

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FLUNARİZİNİN AKUSTİK TRAVMA PROFİLAKSİSİ VE
TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ (HAYVAN MODELİ)**

Dr. Fatih ÜNAL

**UZMANLIK TEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat YARIKTAŞ**

ISPARTA - 2012

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FLUNARİZİNİN AKUSTİK TRAVMA PROFİLAKSİSİ VE
TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ (HAYVAN MODELİ)**

Dr. Fatih ÜNAL

**UZMANLIK TEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat YARIKTAŞ**

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi tarafından 3207-TU1-12 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez hazırlığı süresi boyunca sabrını, bilgisini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat YARIKTAŞ'a;

Mesleki bilgisini, deneyimini ve sabrını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Mustafa TÜZ'e ve hocalarım Prof. Dr. Ali ALTUNTAŞ'a, Doç. Dr. Hasan YASAN'a, Yard. Doç. Dr. Giray AYNALI'ye,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, KBB hemşire ve sekreterlerine, personellerimize;

“Ömrümü hayat yapan” sevgili eşim Dr. Nesibe ÜNAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih ÜNAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İç Kulak Embriyolojisi	3
2.2. İç Kulak Anatomisi	4
2.3. İç Kulak Histolojisi	5
2.4. İşitme Fizyolojisi.....	7
2.5. İşitmenin Değerlendirilmesi	11
2.5.1. Empedans Odyometri (Timpanometri).....	11
2.5.2. Elektrokokleografi.....	11
2.5.3. BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) İşitsel Beyin sapı Cevabı.....	11
2.5.4. Otoakustik Emisyonlar	12
2.5.4.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar	13
2.5.4.2. Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyon	13
2.5.5. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları	15
2.5.6. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları	15
2.5.7. OAE Ölçüm Tekniği.....	16
2.6. Akustik travma, oksidatif stres ve apoptozis	16
2.6.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres	16
2.6.2. Apoptozis	18
2.7. Hem Oksijenaz 1 (HO-1) ve Flunarizin	18
3. MATERYAL METOD	19
3.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar	21

4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	27
ÖZET	34
SUMMARY.....	35
KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR DİZİNİ

AT	: Akustik travma
dB	: Desibel
DPOAE	: Distorsiyon product otoacoustic emission
DTH	: Dış tüylü hücreler
EOAE	: Uyarılmış (evoked) otoakustik emisyon
ETZ	: Elektron transport zinciri
GBİK	: Gürültüye bağlı işitme kaybı
Hz	: Hertz
İOA	: İstatistiksel olarak anlamlı
İTH	: İç tüylü hücreler
kHz	: Kilohertz
OAE	: Otoakustik emisyon
PAYA	: Poliansatüre yağ asitleri
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TEOAE	: Geçici (Transient) uyarılmış otoakustik emisyon

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara ait test tablosu (AT: Akustik Travma)	21
Tablo 2. Kontrol grubunun günlere göre SNR değerleri.....	23
Tablo 3. Flunarizin tedavi grubu günlere göre ortalama SNR değerleri.....	24
Tablo 4. Flunarizin profilaksi grubunun günlere göre SNR değerleri	24
Tablo 5. Kontrol – Flunarizin profilaksi gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırmaları (* p<0,05 anlamlı)	25
Tablo 6. Kontrol – Flunarizin tedavi gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırmaları (* p<0,05 anlamlı)	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Corti Organı.....	7
Şekil 2. Flunarizin Nrf2 ve HO-1 aracılığı ile NF-κB ve proinflamatuvar sitokinleri azaltıp hücreyi apoptozisten koruma mekanizması	31

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Kontrol grubunun günlere göre SNR değeri grafiği	23
Grafik 2. Flunarizin tedavi grubunun günlere göre SNR değeri grafiği.....	24
Grafik 3. Flunarizin profilaksi grubunun günlere göre SNR değeri grafiği	25

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Ratlarda OAE uygulaması.....	20
--	----

1. GİRİŞ

Kısa süreli yüksek sese maruziyet sonrası ortaya çıkan işitme kaybına yol açabilen akustik travma, gelişmiş ülkelerde sensörinöral tipte işitme kayıplarının en sık nedenlerindendir (1,2). Akustik travma sonrası gelişen işitme kayıplarının %90'ına tinnitusun da eşlik ediyor olması kalıcı kayıpların önlenmesini ve etkin tedavinin önemini bir kat daha arttırmaktadır (3). Akustik travma profilaksi ve tedavisinde birçok ajan ve yöntem denenmiş olsa da etkinliği ispatlanmış ve rutin kullanıma girmiş bir tedavi modalitesi henüz yoktur.

Akustik travma sonrası kohleada meydana gelen patolojik süreç, mekanik travma ve metabolik hasar olmak üzere iki yolakla başlamaktadır. İşitme kaybına yol açan hasar en çok dış tüylü hücrelerde meydana gelir, bu hasar hücre kaybına ve sterosilyaların yaralanmalarına yol açarak işitme kaybı oluşturur. Mekanik travma daha çok sterosilya yaralanması ve kaybına yol açarken, dış tüylü hücre kaybından çoğunlukla metabolik hasar sorumludur. Yapılan çalışmalar yüksek sese maruziyet sonrası kohleada proinflamatuvar sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluştuğu, bunlara bağlı olarak lipid peroksidasyonu (LPO) ve mikro dolaşım bozukluğu geliştiğini göstermiştir. Bu bilgiler ışığında hücre ölümlerinin oksidatif strese bağlı olabileceği düşünülmektedir (4-8). Akustik travma sonrası hasarın oksidatif stresin önlenmesi ve apoptozisin inhibe edilmesi ile azaltılabileceği düşünülmektedir. Hem-oksijenaz I (HO-1) strese yanıt olarak oksidatif hasara karşı anahtar savunma mekanizmalarından birini oluşturur ve HO-1 aktivite artışı NF-κB düzeyini düşürür ve proinflamatuvar sitokinleri azaltarak süperoksit oluşumu ve sonucunda apoptozisin önlemesine katkıda bulunur (9, 10). Akustik travma sonrası dış tüylü hücrelerde HO-1 düzeyi artmaktadır (11). HO-1 düzeyini arttıran ilaçların da kohleada apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (12, 13).

Flunarizin selektif T tipi kalsiyum kanal blokörü olup migren, vertigo gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda flunarizinin HO-1 düzeyini arttırdığı, mitokondri membran permeabilitesini azaltıp lipid peroksidasyonunu azalttığı bilinmektedir. Bu mekanizmalar ile rat karaciğer hücrelerini iskemi reperfüzyon hasarından, cisplatine bağlı ototoksisitede dış tüylü

hücreleri oksidatif hasardan koruduğu gösterilmiştir (14, 15). Akustik travma profilaksisi ve tedavisinde flunarizin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda flunarizinin akustik travma profilaksisi ve tedavisindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İç Kulak Embriyolojisi

Kulağın üç kısmından gelişimini ilk iç kulak tamamlar. Rhombensefalunun her iki tarafındaki ektodermden yirminci günde otik disk olarak gelişmeye başlayan iç kulak, üçüncü haftanın sonlarında yüzeyel ektodermin kalınlaşması ile lamina otica adını alır. Derindeki hücrelerin gelişmesi ile lamina otica içe doğru çöker ve nöral oluk ile iki tarafında akustiko-fasyal tümsek ortaya çıkar. Bunların birleşmesi ile iç kulak taslağı yüzey epitelden ayrılır ve bir vezikül haline gelir. Otik vezikülden ayrılan bir hücre grubu vezikül ile rhombencephalon arasında statoakustik ganglionu oluşturur ve 4–5. haftalarda statoakustik ganglion üst ve alt olarak ikiye bölünerek spiral ve vestibüler ganglionları yapar. Otik vezikülün dorsal kısmından utriculus, kanalis semisirkularis, duktus endolenfatikus ve duktus utrikulosakkularis gelişirken ventral kısımdaki sakkulustan korti organı ve kohlea gelişir. Altıncı haftada mezenşim dokusunun içine giren kohleanın 7. haftada birinci turu oluşur ve 8. haftada 2+1/2 tur tamamlanmış olur. Bu sırada kohlea ile sakkulusun geri kalan kısmı arasındaki bağlantı *ductus reuniens* halini alır. Daha sonra duktus kohlearisin skala vestibüliye bakan tarafında membrana vestibularis (*Reissner membranı*), skala timpaniye bakan tarafı ise membrana basillaris oluşturur. Corti organı, kohlear kanalın duvarındaki hücrelerden bazal turdan apekse doğru gelişir. 22. hafta iç tüylü hücreler, dış tüylü hücreler, destek hücreleri ve hensen hücreleri ortaya çıkar. Akustikofasiyal ganglion üst ve alt olmak üzere iki kısma ayrılır. Üst kısım n.vestibularisin superior dalını, alt kısım ise inferior dalını oluşturur. VIII. kranial sinirin alt kısmı kalınlaşır ve kohlear siniri meydana getirir.

Membranöz otik kapsül gelişmesini tamamladıktan sonra, otik kapsül ondört noktadan kemikleşir. Bu kemikleşme noktaları aynı zamanda meydana çıkmaz. Otik kapsülün kemikleşmesi altıncı ayın sonunda tamamlanır. Modiolusun gelişmesi ise otik kapsülden bağımsızdır. Kıkırdak modiolus kohlear kanalın iç ucu çevresindeki mezenşimden gelişir ve çevrede oluşan otik kapsül kıkırdağı ile birleşir (16).

2.2. İç Kulak Anatomisi

Temporal kemiğin petroz parçası içinde yer alan iç kulak işitme ve denge duyusu ile ilgili spesifik duyu hücrelerini içerir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak, kohlear ve vestibüler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır (16).

Kemik (osseöz) ve zar (membranöz) labirent olmak üzere morfolojik olarak ikiye ayrılır. Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur, içinde zar labirent bulunur. İçinde perilenf adı verilen sıvı bulunur. Kemik labirent 3 kısımdan oluşur; vestibül, yarım daire kanalları ve kohlea. Vestibül orta kulak medial duvarı ile internal akustik kanalın fundusu arasında yerleşir. Boyu yaklaşık 6 mm, çapı 3 mm civarındadır. Vestibülün medial duvarının posterior kısmında bir delik vardır ve burası vestibüler aquaduktusun başlangıcıdır. Vestibüler aquaduktus aracılığı ile kafa içiyle bağlantılıdır. Vestibül lateral duvarında oval pencere bulunur. Oval pencerenin üzeri stapes tabanı ve anuler ligamentle örtülmüştür. Yarım daire kanalları (semisirküler kanallar) süperior, posterior ve lateral olmak üzere üç tanedir ve birbirleri ile 100 derecelik açı yaparlar. Süperior semisirküler kanal petröz kemik uzun aksına transvers olarak bulunur ve internal akustik kanal ile 60 derecelik açı yapar. Posterior semisirküler kanal petröz kemiğin posterior yüzüne paralel planda yerleşim gösterir. Lateral semisirküler kanal attığın medial duvarında, aditus ad antrumda bir çıkıntı şeklinde kendini belli eder. Kemik kohlea vestibülün anteriorunda yerleşim gösterir. İnternal karotis arterin dirseğinden yaklaşık 2 mm uzaklıktadır. İnsanda 2.5 dönüşlük bir sarmal yapar. Modiolus denilen spongioz kemikten yapılmış bir eksen etrafında yerleşmiştir. Tabanına bazis kohlea, tepesine kupula kohlea denir. Kohlea içindeki spiral kanal içinde lamina spiralis ossea denen yarım kemik bölme vardır. Membranöz labirent endolenfatik sıvı içerir. Bu intrasellüler sıvı içeriğine benzer özelliktedir, yani K^+ konsantrasyonu yüksek, Na^+ konsantrasyonu düşüktür. Membranöz labirent üç yapı içerir: utrikulus ve sakkulus, membranöz semisirküler kanallar, kohlea. Utrikulus üzerinde semisirküler kanallarla açılan deliklerle, sakkulusa bağlayan duktus utrikulosakkularise ait delik bulunur. Utrikulusun duvarında horizontal planda, sakkulus duvarında ise vertikal planda denge duyusunu alan spesifik hücreler bulunur. Sakkulus üzerinde utrikulusa

bağlayan duktus utrikulosakkularise ait bir delik ile duktus kohlearise bağlayan duktus reuniense ait delik bulunur. Membranöz semisirküler kanallar superior, posterior ve lateral olmak üzere 3 tanedir ve her biri utrikulustan başlar ve utrikulusa döner. Şişkin olan kısımlarına ampulla denir. Bu bölgede krista ampullaris denen yerde rotatuar denge duyusunu algılayacak özel hücreler bulunur (16-18).

