



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

AGMATİNİN İŞİTSEL SİSTEMDEKİ ETKİLERİ

Özlem SAATCI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

İSTANBUL – 2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

AGMATİNİN İŞİTSEL SİSTEMDEKİ ETKİLERİ

Özlem SAATCI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

İSTANBUL – 2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı :Nörobilim
Program :Nörobilim
Öğrenci No :134202006
Öğrenci Adı Soyadı :Özlem SAATCİ

“Agmatinin İşitsel Sistemdeki Etkileri” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 01.02.2019 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı :Prof.Dr.Haydar SUR
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza

Danışman :Prof.Dr.İ.Tayfun UZBAY
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza

Üye : Doç.Dr.Ayşegül B. KARAALTIN
(İstanbul Üniversitesi)

İmza

ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
Enstitü Müdür V.

ÖZET

Poliaminlerin hem neonatal hem adult işitme sisteminde önemli bir rol oynadığını gösteren bulgular elde edilmiştir. Agmatinin, birçok nörobiyolojik olayda rol oynayan yeni bir nörotransmitter olabileceği gösterilmiştir ve yüksek dozlarında akustik irkilme refleksinin ön uyarın aracılı inhibisyonunu bozduğu bilinmektedir. Ön uyarın aracılı inhibisyon bozuklukları, sensorimotor kapı kontrol mekanizması bozukluğunun bir göstergesidir ve şizofreni spektrum bozukluklarının bilgi işlemedeki bozulmalarını anlamak için kullanılan en geçerli yöntemlerden biridir.

Amacımız, agmatinin ön uyarın inhibisyonu bozan dozunda, eksojen agmatin uygulamasının, işitsel sisteme olan etkilerini değerlendirmek, agmatinle ilişkili olabileceği düşünölen nöropsikiyatrik hastalıklardaki işitsel bozukluklara yeni bir bakış açısı elde etmek, agmatinin, nörotransmitter / nöromodölatör olarak işitsel sistemin nörokimyasal işleyişindeki etkisini anlamakdı. Bunun için ratların, otoakustik emisyon, beyinsapı işitsel yanıtları ve akustik irkilme refleksinin ön uyarın aracılı inhibisyon ölçümleri yapıldı. Çalışmamızda, (160 mg /kg) agmatinin, kronik uygulandığı grupta hem otoakustik emisyonlarda hem de işitsel beyinsapı yanıtlarında anlamlı farklılık saptanmıştır. Agmatin, akut 160 mg/kg dozunda, 74 dB, 78 dB ve 86 dB'lik ön uyarın şiddetinde, ön uyarın aracılı inhibisyon üzerine bozucu etkileri olmuştur. Agmatin (160 mg /kg), yedi günlük uygulaması; 86 dB'lik ön uyarın şiddetinde, ön uyarın aracılı inhibisyonu bozmuş ve irkilme refleksi amplitüdünü azaltmıştır. Agmatinin, akut ve uzun süreli kullanımında ön uyarın aracılı inhibisyonu bozduğunu ve uzun süreli uygulamasında kohlear sistemi fonksiyonel olarak etkilediğini bulduk. Eksojen agmatinin, birçok hastalıkda iyileştirici etkisi vardır, uzun süreli kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir ancak bulgularımıza göre uzun süreli kullanımda, işitsel monitorizasyon önerilebilir. Diğer poliaminler gibi agmatinin de kohlear ve santral fonksiyonlardaki rolü, işitsel sistemde tedavi alternatiflerini ortaya çıkarabilecek potansiyelindedir. Ayrıca, şizofreninin ve benzeri bozuklukların işitsel komponentlerini anlamak için de yeni bir alan açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: agmatin, işitsel sistem, ön uyarın aracılı inhibisyon, akustik irkilme refleksi, şizofreni

ABSTRACT

Findings show that polyamines play an important role in both neonatal and adult auditory system. Agmatine has been shown to be a novel neurotransmitter involved in many neurobiological events and is known to disrupt the prepulse inhibition of acoustic startle reflex at high doses. Prepulse inhibition disruptions are indicative of the disturbance of the sensorimotor gating control mechanism and are one of the most valid methods used to understand the disturbances of schizophrenia spectrum disorders in information processing.

Our aim was to evaluate the effects of exogenous agmatine application on the auditory system, to understand the auditory disorders in neuropsychiatric diseases related to agmatine and the effect of agmatine on neurochemical functioning of the auditory system as a neurotransmitter / neuromodulator. For this purpose, otoacoustic emission, brainstem auditory responses and prepulse inhibition of acoustic startle reflex of the rats were measured. In our study, a significant difference was found in the otoacoustic emissions and auditory brainstem responses of agmatine (160 mg / kg) in the chronic group. Agmatine had disruptive effects on prepulse inhibition at an acute 160 mg / kg dose on 74 dB, 78 dB and 86 dB prepulse intensity. Agmatine (160 mg / kg), seven-day application; The disruptive effect of prepulse inhibition on the prepulse intensity of 86 dB were observed and decreased the amplitude of the startle reflex. We have found that agmatine disrupts prepulse inhibition in acute and long-term use and functionally affects the cochlear system in long-term administration. Exogenous agmatine has a healing effect in many diseases, its long-term use has been reported to be safe but auditory monitoring may be recommended for long-term use. The role of agmatine, such as other polyamines, in the cochlear and central functions is the potential to elicit treatment alternatives in the auditory system. It also opens up a new field for understanding the auditory components of schizophrenia and similar disorders.

Keywords: agmatine, auditory system, prepulse inhibition, acoustic startle reflex, schizophrenia

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca, tez çalışmam sũresince bilgi ve birikimlerini paylaőan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay'a;

Tezimin başlangıcından sonuna kadar benimle beraber laboratuarda çalıőan, her tũrlũ yardımı ve kolaylığı sağlayan sevgili Vet. Hek. Burcu evreli'ye;

Őlũmler sırasında bana destek olan sayın Prof.Dr. Ahmet Ataő'a ve ekibine, sayın Sami Aktaő'a ve ekibine;

Çalıőmalarım sırasında bana yardımcı olan değerli arkadaőlarım Tayfun Gũzler'e, Hamza Kulaksız'a ve Ayőe Őzetin'e, NPFUAM laboratuvar personeli Emre Karaca'ya;

Çalıőmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen sevgili arkadaőım Ebru Adak'a;

Maddi ve manevi destekleriyle ve sabırlarıyla yanımda olan sevgili aileme;

Teőekkũr ederim..

BEYAN

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

04.02.2019

Özlem SAATCİ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGE VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İç Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi	4
2.2. Kohlear Anatomi	5
2.3. Santral İşitme Yolları	11
2.4. İşitme Fizyolojisi.....	17
2.5. Rat İç Kulak Anatomisi.....	23
2.6. Kohlear Sistemin Nörokimyası	26
2.7. Otoakustik Emisyon	27
2.8. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri	29
2.9. Ratlarda OAE ve İUBP	31
2.10. Akustik İrkilme Refleksi ve Ön Uyarın Aracılı İnhibisyonu	31
2.11. AGMATİN	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Deney Hayvanaları ve Etik	38
3.2. Hayvanların hazırlanması.....	38

3.3. Ölçümler.....	38
3.4. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Agmatinin akut 160 mg/kg (deney grubu) ve kontrol grubu (salin) ile yapılan deneylerin sonuçları.....	43
4.2 Agmatinin 160 mg/kg (deney grubu) ve kontrol grubu (salin) ile yapılan 7 günlük uygulamanı sonrası yapılan deneylerin sonuçları	49
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR	64
ETİK KURUL KARARI	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Akustik irkilme refleksi, ön uyararı aracılı inhibisyon ve modülasyonu	33
Şekil 2: Akustik irkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonu ölçüm cihazı.....	35
Şekil 3: Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması.....	36
Şekil 4: Agmatinin akut dozda ÖUAİ üzerine etkisi	47
Şekil 5: Agmatinin akut dozda akustik irkilme refleksi amplitüdü üzerine etkisi	48
Şekil 6: Agmatinin kronik dozda ÖUAİ üzerine etkisi.....	54
Şekil 7: Agmatinin kronik dozda akustik irkilme refleksi amplitüdü üzerine etkisi	54



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kontrol ve deney grubunun başlangıç DÜOAE bulguları	43
Tablo 2. Kontrol ve deney grubunun başlangıç İUBP eşikleri.....	43
Tablo 3. Akut tek doz salin ve akut tek doz agmatin uygulaması sonrasında DÜOAE bulguları	44
Tablo 4. Akut tek doz salin ve akut tek doz agmatin uygulaması sonrasında İUBP eşikleri.....	44
Tablo 5. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE bulguları.....	44
Tablo 6. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP eşikleri	45
Tablo 7. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE bulguları.....	46
Tablo 8. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP eşikleri	47
Tablo 9. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç DÜOAE bulguları.....	49
Tablo 10. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç İUBP eşikleri	49
Tablo 11. Kronik doz salin ve kronik doz agmatin uygulaması sonrasında DÜOAE bulguları	50
Tablo 12. Kronik doz salin ve kronik doz agmatin uygulaması sonrasında İUBP eşikleri	50
Tablo 13. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE bulguları.....	51
Tablo 14. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP eşikleri	51
Tablo 15. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE bulguları.....	52
Tablo 16. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP eşikleri	53

