotrophic factors: the concept of trophic currencies in neural networks. *Mol Neurobiol.* 2001 Aug-Dec;24(1-3):1-28. Review.

88. Miller J.M., Miller A.L., Yamagata T., Bredberg G., Altschuler R.A.: Protection and regrowth of the auditory nerve after deafness: neurotrophins, antioxidants and depolarization are effective in vivo. *Audiol Neurotol.* 2002 May-Jun;7(3):175-9.
89. Staecker H., Gabaizadeh R., Federoff H., Van De Water T.R.: Brain-derived neurotrophic factor gene therapy prevents spiral ganglion degeneration after hair cell loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Jul;119(1):7-13.
90. Staecker H., Kopke R., Malgrange B., Lefebvre P., Van de Water T.R.: NT-3 and/or BDNF therapy prevents loss of auditory neurons following loss of hair cells. *Neuroreport.* 1996 Mar 22;7(4):889-94.
91. Halliday A.M.: *Evoked Potentials in Clinical testing.* Pitman Press, Great Britain, 1982.
92. Gorga M.P., Thornton A.R.D. (1989): The choice of stimuli for ABR measurements. *Ear and Hearing* 10:217-230
93. Davis H.: Principle of elective response audiometry. *Ann Otol.Rhinol.Laryngol.* (Suppl 28): 1-96, 1976
94. Jewett D.L., Romano M.N., Williston J.S.: Human auditory evoked potentials possible brainstem components detected on the scalp. *Science* 167:1517-1518, 1970
95. Şafak M.A.: Nörotolojik tanıda kullanılan elektrofizyolojik tetkikler, *Aktüel Tıp Dergisi* 5 (3): 1-3, 2000.
96. Muş N., Özdamar Ö.: Sensorinöral işitme kayıplarında ABR latans-şiddet fonksiyonu ile odyogram arasındaki ilişkinin kantitatif analizi. *KBB Postası* 1992;8:7-12
97. Glasscock M.E., Jackson C.G., Josey A.F.: *The ABR Glasscock III Auditory Brainstem Response.* Thieme Medical Publishers, New York, 1987
98. Hall J.W., Mueller H.G. : *Auditory Brainstem Response (ABR).* Ed: Danhauer J.L. *Audiologist' s Desk Reference.* Vol. 1, s. 319-87, Singular Publishing Group Inc. London, 1997

99. Backoff P.M., Caspary D.M.: Age-related changes in auditory brainstem responses in Fischer 344 rats: effects of the rate and intensity. *Hearing Research* 1994;73:163-72
100. Muş N., Yağlıdere Ö., Aktaş T., Aktaş D., Dündar, A. (1991b): Erişkin insanlardan beyin sapı uyarılmış işitme cevaplarının stimulus parametreleri yönünden araştırılması. *GATA Bülteni*, 33:1093-1106
101. Giroux A.P., Pratt L.W.(1983): Brainstem evoked response audiometry. *Ann Otol.Rhinol. Laryngol.* 92:183-186
102. Paludetti G., Maurizi M., Ottovani F.(1983): Effect of stimulus repetition rate on the auditory brainstem responses (ABR). *Ann J.otolaryngol.*,4:226-234
103. Lee K.S., Alvarenga T.A., Guindalini C., Andersen M.L., Castro R.M., Tufik S.: Validation of commonly used reference genes for sleep-related gene expression studies. *BMC Mol Biol.*2009 May 15;10:45.
104. Altieri M., Marini F., Arban R., Vitulli G., Jansson B.O.: Expression analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA isoforms after chronic and acute antidepressant treatment. *Brain Res.* 2004 Mar 12;1000(1-2):148-55.
105. Coats A.C., Martin, J.L.: Human Auditory Nerve Action Potentials and Brainstem Evoked Responses: effect of audiogram shape and lesion location. *Arch. Oto-Rhino-Lar.* 103:605-622,1977.
106. Jerger J.F., Maudlin L.: Prediction of Sensorineural Hearing Level from Brainstem Evoked Responses. *Arch. Otol. Rhinol. Lar.* 104:456-461, 1978.
107. Møller, K., Børgvad, B.: Brainstem Responses in Patients with Sensorineural Losses. *Scand. Audiol.*5:115-127,1976
108. Gorga, M.P., Worthington, D.W., Reiland, J.K., Beauchaine, K.A., Goldgar, D.E.: Some Comparisons Between Auditory Brainstem Response Thresholds, Latencies, and Pure-tone Audiogram. *Ear and Hearing* 6:105-112,1985
109. Keith, W.J., Greville, K.A.: Effects of Audiometric Configuration on the Auditory Brainstem Response. *Ear and Hearing* 8:49-55,1987.
110. Stapells, D.R.: Auditory Brainstem Response Assessment of Infants and Children. *Seminars in Hearing* 10(3):229-251.1989.
111. Don, M., Eggermont, J.J.: Analysis of click-evoked brainstem potentials in man using high-pass noise masking. *J. Acoustic Soc. Am.*, 63:1084-1092. 1978.