Kohlea; iki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklinde olan duktus kohlearisin tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır. Duktus kohlearis üçgen biçimindedir. Üçgenin duvarlarını Reissner membranı, baziler membran ve kemik spiral lamina yapar. Duktus kohlearis osseoz spiral laminadan kohlear kanalın dış yüzüne diagonal olarak tek katlı hücrelerden oluşan Reissner membranı uzanır. Yine spiral laminadan kohlear kanalın dış yüzüne baziler membran denen yapı uzanır. İşitmenin duyuşal ve destek hücreleri bu membran üzerindedir. Bu iki membran arasında kalan kısma skala media denir. Skala media helikotremada kör olarak sonlanır ve içinde endolenf bulunur. Reissner membranının üzerinde kalan kısma skala vestibüli denir. Baziler membranın altında kalan kısma ise skala timpani denir. Skala timpani oval pencere ile, skala vestibuli yuvarlak pencere ile ilişkidir. Her ikisinde perilenf içerir. Duktus kohlearisin dış yan duvarını bağ dokusu oluşturur. Vasküler bakımdan zengindir ve bu alana stria vaskularis denir. Üzerinde Na-K ATP'ase pompası bulunur ve endolenfin içeriğinin kontrolünde rol oynar. Skala medianın lateral duvarında belirgin kabarıklık yaptığı yere prominensia strialis denir. İşitme fonksiyonunda en önemli yapı olan korti organı bazal membran üzerinde bulunur. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektriki akımlara dönüştürür. Korti organında Claudius, Hensen, Deiters, pillar hücreleri, iç tüylü hücreler (İTH), dış tüylü hücreler (DTH) ve tektoryal membran gibi yapılar bulunur (16-18).

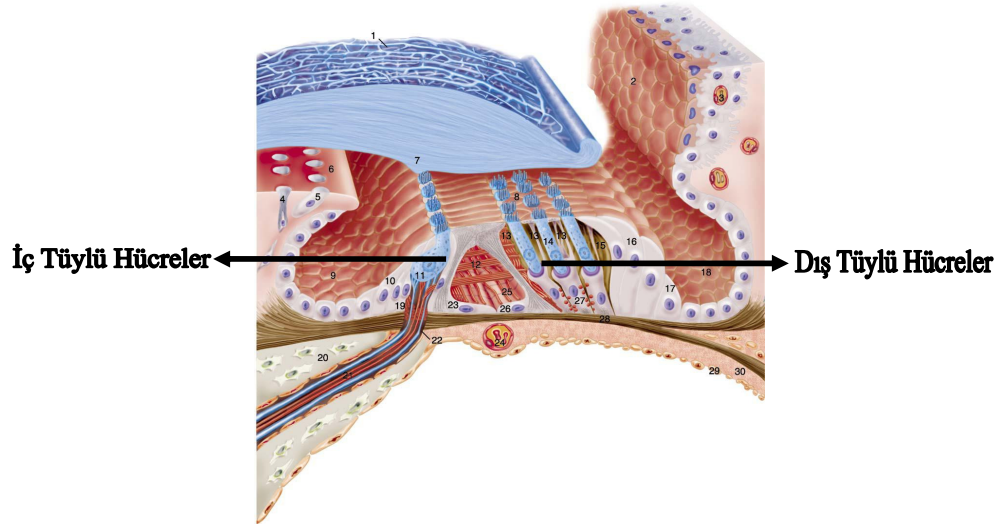
2.3. İç Kulak Histolojisi

Kohleanın en önemli ve duyuşal reseptör hücrelerinin lokalize olduğu yer olan duktus kohlearis; Reissner membranı, lateral duvar ve baziler membran olmak

üzere 3 bölüme ayrılır. Reissner membranı, skala vestibuli ve skala mediyayı birbirinden ayıran birer sıra hücre arasına yerleşmiş ince bir zardır. Endolenfe bakan hücreler küboid yapıda olup apikal mikrovilluslar içerirler. Perilenfe bakan hücreler ise gevşek biçimde birbirlerine bağlı skuamoz yapıya sahiptir (16).

Lateral duvar, duktus kohlearisin yan ve dış duvarını yapar. En dışta çoğunluğu tip 1 fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden oluşan stria vaskularis bulunur. Stria vaskularis endolenfteki yüksek potasyum, düşük sodyum iyon potansiyelini sağlayan marjinal hücreler, fagositoz yeteneği olan intermediate hücreler, epitel ve endotelin bazal membranının birleşmesinden oluşan ve molekül geçişine izin vermeyen bazal hücrelerden oluşur. Stria vaskularis ile bazal membran arasında iyon ileten enzimler içeren çok sayıdaki tip 2 fibroblast hücrelerinden oluşmuş spiral prominens bulunur (16).

Baziler membran, kemik spiral laminanın lateral kenarından baziler krete doğru uzanır. Ortalama 31.5 mm uzunluğundadır. Baziler membran ve kemik spiral lamina Claudius hücrelerini, Boettcher hücrelerini, Hensen hücrelerini, Deiters hücrelerini, Pillar hücrelerini, iç sınır hücrelerini, iç ve dış tüylü hücreleri içerir. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını yaparlar ve tektorial membran hücreleri ile devam ederler. İç falangeal hücreler, dış tarafta DTH'leri birbirinden ayırırken iç tarafta İTH iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç falangeal hücreler, İTH'lerle birlikte myelinsiz sinir liflerini çevrelerler (18).



Şekil 1. Corti Organı

2.4. İşitme Fizyolojisi

Ses Dalgası ve Özellikleri

Ses yayıldığı ortam moleküllerinin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olarak tanecikleri titreştiren bir enerjidir. Ses dalgalarının hızı, yayıldığı ortamın yapısına göre değişir. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20°C derecelik sıcaklıktaki hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur.

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. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir. İnsan kulağı her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri en geniş olarak 500-4000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 10^{-16} Watt/cm² = 0 dB olarak tanımlanır. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denmektedir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile

orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur (16).

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 birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.

A) İletim (conduction) fazı: İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığı ile korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar (19).

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak, bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacı ile empedans (direnç) denkleştirme görevi üstlenir (20, 21).

Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla olmaktadır.

1. Kulak zarının işitmede rol oynayan pars tensa kısmı, hem kemik anulus içine sıkıca yerleşmiştir hem de manubrium malleiye sıkı bir şekilde yapışıktır. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez, ince olan orta kısımda titreşir ve titreşim enerjisi yarı sabit manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar.

2. Kemikçikler bir kaldıraç gibi etki eder. Bu kaldıraçta, manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıraçın kollarını, malleus başı da destek noktasını oluşturur.

Ses dalgası ile inkudo-malleolar kompleks tek bir ünite gibi hareket eder. Bu şekilde kulak zarını titreştiren ve manubrium üzerinde yoğunlaşan ses enerjisi

inkudo-malleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1.3 kat güçlenerek ulaşmış olur.

3. Kulak zarı ve stapes tabanındaki titreşim alanları arasındaki oran yaklaşık olarak 18/1dir. Kulak zarının en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünülürse efektif oran 14/1'dir. Ses, kulak zarı ile stapes tabanının birbirine oranı ile orantılı olarak 14 kat güçlenerek iç kulağa geçer (16, 20-22).

B) Dönüşüm (transduction) fazı: İç kulakta frekansların periferik analizi yapılır ve corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür (21).

Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi: 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırdı.

Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga "travelling wave" adını vermiştir. Bazal membran bazal turda dar (0,12 mm), apikal turda daha geniştir (0,5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen 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 bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.

Kohleada yaklaşık 3500 İTH ve 13000 DTH bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin, sinir enerjisine dönüşümünde rol alırlar. En uzun dış tüylü hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. Daha kısa siliyalar ve iç tüylü hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlı olmadığı düşünülmektedir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DTH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İTH'leri hareketlendirir. Böylece İTH

hız, DTH yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür. Her tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitütleri için de geçerlidir (20, 21, 23).

Kohleada 3 tür elektrik potansiyeli vardır.

1. Endokohlear potansiyel: Stria vaskularis tarafından oluşturulur. Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır.

2. Kohlear mikrofonik: Büyük ölçüde DTH ve bunların meydana getirdiği K iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarınları ile direk ilişkilidir. DTH harabiyetinde kaybolur.

3. Sumasyon potansiyeli: İTH içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Ses uyarımına, frekansına ve şiddetine göre değişir (16, 21.).

C) Sinir şifresi (neural coding) fazı: İç ve dış tüylü hücrelerde meydana gelen elektriksek akım, kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre corti organında kodlanmış olur (16, 21.).

İnsanlarda işitme siniri 30000 liften yapılmıştır. Bu liflerin % 90-95'i miyelinli, bipolar ve İTH'nde sonlanan tip I nöron şeklinedir. Buna karşılık % 5-10'u miyelinsiz, unipolar ve DTH'nde sonlanan tip II nöron şeklinedir. Tıpkı tüylü hücrelerde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır (19, 23).

D) Algı (cognition) – birleştirme (association) fazı: Tek tek gelen bu sinir iletimleri, işitme merkezinde birleştirilir ve çözülr. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir (24).

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları n. kohlearis adını alarak ponstaki kohlear nukleuslara ulaşırlar. Kohlear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nukleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarı dorsal nukleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulus'a giderler. Inferior kollikulustan çıkan lifler

medial genikulat nukleus aracılığı ile temporal loptaki Silvian fissürüne yerleşmiş işitme merkezine gelirler (19, 21).

2.5. İşitmenin Değerlendirilmesi

İşitme objektif testler ve subjektif testler olmak üzere iki yöntemle test edilir. Biz burada objektif testlere değineceğiz.

2.5.1. Empedans Odyometri (Timpanometri)

Empedans, bir sistemin kendisini harekete geçirmeye çalışan enerjiye gösterdiği direnç olarak tanımlanır. Orta kulak yapılarının (kulak zarı, kemikçikler) ses enerjisine gösterdikleri dirence akustik impedans denir. İmpedans odyometrisi ile kulak zarının durumu, kemikçik sistemi, orta kulak hava basıncı, orta kulakta efüzyon olup olmadığı ve stapes kası refleksi incelenir. Bu bilgiler objektiftir, hasta hekim işbirliğini gerektirmez (17, 25, 26).