SİMGE VE KISALTMALAR

- ODC:** Ornitin dekarboksilaz
ADC: Arginin dekarboksilaz
DFMO: alfa-difluoromethylornitin
NMDA: N-metil-D-aspartat
AİR: Akustik irkilme refleksi
ÖUAI/PPİ: Ön uyarı aracılı inhibisyon
IAC: İnternal akustik kanal
CN: Kohlear nukleus
GABA: Gamma-aminobütirik asit
NO: Nitrik oksit
OAE: Otoakustik emisyon
DPOAE/DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar
DTH: Dış tüylü hücreler
İUBP/ABR: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri
SNR: Signal to noise ratio/sinyal gürültü oranı

1. GİRİŞ

Poliaminler, hücrelerin büyümesi farklılaşması, fonksiyonlarını sürdürmesi ve hücre sağkalımı için gerekli olan biyojenik aminlerdir. "Alifatik Poliamin" terimi veya daha basitçe poliamin, bir başlangıç dekarboksilasyon aşamasından sonra ornitinden türetilen üç bileşiği putresini, spermidini, spermini ve L-arginininden, arginin dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu oluşan agmatini içerir (Pegg, 1986; Moinard et al., 2005).

Poliamin sentezi basamaklarında önemli bir enzim olan ornitin dekarboksilaz (ODC)'ın irreversible inhibitörü olan ve poliamin sentezini bloklayan alfa-difluoromethylornitin (DFMO)'ın potansiyel antineoplastik bir ilaç olarak faz II klinik çalışmaları sırasında hastalarda sensoryonöral işitme kaybı şeklinde yan etkisi ortaya çıkması sonrasında (Abeloff et al., 1986), DFMO ile indüklenen ototoksosite, ratlarda (Schweitzer et al., 1986; Henley et al., 1987), mature kobaylarda (Henley et al., 1987; Jansen et al., 1989; Salzer et al., 1990; Marks et al., 1991), neonatal gerbillerde (Smith et al., 2004), neonatal ratlarda (Henley et al., 1990; Brock and Henley, 1994) ve farelerde (Nie et al., 2005; Wang et al., 2009) ayrıntılı bir şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda, DFMO ile ilişkili gecikmiş ve reverbl işitme kaybının mekanizması tam olarak anlaşılmasa da (Smith et al., 2004), poliaminlerin ve ODC aktivitesinin hem neonatal hem adult işitme sisteminde önemli bir rol oynadığını gösteren bulgular elde edilmiştir. Rat kohleasında, spermidin ve spermin varlığını Schweitzer ilk kez tanımlamıştır (Schweitzer et al., 1986), daha sonra, adult rat ve kobaylarda ODC aktivitesi (Henley et al., 1987; Marks et al., 1991), putresin de dahil olmak üzere poliaminler, kohlear dokuda, corti organında, lateral duvarda ve cochlear sinirde tespit edilmiştir (Marks et al., 1991; Brock and Henley, 1994; Naguib et al., 1994). Erken postnatal dönemdeki ratlarda kohleanın lateral duvarında ve Corti organında toplam poliamin içeriği özellikle de putresin ve spermidin düzeylerinin yüksek olduğu, artmış spermidin / spermin oranlarının bulunduğu tespit edilmiştir, ODC enziminin aktivitesi ise en yüksek olarak, Corti organı, lateral duvar ve takiben kohlear sinir olmak üzere gelişmekte olan sıçanlarda ilk 10 günde diğer dönemlere göre daha yüksek seviyede bulunmuştur (Henley, 1991; Brock and Henley, 1994). Lateral duvar-Corti organında poliamin içeriğinin en yüksek seviyede olduğu dönem, Corti organında çeşitli hücre tiplerinin örneğin, iç sulkus epitelyumunun 4-12 gün, pillarların 6-10 gün, dış tüy hücrelerinin ve efferent

inervasyonlarının 6-16 gün de gelişimini tamamladığı (Uziel, 1986) dönemle eşzamanlıdır (Brock and Henley, 1994). Gelişimsel değişimler geçiren, bu nedenle RNA ve protein sentezi fazla olan dokularda artmış spermidin / spermin oranları bulunur (Russell, 1985). Ancak erişkin hayvanlarda bile koklear sinirde yüksek spermidin / spermin oranlarının gözlenmesi koklear sinirin işlevi için de yüksek düzeyde spermidin gerekli olabileceğini düşündürmektedir (Brock and Henley, 1994). Artmış ODC aktivitesi, farenin gelişmekte olan otokistlerinde de bildirilmiştir, ki bu da ODC'ın prenatal koklear gelişimde de önemli olabileceğini göstermektedir (Crann et al., 1991).

Agmatin beyinde sentezlenir (Li et al., 1994), nöronların sinaptik veziküllerinde depolanır ve Ca^{+2} bağımlı depolarizasyon ile salınır (Reis and Regunathan, 1998), agmatinaz ve diamin oksidaz tarafından enzimatik olarak yıkılır (Reis and Regunathan, 2000). Agmatin, yüksek bir afinite ile imidazolin ve α 2-adrenerjik reseptörlerine bağlanır, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör kanallarını ve diğer ligand-kapılı katyonik kanalları bloke eder (Reis and Regunathan, 1998; Halaris and Plietz, 2007). Ayrıca, agmatin nitrik oksit sentezi inhibe eder (Galea et al., 1996). Tüm bunlar agmatinin, birçok nörobiyolojik olayda rol oynayan yeni bir nörotransmitter olabileceğini göstermektedir (Raasch et al., 1995; Reis and Regunathan, 1998, 2000; Uzbay, 2012).

Agmatinin çeşitli santral sinir sistemi hastalıklarının etyopatogenezinde yer alabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan, agmatinin ve poliaminlerin, şizofreni patogenezi ile ilişkisi üzerine olanlar, oldukça ilginç sonuçlara ulaşmıştır. (Richardson-Andrews, 1983; Hirsch et al., 1987; Uzbay et al., 2013). Şizofrenin patofizyolojisinde, moleküler, hücresel, nörofizyolojik ve nöroanatomik birçok faktör yer almaktadır (Hallak et al., 2015). Poliaminlerin hücre membran fonksiyonlarının düzenlenmesinde gerekli olduğu (Schuber, 1989) ve bu nedenle şizofreniyle ilişkili olduğu ileri sürülen hücre membran bozukluğunda, poliaminlerin patogeneze yer alabileceği (Ramchand et al., 1994), poliaminlerin, serebral dopamin kontrolünde modülatör olduğu, yine NMDA reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri gibi glutamata özgül reseptörlerin şizofrenide önemli bir role sahip olması (Lindsley et al., 2006) ve agmatinin bu reseptörleri inhibe edici etkisinin şizofreninin patogeneze katkı sağladığı öngörülmektedir (Uzbay, 2009).

Akustik irkilme refleksinin (AİR), zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyon (ÖUAİ) bozukluklarının, sensorimotor kapı kontrol mekanizması bozukluğunun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (Braff et al., 2001). Bu nedenle hayvan modellerinde ÖUAİ, sensorimotor kapı kontrol mekanizmasındaki yetersizliklerle giden durumlar için

ve şizofreni spektrum bozukluklarının bilgi işlemedeki bozulmalarını anlamak için kullanılan en geçerli yöntemlerden biridir (Geyer and Braff, 1987; Geyer et al., 2001). ÖUAİ bozuklukları, şizofreni başta olmak üzere (Braff et al., 2001; Hammer et al., 2011), obsessif kompulsif bozukluk (Ahmari et al., 2012) ve Gilles de la Tourette's sendromu (Castellanos et al., 1996) gibi nörolojik durumlarda da gösterilmiştir. Ayrıca, akustik irkilme refleksinin, ön uyarın aracılı inhibisyonu, ototoksik ilaçlara bağlı kohlear hasarın davranışsal korelasyonlarını göstermekde (Young and Fechter, 1983) ve saf ton akustik uyarana bağlı geçici eşik kaymalarını da saptamakda da (Walter et al., 2012) kullanılmıştır.

ÖUAİ, tüm memelilerde, primatlarda bulunduğu için translasyonel araştırmalar için uygulanabilir bir paradigmadır (Swerdlow et al., 1999), ölçümü yapmak için öznenin asgari uyumu ve düşük motivasyonu yeterlidir (Kohl et al., 2013). Ayrıca, irkime yanıtı, duyuşsal, bilişsel ve farmakolojik manipölasyonlara duyarlı olduğu için çok çeşitli araştırma çalışmalarında kullanılabilir (Kohl et al., 2013).