112. Church M.W., Kaltenbach J.A.: The hamster's auditory brain stem response as a function of stimulus intensity, tone burst frequency, and hearing loss. *Ear Hear.* 1993 Aug;14(4):249-57.
113. Sohmer H., Freeman S., Friedman I., Lidan D.: Auditory Brainstem Response (ABR) Latency Shifts in Animal Models of Various Types of Conductive and Sensori-neural Hearing Losses. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991;111:206-211.
114. Heinrich U.R., Helling K., Sifferath M., Brieger J., Li H., Schmidtman I., Mann W.J. : Gentamicin increases nitric oxide production and induces hearing loss in guinea pigs. *Laryngoscope.* 2008 Aug;118(8):1438-42.
115. Muş N., Özdamar Ö.: “İşitsel Beyin Sapı Cevapları” kitabı 1996 sf.122.
116. Debruyne F., Forrez G.: On-effect in brainstem electric response audiometry: Consequences for the use of tone-burst. *J Otorhinolaryngol* 1982;44:36-42.
117. Morioka I, Luo W.Z, Ishii N., Miyashita K., and Takeda S.: Combined effects of gentamicin and noise on auditory brainstem response in rats. *Journal of Sound and Vibration* (1997) 205(4), 539-544.
118. Gerull G, Janssen T, Mrowinski D, Thoma J (1985) Latenzverhalten früher akustisch evozierter Potentiale bei Innenohrschwerhörigkeit. *Laryngol Rhinol Otol* 64:162-168
119. Salvi R., J., Henderson D., and Hamernik R.,P.: Auditory fatigue: retrocochlear components. *Science* 190: 486-487, 1975.
120. Syka J., and Popelář J. : Noise impairment in the guinea pig. I. Changes in electrical evoked activity along the auditory pathway. *Hear Res* 8: 263-272, 1982.
121. Syka J., and Rybalko N.: Threshold shifts and enhancement of cortical evoked responses after noise exposure in rats. *Hear Res* 139: 59-68, 2000.
122. Syka J., Rybalko N., and Popelář J. Enhancement of the auditory cortex evoked responses in awake guinea pigs after noise exposure. *Hear Res* 78: 158-168, 1994.
123. Erlander M.G., Tobin A.J.: The structural and functional heterogeneity of glutamic acid decarboxylase: a review. *Neurochem. Res.* 16 (1991), pp. 215–226.
124. Esclapez M., Tillakaratne N.J.K., Tobin A.J., Houser C.R.: Comparative localization of mRNAs encoding two forms of glutamic acid decarboxylase with nonradioactive in situ hybridization methods. *J. comp. Neurol.* 331 (1993), pp. 339–362