2.5.2. Elektrokokleografi

Kohleada gerçekleşen elektriksel aktivitenin ölçülmesi yöntemidir. Aktif elektrot dış kulak yoluna ya da transtimpanik olarak yuvarlak pencere nişinin önünde promontoryum üzerine yerleştirilerek ölçüm yapılır. Maske gerektirmeyen, anesteziden etkilenmeyen objektif bir yöntemdir. Elektrokokleografi anestezi gerekliliği ve transtimpanik yöntemin invazivliği nedeniyle fazla kullanım alanı bulamamıştır (17, 25, 26).

2.5.3. BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) İşitsel Beyin sapı Cevabı

Tüylü hücreler tarafından meydana getirilen elektriksel aktivite sinir lifleri ile beyin sapı ve kortikal işitme merkezlerine kadar taşınır. Bu elektriksel aktivitenin saptanması ve kaydedilmesi işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyellerinin temelini oluşturur. İşitsel beyin sapı cevabı (İBC) işitme yolunun distal bölge aktivitesinin yüzey kaydıyla elde edilen ortalamasını gösteren objektif bir testtir. Yenidoğanlar

dahil olmak üzere herkeste ölçüm yapılabilir. İBC ölçümü anestezi ya da sedasyon gibi hastaya ait faktörlerden etkilenmeyen objektif bir testtir (17, 25, 26).

2.5.4. Otoakustik Emisyonlar

İç kulağın mekanik olarak aktif bir sistem olduğunu ilk ileri süren 1948 yılında Gold olmuştur. Ancak iç kulağın aktif bir sistem olduğunun gösterilmesi uyarılmış otoakustik emisyonların (OAE) Kemp tarafından bulunması ile mümkün olmuştur. Kemp 1976 yılında dış kulak yoluna koyduğu bir hoparlör aracılığı ile bir "click" sinyali göndermiş, 5-15 milisaniye sonra daha düşük intansiteli ancak aynı frekansta bir sesi dış kulak yolundan kayıt etmiştir. 1979 yılında Kemp kulağa herhangi bir ses uyarısı göndermeksizin iç kulağın spontan olarak ürettiği ses dalgalarını kayıt ederek spontan OAE'lerin varlığını göstermiştir. Kemp aynı yıl, iç kulağa iki ayrı frekansta ses gönderip farklı frekansta bir ses kayıt ederek distortion product otoakustik emisyonları (DPOAE) tarif etmiştir (27).

Otoakustik Emisyon, insanların ve hayvanların dış kulak yolundan tespit edilebilen, kohlear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır (28). Bazal membran titreşimleri, uyarı şiddetindeki artışa paralel olarak orta kulaktaki lineer artışa karşın, non-lineer özellikler gösterir. Buna göre orta veya yüksek şiddette olan uyarılar, OAE amplitüdlerinde çok kısıtlı miktarda (non-lineer tarzda) artışa yol açar. OAE amplitüd gelişimi, çoğu kulakta düşük amplitüdü uyarılar için artan uyarı amplitüdü ile lineer artış gösterir. Ancak uyarı amplitüdü arttıkça, OAE oluşumu da non lineer olur. Bu da OAE'lerin kohlear orjinli olduğunu destekler (16, 19, 20). OAE oluşumunda, DTH'lerin önemli rolleri mevcuttur. OAE'ler kohleada yer alan DTH'lerin baziler membranla hareketi ile uyarılması sonucu ortaya çıkan ve DTH bağımlı potansiyellerdir. Bu nedenle DTH'lerin her tür etkilenmelerine karşı oldukça hassastır. Kohlear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları ortaya çıkar. OAE'ler iki grupta tanımlanmaktadır (26, 28-30).

1- Spontan otoakustik emisyonlar

2- Uyarılmış otoakustik emisyonlar

2.5.4.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), dışarıda akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan kohlear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar band sinyalleridir. SOAE'lar normal işiten kulakların % 40-50'sinde saptanabilen saf tonlardır (29,36). En yüksek 1-2 kHz arasında alınmasına karşın diğer OAE'lar daha yüksek frekanslarda saptanabilmektedir (31). SOAE'nun varlığı, emisyonun görüldüğü frekans bölgesinde işitmenin normal sınırlarda olduğunu destekler. Ancak sağlıklı bir popülasyonda, kulakların sadece bir kısmında spontan emisyon alındığı için klinik uygulamalarda fazla kullanılmamaktadır (32).

SOAE'lar diüurnal ritim gösterir. Sabahtan akşama kadar ortalama frekans azalması 3 Hz'i bulur. Bu diüurnal ritim, vücut ısısının sabah en düşük olması ve akşama doğru 1°C artması ile vücuttaki hormonal değişikliklere bağlanabilir. SOAE frekansı menstruasyondan önce en az iken, ovulasyon sonrasında en fazla hale gelirler. BOS basıncının yüksek olduğu yatar pozisyonda SOAE frekansının, dik oturur pozisyondakine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin omurilik sıvısı basıncı, kohlear akuadukt yoluyla kohleadaki perilenfatik basıncı etkiler. Bu basınç değişikliği, SOAE'ların frekansını etkileyen önemli bir faktördür (28).

2.5.4.2. Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyon

Uyarılmış (evoked) otoakustik emisyonların (EOAE) 2 tipi vardır (26).

- a) Geçici uyarılmış OAE (TEOAE)
- b) Distorsiyon ürünü OAE (DPOAE)

Geçici (Transient) Uyarılmış Otoakustik Emisyon

Kohleada yer alan DTH'lerin baziler membran hareketi ile uyarılması sonucu ortaya çıkan ve DTH'lere bağlı potansiyellerdir. TEOAE, kısa "klik" gibi akustik uyarılarla elde edilir (33). Uyarının özelliği ise geçici olmasıdır. Ölçüm için genellikle 80 dB şiddetinde bir ses kaynağı ve 260 adet uyarı kullanılır. TEOAE'ların zayıf olması (30 dB'in altında) ve uyarı şiddetindeki artışla non-lineer olarak gelişmesi nedeniyle, sinyallerin incelenmesinde non-lineer metod için yazılımlar kullanılır. Oluşan cevaplar uyarılara göre gecikerek ortaya çıktığı için, 20

milisaniyelik kayıt aralığının ilk 2 milisaniyesi sıfırlanarak çizdirilir. TEOAE'lar tüm kohleayı uyaran ve geniş band sinyal olan klik şeklindeki uyarıya cevap olarak meydana geldikleri için, frekanslar hakkında DPOAE'lar kadar spesifik bilgi verememektedir. TEOAE'lar işitmesi normal olan vakaların % 98-100'ünde vardır. İşitme kaybı 25-30 dB'i geçerse saptanamaz (18, 22, 24). Yaşlanma ve kişilerin işitme düzeyine bağlı olarak TEOAE cevabı istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmektedir. TEOAE, 60 yaşın üzerinde olan olguların yaklaşık % 35'inde saptanabilir (28, 32, 34).

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

İç kulağın iki ayrı frekansta ses tonu ile uyarılması, iç kulakta yayılan bu iki dalganın birbirleri ile etkileşmesine ve iki dalganın birbirleri ile girişim gösterdiği ses tonlarında, daha düşük amplitüdü bir cevabın oluşmasına neden olur. Dış kulak yoluna kadar akseden ve hassas mikrofonlar aracılığı ile kayıt edilebilen bu sesler, gönderilen seslerin girişim ürünleridir ve Distortion Product (Bozuk Ürünler) olarak bilinirler. f_1 ve f_2 frekanslarına primer frekanslar denir. Diğer bir kombinasyon tonu düşük şiddette gönderilen frekansların algılanabildiği $2f_1-f_2$ ile gösterilen kübik distorsiyon tonlarıdır. $2f_1-f_2$ 'nin işitme sisteminde gönderilen sesin kübü ile orantılı bir ses komponentini içeren yansıma yarattığı kabul edilmektedir. İç kulağa f_1 ve f_2 olarak gösterilen iki ayrı frekanstaki seslerin arasındaki oranın 1.22 olduğu takdirde en yüksek amplitüdü emisyon alınacağı gösterilmiştir (27, 32, 35). Bu emisyonlar pek çok frekansta ortaya çıkmakla beraber en belirgin emisyon $2f_1-f_2$ frekansı, DPOAE'ların bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır (30, 35-37). Oluşan DPOAE'nun amplitüdü, stimülasyonda kullanılan tonların şiddetleri ile yakın ilişki gösterir (17). DPOAE'nun teknik prosedürleri TEOAE'den çok daha komplekstir. Kulak yoluna iki ayrı frekansta ses vermek için iki minyatür hoparlör ve bir minyatür mikrofon konması gerekir (36). Uyarıların frekans ve şiddet oranları ölçümlerin sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara rağmen DPOAE'lar periferik işitme sistemi ile ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir. 1 kHz üzerindeki frekanslarda, saf ses odyogramla, DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stimülatör tonların f_2 şiddetleri düşürülerek DPOAE amplitüdündeki değişiklikler kaydedilir. Bu durum bize cevapların non-lineer olduğunu yani kohleadan kaynaklandığını, enstrumantasyon artefaktı olmadığını kanıtlar (30, 36). 1

kHz altındaki frekanslarda kohleanın cevaplarını kaydetmede TEOAE daha başarılıdır. DPOAE sinyal çıkarma özelliği 4-5 kHz üzerindeki frekanslarda, TEOAE'dan daha üstündür ve konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı için belirleme yaparken önemlidir. DPOAE'ların yüksek hassasiyeti ve iyi frekans özelliği normal duyma fonksiyonu olanları, DTH'nin ciddi lezyonu olan olgulardan ayırmaya imkân verir. DTH lezyonu ciddi olduğunda, özellikle düşük frekanslar için DPOAE, 50 dB üzerinde duyma seviyesi değişimi olanları ayırmaya izin verir (38). Kemirgenlerde iki tonla uyaran verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur (35).

2.5.5. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları

1. Non-invaziv: Anestezi gerektirmeyen ağrısız yöntem olması
2. Pasif kooperasyon gereksinimi: Çocuk ve mental retarde hastalarda kolaylıkla kullanılması
3. Duyarlı bir test olması
4. Kohlea için spesifik: DTH'leri değerlendirmesi
5. Kısa test zamanı: Geniş hasta grubu taranması (16, 30, 37, 39, 40).

2.5.6. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları

1. İşitme kaybının belirlenmesi için:
 - Yenidoğan, süt çocuğu ve çocuklar (tarama amacı ile)
 - Davranış odyometresinde zor karar verilen olgularda, psikojenik işitme kayıplarında
 - Erişkinlerde
2. Kohlea fonksiyonunun monitörizasyonunda:
 - Ototoksisite: Aminoglikozidler, Cisplatin, diüretikler vs.
 - Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı (GBİK), presbiakuzide erken tanı
 - Ani işitme kaybı
3. Odyolojik ayırıcı tanı: Kohlear lezyonların ayırıcı tanısında (16).