Agmatinin ratlarda akustik irkilme refleksinin ÖUAİ'nu anlamlı bir şekilde bozması ve agmatinin ÖUAİ'ü bozan dozlarında hayvanlarda açık alanda lokomotor aktivetelerinde anlamlı bir etki oluşturmaması agmatinin ÖUAİ bozucu etkisinin non-spesifik toksik etkileri ile ilişkili olmayabileceğini işaret etse de, poliaminlerin işitsel fonksiyonlarıyla ilgili literatürdeki kanıtlar gözönüne alındığında, agmatinin ÖUAİ'ü bozan dozunda, eksojen agmatin uygulamasının, işitsel yollara olan etkilerini araştırmak için bu çalışma planlanmıştır. Amacımız, agmatinin işitsel sisteme olan etkilerini değerlendirerek, agmatinle ilişkili olabileceği düşünölen nöropsikiyatrik hastalıklardaki işitsel bozukluklarda yeni bir bakış açısı elde etmek, agmatinin nörotransmitter / nöromodölatör olarak işitsel sistemin nörokimyasal işleyişindeki etkisini anlamakdı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İç Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi

Temporal kemik, squamoz, timpanik, mastoid ve petröz kısım olarak dört parçaya ayrılır. Temporal kemiğin petröz parçası, işitme ve denge ile ilgili duyu yapıları içeren labirenti barındırır. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak ile, koklear ve vestibuler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. Kemik ve membranöz olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kemik kısmının çevresinde otik kapsül bulunur. Kemik labirent vücudun en sert kemiğidir (Akyıldız, 1998). Kemik labirent içinde membranöz labirent vardır (Ballenger and Snow, 2003).

Membranöz ve kemik labirent arasını perilenf, membranöz labiretin içini endolenf doldurur. Perilenf, potasyumdan fakir sodyum ve kalsiyumdan zengin bir sıvı iken endolenf tersine potasyum iyonlarından zengin, sodyum ve kalsiyum yönünden fakirdir. Perilenf ve endolenf arasındaki kimyasal kompozisyon farkı sensoryal hücrelerin aktiviteleri için gerekli olan elektrokimyasal enerjiyi sağlar. İç kulak hücreleri başka hücreler tarafından sağlanan enerjiye bağımlı olması nedeniyle diğer tüm hücrelerden farklıdır (Lalwani, 2007).

Kemik labirenti oluşturan yapılar; ön labirent (kohlea), vestibül ve arka labirentdir (Semisirküler kanallar). Vestibül, lateral duvarı fenestra ovale (oval pencere) ile orta kulakla ilişkilidir. Medial duvarının posterior kısmında vestibuler aquaduktusun başlangıcı vardır. Kemik semisirküler kanallar; superior (anterior), posterior ve horizontal (lateral) olmak üzere üç tanedir. Semisirküler kanalların şişkin olan ucuna ampulla ossea, düz olan uçlarına crus simplex denir. Superior ve posterior semisirküler kanalların düz uçları birleşir ve crus commune adını alır (Koç, 2013).

Membranöz labirent, iç kulağın işitme ve denge sensoryal organlarını ve endolenfi içeren epitelle döşeli kanallar ve boşluklardan oluşur. Membranöz labirent birbiriyle bağlantılı üç bölgeye ayrılabilir (Ballenger and Snow, 2003): orta bölümde; utrikulus ve sakkulus adı verilen iki kesecik, arka bölümde; semisirküler kanallar ve ön bölümde; koklear kanal. Bu yapılardan utrikulus, sakkulus ve semisirküler kanallar denge duyusu, koklear kanal ise işitme duyusuyla ilişkilidir.

2.2. Kohlear Anatomi

Kohlear kanal yaklaşık 35 mm uzunluğundadır (Schuknecht and Febiger, 1993), kohlear kanal ve ilgili duyu ve destek yapıları 2,5 - 2,75 dönüş yapan salyongoz kabuğunu andıran sarmal oluşturur (Ballenger and Snow, 2003). Otik kapsül, orta kulak kavitesine doğru incelik ve modiulus denen daha içerdeki kemik tüp ile septalar yoluyla ilişkilidir (Cummings et al., 2007). Bu kemik kanallar yanyana yerleşmiş üç kanaldan oluşmuştur; skala vestibuli, skala media ve skala timpani (Hall et al., 2013). Skala vestibuli oval pencereden başlayarak kohlear apekse uzanır. Helikotrema denen dar bir kanal yoluyla skala timpani ile ilişkilidir. Skala timpani bazalde uzanır ve yuvarlak pencere membranında sonlanır. Bu iki skala perilenf içerir. Skala media bu iki perilenfatik aralıkta uzanır ve endolenf içerir. Bu kanal kohlear apeksde kapanır fakat duktus Reuniers yolu ile vestibuler sistemin endolenfatik kompartmanlarıyla ilişkilidir (Cummings et al., 2007). Duktus kohlearis üçgen şeklindedir ve üç bölgeye ayrılabilir; Reissner membranı, spiral ligaman, stria vaskularis, spiral prominens ve dış sulkusu içeren lateral duvar; baziler membran ile osseöz spiral lamina. Skala vestibuli ve skala media birbirinden Reissner membranı ile ayrılırken, skala timpani ve skala media birbirinden baziler membran ile ayrılır (Hall et al., 2013). Baziler membranın yüzeyinde tüy hücreleri adı verilen bir dizi elektromekaniksel olarak duyarlı hücre içeren Corti organı yer alır. Bu hücreler ses titreşimlerine yanıt olarak sinir uyarılarını üreten, alıcı son organlardır (Hall et al., 2013).

Reissner Membranı

Skala vestibuli ve skala media birbirinden üç yapraklı Reissner membranı ile ayrılır (Cummings et al., 2007; Hall et al., 2013). Üç yapraklı yapı bir bazal lamina ile ayrılan iki hücre tabakasından oluşur. Endolenfe bakan hücreler çok sayıda mikrovillus içeren kuboidal formadadır ve lateral kenarları tight junctionlarla kapanmıştır. Perilenfe bakan hücreler yassı hücrelerdir ve birbirlerine gevşek olarak bağlanırlar. Reissner membranı suyun serbest geçişine izin verir ancak tight junctionlar ile endolenfatik aralığa paraselüler geçişi sınırlar.

Lateral duvar:

Spiral ligaman

Spiral ligaman kohlear duktus duvarının en büyük kısmını oluşturur ve gevşek konnektif doku ve iyon geçişinde görevli enzimlerden zengin hücrelerden oluşur. Spiral ligaman skala vestibuli ve timpani içlerine kadar uzanarak bu iki perilenfatik kanal

arasındaki ilişkinin lateral yolunu oluşturur. Spiral ligaman hücrelerinin endolenf ve tüylü hücrelerden, endolenfatik potasyum kaynağı gibi görünen stria vaskularise potasyum resirkülasyonunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda otik kapsül ve spiral ligaman arasında olduğu gösterilen hücreler, baziler membranın gerginliğini sağlamada görevli olabilir.

Stria Vaskularis

Kohlear duktusun endolenfatik sınırını oluşturur. Reissner membranının bağlanma yerinden spiral prominense uzanırlar. Yüzey genişliği ve kalınlığı bazal membrana doğru azalır. Çok katlı epitelden yapılmıştır. Stria vaskulariste üç çeşit hücre tanımlanmıştır. Marginal hücreler, stria vaskularisin esas fonksiyonel hücreleridir ve endolenfatik elektriki potansiyelden sorumludurlar. Endolenfin K^+ dan zengin ve Na^+ dan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alırlar. Endolenfe temas eden tek kohlear hücreleridir. İntermediate hücreler, stria vaskularisin orta tabakasını oluştururlar, fagositoz özellikleri vardır. Bazal hücreler ise dıştadır ve molekül geçişine izin vermez (Akyıldız, 1998).

Spiral Prominens

Stria vaskularis ve baziler membran arasında spiral olarak uzanan bir doku kenarıdır ve bazal membranı oluşturan kuboidal tek bir epitelyal hücre tabakası tarafından çevrelenir. Spiral prominensin konnektif dokusu çok sayıda fibroblast içerir. Bu dokunun fonksiyonu, büyük olasılıkla çok sayıda fibroblast ve omega şeklinde kapillerler içermesi nedeniyle iyon transportudur (Cummings et al., 2007).

Eksternal Sulkus

Spiral prominens ve baziller membrandaki Cladius hücrelerinin oluşturduğu açık kanala eksternal sulkus denir. Eksternal sulkus hücreleri organelden zengindir ve karbonik anhidraz içerdikleri bildirilmiştir.