125. Esclapez M., Tillakaratne N.J.K., Kaufman D.L., Tobin A.J., Houser C.R.: Comparative localization of two forms of glutamic acid decarboxylase and their mRNAs in rat brain supports the concept of functional differences between the forms. *J. Neurosci.* 14 (1994), pp. 1834–1855.
126. Feldblum S., Erlander M.G., Tobin A.J.: The different distributions of GAD₆₅ and GAD₆₇ mRNA suggest that two glutamate decarboxylases play distinctive functional roles. *J. Neurosci. Res.* 34 (1993), pp. 689–706.
127. Kaufman D.L., Houser C.R., Tobin A.J.: Two forms of gamma-aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions. *J. Neurochem.* 56 (1991), pp. 720–723.
128. Martin D.L., Martin S.B., Wu S.J., Espina N.: Cofactor interactions and the regulation of glutamate decarboxylase activity. *Neurochem. Res.* 16 (1991), pp. 243–249.
129. Martin D.L., Martin S.B., Wu S.J., Espina N.: Regulatory properties of brain glutamate decarboxylase (GAD): the apoenzyme of GAD is present principally as the smaller of two molecular forms of GAD in brain. *J. Neurosci.* 11 (1991), pp. 2725–2731.
130. Cody A.R., Johnstone B.M.: Temporary threshold shift modified by binaural acoustic stimulation. *Hear. Res.* 6(1982) pp. 199–205.
131. Smith D.W., Erre J.-P., Aran, J.-M.: Rapid, reversible elimination of medial olivocochlear efferent function following single injections of gentamicin in the guinea pig. *Brain Res.* 652(1994), pp. 243–248.
132. Ryan A.F., Axelsson G.A., Woolf N.K.: Central auditory metabolic activity induced by intense noise exposure. *Hear Res.* 1992 Aug;61(1-2):24-30.
133. Tan J, Rüttiger L, Panford-Walsh R, Singer W, Schulze H, Kilian SB, Hadjab S, Zimmermann U, Köpschall I, Rohbock K, Knipper MTinnitus behavior and hearing function correlate with the reciprocal expression patterns of BDNF and Arg3.1/arc in auditory neurons following acoustic trauma. *Neuroscience*. 2007 Mar 16;145(2):715-26. Epub 2007 Feb 1.
134. Milbrandt J.C., Holder T.M., Wilson M.C., Salvi R.J., Caspary DM.: GAD levels and muscimol binding in rat inferior colliculus following acoustic trauma. *Hear Res.* 2000 Sep;147(1-2):251-60.

135. Nordeen K.W., Killackey H.P., Kitzes L.M.: Ascending auditory projections to the inferior colliculus in the adult gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J Comp Neurol* 214: 131-143, 1983.
136. Moore D.R., Kitzes L.M.: Cochlear nucleus lesions in the adult gerbil: effects on neurone responses in the contralateral inferior colliculus. *Brain Res* 373: 268-274, 1986.
137. Moore D.R., Kowalchuk N.E.: Auditory brainstem of the ferret: effects of unilateral cochlear nucleus volume and projections to the inferior colliculus. *J Comp Neurol* 272: 503-515, 1988.
138. Moore D.R., France S.J., McAlpine D., Mossop J.E., Versnel H.: Plasticity of inferior colliculus and auditory cortex following unilateral deafening in adult ferrets. In: *Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System*, edited by Syka J. New York: Plenum, 1997, p. 489-499.
139. Mossop J.E., Wilson M.J., Caspary D.M., Moore D.R.: Down-regulation of inhibition following unilateral deafening. *Hear Res*.2000 Sep;147(1-2):183-7.
140. Argence M., Saez I., Sassu R., Vassias I., Vidal P.P., de Waele C.: Modulation of inhibitory and excitatory synaptic transmission in rat inferior colliculus after unilateral cochleectomy: an in situ and immunofluorescence study. *Neuroscience*.2006 Sep 1;141(3):1193-207. Epub 2006 Jun 6.
141. Sarro E.C., Kotak V.C., Sanes D.H., Aoki C. Hearing loss alters the subcellular distribution of presynaptic GAD and postsynaptic GABA A receptors in the auditory cortex. *Cereb. Cortex* 2008 Dec;18(12):2855-67. Epub 2008 Apr 9.
142. Kotak V.C., Fujisawa S., Lee F.A., Karthikeyan O., Aoki C., Sanes D.H.: Hearing loss raises excitability in the auditory cortex. *J Neurosci*. 2005 Apr 13;25(15):3908-18.
143. Hibi T., Suzuki T., Nakashima T.: Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta Otolaryngol*. 2001 Apr;121(3):336-41.

144. Tran Ba Huy P., Bernard P., Schacht J.: Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest.* 1986 May;77(5):1492-500.
145. 72. Hiel H., Bennani H., Erre J.P., Aurousseau C., Aran J.M.: Kinetics of gentamicin in cochlear hair cells after chronic treatment. *Acta Otolaryngol.* 1992;112(2):272-7.
146. Hoffer M.E., Allen K., Kopke R.D., Weisskopf P., Gottshall K., Wester D.: Transtympanic versus sustained-release administration of gentamicin: kinetics, morphology, and function. *Laryngoscope.* 2001 Aug;111(8):1343-57.
147. Tan J., Widjaja S., Xu J., Shepherd RK.: Cochlear implants stimulate activity-dependent CREB pathway in the deaf auditory cortex: implications for molecular plasticity induced by neural prosthetic devices. *Cereb Cortex.* 2008 Aug;18(8):1799-813. Epub 2007 Dec 5.