2.5.7. OAE Ölçüm Tekniği

OAE'ların elde edilmesi için dış kulak yolu, orta kulak ve kohleanın normal olması gerekmektedir. OAE'ların objektif ve non-invaziv olmasının yanı sıra kısa sürede yapılabilmesi odyolojide kullanımını arttırmıştır. Ölçüm sırasında sadece pasif kooperasyona ihtiyaç vardır. OAE ölçümü için, öncelikle otoskopik muayene yapılarak dış kulak yolu ve kulak zarının normal olup olmadığına bakılmalıdır. Dış kulak yolunu tıkaçıcı lezyonlar ve orta kulak patolojilerine bağlı olarak gelişen orta kulaktaki basınç değişiklikleri, OAE cevabını büyük ölçüde etkilemektedir (37).

2.6. Akustik travma, oksidatif stres ve apoptozis

2.6.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Yeryüzünde hayatın doğuşuna serbest radikallerin neden olduğuna inanılmakla birlikte, bu bileşiklerin aynı zamanda hemen hemen tüm canlılarda yaşam süresince oluşan hasarın ve ölümün temel nedeni olarak da kabul edilmektedir (41). Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, hücre metabolizmasındaki tepkimeler esnasında ortaya çıkan ve diğer biyolojik materyaller ile tepkimeye girme eğilimi olan atom veya moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlar lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve DNA'ya karşı aşırı reaktiftirler. Serbest radikallerin hedefi olan membran yapısında bulunan fosfolipidler, glikolipidler, doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri oksidan ajanların arttığı ve antioksidan ajanların azaldığı veya yetersiz kaldığı durumlarda oluşan oksidatif strese maruz kalırlar. Sonuçta ortaya çıkan serbest radikaller hücrenel hasar meydana getirirler. Öte yandan serbest radikaller fizyolojik şartlarda oluşabildiği gibi, hipoksi, inflamasyon, ısı, yoğun egzersiz, iyonize radyasyon, iskemi, travma, fotokimyasal hava kirliliği, intoksikasyon ve benzeri durumlar gibi fizyolojik olmayan şartlarda da oluşabilir (42).

İnsan vücudundaki tüm hücrelere kolaylıkla girebilen ve en çok kullanılmaya özelliğine sahip moleküler oksijen (O₂), yapı itibariyle radikal olmaya çok uygundur. Fizyolojik şartlarda SOR, hücrede mitokondrial respirasyon, hücrenin sinyal iletim sistemi ve bakteri fagositozu gibi görevler için gereklidir. Serbest radikaller

karaciğerde detoksifikasyon işlemi için kullanılmaktadır. Nötrofiller de zararlı patojenleri yok etmek için serbest radikalleri üretirler. Polimorfonükleer lökositlerin aktive olması yoluyla ortaya çıkan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentaz ve miyeloperoksidaz gibi enzimler, Süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), Nitrik oksit (NO) ve hipoklorik asit (HOCl) gibi reaktif ürünleri ile “solunum patlaması” adı verilen oksijen tüketiminin hızla arttığı bir süreç gelişir (43). Oluşan bu serbest radikaller ortamda bulunan diğer atom veya moleküllerle bir atomun alınması ya da eklenmesi şeklinde olan tepkimelere girerler (42). Bu elektron alışverişi sonucu serbest radikaller, diğer atom veya moleküllerin kimyasal yapılarını değiştirip onları kararsız (reaktif) bir atom haline getirme eğilimindedirler. Okside edici radikaller, hücre membranlarında bol miktarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde de (PAYA) kolaylıkla hasar oluştururlar. Oluşan hasar sonucunda membranın yapısı ve fonksiyonları büyük ölçüde bozulur. PAYA’da oluşan oksidatif hasar LPO olarak bilinmektedir (44, 45). Lipid molekülünde iki doymamış bağ arasında yerleşmiş olan bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması ile başlayan kompleks olay LPO’dur. LPO bir kez oluştuktan sonra hücrede kendi kendine devam eden zincir tepkimeler başlar (5). LPO sonucu oluşan lipid peroksil radikalleri (LOO) bir sonraki PAYA’yı okside eder ve yeni zincirleme tepkimeleri başlatırlar (5). Devam eden tepkimeler sonucunda lipid hidroperoksitler (LOOH) ve bunların da devam eden parçalanması ile daha şiddetli radikal özelliği olan türlere özellikle de rölatif olarak daha kararlı hal alan malondialdehit (MDA) dönüşürler (44, 46, 47). Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda SOR’un arttığını gösterir. MDA oluştuğu ortamda diffüze olarak ya hücrenin dış ortamına ya da iç kısmına gidip hasar oluşturabilir (48).

Diyabet mellitus, kanser gelişimi, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etiyolojisinde ve ilerlemesinde SOR’un rol oynadığı gösterilmiştir (43, 49). Vücutta oluşan SOR ile antioksidan savunma sistemi denge halindedir. SOR üretiminin artması veya antioksidan savunmanın azalması durumunda biyomoleküllerin yapısal ve fonksiyonel yapılarında değişikliklere yol açar ve oksidatif stres oluşur.

2.6.2. Apoptozis

Hücre ölümünün üç majör morfolojisi apoptozis, otofaji ve nekrozistir (50). Apoptozis ölen hücrelerde spesifik morfolojik değişiklikler içerir: Sitoplazma ve nükleer kromatin kondansasyonu, takiben membranda apoptotik cisimciklerin oluşması, çeşitli sitoplazmik organeller ve nükleer fragmanlar içeren membrana bağlanan apoptotik cisimciklerin yıkılmasıyla devam eder. Böylece komşu hücreler ve makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Akustik travma sonrası salınan proinflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikalleri sonucu oluşan oksidatif hasar iç kulak hücrelerinde apoptozis ile sonuçlanır (51).

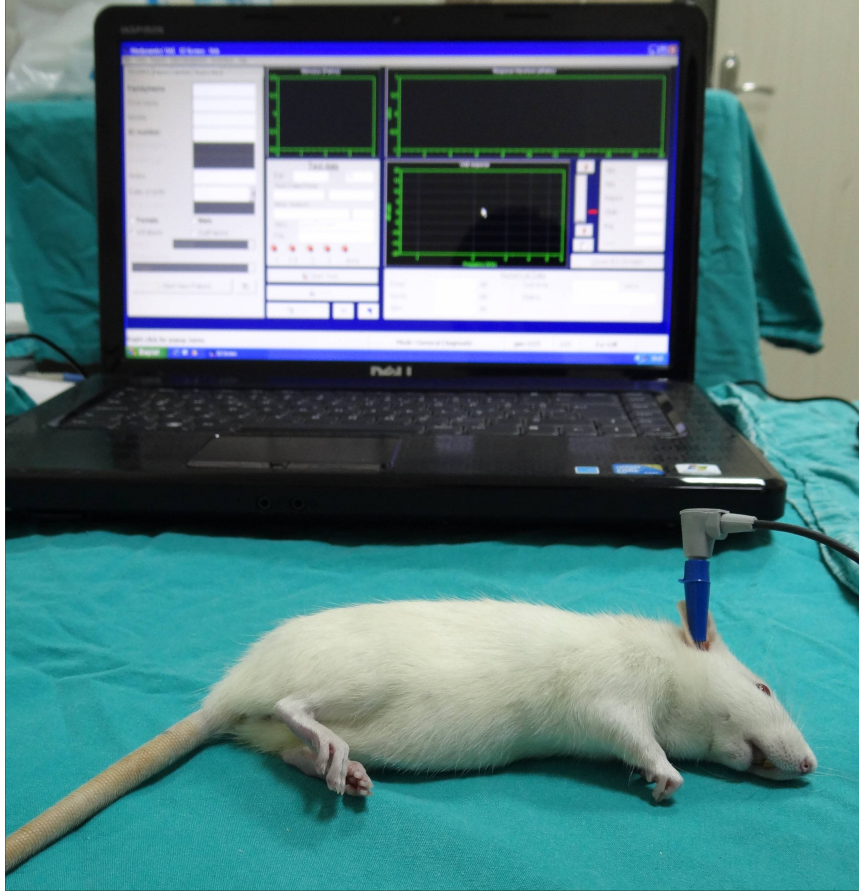
2.7. Hem Oksijenaz 1 (HO-1) ve Flunarizin

Hem yıkılım yolunda etkin mikrozomal bir enzim olan HO-1, bu yolda üretilen karbonmonoksitin (CO) hız kısıtlayıcı enzimidir. NO üretimi gibi CO üretimi de guanilat siklaz tarafından düzenlenir. Sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde HO-1 aktivitesi veya aktivitesi sonucu ortaya çıkmış CO miktarları bu proteinin antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkilerine aracılık etmektedir (52). Ayrıca ödem, lökosit adezyonu ve diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe edici etkileri vardır (53).

Flunarizin selektif T tipi kalsiyum kanalı blokörü ve histamin H1 aktivite antagonisti olup migren, vertigo ve tinnitus gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır(15). Flunarizin oral yoldan kullanıldığında gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve 2-4 saat içerisinde plazmada pik değerine ulaşır. Yarılanma ömrü 18 gündür ve karaciğerden elemine olur. Yapılan çalışmalarda flunarizinin HO-1'i arttırdığı, mitokondri membran permeabilitesini azaltıp lipid peroksidasyonunu azalttığı, rat karaciğer hücrelerini iskemi reperfüzyon hasarından ve cisplatine bağlı ototoksistide dış tüylü hücreleri oksidatif hasardan koruduğu gösterilmiştir (14, 15).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmada ağırlıkları 220-250 gram arasında değişen 30 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratların dış kulak yolları, timpanik membranları ve orta kulaklarının sağlıklı oldukları otomikroskopik muayene ve timpanometri ile teyid edildi. Tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Bu çalışma **SDÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde** Deneysel Etik Komitesinden izin alınarak gerçekleştirildi. Deney hayvanları deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma öncesi deney hayvanlarına (n=30) intraperitoneal (i.p) olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve 10 mg/kg ksilazin (Alsazin®) anestezisi verilerek ratların distorsiyon ürünü otoakustik emisyonları (DPOAE) Echoport ILO288 USB marka cihazla (Otodynamics Ltd, ABD) yenidoğan probu kullanılarak ölçüldü. Kobay hayvanının kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra dış kulak kanalları dar olduğundan probun yerleştirilmesinde herhangi bir artefakta yol açmadığı ispatlanmış plastik adaptör kullanıldı (54) (Resim 1). Çalışmaya dahil edilen 30 rat üç eşit gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu, ikinci grup flunarizin profilaksi grubu, üçüncü grup flunarizin tedavi grubu olarak belirlendi. Birinci gruba 1 ml serum fizyolojik po, ikinci gruba akustik travmadan 12 saat önce 143 µg/kg po flunarizin, üçüncü gruba 1 ml serum fizyolojik po uygulandı. Otoakustik emisyon ölçümleri yapılan tüm ratlar ses geçirmez kabin içerisinde AC 40 model odyometri cihazı (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) kullanılarak 40 dakika süre ile 4 kHz frekansında 120 dB saf ton sese maruz bırakıldı. Üçüncü gruba akustik travmadan 24 saat sonra 143 µg/kg po flunarizin uygulandı. Deney hayvanlarının 24. saatte, 3. günde ve 7. günde distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleri yapıldı (Tablo 1).



Resim 1. Ratlarda OAE uygulaması

Test 1a, akustik travma öncesi DPOAE ölçümü ve akustik travma uygulaması

Test 2a, akustik travmadan 1 gün sonra DPOAE ölçümü

Test 3a, akustik travmanın 3. günü DPOAE ölçümü

Test 4a, akustik travmanın 7. günü DPOAE ölçümü (Tablo 2)

Kontrol grubuna ait testler ve değerler Tablo 2 ve Grafik 1 de gösterilmiştir.