Baziler membran

Oval pencerenin titreşimleri, skala vestibulinin perilenfine sonra da akustik sinir terminallerinin bulunduğu Corti organın yer aldığı baziler membrana aktarılır bu nedenle baziler membran tüy hücrelerinin uyarılması ve sinyal transmisyonu açısından ve kohleanın tonotopisi açısından oldukça önemlidir. İnsanlarda ortalama uzunluğu 31,5 mmdir ve genişliği bazalden başlayarak koklear apekse 150 μm den 450 μm 'ye doğru artar, pars arcuata ve pars pectinata diye iki tabakadan oluşur. Baziler membranın uzunluğu boyunca, kalınlığı ve genişliğindeki değişimler seyahat eden dalga ve membranın frekans spesifik maksimal vibrasyonu teorilerinin kaynağını oluşturur. Corti

organın metabolitlerinin değişimi baziler membran ve Nuel boşluğundan perilenfe olmaktadır (Cummings et al., 2007).

Claudius ve Boettcher Hücresleri

Claudius hücresleri baziler membranın endolenfatik yüzeyini döşer, skala medianın endolenfi ile skala timpaninin perilenfi arasında sıkı bir sınır oluştutur. Boettcher hücresleri Cladius hücreslerinin bazal yüzeyleri ile baziler membran arasında uzanır, fonksiyonlarının fibronektin ve baziler membran için diğer matrix bileşenlerini üretmek olduğu düşünölmektedir.

Corti Organı

Perilenfteki mekanik titreşimleri, sinir liflerini uyaran elektriki akımlara dönüştürür. Transdüksiyonda rol alır. Corti organı spiral olarak dizilmiş sensoryal tüy hücreslerden, baziler membran tarafından desteklenen destek hücreslerinden oluşur ve tektoryal membran corti organının üzerine uzanır. Corti organını oluşturan yapıların dıştan iğe doğru sırası; Hensen hücresleri, dış Corti tüneli, 3-4 sıra dış tüylü hücre sırası, Deiters hücresleri, Nuel boşlukları, dış pillar hücresleri, iç corti tüneli, iç pillar hücresler, iç tüylü hücresler, iç falangeal hücresler, iç sınır hücresleridir. Retiköler lamina denem sert tabaka, Corti organının destekleyici ve sensoryal hücreslerinin apikal proseslerinden oluşur. Corti organının yapısı, apekse doğru bazı değişiklikler gösterir. Örneğin; iç ve dış titreş tüylü hücreslerin ve onların sterosilyalarının uzunlukları, Corti organının genişliği, sütun hücreslerinin başlıklarının uzunluğu, Hensen hücreslerinin boyutları apikale doğru giderek artar. Corti organı yüzey preparasyonları ve radyal kesitler kullanılarak incelenir. Kohleogram veya sitokohleogram denilen bir harita oluşturularak bunlarla tüylü hücreslerin hasarı veya kaybı ve işitme eşiğindeki frekans spesifik düşme arasındaki ilişki belirlenir (Akyıldız, 1998).

Hensen hücresleri; Corti organının lateral sınırını oluşturur. Hensen hücresleri ile dış titreş tüylü hücresler arasında dış Corti tüneli bulunur. Deiters hücresleri; dış tüylü hücreslerin destekleyici hücresleridir. Dış titreş tüylü hücreslerin çevresini sararlar. Sadece tabanda açıktır, buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış titreş tüylü hücreslere ulaşırlar. Pillar hücresler; dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır. Pillar hücreslerin parmakısı çıkıntıları hem dış titreş tüylerin ve hem de iç titreş tüylü hücreslerin yan sınırlarını yapar. Falangeal (parmakısı) hücresler; iç titreş tüylü hücresler ile iç sulkus hücreslerini birbirinden ayırır.

Sensöryal hücreler

İnsanlardaki kohlear tüy hücreleri, bir sıra iç ve üç sıra dış tüy hücresinden oluşur. İç tüy hücreleri gerçek duyu alıcılarıdır ve işitsel sinir liflerinin %95'i bu alt popülasyondan beynin diğer alanlarına projekte olur. Bunlar Tip 1 nöronlardır. Dış tüy hücrelerindeki sonlanmalar efferent aksonlardan oluşur. Dış tüylü hücreler ise Tip 2 nöronlar ile sinaps yapar. Her bir Tip 2 nöron 10 tane dış tüylü hücreyi uyarır, (Akyıldız, 1998; Purves, 2012) iç ve dış titretilen tüylü hücrelerin apikal kısmında stereosilyalar bulunur. Stereosilyaların uzunlukları koklear tabandan apekse gittikçe artar. İç titretilen tüylü hücrelerin stereosilyaları dış titretilen tüylü hücrelerin stereosilyalarına göre iki kat daha kalındır. Stereosilyalar gerçek silya değildir, tüylü hücrenin kutiküler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. Stereosilyaların en uzunları en lateralde bulunur ve uzunluklarına göre sınıflandırılır. Stereosilyalar birbirlerine birkaç bağlantı flamanı geçen demet ile bağlıdır. Dış çapraz bağlar bir stereosilyayı diğerine ve sıralar arasına yapıştırır, tepe bağları ise kısa stereosilyaların tepeleri uzun stereosilyaların şaftları arasındadır. Stereosilyaların sertliğini içindeki aktin filamanı sağlar. Bunlar dik bir şekilde kutiküler tabakanın içine girerler. Matür kohlear tüylü hücreler, vestibüler tüylü hücrelerden farklı olarak kinosilyum içermez. Fakat kutiküler tabakada kinosilyum artığı bazal cisim vardır. Dış titretilen tüylü hücre stereosilyaları V ya da W şeklinde dizilmişlerdir. Her titretilen tüylü hücrenin apikalinde 6 veya 7 dizi stereosilya vardır. Dış titretilen tüylü hücrelerin en uzun stereosilyaları tektoryal membranın alt yüzüne bağlanır.

Dış titretilen tüylü hücreler:

Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Corti organı içinde, apikal uçlarından Deiters hücrelerinin parmaklı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlarken bazalde kupa şeklindeki Deiters hücre gövdelerinin içerisine girerler. Çoğu dış tüylü hücre gövdesi sıvı dolu Nuel boşlukları tarafından çevrelenmiştir. Sayıları insanda 13400 olarak kabul edilmektedir. Dış titretilen tüylü hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apikale doğru artar. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzeyaltı sisternaları vardır. Kutikular tabaka altında, yüzeyaltı sisterna sarmalı olabilir ve buna Hensen Cisimleri denir. Yüzey altı sisternaların arasında porlar 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 titretilen tüylü hücrelerin motiliteleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzeyaltı sisternaları çok sayıda organel ve mitokondri içeren hücrelerde bulunur. Deiters hücreleri uzantıları dış

titrek tüylü hücrelerin dış ve yan tarafında kupa benzeri bağlantılar oluşturur. Küçük afferent ve büyük efferent sinir sonlanmaları da dış tüylü hücre gövdesinin bazal kenarındadır.

İç Tüylü Hücreler:

Bu hücreler vestibüler ve dış tüylü hücelere benzerler fakat bazı özellikleri ile dış titrek tüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvaraktır ve iç plazmalemma boyunca birkaç sıra yüzeyaltı sisterna vardır. Organelleri sitoplazma içine homojen dağılmıştır. Bu hücrelerin bazal kutbunda birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her bir afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik şerit vardır. Efferent uçlar daha büyüktür ve geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar.

İç Sulkus: Spiral limbusun lateral kenarı, corti organının iç kenarı ve yukarıda tektoryal membran arasında kalan spiral biçiminde üstü açık bir kanaldır.

Spiral Limbus: Lamina spiralis osseanın iç kenarına bağlanır. En iç kenarına ise Reissner membranı bağlanır. Lateral kenarı, iç sulkus hücreleri tarafından oluşturulan bir kanal üzerine uzanan Huscke dişleri denen kama şeklinde bir çıkıntı oluşturur.

Tektoryal Membran: Aselülerdir; spiral limbus, iç sulkus ve Corti organını örten ekstrasellüler bir matrikstir. Esas itibarıyla fibröz materyalden yapılmıştır ve endolenf tarafından hidrate edilir. Tip II kollajen tektoryal membranın esas proteini dir. Tektoryal membranın Hardesty membranı denen bölümü Corti seviyesinde dış titrek tüylü hücreleri örter.

Lamina Spiralis Ossea: Modiolustan baziller membranın iç tarafına kadar uzanan raf biçiminde bir kemik çıkıntıdır. İçi kanallarla doludur bu kanalların içinden sinir lifleri Corti organına gider ve oradan geri döner. Spiral lamina koklear tabanda geniştirve apekse doğru daralır. Laretal kenarında, kemik incilir ve habenula perforata denilen kanallarca delinir. Spiral lamina, aynı zamanda, spiral limbus ve iç sulkusun ve bunların hücrelerinin oluşmasına katkıda bulunur. İç titrek tüylü hücreler de lamina spiralis osseanın en lateralinde bulunurlar.

İç Kulağın Damarları: Labirentin arter; anteroinferior serebellar arterin bir dalıdır. VIII. Sinirle birlikte internal akustik kanala girer. Labirentin arter dalları ana koklear arter ve vestibüler arteri oluşturur. İnsanlarda ana koklear arter iki dal verir; apikale giden spiral modiolar arter ve alt bazal koklear turn'u besleyen vestibulokoklear arter.