Test 1b, akustik travma öncesi DPOAE ölçümü ve akustik travma uygulaması

Test 2b, akustik travmadan 1 gün sonra DPOAE ölçümü

Test 3b, akustik travmanın 3. günü DPOAE ölçümü

Test 4b, akustik travmanın 7. günü DPOAE ölçümü (Tablo 3)

Flunarizin profilaksi grubuna ait testler ve değerler Tablo 3 ve Grafik 2 de gösterilmiştir.

Test 1c, akustik travma öncesi DPOAE ölçümü ve akustik travma uygulaması

Test 2c, akustik travmadan 1 gün sonra DPOAE ölçümü

Test 3c, akustik travmanın 3. günü DPOAE ölçümü

Test 4c, akustik travmanın 7. günü DPOAE ölçümü (Tablo 4)

Flunarizin tedavi grubuna ait testler ve değerler Tablo 4 ve Grafik 3 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplara ait test tablosu (AT: Akustik Travma)

Başlangıç	AT öncesi profilaktik ilaç	AT uygulaması	AT sonrası 1. Gün		AT sonrası 3. Gün	AT sonrası 7. Gün
Test 1a	Serum Fizyolojik	AT	Serum Fizyolojik	Test 2a	Test 3a	Test 4a
Test 1b	Flunarizin	AT	Serum Fizyolojik	Test 2b	Test 3b	Test 4b
Test 1c	Serum Fizyolojik	AT	Flunarizin	Test 2c	Test 3c	Test 4c

3.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) İLOv6 (Otodynamics Ltd) cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü.

f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f1 frekansı için L1 ve f2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 10 dB SPL (L1=65, L2=55) düzeyinde tutuldu. Sonuçlar birincil tonların (f1 ve f2) geometrik ortalamasında gösterildi. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'ler dış

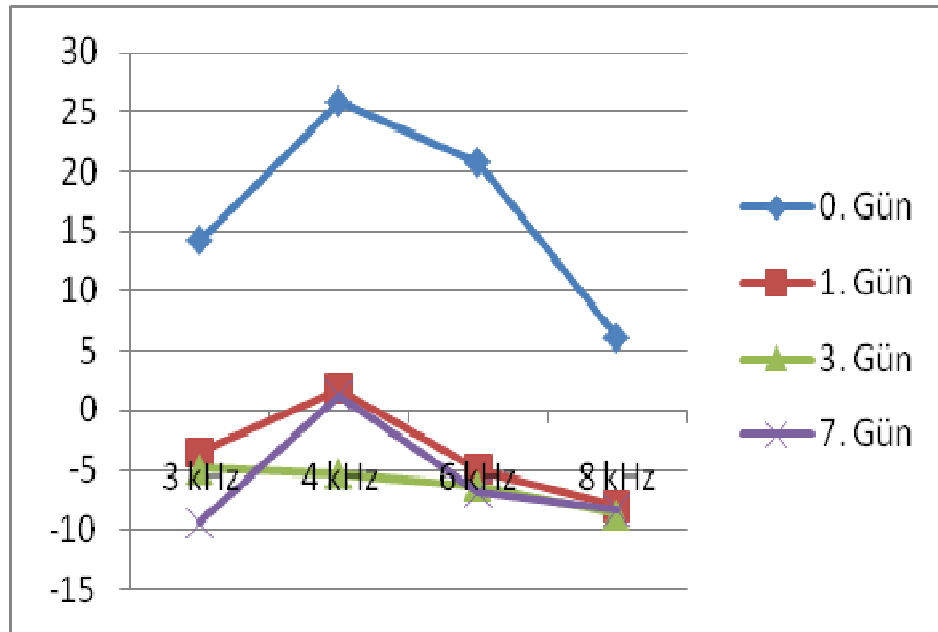
kulak kanalındaki mikrofon ile 2f1-f2 frekansında ölçüldü ve f1 ve f2'nin geometrik ortalamalarında 3003, 4004, 6006 ve 7996 frekanslarında kaydedildi. Test süresi yaklaşık 30 sn idi. DPOAE amplitüdlerinin gürültü eşiğinin 3 dB üstündeki değerleri anlamlı kabul edildi (54-57). Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. İstatistiksel değerlendirme "Mann-Whitney U non-parametrik Test" ve "ki kare testi" ile yapıldı. P değerleri 0,05'den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi. DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; elde edilen 2f1-f2 kübik distorsiyon ürünleri f1 ve f2'nin geometrik ortalamasında yani 3003, 4004, 6006 ve 7996 Hz frekans bantlarında oluşan "signal to noise" oranı esas alındı. "Signal to Noise" oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir (57). Çalışmamızda bu "signal to noise" oranlarının her kobay için ayrı ayrı ortalamaları alındı ve istatistiksel analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Birinci, 3. ve 7. günlerde kontrol grubundaki ve flunarizin tedavi grubundaki bütün ratlarda 3, 4, 6, 8 kHz frekanslarda akustik travma geliştiği görüldü (Tablo 2 ve 3, Grafik 1 ve 2). Flunarizin profilaksi grubunda ise akustik travma gelişmediği görüldü (Tablo 4, Grafik 3).

Tablo 2. Kontrol grubunun günlere göre SNR değerleri

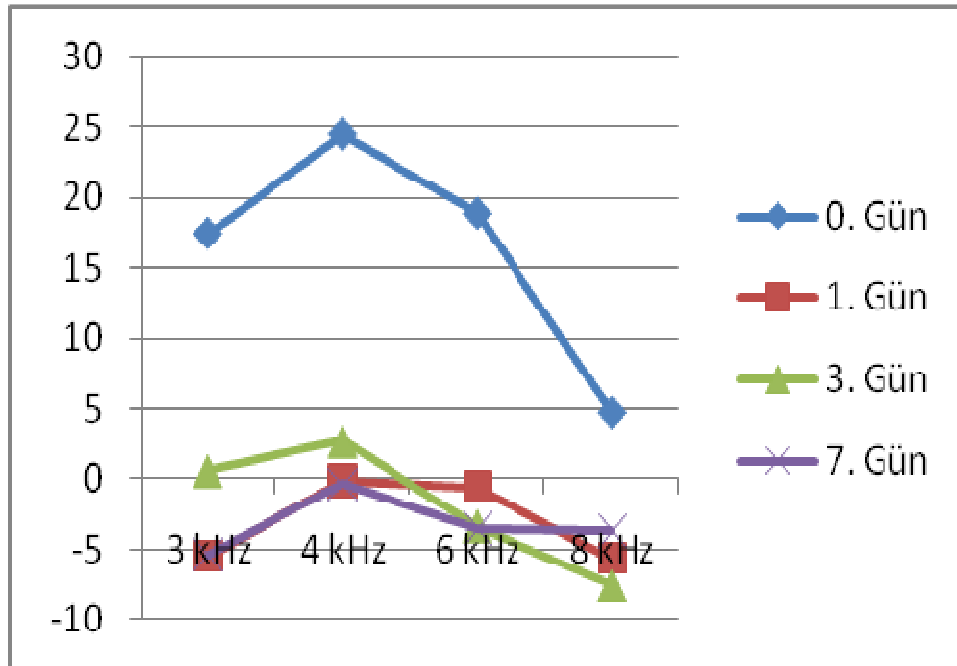
	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
0 Gün	14,23	25,8	20,78	6,09
1 Gün	-3,54	1,59	-4,93	-8,05
3 Gün	-4,88	-4,85	-6,34	-8,78
7 Gün	-9,44	1,26	-6,86	-8,37



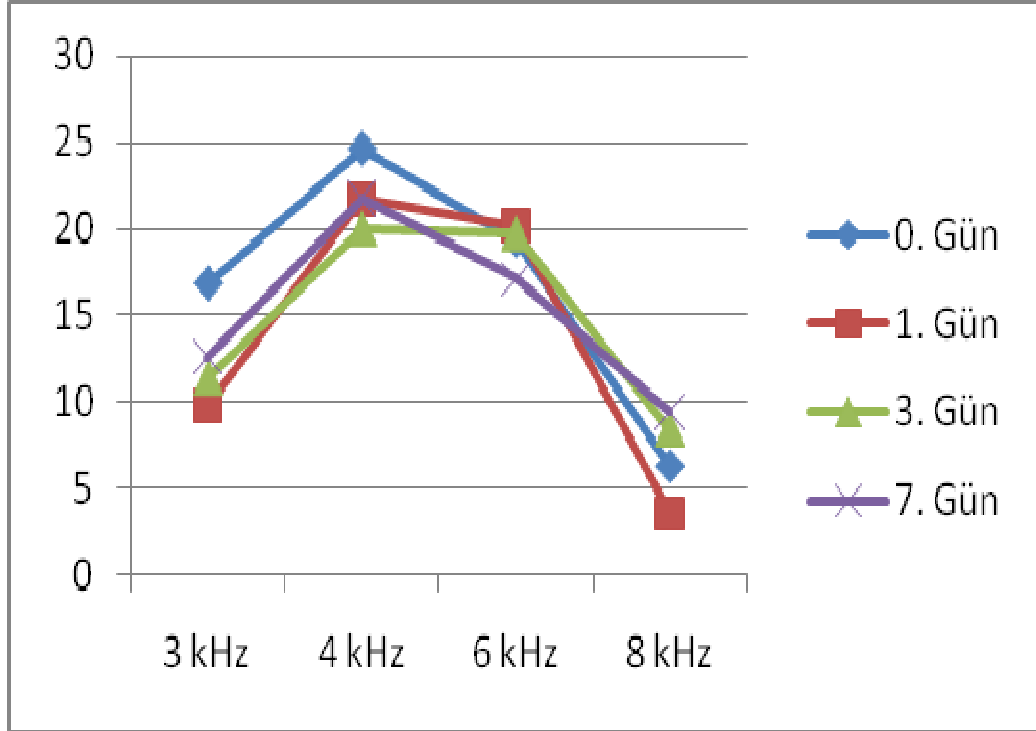
Grafik 1. Kontrol grubunun günlere göre SNR değeri grafiği

Tablo 3. Flunarizin tedavi grubu günlere göre ortalama SNR değerleri

	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
0 Gün	17,45	24,46	18,87	4,74
1 Gün	-5,49	-0,15	-0,57	-5,64
3 Gün	0,56	2,69	-3,35	-7,56
7 Gün	-5,44	-0,39	-3,54	-3,72

**Grafik 2.** Flunarizin tedavi grubunun günlere göre SNR değeri grafiği**Tablo 4.** Flunarizin profilaksi grubunun günlere göre SNR değerleri

	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
0 Gün	16,82	24,57	19,3	6,27
1 Gün	9,78	21,72	20,2	3,59
3 Gün	11,39	19,99	19,71	8,42
7 Gün	12,61	21,78	17,11	9,44



Grafik 3. Flunarizin profilaksi grubunun günlere göre SNR değeri grafiği

Flunarizin profilaksi grubu, kontrol grubuna göre;

1. günde 3, 4, 6, 8 kHz de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

3. günde 3, 4, 6, 8 kHz de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

7. günde 3, 4, 6, 8 kHz de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol – Flunarizin profilaksi gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırmaları (* p<0,05 anlamlı)

	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
1 Gün	0.003*	0.003*	0**	0.015*
3 Gün	0.005*	0.02*	0**	0.002*
7 Gün	0.001*	0.003*	0**	0.015*

Flunarizin tedavi grubu kontrol grubuna göre;

1. günde 3, 4, 6, 8 kHz de istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü.

3. günde 3, 4, 6, 8 kHz de istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü.

7. günde 3, 4, 6, 8 kHz de istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol – Flunarizin tedavi gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırmaları (* p<0,05 anlamlı)

	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
1 Gün	1	1	0,21	1
3 Gün	0,3	1	0,47	1
7 Gün	1	1	1	1

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akustik travmaya maruz kalan kohleada meydana gelen hasar sonucu ortaya çıkan işitme kaybı, tinnitus ve diğer semptomların önlenmesinde veya tedavi edilmesinde etkinliği ispatlanmış ve rutin kullanıma girmiş bir ajan ya da yöntem henüz bulunamamıştır. Etkin tedavi modalitesinin oluşturulamamasının en önemli nedeni akustik travma patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılamamasıdır.

İşitme kaybı, çok yüksek tonda (>140 dB) kısa süreli (0,2 sn) sese maruz kalmak suretiyle oluşabileceği gibi, farklı ton ve sürelerdeki seslerde de akustik travma oluşabilir. Bu sebeple “akustik travma hayvan modeli” oluşturma konusunda görüş birliği olmadığı gibi yapılan benzer çalışmalarda “akustik travma”, “GBİK”, “akut akustik travma” veya “impuls noise trauma” gibi muhtelif tanımlamalar kullanılmıştır (58, 59, 60, 61). Örneğin Kuokkanen ve ark. Saldırı tüfeğiyle oluşturdukları ve 162 dB şiddetinde ölçüledikleri ses ile yaptıkları çalışmalarında “akut akustik travma” ismini kullanırken Abamrane ve ark benzer şekilde tüfek ile oluşturdukları 170 dB şiddetinde ses kullanarak yaptıkları çalışmalarında “akustik travma” terimini kullanmışlardır (62, 61). Benzer şekilde bir çalışmada Duan ve ark. 160 dB şiddetindeki saf sesi her biri milisaniyeler süren 50 impuls şeklinde uygulamış ve bunu “impuls noise trauma” olarak tanımlamıştır (60). Literatürde daha düşük şiddette sese daha uzun süre maruziyet sonucu oluşturulmuş akustik travma modelleri de mevcuttur. Choi ve ark. 105 dB şiddetindeki, 4 kHz saf sese 6 saat maruziyet sonucu oluşturdukları işitme kaybını “akut akustik travma” olarak adlandırmışlardır (59). Diğer taraftan Fetoni ve ark. 1 yıl ara ile yaptıkları iki çalışmadan birincisinde 6 kHz frekans, 120 dB şiddetindeki saf sese 40 dakika maruziyet ile oluşturdukları modellerine “akustik travma” ismini verirken (58); ikinci modeli 30 dakika boyunca 6 kHz frekansta 120 dB saf ses uygulaması ile oluşturarak “GBİK” olarak tanımlamışlardır (2). Yapılan muhtelif çalışmalar sonucunda sese maruz kalma sonucu gelişen işitme kaybı hayvan modellerinde uygulanacak sesin şiddeti, frekansı ve süresini belirlemek adına literatürde görüş birliği yoktur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda 4 kHz frekansta saf ton ses kullanıldı Uygulanacak ses

şiddeti ve süresi hususunda ise kolay uygulanabilir, daha az travmatik ve tekrar edilebilir olma özelliğindeki 120 dB şiddetinde sesin 40 dakika boyunca uygulanması tercih edildi.

Dış kulak yolunu rezonatör etkisi, stapes refleksinin 2000 Hz üzerindeki frekanslarda gerçekleşmemesi, kohlea bazal turunun mekanik travmaya daha kolay maruz kalması, orta kulağın alçak frekanslarda lineer özellik gösterirken yüksek frekanslarda lineer özelliğinin kaybolması gibi nedenlere bağlı olarak akustik travmaya bağlı gelişen işitme kayıplarının en iyi işitilen frekanslarda yani 3-6 kHz aralığında ortaya çıkmaktadır. Bu etkenler de en çok 3,8 kHz frekansı etkilemektedir(16). Çalışmamızda akustik travma oluşturulmadan yapılan DPOAE ölçümleri, akustik travmadan 24 saat sonra yapılan DPOAE ölçümleri ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda akustik travma olduğu görüldü. Bu durum tercih ettiğimiz akustik travma hayvan modelinin etkin bir metot olduğunu göstermiştir.

Ses enerjisinin kohleada yol açtığı mekanik hasar, akustik travma sonucu gelişen işitme kaybını oluşturan iki mekanizmadan birincisidir. Serbest radikal hasarı, lipid peroksidasyonu ve kohlear iskemiden oluşan, biyokimyasal hasar olarak da adlandırılan metabolik hasar ise ikinci mekanizmayı oluşturur(5).

Mekanik hasar sonucunda İTH ve daha da çok DTH etkilenir. Sterosilyaların kaybı, birbirleriyle yapışmaları, kırılmaları, tektorial membrandan ayrılmaları mekanik hasar sonu ortaya çıkan işitme kaybının sebebidir. Her ne kadar primer olarak DTH'ler etkilense de yüksek ses İTH'lerde de hasara yol açar. Yüksek sese maruziyet sırasında oldukça aktif olan İTH'in, 8. sinir ile yaptıkları sinaptik aralığa yoğun glutamat salınımı olur. Glutamat İTH ve 8. sinirin oluşturduğu sinapsta eksitatör nörotransmitter olarak görev yapar. Yüksek ses glutamat eksotoksitesine yol açabildiği gibi 8. sinir aferent fibrillerinde şişme ve yırtılmaya da neden olabilir. Pillar hücrelerde meydana gelen hasar yüksek seviyeli ve sürekli seste görülür. Pillar hücre kaybı da neticede DTH kaybına katkıda bulunmaktadır (4- 8, 63, 64).

Metabolik hasar, maruz kaldığı yüksek ses sonucu kohleada meydana gelen ikinci travma mekanizmasıdır. Akustik travma sonrası kohleada apoptozis ile sonuçlanan süreç proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla başlar. Travma sonrası

henüz 3. saatte interlökin-1 β , TNF- α , İnterlökin-6 düzeyleri pik değerlerine ulaşır (65). Proinflamatuvar sitokinler, proinflamatuvar bir gen olan NF- κ B aracılığıyla kendilerini pozitif regüle ederler ve serbest oksijen radikalleri aracılığı ile apoptozisi indüklerler. Yapılan çalışmalar sese maruziyet sonrası kohleada serbest oksijen radikalleri (SOR), lipid peroksidasyonu ve mikrodolaşım bozukluğu sonucu iskemi geliştiğini göstermiştir. Yüksek sese maruziyet sonrası stria vasküleriste süperoksit anyon (O₂⁻) radikalinin artması, gürültü sonrası kohleada hidroksil (OH⁻) radikal seviyesinde artış olduğu bilinmektedir (4-6, 63, 64). Mitokondri içinde aerobik solunumun bir parçası olan elektron transport zinciri (ETZ) süperoksitlerin ana kaynağıdır. ETZ elektronların bir taşıyıcıdan diğer taşıyıcıya hareketi ile oluşan ve ATP sentezlenmesine neden olan bir grup reaksiyonu kapsar. Elektronların bir taşıyıcıdan diğerine taşınması süperoksitin ara bir molekül olarak oluşmasına neden olur. Eğer mitokondri hücresel enerji üretmek için çok daha fazla oksijen kullanırsa daha fazla süperoksit anyonu ortaya çıkar. DTH'ler bu bağlamda hareketli olduklarından enerjiye oldukça fazla ihtiyaç duyarlar ve yüksek düzeydeki ses maruziyeti mitokondride aerobik solunum sonrası yoğun enerji ihtiyacını doğurur. Ses maruziyeti sonrası ETZ yoğun miktarda oksijen kullanır ve yoğun miktarda süperoksit anyonu ortaya çıkarır. Bu süperoksit anyonu diğer moleküllerle etkileşime girerek kohleada diğer SOR oluşumuna neden olur (5). Bozulan dolaşımın yol açtığı iskemi kohlear kan akımını daha da azaltır ve mitokondrideki fosforilasyon sürecinin yetersiz kalmasına neden olur. Reperfüzyon ise süperoksit oluşumunu daha da artırır. Bu SOR ve kohlear kan arasında bir kısır döngüye neden olmaktadır (4- 6, 63, 64).

Metabolik hasar mekanizmalarından bir diğeri de lipid peroksidasyonudur. Lipidler hücre membranının ana molekülüdür. Lipid peroksidasyonu serbest radikaller aracılığıyla hücre membranında yıkıma yol açabilecek bir seri reaksiyonu kapsar. Sese maruziyet bittikten sonra da hücre hasarının devam ediyor olması bu reaksiyonların kendi kendine aralıksız devam ettiğini kanıtlayan bir bulgudur (4, 5). Ohinata ve ark. 115 dB şiddetinde 4 kHz frekans ses uygulayarak yaptıkları çalışmalarında kohleada lipid peroksidasyon bulgularına rastlamışlardır ve bir başka çalışmalarında da akustik travma sonrası kohleada lipid peroksidasyonunun arttığını göstermişlerdir (6). Fetoni ve ark. da yaptıkları bir çalışmada lipid peroksidasyon

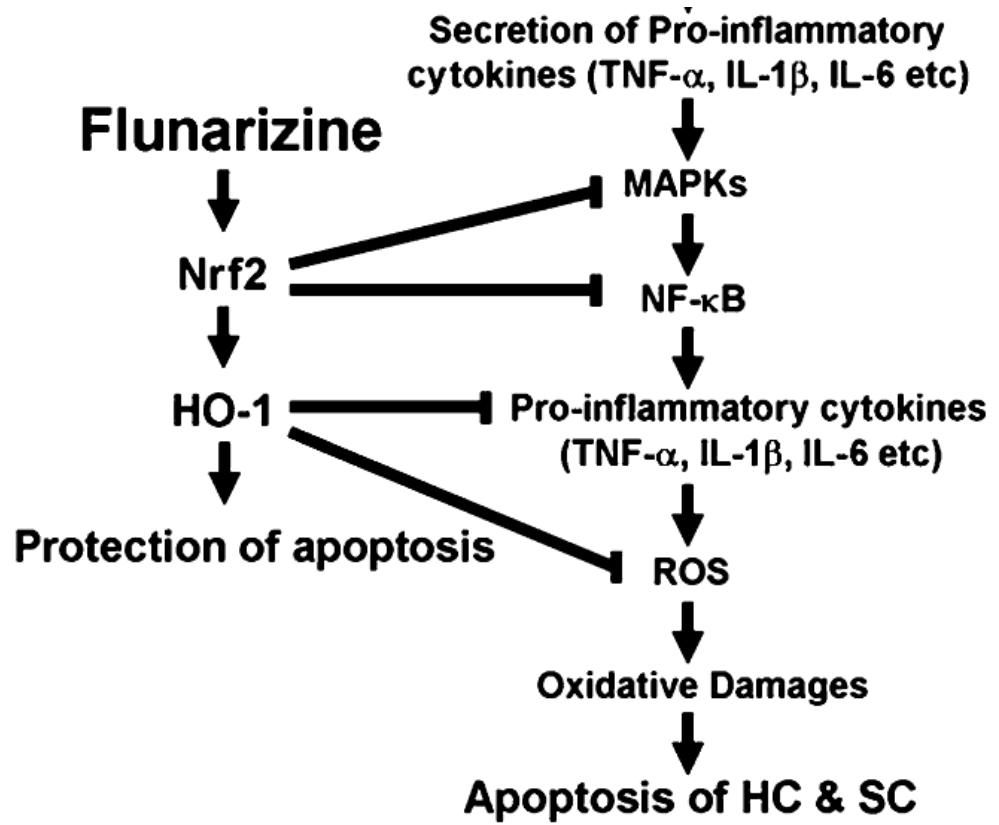
göstergesi olan 4-hydroxynonenal artışını saptayarak, lipid peroksidasyonun sese bağlı işitme kaybında etkin bir mekanizma olduğunu bildirmişleridir (13).