Kohlear innervasyon

Kohlea, otonom, aferent ve eferent olarak üç tip sinir lifi tarafından innerve edilir. Otonom lifler corti organında izlenmemiştir.

Corti Organının Sinirleri

İç ve dış tüylü hücreler afferent ve efferent sinir lifleri alırlar. Ancak bunların iç kulaktaki dağılımları farklıdır. Afferent liflerin yaklaşık %90'ı direkt iç titreşim tüylü hücrelerin gövdesi üzerindeki sinaptik butonlarda sonlanır. Afferent sinir liflerinin geri kalan %10'u dış titreşim tüylü hücrelere gider. Eferent sinir lifleri de iç ve dış tüylü hücreleri farklı innerve eder. Eferent sinapslar genellikle direkt iç tüy hücresinin gövdesi üzerine sinaps yapmaz hücre gövdesi yakınındaki aferent sinir lifi üzerinde sonlanır. Eferent sinaptik nörotransmitter asetilkolinlidir. Myelinize aferent ve eferent sinir lifleri osseöz spiral lamina boyunca giderler, corti organına radial olarak yönelirler. Spiral laminanın lateral kenarında, tüm sinir lifleri myelin kılıfını kaybeder ve habenula perforatadan geçerek corti organına girer. Myelinsiz sinir lifleri corti organına girdiği için, iç tüy hücre aferentleri direkt hücre gövdesine gider. Dış tüy hücre aferentleri corti tünelinin karşısından geçer ve sonra dış spiral demet olarak Deiters hücrelerinin arasından geçer kohlear tabana doğru ilerler. Daha sonra lifler, üç hücre dizisinin karşısında yaklaşık on tüylü hücreyi innerve eden kollateralleri oluşturur. Efferent sinir lifleri Rosenthal kanalı içinde spiral olarak ilerler. Kanal içindeki demete intraganglionik spiral demet denir. Bu demetten radial tarzda çıkan sinir lifleri corti organını innerve eder. İç tüylü hücreleri innerve eden eferent sinir lifleri tüylü hücre tabanının yanında iç spiral demet olarak isimlendirilen spiral bir demet oluşturur. Bu demetteki lif sayısı koklear apekse doğru artar. Bu lifler, iç tüylü hücrelerin aferent sinir lifleri üzerinde en passant sinaptik teması oluştururlar. Diğer eferent sinir lifleri iç corti tüneline girer, spiral olarak ilerler ve sonra radial yönde tüneli çaprazlar ve dış tüylü hücreleri innerve ederler. Dış tüylü hücrelerin eferent inervasyonu apekse doğru azalır ve üç dış tüy hücre sırasını çaprazlar.

Spiral Ganglion

İç ve dış tüylü hücreleri innerve eden nöron hücre gövdeleri spiral ganglionda bulunur. Bu hücre gövdelerini içeren kemik kanal koklear apekse doğru spiral yönde ilerler ve bu kanala Rosenthal kanalı denir. Spiral ganglion içinde afferent bipolar hücre gövdelerinden kaynaklanan myelinize sinir lifleri ve intraganglionik spiral demet olarak isimlendirilen ayrı bir demetten oluşan en passant eferent sinir lifleri vardır. Otonom sinir lifleri de spiral ganglion boyunca ilerler. Memelilerde, spiral ganglion içinde iki tip afferent hücre gövdesi vardır. Spiral ganglion hücrelerinin yaklaşık %90'ı tip 1 hücre

%10'u tip 2 hücrelerdir. Tip 1 hücre gövdeleri bipolar şekilleri, büyük küre şeklindeki nukleusu ve bariz granüllü endoplazmik retikulumu veya Nissl substansı ile ayırt edilebilir. Tip 1 hücre gövdeleri yaklaşık 50 myelin lameli ile sarılırlar ve iç tüylü hücreleri innerve ederler. Tip 2 hücre gövdeleri pseudounipolar bir şekle, bazı türlerde küçük boyutlu, ekzantrik lobule nukleusa ve daha filamentoz bir sitoplazmaya sahiptir. Tip 2 hücre gövdeleri ince bir myelin kılıfa sahiptir ve dış tüy hücrelerini innerve ederler.

2.3. Santral İşitme Yolları

Kohleadaki tonotopi merkezi işitsel sinir sistemi boyunca korunur. Santral işitsel nöronların karakteristik frekanslarına göre topografya düzenlemesine, kohleotopik veya tonotopik organizasyon denir.

CN VIII

CN VIII, superior vestibuler, sakküler, posterior ampuller ve kohlear sinirlerden oluşur. Bu sinirler otik kapsulde ayrı kemik kanallarda bulunur ve internal akustik kanalda (IAC) fasial ve intermedius sinirleriyle beraber seyrederek. İnternal akustik kanal veya porus akustikus internusta kohlear sinir, vestibuler dallarla birleşir. IAC içinde vestibuler sinirin sakküler bölümü kohlear sinirle vestibulokohlear anastomoz olan Oort anastomozunu yapar. Kohlear sinir kohleotopik organizasyon gösterir; bazal turn lifleri periferde yerleşirken, kohleanın apeksini innerve eden lifler daha derindedir. CN VIII iki köke ayrılır ve pontomeduller bileşkede beyin sapına girer. Akustik sinir aksonları, medullo-pontin bileşkede bulunan kohlear çekirdek kompleksinde sonlanırlar. Akustik sinir ilk bifurkasyonunu yaptıktan sonra bir dalı anteroventral kohlear nukleusa gider. Diğer dal tekrar ikiye ayrılır biri posteroventral kohlear nukleusta, diğeri dorsal kohlear nukleus hücrelerinde sonlanır, vestibuler liflerde beyin sapında dorsal olarak ilerlemek için trapezoid cisme penetre olur (Tremblay and Burkard, 2012).

Kohlear Nukleus

Kohlear nukleus (CN), afferent işitsel liflerin ilk durak yeri olarak bilinir, ventral kohlear nukleus (VCN) ve dorsal kohlear nukleus (DCN) olmak üzere iki ana alt nukleustan oluşur. CN, küçük hayvanların alt beyinsapında geniş bir yer tutar fakat insanda göreceli olarak daha küçük yapılardır. İnsanda rostral-kaudal yönde yaklaşık 3 mm, medialde 10 mm ve lateralde 8 mm genişliktedir. 1891'de Held, CN'un dorsal kohlear nucleusu (DCN) ve ventral kohlear nukleusların (VCN) anteroventral (AVCN) ve posteroventral (PVCN) bölümlerini tanımlamıştır. Lorento de No 1930' larda ventral nukleusları 13 alt bölgeye ayırarak ve akustik sinirin, CN'a nasıl girdiğini tanımlayarak

CN anatomisini tarif etmiştir. Daha sonra başka araştırmacılarda CN anatomisi üzerinde çalışmışlar, CN için alt bölgeler tanımlamışlardır (Tremblay and Burkard, 2012).

AVCN ve PVCN, CN içerisinde kulaktan beyne işitme bilgilerinin taşınmasında ilk merkez olarak görev yapar. DCN, VCN'den ışık mikroskobu düzeyinde rahatlıkla ayırt edilebilen bir sınıra sahiptir. VCN'nin 2 alt bölümü olan AVCN ve PVCN benzer özelliklere sahiptir ve hücre alanları şeklinde bir düzenlemeleri vardır. DCN'nin yapısı farklı olup laminer özellik gösterir (Cummings et al., 2007). Nissl boyası ile gösterilen 3 tabakaya sahiptir, yapısı ve organizasyonu bakımından serebelluma benzetilir, birçok farklı hücre tipi içerir ve bazı hücreler sinaptik özellikleri bakımından oldukça komplekstir, mikrodevreler bulunmaktadır (Kandel et al., 2013).

CN'da bulunan hücreler Nissl ve Golgi boyama teknikleri kullanılarak mikroskopik anatomilerine göre sınıflandırılmışlardır. Diğer bir sınıflandırmada elektrofizyolojik yanıtların değerlendirildiği single unit tiplerine göre yapılmıştır. Nissl boyasına göre sferik ve globuler olarak tanımlanan hücreler Golgi boyasına göre her ikisinde bushy hücreleridir. Nissl boyasına göre multipolar olarak adlandırılanlar Golgi boyasına göre stellat hücreleridir. Nissl boyasına göre piramidal hücreler Golgi boyasına göre fusiform hücreler olarak adlandırılmıştır. Oktopus hücreleri her iki boyaya göre adlandırmada aynı isimle kalmışlardır. Günümüzde isimlendirmede bu hücreler için her iki boyaya göre verilen adlar birlikte kullanılmaktadır. Unit tipine göre primary like olanlar (bushy hücreleri), chopper (stellat hücreleri), pauser (fusiform hücreleri), onset (oktopus hücreleri) olanlar şeklinde sınıflandırılır (Osen, 1969; Alibardi, 1998; Campos et al., 2001).