Akustik travmanın önlenmesinde çok sayıda çalışmada çok sayıda ajan denenmiştir. Takemoto ve ark. 4 kHz frekansında 130 dB şiddetinde saf ton sesi 3 saat guinea piglere uyguladıktan sonra antioksidan olan “edaravon” kullanmışlar ve histolojik olarak kohleayı serbest oksijen radikallerinden koruduğunu göstermişlerdir (66). Choi Chul-Hee ve ark. guinea piglerde 4-hidroksi phenyl N-tert-butylnitron, N-asetilsistein ve asetil L-karnitin gibi antioksidanların akustik travmada etkili olduğunu deneysel çalışmalarında göstermişlerdir (59). Hirose Y. ve ark. akustik travma oluşturdukları ratlarda koenzim-Q’nun antioksidan özelliğini çalışmışlar ve koenzim-Q’nun dış tüylü hücreleri serbest radikal hasarından koruyucu özelliğini elektron mikroskopik olarak göstermişlerdir (67). Le Prell ve ark. guinea piglere 4 kHz frekansta 120 dB şiddetindeki saf ton sesi 5 saat uygulayarak oluşturdukları akustik travmada A, C, E vitamini ve magnezyumun antioksidan özelliğini araştırmışlar ve A, C, E ve magnezyumun kombine edilerek verildiği grupta işitmede belirgin düzelme olduğunu göstermişlerdir (7). Fetoni ve ark. ise 6 kHz’de frekansta 120 dB saf ton sesi 40 dakika uygulayarak guinea piglerde oluşturdukları akustik travmada E vitamini ile sentetik koenzim-Q olan idebenone kullanmışlar, idebenone + E vitamini grubunda işitmenin anlamlı olarak düzeldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada yapılan elektron mikroskopik çalışmada E vitamini ve idebenone grubunda DTH kaybının daha az olduğu görülmüştür (58). Kil ve ark. sese maruziyet sonrası bir antioksidan olan “ebselen”in stria vasküleriste glutatyon peroksidazı inhibe ettiğini elektronmikroskopik olarak göstermişlerdir (68).

Akustik travma sonucu gelişen hücre hasarında etkili olan karmaşık ve iç içe geçmiş mekanizmalar topluluğunu birçok basamakta engellemeyi hedeflediğimiz çalışmamızda; antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik özellikleri olan HO-1 etkin rol almaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda HO-1’in serbest oksijen radikallerini azalttığı (13, 69), kohlea hasarında lipid peroksidasyonunu azalttığı (12), akustik travmada otoprotektif etkinliği gösterilmiştir (11, 70).

Çalışmamızda kullandığımız selektif T tipi kalsiyum kanal blokörü olan flunarizinin akustik travmada etkinliğini araştıran bir çalışma literatürde mevcut

değildir. Flunarizinin yapılan invivo ve invitro çalışmalarda HO-1 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (10, 12, 15). Bir başka çalışmada ise rat karaciğer hücrelerini iskemi reperfüzyon hasarından gösterilmiştir (14) Hong-Soeb ve ark. cisplatin ototoksitesinin önlenmesi amacıyla yaptıkları bir çalışmada flunarizinin lipid peroksidasyonunu ve mitokondrial disfonksiyonu önleyerek hücreyi oksidatif stresten ve apoptozisten koruduğunu göstermişlerdir (15).



Şekil 2. Flunarizinin Nrf2 ve HO-1 aracılığı ile NF-κB ve proinflamatuvar sitokinleri azaltıp hücreyi apoptozisten koruma mekanizması

Akustik travmada apoptotik kaskat 24-48 saatte pik yapmasına rağmen ilk 12 saatte süreç başlamaktadır (2,51). Benzer şekilde serbest oksijen radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu da 12-24 saatte pik yaparken 7 güne kadar uzamaktadır (71-74). Bu bilgiler ışığında akustik travmada kullanılacak ajanların travma öncesinde kullanılmasının daha etkin olacağı düşünülmüştür. Başka bir açıdan HO-1'in akustik

travma sonrası 3. ve 7. günlerde artış göstermesi (58), travma sonucu tüm hücrelerde aynı şiddette hasarın ortaya çıkmayışı hafif hasarlı hücrelerin tedavi edilebilme olasılığını düşündürmüştür. Böylelikle çalışmamızı planlarken flunarizinin akustik travmada hem profilaktik hem de tedavi edici etkinliğini araştırmayı planladık.

Çalışmamızda flunarizin profilaksi ve tedavisi sonrasında 1., 3. ve 7. günlerde yapılan DPOAE ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Flunarizin profilaksi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; tüm günlerde ve frekanslarda istatistiksel olarak akustik travmadan anlamlı koruyuculukta bulunmuştur.

Flunarizin tedavi grubunda ise tüm günlerde ve frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı tedavi sağlanamamıştır. Bu sonuçlar ışığında her ne kadar akustik travma sonrası kohleadaki hasar 7 güne kadar uzasa da hasarı önleyecek ajanın henüz apoptotik kaskat başlamadan önce verilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Flunarizin selektif T tipi kalsiyum kanalı blokörü ve histamin H1 aktivite antagonisti olup migren, vertigo ve tinnitus gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır(15). Flunarizin oral yoldan kullanıldığında gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve 2-4 saat içerisinde plazmada pik değerine ulaşır. Yarılanma ömrü 18 gündür ve karaciğerden elemine olur. Uzun süreli flunarizin kullanımında sersemlik hissi, halsizlik, kilo artışı, depresyon, ekstrapiramidal belirtiler, dispepsi, mide bulantısı, uykusuzluk, ağız kuruluğu kas ağrısı ve deri döküntüsü gibi yan etkiler görülmektedir. Ancak hem birçok endikasyon nedeniyle henüz klinik kullanımda olması hem de profilaktik olarak kısa süre kullanılacak olması flunarizinin akustik travma profilaksisinde klinik kullanıma uygun bir ajan olduğunu düşündürmektedir.

Flunarizinin iç kulakta kullanımı ile ilgili çok sınırlı sayıda çalışma olması ve çalışmamızda akustik travmadaki koruyucu etkisinin gösterilmesi bu konudaki çalışmaların artmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Sonuçlar

1. Dört kHz frekansında 120 dB sesin 40 dakika uygulanması ile akustik travma oluşmaktadır.

2. Flunarizin akustik travma profilaksisinde 3, 4, 6 ve 8 kHz de etkili koruma sağlamaktadır.
3. Flunarizinin akustik travma tedavisinde etkinliğini göstermek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Flunarizinin Akustik Travma Profilaksisi Ve Tedavisindeki Etkinliği (Hayvan Modeli)

Akustik travma kısa süreli yüksek şiddette sese maruz kalma sonucu ortaya çıkan geçici veya kalıcı işitme kaybı ile sonuçlanabilen bir durum olup gelişmiş ülkelerde işitme kayıplarının ana nedenlerindedir. Bugün bu konuda birçok tedavi ve profilaksi yöntemleri-ajanları denenmiş olsa da; etkili bir tedavi modalitesi bulunamamıştır. Bu nedenle akustik travmaya bağlı kalıcı kayıpların önlenmesine ve tedavisine yönelik çalışmalar sürmektedir.

Çalışmamızda T tipi kalsiyum kanal blokörü ve histamin H1 antagonisti olan flunarizinin akustik travmaya bağlı işitme kayıplarındaki profilaktik etkisi araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 30 rat üç eşit gruba ayrıldı. Öncelikle kontrol otoakustik emisyonları yapılarak ratların kohlear fonksiyonlarının normal olduğu teyit edildi. Birinci grup kontrol grubu, ikinci grup flunarizin profilaksi grubu, üçüncü grup flunarizin tedavi grubu olarak belirlendi. Birinci gruba 1 ml serum fizyolojik po, Birinci gruba 1 ml serum fizyolojik po, ikinci gruba akustik travmadan 12 saat önce 143 µg/kg po flunarizin (Sibelium®), üçüncü gruba 1 ml serum fizyolojik po uygulandı. Otoakustik emisyon ölçümleri yapılan tüm ratlar ses geçirmez kabin içerisinde AC 40 model odyometri cihazı (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) kullanılarak 40 dakika süre ile 4 kHz frekansında 120 dB saf ton sese maruz bırakıldı. Üçüncü gruba akustik travmadan 24 saat sonra 143 µg/kg po flunarizin (Sibelium®) uygulandı. Deney hayvanlarının 24. saatte, 3. günde ve 7. günde distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleri yapıldı. Çalışmamızda flunarizin profilaksi grubu kontrol grubuna göre 1., 3. ve 7. günlerde yapılan emisyon kontrollerinde bütün frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı koruyuculukta çıkmıştır. Flunarizin tedavi grubu ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; 1., 3. ve 7. günlerde yapılan emisyon kontrollerinde bütün frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlayamamıştır. Flunarizinin iç kulakta kullanımı ile ilgili çok sınırlı sayıda çalışma olması ve çalışmamızda akustik travmada ki koruyucu etkisinin gösterilmesi bu konudaki çalışmaların artmasına katkıda bulunacağını umudumuzu güçlendirmektedir.

Anahtar kelimeler: Akustik travma, flunarizin, oksidatif stres

SUMMARY

The Effect Of Flunarizine On Treatment And Prophylaxis Of Acoustic Trauma (Animal Model)

Acoustic trauma is a situation resulting from short term high intensity sound exposure and may results in either temporary or permanent hearing loss. It is also one of the main causes of hearing losses in the developed countries. Though many treatments and prevention methods-agents on this topic are now a days tried, an effective treatment modality couldn't be found. Therefore, studies for the prevention and treatment based on the permanent losses due to acoustic trauma are heging on. The prophylactic effects of flunarizine on the acoustic trauma were investigated. Thirty rats included in this study were equally divided into three groups. Initially, cochlear functions of the rats were proved to be normal by measuring otoacoustic emmissions. The first, second and third groups were determined as control, flunarizine prophylaxis and flunarizine treatment groups respectively. The first, second and third groups were perorally administered 1 mL isotonik saline, 143 µg/kg flunarizine (Sibelium®) and 1 mL isotonik saline. All the rats with normal otoacoustic measurement results were exposed to pure tone sound with the 4 kHz frequency and 120 dB intensity by an audiometry device of AC 40 model (Interacoustics Co. Assens, Denmark) within a sound proof cabin. Third group was perorally administered 143 µg/kg flunarizine (Sibelium®) 24 h later from acoustic trauma. Distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) of experimental animals were measured at 24th hour, 3rd and 7th days. In our study, flunarizine group was found to be protected from acoustic trauma in 3, 4, 6, and 8 kHz frequencies at 1st, 2nd and 7th days measurement. However flunarizine treatment group wasn't found to be treated in 3, 4, 6, and 8 kHz frequencies at 1st, 2nd and 7th days measurement. Limited number of studies related with the use of flunarizine in the inner ear and the experience of protective effect of it on the acoustic trauma strengthens our hope for the increase in the number of studies about this issue.

Key Words: Acoustic trauma, flunarizine, oxidative stress.

KAYNAKLAR

1. Colombari GC, Rossato M, Feres O, Hyppolito MA. Effects of hyperbaric oxygen treatment on auditory hair cells after acute noise damage. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:49–56
2. Fetoni AR, M Ralli, B Sergi, C Parrilla, D Troiani, G Paludetti. Protective effects of N-acetylcysteine on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otorhinolaryngol.* 2009; 29(2): 70–5
3. Nottet JB, Moulin A, Brossard N, Suc B, Job A. Otoacoustic Emissions and Persistent Tinnitus after Acute Acoustic Trauma. *Laryngoscope* 2006; 116, 970-5
4. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Konishi K, Iguchi H, Nakagawa T, et al. The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. *Acta Oto-Laryngol Supp.* 1995;519, 87–92
5. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear.* 2006;27(1)1–19
6. Ohinata Y, Miller J. M, Altschuler R. A, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res* 2000a; 878 163–73
7. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(9):1454–63
8. Nuttal AL. Sound-induced cochlear ischemia/hypoxia as a mechanism of hearing loss. *Noise Health.*1999; 2(5):17-31
9. Ryter SW, Choi AM. Heme oxygenase-1: molecular mechanisms of gene expression in oxygen-related stress. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002; 4: 625–632
10. So HS, Kim HJ, Lee JH, Lee JH, Park SY, Park C, et al. Flunarizine induces Nrf2-mediated transcriptional activation of heme oxygenase-1 in protection of auditory cells from cisplatin. *Cell Death and Differentiation* 2006; 13: 1763–1775
11. Matsunobu T, Satoh Y, Ogawa K, Shiotani A. Heme oxygenase-1 expression in the guinea pig cochlea induced by intense noise stimulation. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2009(7); 562:18-23
12. So HS, Kim HJ, Kim Y, Kim E, Pae HO, Chung HT, et al. Evidence that Cisplatin-induced Auditory Damage is Attenuated by Downregulation of Pro-inflammatory Cytokines Via Nrf2/HO-1. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2008(9); 290–306
13. Fetoni AR, Mancuso C, Eramo SLM, Ralli M, Piacentini R, Barone E, et al. In Vivo Protective Effect Of Ferulic Acid Against Noise-Induced Hearing Loss In The Guinea-Pig. *Neuroscience* 2010; 169:1575–1588
14. Konrad T, Bloechle C, Haller G, Broelsc, CE, Usadel KH, Kusterer K. Verapamil and Xunarizine protect the isolated perfused rat liver against warm ischemia and reperfusion injury. *Res. Exp. Med.* 1995; 195: 61-68
15. So HS, Park C, Kim HJ, Lee JH, Park SY, Lee JH, et al. Protective effect of T-type calcium channel blocker Flunarizine on cisplatin-induced death of auditory cells. *Hearing Research* 2005; 204: 127-139

16. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2002, 1-87
17. Aslan A. Kulak Anatomisi. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. Koç C. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 45-62
18. Peter AS, Patrizia M. Kohlear Anatomi ve Santral İşitme Yolları. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Cummings CW. Cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007;3373-98
19. Abbas PJ, Miller CA, Physiology of the auditory system. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3 rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998; 2831-74
20. Bluestone CD. Physiology of the middle ear and eustachian tube. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhpff WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991;163-97
21. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK, Luebke AE. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Senocak D, çev. ed. Otolaringoloji Baş Boyun cerrahisi. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996;879-929
22. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2011; 633-9
23. Lee KJ. Anatomy of the ear. Essential Otolaryngology. Connecticut: Appleton&Lange Company; 1999;1-24
24. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117(5):438-47
25. Çelik O, Şerbetçioğlu B. Otoloji ve nörootolojide öykü, muayene ve değerlendirme. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş boyun Cerrahisi. Çelik O. Cilt 2, 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007; 1-35
26. Aydan G, Belgin E. Temel Odyoloji. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. Koç C. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 73-88
27. Dağlı AŞ. Distortion product otoakustik emisyonlar (Uyarı/cevap eğrileri). K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 1996; 4 : 2-140-2.
28. Özturan O, Lew H, Jerger J. Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. KBB İhtisas Dergisi. 1994; 2(2):194-205.
29. Hatzopoulos S, Petruccelli J, Laurell G, Finesso M, Martini A. Evaluation of anesthesia effects in a rat animal model using otoacoustic emission protocols. Hear Res. 2002;170(1-2):12-21.
30. Lonsbory-Martin BL, Martin G. A review of otoacoustic emissions. J Acoust Soc Am. 1991; 89(5):2027-67.
31. Oysu Ç, Külekçi M, Kavak L. Kontralateral akustik uyarının spontan otoakustik emisyonlar üzerine etkileri. Türk Otolarengoloji Arsivi. 2001;39(2):96-101
32. Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: Normative Findings. Ear Hear. 1990;11(2):106-20.
33. Ferber-Viart C, Preckel MP, Dubreuil C, Bannillon V, Duclaux R. Effect of anesthesia on transient evoked otoacoustic emissions in humans: a comparison between propofol and isoflurane. Hear Res. 1998;121(1-2):53-61

34. Gates GA, Mills D, Nam BH, D'Agostino R, Rubel EW. Effects of age on the distortion product otoacoustic emission growth functions. *Hear Res* 2002;163(1-2):53-60
35. Kemp DT, Brown MB. Ear canal acoustic and round window electrical correlates of $2f_1$ - f_2 distortion generated in the cochlea. *Hear Res* 1984; 13(1):39-46
36. Lonsbory-Martin BL, Harris FB, Stagner BB, Hawkins MD; Martin GK. Distortion product otoacoustic emissions in human. II. relations to acoustic immittance and stimulus frequency and spontaneous emissions in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;147:15-29
37. Neely ST, Johnson TA, Kopun J, Dierking DM, Gorga MP. Distortion-product otoacoustic emission input/output characteristics in normal-hearing and hearing-impaired human ears. *J Acoust Soc Am.* 2009;126(2):728-38
38. Bonfils P, Avan P, Francois M, Trotoux J, Narcy P. Distortion-product otoacoustic emissions in neonates: normative data. *Acta Otolaryngol.* 1992;112(5):739-44
39. Apaydın F, Ege Y, Günhan Ö, Bilgen V. Otoakustik emisyonlarda ilk uygulamalarımız. *Türk Otolarengoloji Arşivi.* 1995; 33: 267-72
40. Fabiani M. Evoked otoacoustic emissions in the study of adult sensorineural hearing loss. *Br J Audiol.* 1993;27(2):131-7
41. Çelik A, Varol R, Onat T, Dağdelen Y, Tugay F. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. *Sporometre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2007; V (4) 167-172
42. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4: 92-5
43. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142(2):231-55
44. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115(2):81-103
45. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984;1(8391):1396-7
46. Atanasu V, Manolescu B, Stoian I. Hcpidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007; 78: 1-10
47. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84
48. Şimşek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu. *T Klin J Pediatr* 1999; 8:42-7
49. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21(1):24-8
50. Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat Embryol (Berl).*1990;181(3):195-213
51. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res.*2002;166(1-2):62-71

52. Zhuang H, Littleton-Kearney MT, Dore S. Characterization of heme oxygenase in adult rodent platelets. *Curr Neurovasc Res* 2005; 2:163-8.
53. Alcaraz MJ, Fernandez P, Guillen MI. Anti-inflammatory actions of the heme oxygenase - 1 pathway. *D Curr Pharm Des* 2003; 9: 2541-51.
54. Khvoles R, Freeman S, Sohmer H. Transient evoked otoacoustic emissions in laboratory animals. *Audiology*. 1999;38(3): 121-6
55. Freitas MR, Silva VC, Brito GA, Carvalho Junior JV, Gomes Junior RM, Ribeiro Rde A. Distortion-product otoacoustic emissions and auditory brainstem responses sensitivity assessment in cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009; 75(4): 476-84.
56. Firat Y, Kizilay A, Ozturan O, Ekici N. Experimental otoacoustic emission and auditory brainstem response changes by stellate ganglion blockage in rat. *Am J Otolaryngol*. 2008; 29(5): 339-45.
57. Hatzopoulos S, Stefano DM, Campbell KCM, Falgione D, Ricci D, Rosignoli M. Cisplatin ototoxicity in the sprague dawley rat evaluated by distortion product otoacoustic emissions. *Audiology*. 2001; 40(5): 253-64
58. Fetoni AR, Ferraresi A, Greca CL, Rizzo D, Sergi B, Tringali G, et al. Antioxidant protection against acoustic trauma by coadministration of idebenone and vitamin E. *Neuroreport*. 2008;19(3):277-81.
59. Choi CH, Chen K, Vasquez-Weldon A, Jackson RL, Floyd RA, Kopke RD. Effectiveness of 4-hydroxy phenyl N-tert-butyl nitron (4-OHPBN) alone and in combination with other antioxidant drugs in the treatment of acute acoustic trauma in chinchilla. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(9):1772-84.
60. Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear Res*. 2004;192(1-2):1-9.
61. Abamrane L, Raffina F, Galb M, Avanc P, Sendowskia I. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. *Hear Res*. 2008; 247 (2):137-45.
62. Kuokkanen J, Aarnisolo AA, Ylikoski J. Efficiency of hyperbaric oxygen therapy in experimental acute acoustic trauma from firearms. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;543:132-4.
63. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller J. M. Glutathione limits noise-induced hearing loss. *Hear Res*. 2000b; 146(1-2):28–34.
64. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res*. 2003;966(2):265–73.
65. Fujioka, M, Kansaki, S, Okano, HJ, Masuda, M, Ogawa, K, Okano, H. Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *J Neurosci Res*. 2006;83(4):575–83.
66. Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. The clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. *Eur J Pharmacol* 2004; 487(1-3):113-6
67. Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H. Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2008;128(10):1071-6

68. Kil J, Pierce C, Tran H, Gu R, Lynch ED. Ebselen treatment reduces noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase. *Hear Res* 2007; 226(1-2):44-51
69. Kim HJ, So HS, Lee JH, Lee JH, Park C, Park SY, et al. Heme oxygenase-1 attenuates the cisplatin-induced apoptosis of auditory cells via down-regulation of reactive oxygen species generation. *Free Radic Biol Med* 2006; 40:1810–1819
70. Watanabe K, Oshima T, Kobayashi T, Ikeda K. The expression and localization of heme oxygenase in the adult guinea pig cochlea. *Brain Res* 2003; 966:162–166
71. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurootol* 1999; 4: 229–236
72. Chen YS, Tseng FY, Liu TC, Lin-Shiau SY, Hsu CJ. Involvement of nitric oxide generation in noise-induced temporary threshold shift in guinea pigs. *Hear Res* 2005; 203: 94–100
73. Cheng CY, Su SY, Tang NY, Ho TY, Chiang SY, Hsieh CL. Ferulic acid provides neuroprotection against oxidative stress-related apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ICAM-1 mRNA expression in rats. *Brain Res* 2008a; 1209:136–1350.
74. Cheng PW, Liu SH, Young YH, Hsu CJ, Lin-Shiau SY. Protection from noise-induced temporary threshold shift by D-methionine is associated with preservation of ATPase activities. *Ear Hear* 2008b; 29: 65–75.