CN'unda tüm işitsel nöroaksisde olduğu gibi tonotopik organizasyonu vardır, DCN'nin bir tane PVCN'nin başka bir tane olmak üzere komplike bir organizasyonu bulunmaktadır (Kandel et al., 2013). Her bir koklear nukleus bölümü, koklear frekans aralığının tam bir nöral temsilini içerir. Her alt üç bölümde, kokleanın bazal son bölümünden kaynaklanan aksonlaren dorsaleve apikal bölümünden kaynaklananaksonlar en ventrale projekte olurlar. Her bir hücre için nöronun en sensitif olduğu genellikle tek bir frekans vardır (Cummings et al., 2007).

Paralel işleme asendan işitsel yolakta CN' da başlar. CN primer olarak akustik sinirden projeksiyonlar alır ama başka yapılardanda gelen projeksiyonlar vardır. CN içinde DCN, AVCN ve PVCN arasında kompleks ve zengin iç bağlantılar vardır. CN içinde birçok hücre karşı taraftaki CN'dan projeksiyonlar alır. AVCN ve PVCN'deki hücreler karşı taraftaki ventral ve dorsal CN'daki yapılarla bağlantı kurarlar.

Kontralateral PVCN, DCN'nin derin tabakalarından projeksiyonlar alır. Kontralateral DCN' ye olan projeksiyonların DCN'nin her üç tabakasında ulaştığı görülür. Tüm bu bağlantılar fonksiyoneldir ama CN'un kendi içinde ve kontralateral CN ile olan bu bağlantıların nasıl bir rol oynadığı bilinmemektedir. CN'daki üç alt bölümden kaynaklanan bağlantılar orta hattan üç yolla karşı tarafa geçer; PVCN'den ventral stria, AVCN'den Held striası (intermediate stria), DCN'den Monaco striası. Bazı fiberler ipsi ve kontralateral superior olivar kompleks nukleuslarına projekte olur. Superior olivar kompleks nöronlarının aksonları ile birlikte CN'dan gelen aksonlar herhangi bir kesintiye uğramaksızın lareral lemniskus yolu ile inferior kollikulus santral nukleusuna (ICC) ulaşır. DCN içindeki bazı hücrelerde direkt kontralateral ICC'ye ve ipsilateral ICC'ye aksonlar gönderir (Monaco striası) (Tremblay and Burkard, 2012).

Superior Olivar Kompleks ve Olivokoklear Demet

Aynı taraf ve kontralateral yollar, kohlear çekirdekten superior olivar komplekse uzanır. Superior olivar kompleks, kaudal ponsdadır ve içinde lateral superior olivar nukleus (LSO), medial superior olivar nukleus (MSO), trapezoid cismin medial çekirdeği (MTB) ve periolivar nukleus (PON) bulunur (Cummings et al., 2007). Her bir MSO, sağ ve sol AVCN' dan bilateral input alırken, işitsel bilgi ipsilateral lateral lemniskus aracılığıyla inferior kollikulusa aktarılır. MOC'un temel fonksiyonu, kulaklar arası zaman farklılığını (interaural time difference -ITD) tanınması ve binaural lateralizasyondur. Bu özelliği sayesinde her bir kulaktan gelen işitsel uyarının varı zamanını belirleyerek sesi loklize eder. LSO, ipsilateral koklear nukleusdaki sferikal bushy hücrelerinden uyarıcı glutamaterjik, kontralateral MTB'den ise inhibitör glisinerjik input alır. Böylelikle ipsilateral kulaktan uyarıcı, kontralateral kulaktan ise inhibe edici bilgi alınmış olur. LSO'nun temel fonksiyonu, ses şiddeti bakımından kulaklararası seviye farklılığını (interaural level difference-ILD) ve yüksek frekanslı seslerin geliş açısını tanınmasıdır (Belgin, 2015).

Lateral Lemniskus

En önemli çıkan yoldur. Kohlear çekirdekleri ve SOC'i inferior kollikulusa bağlar. Kohleadan gelen pes frekanslar lateral lemniskusun dorsal çekirdeğine, yüksek frekanslar ise ventral çekirdeğine giderler (Akyıldız, 1998).

İnferior Kollikulus

Mezensefalondadır. İşitme yolları için ana iletim istasyonu olarak, alt beyin sapından medial genikulat cisme ve sonra da işitme korteksine giden akustik bilginin

işlenmesinde görev yapar. Başlıca projeksiyonu medial genikulat cisimidir (Akyıldız, 1998; Cummings et al., 2007).

Medial Genikulat Cisim

Medial genikulat cisim, talamustadır. İnférieur kollikulus ve auditory korteks arasında bulunan medial genikulat cisim, inferior kollikulusun çıkan lifleri ve işitme korteksinin inen lifleri arasında bir iletim istasyonudur (Akyıldız, 1998; Belgin, 2015). Dorsal, ventral ve medial olarak üç bölümden oluşur. Ventral bölüm, temporal lobun primer işitsel alanı ile direkt ilişki içindeyken, medial bölüm, temporal lobun diğer alanları ile dorsal bölüm ise, serebrumun assosiyasyon alanları ile bilgi alışverişi içindedir. Ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili temporal ve frekans bilgisini daha detaylı olarak analiz edildiği bu bölgenin lezyonlarında, özellikle ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili problemler görülmektedir (Belgin, 2015).

Serebral Korteks

Serebral korteks, uyarıyı, primer olarak kontralateral kulaktan, ipsilateral medial genikulat cisim aracılığıyla alır. Heschl girusu olarak adlandırılan primer işitsel alan temporal lobda bulunur ve tonotopik dizilim izlenir. Ek olarak işitsel alan kolonlar halinde organize olmuştur ve her kolon benzeri karakteristik frekansa sahip olmasına karşın farklı ayar eğrisi genişliklerine sahiptir. Ayrıca kolon içindeki farklı nöronlar, yüksek frekanslı, alçalan frekanslı, yükselen şiddetli, alçalan şiddetli gibi farklı stimulus parametrelerine duyarlıdır.

Heschl girusu, Sylvian fissür yanında temporal lob superior bölümünde bulunur. Brodmann, hücre tipine göre superior temporal girusu dört ana bölgeye ayırmıştır: 22. Bölge (superior temporal girusun lateral yüzünün çoğu), 41. Bölge (tipik olarak Heschl girusu olarak adlandırılan bölge), 42. Bölge (Heschl girusu lateralindeki alan, yüksek işleme bölgesi), 52. Bölge (superior temporal girusun medial ve gizli olan bölümü) Kass ve Hackett, işitsel korteksin, medial yerleşimli bir kor (çekirdek), biraz distal yerleşimli belt (kemer) ve bunu çevreleyen parabelt (kemer çevresi) kısımlarından oluştuğu hipotezini primatlarda yaptıkları çalışmalarla ortaya koydular.

Kor (Çekirdek)

İnsanlardaki Heschl girusunun çoğunu oluşturur. Klasik öğretilerdeki primer işitsel alan A1 ile gösterilen bölgedir. Tüm işitsel yoldaki tonotopik dizilim burada da devam etmektedir. Düşük frekanslı sesler A1 bölgesinin rostral ucunda, yüksek frekanslı sesler ise daha medialde (Wernicke alanına yakın) işlenirler. A1 alanının anteriorunda çekirdek bölgenin Rostral (R) bölgesi bulunur. Bu bölgedeki tonotopik dizilim A1'e göre ayna

simetridir. Çekirdek bölgenin son alanı Rostrotemporal (RT) bölgedir ve tonotopik dizilim A1 ile aynıdır. İşitsel uyarı bu bölgelerden bir veya daha fazlasına mutlaka ulaşır.

Kemer (Belt)

Çekirdek bölgeyi çevreleyen 2-3 mm genişliğindeki alandır ve isimlendirilmeleri buldukları bölge ile olan sekiz adet alt bölgesi vardır. Kaudomedial bölge sadece işitsel uyarılara değil baş-boyun bölgesinden kaynaklanan somatosensoryel uyarılara da yanıt verir. Kaudolateral bölge ise yüksek frekanslı uyarılara daha iyi yanıt verir ve sesin boşlukta yerleşimine duyarlı olduğu düşünülmektedir. Mediolateral bölge, A1 ile kuvvetli bağlantıları vardır ve çıktısını görsel işleme ile ilgili alan olan frontal lobdaki 46. Bölge'ye verir. Girdisini ise özellikle medial genikulat cismin Pulvinar nükleusundan (lisans işleme ile ilgili) alır. Orta medial bölge çıktısı da frontal görsel alana uyarı gönderir. Anterolateral bölge özellikle türlere özgü kompleks sinyallere spesifiktir. Sesin lokasyonu ile bir ilişki olmayıp sesin özelliği ile ilgili bir bölgedir. Sinyallerini talamusun posteromedial bölgesinden alır ve frontal görsel alan ve frontal polisensoryel alana sinyaller gönderir. Rostromedial bölge özellikle sesin tanımlanması ve lokalizasyonu ile ilgilidir.

Kemer Çevresi (Parabelt)

Bu bölge kemer bölgesinin etrafını çevreler ve reseptif bölgedeki üçüncü seviye ses işleme görevini görür. Kemer çevresi bölge kemer bölgesi ile çok fazla bağlantıları bulunur. Kaudal ve rostral olmak üzere iki bölgede incelenir. Kemer çevresi, sinyallerini, medial genikulat cismin dorsal ve medial bölgeleri, supragenikulat nükleus, nükleus limitans, posteromedial nükleus gibi talamus'un tamamen farklı bölgelerinden alır. Bu bölge, yüksek seviye görsel işlemlerden sorumlu olan frontal lobun 8. Bölgesine sinyaller gönderir. Böylece işitsel uyarı yönüne bakma davranışına katkısı olduğu düşünülmektedir. Rostral bölge aynı zamanda frontal lobda bulunan ve işitsel, görsel uyarılar arasındaki integrasyonu sağladığı düşünülen bölgeye de sinyaller gönderir. Bu bölge aynı zamanda türe özgü işitsel uyarılara da yanıt verir ve sesin türünü ayırt etmede ve lisansal anlamlandırmada görevli olduğu düşünülmektedir. Çekirdek, kemer ve kemer çevresi alanlar aynı zamanda temporal lobun diğer bölgelerine zengin ve karmaşık bağlantılar ile bağlı durumdadır.

En Üst Seviye Ses İşlenmesi

En üst seviyede ses uyarılarının işlenmesi, superior temporal girusun geri kalan bölgelerinde, superior temporal sulkus ve temporo-parieto-okspital ilişkilendirme alanlarında (Wernicke alanını da içerir.) gerçekleştirilir. İşitsel işleme aynı zamanda

beynin prefrontal ve orbital bölgeleri, anterior temporal lob bölgelerinde de gerçekleştirilir. A1 ve lateral kemer bölgesi insanlarda insan sesine karşı hassas olan alanlardır. İnsanlarda yapılan fizyolojik çalışmalarda görülmüştür ki insan sesine olan en kuvvetli yanıtlar superior temporal sulkus bölgesinde oluşmaktadır. Konuşma karışık değil de düzgün olduğunda bu yanıtlar en kuvvetli halde olmaktadır. Bu göstermektedir ki işitsel alanların her bölgesinde yanıt oluşturmak için basit ses uyaranlarının olması yetmeyip bazı bölgeler için bunların anlamlı olması da gerekmektedir. İnsanlarda bu fonksiyon sol hemisfere lokalize olmuştur. Konuşma işleminde çift akış modeline göre işitsel bilgi, spektral ve zamansal olarak işlendiği yer olan superior temporal sulkus ve superior temporal girusa bilateral olarak ulaşır. Bu bilgiler orta ve posterior superior temporal sulkusta fonolojik işleme merkezlerine ulaştırılır. Bu aradaki bilgi aktarımı iki farklı yolu kullanır; dorsal ve ventral yol. Dorsal akışta sol hemisfer dominanttır ve akış, sol Sylvian fissüründeki parietal temporal bileşke (Wernicke alanı ve parietal lobun supramarjinal girusuna denk gelen alan) ve Broca alanı ve etrafına doğru olur. Dorsal akım aynı zamanda tamamlayıcı motor alana da bilgi gönderir ve bu aktarım, artikülasyonla ilgili motor olaylarda etkilidir. Ventral akım ise bilateral olarak (hemisfer dominansı olmadan) superior temporal girus ve sulkusdan orta ve posterior superior temporal sulkusa bilgi aktarır. Ventral akım bilateral olarak orta temporal girus ve inferior temporal sulkusun anterior bölümüne, yani sözcüksel (leksikal) işleme alanlarına bilgi gönderir. Bu sayede fonolojik bilgi, sözcük anlamlandırılması ile ilgili bölgeleri birleştirerek konuşmanın gerçekleşmesi için olanak sağlar. Hickcock ve Poeppel'in ortaya koyduğu bu modele göre konuşmanın algılanması sol hemisferin dominant olduğu dorsal akış ile, konuşmanın tanımlanması ise bilateral hemisferik ventral sistem ile olmaktadır. Bu çift akış modeline göre, işitsel korteks ilk önce spektral ve zamansal analizini bilateral çekirdek kemer ve kemer çevresi bölgelerinde yapmaktadır. Bilateral superior temporal sulkusun orta ve posterior bölgeleri fonolojik işleme ve fonolojik betimleme ile ilgilidir. Dorsal akım ile bu bölgedeki fonolojik ve duyuşsal bilgi lisansal olarak anlamlı verilere (leksikon) çevrilir. Dorsal akış, konuşmanın uzaysal işlenmesi ile ilgili olsa da olmasada, lisansal bilginin motor sistem ile eşleştirilmesi için önemlidir.

Özet olarak talamustan direkt olarak işitsel sinyal 3 bölgeye ulaşır ve buradan da frontal, temporal ve parietal loblara gider. Çekirdek, herbiri tonotopik dizilim gösteren 3 bölgeden oluşur. Kemer, herbiri farklı yanıt karakteri olan 8 farklı bölgeden oluşur. Kemer çevresi, en yüksek ses işleme merkezidir ve diğer kortikal alanlara veri gönderir.

Kemer ve kemer çevresi, türe özgü seslerin tanımlanması ve sesin boşluktaki konumunun belirlenmesinde önemlidir. Aynı zamanda sesin türünün belirlenmesinde ve de muhtemelen konuşmanın tespit edilmesinde de önemlidir. İnfomasyon superior tempora sulkusta bulunan bölgede ki fonolojik işleme ile ilgili alana gelir. Dorsal akış, motor planlama bölgelerine iletir ve konuşma algılamada önemlidir. Ventral akış ise konuşma tanıma amacı ile sözcüksel alanlara iletim yapar.

2.4. İşitme Fizyolojisi

İşitme için, bir ses kaynağı, ses dalgalarını ileten bir ortam ve bunları algılayan respötör organ olan kulak ve alınan sesin beyindeki merkezlerde anlam kazanması gereklidir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme şu aşamalardan oluşur:

1. İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya “iletim-conduction” denir.

2. Corti organında ses enerjisi biokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür. Bu olaya “dönüşüm-transduksiyon” denir.

3. İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektrik akımı kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde, frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur. Bu olaya “neural coding” ya da “relay” denir.

4. Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “cognition” veya “association” denir.

1. Sesin atmosferden Corti organına iletilmesi (conduction)

a) Başın ve vücudun engelleyici etkisi

Kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır veya az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu olaya Baffle etkisi denir. Başın genişliğiyle de engelleyici etki değişir. Her iki kulak arasındaki uzaklık - interaural mesafe önemli bir faktördür. Ses dalgalarının atmosferde yayılma hızı gözönüne alındığında interaural mesafe 0,6 msn’lik bir zamana eşdeğerdir. (interaural zaman farkı).

Sesin her iki kulağa farklı zamanlarda ulaşması ses yönünü belirleme de önemlidir. Başın genişliği, ses dalgalarının boyundan küçük veya büyük olduğunda shadow - gölge etkisi görülür. Tiz seslerin dalga boyu, başın genişliğinden küçüktür. Bu yüzden tiz sesler uzak kulağa daha güç ulaşır. Pes seslerin dalga boyu başın genişliğinden büyüktür. Bunların yayılma doğrultusunun uzağında kalan kulakda sorun oluşmaz. Bu yüzden tiz seslerin yönü pes seslere göre daha kolaylıkla saptanabilir. Vücudun da ses dalgaları üzerine baş gibi engelleyici etkisi vardır. Ancak bu etki başın etkisi kadar belirgin değildir. Çünkü yayılma düzleminin dışında kalır.

b) Kulak kepçesinin rolü

Kulak kepçesi, başın yönüne göre, aşağı yukarı 135 derecelik bir yay içindeki tüm sesleri toplar ve dış kulak yoluna yönlendirir. Bu yayın dışında kalan sesleri ise geri çevirir ve sesin yönünün belirlenmesinde rol oynar. Boynuza benzeyen konka ise bir megafon görevi yapar ve ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetini 6 dB artırdığı sanılmaktadır.

c) Dış kulak yolunun rolü

Dış kulak yolu ses dalgalarını hem yönlendirir hem şiddetini artırır. Yaklaşık 3,5 cm uzunluğunda olan ve ucu kapalı silindir biçiminde olan dış kulak yolu fiziki bakımdan rezonatöre benzetilir ve fiziki olarak quarter rezonatör olarak isimlendirilir. Yetişkin bir insanda dış kulak yolunda, ses dalgalarının şiddeti 1000 – 8000 frekansları arasında artmaktadır, 3500-4000 frekansları çevresinde en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. 3500 frekansında bir ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık olarak 15-20 dB kuvvetlenmektedir. Bu bilgiler bize akustik travmanın neden 4000 Hz’ de etkili olduğunu göstermektedir. Bu değerler, dış kulak kanalının çapı ve biçimi değişiklik gösterdiğinden sabit değildir. Çocuklarda dış kulak kanalının uzunluğu az, dış kulak yolu sadece kıkırdaktan ibaret olduğu için rezonatör etki değişiklik gösterir. Ayrıca sesin dış kulak yoluna ulaşma açısı da rezonatör etkiyi değiştirir. Çocuklarda rezonatör etki en fazla 8000 frekans çevresinde yoğunlaşır. Bu bilgi, işitme cihazlarının hazırlanmasında da önemlidir. Dış kulak yolu, havayı vücut sıcaklığına getirir. Sesin alınmasında orta ve dış kulak yolundaki hava ısısının birbirine yakın olması önemlidir. Gaz moleküllerinin hızı ortam ısısına göre değişir. Her iki ortam arasında hava ısı farkı olsaydı hızlı hareket eden gaz moleküllerinin hareketi ses olarak algılanırdı.

d) Orta kulağın rolü

Orta kulaktan ses iki şekilde iç kulağa geçer: Ses titreşimleri kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimiyle oval pencereden perilemfe geçer ya da ses titreşimleri

kulak zarı ve orta kulakta ki havanın titreşimiyle yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Bu iki sistemle iç kulağa aktarılan enerjiler arasında önemli fark vardır. Kulak zarı, kemikçikleri kullanan sistemle aktarılan enerji diğer yola göre yaklaşık 30 dB daha fazladır.

Orta kulak atmosferde yani gaz ortamda yayılarak kulak zarına ulaşan ses dalgasına iç kulakta ki sıvı ortama geçmesini sağlamaktadır. Ses dalgaları ortam değiştirirken, oldukları gibi diğer ortama geçemezler, bir kısmı geçeceği ortama çarparak geri döner. Ortamı oluşturan partiküllerin ses dalgasının yayılmasına göstereceği direnç akustik rezistans denmektedir. Havadan gelen ses dalgalarının ancak binde biri suya geçebilir ve logaritmik hesaplara göre bu kaybın desibel değeri 30 dB'dir, bunun anlamı ses dalgaları ortam değiştirirken hava ve perilenf arasında ki rezistans farkından dolayı 30 dB'lik kayba uğrarlar. Orta kulak bir çeşit amplifikatör görevi yaparak sesi iç kulağa geçirirken 30 dB kuvvetlendirmektedir.

2. Corti organında ses enerjisi biokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülmesi (dönüşüm-transduksiyon)

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 gezinen dalga (travelling wave) adını vermiştir. Bazal membran, bazal turda dar (0.12mm), apikal turda daha geniştir (0.5mm). Bazal turda baziller membran daha 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. Baziller membran hareketlerinin amplitüdü frekansa göre değişir. Bu yüzden, yüksek frekanslı seslerde gezinen dalga bazal turda kalır fakat alçak frekanslı sesler de ise bazal turdan başlayarak apikal tura kadar devam eder.

Corti organının belli başlı yapıları; iç ve dış titreşim tüylü hücreler, destek hücreleri, tektoryal membran, retiküler lamina, kutiküler tabaka kompleksidir. Destek hücreleri yapısal ve metabolik olarak Corti organına gerekli desteği sağlarlar. Dış ve iç titreşim tüylü hücreler, ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Bu iki hücre, yapıları bakımından birbirinden farklılıklar gösterir.

Dış titrekle tüylü hücreler, yaklaşık 12000 adet, silindirik şekilli, çok sayıda sterosilya içeren ve V ya da W şeklinde 6-7 sıralı, tektoryal membrana iç titrekle tüylü hücrelerden farklı olarak en uzun sterosilyası tamamen gömülmüş olan, hücre çekirdeğinin tabanda yerleşmiş olduğu, destek hücreleri ile sadece yüzeyden ve tabandan sarılmış (iç titrekle tüylü hücreler tamamen sarılmıştır), afferent innervasyonu tip II ganglion hücresi tarafından sağlanan, efferent innervasyonu medial süperior olivar kompleks olan ve postsinaptik sonlanmanın dış titrekle tüylü hücrelerin tabanında olduğu hücrelerdir.

İç titrekle tüylü hücreler, yaklaşık 3500 adet, flask, az sayıda sterosilya içeren ve hafif eğimli 3-4 sıra oluşturan, hücre çekirdeğinin merkeze yerleştiği, afferent innervasyonu tip I ganglion hücresi tarafından sağlanan efferent innervasyonu lateral süperior olivar kompleks olan ve postsinaptik sonlanmanın afferent dendritlerde olduğu hücrelerdir.

İşitme siniri ganglionundaki hücrelerin aksonları, kohlear çekirdeklere giderken, dendritleri iç ve dış tüylü hücrelere gelirler. Yaklaşık 50.000 sinir lifi iç ve dış tüylü hücrelere gelir. Bunun yaklaşık %90-95'i iç tüylü hücrelerde sonlanır ve bunlar Tip I nöronlar olarak adlandırılır. Bir iç tüylü hücre, 15-20 Tip I nöron ile bağlantılıdır. Geriye kalan %5-10'u dış tüylü hücrelerle sonlanır ve Tip II nöron denir. Tek bir Tip II nöron yaklaşık 10 dış tüylü hücre ile bağlantılıdır.

Baziler membran hareketlerinin amplitüdüleri, alçak frekanslarda stimulusun şiddetiyle paralel olarak artar. 7- 8000 frekansları gibi yüksek frekanslarda ise amplitüd artması uyarının şiddeti ile yükselir fakat bu yükseliş şiddet artmasına paralel değildir. Yani aralarında nonlineer ilişki vardır. Orta kulaktaki lineer özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri nonlineerdir.

Baziller membran hareketleri titrekle tüy hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titrekle tüylerin titreşim amplitüdüleri arttıkça baziller membran amplitüdüleri de artar. Amplitüd artması özellikle dış titrekle tüylü hücrelerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Yani, her dış titrekle tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o titrekle tüyün karakteristik frekansı ya da best frequency adı verilir. Bu baziller membran amplitüdü içinde geçerlidir. Dış titrekle tüylü hücreler frekans seçme (selectivity) özelliğine sahiptir.

Dönüşüm (Transdüksiyon): Titrekle tüylerin içinde meydana gelen elektrikli olaylar bir kenara bırakılırsa transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran

hareketleri ile sinir enerjisinin oluşması kokleada bulunan 4 tane ekstrasellüler büyük elektriki potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektriki potansiyeller şunlardır.

1. Endolenfatik potansiyel (EP) 2. Koklear mikrofonik (KM) 3. Sumasyon potansiyeli (SM) 4. Tüm sinir aksiyon potansiyeli (TSAP) yada bileşik aksiyon potansiyeli (BAP)

Endolenfatik Potansiyel (EP); EP dışındaki diğer potansiyeller akustik uyarıya bağlıdır ve akustik uyarıyla değişiklik gösterir. EP, 80–100 mv'luk bir doğru akımdır ve kokleadaki stria vaskülaristen kaynaklanır. EP, transdüksiyon olayı için mutlaka gereklidir. Ayrıca EP meydana gelişinde Na-K ATPaz'ın rolü vardır. Na-K ATPaz iyon naklinde önemli role sahiptir. EP'nin kaynağının stria vaskülaris olduğu kabul edilmektedir. Endolenfin oluşmasındaki bozukluklar EP'yi etkiler ve metabolik presbiakuzi denen işitme kayıplarına neden olur.

Koklear Mikrofonik (KM); koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen AC akımdır. Büyük ölçüde dış titreşim tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği K⁺ iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarıları ile direkt ilişkidir. Dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titreşim tüylü hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise direnç artar. Bu hareket K⁺ iyon hareketlerini ters yönde etkiler. EP' de bu hareketlerden etkilenir. Dış titreşim tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır.

Sumasyon Potansiyeli; büyük ölçüde titreşim tüylü hücrelerin içindeki elektriki potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titreşim tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarısına, bunun frekansına ve uyarının şiddetine bağlıdır. Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyarısının frekansına ve şiddetine göre değişir.

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP); TSAP ya da BAP (bileşik aksiyon potansiyeli) işitme sınırı liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinirin kendisine konan elektrodlar ile ölçülür. Son zamanlarda SP/TSAP amplitüdlerinin karşılaştırılması ile Meniere Hastalığı tanısının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde titreşim tüy ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutiküler 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 titretilü tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların apikal yüzeyinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Bu kanallar stereosilyaların hareketi ile açılır veya kapanır. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır. Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titretilü tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titretilü tüylü hücrelerde -45 mv, dış titretilü tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal bir takım transmitterler aracılığıyla K⁺ akımı bir elektriki polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriki akımına dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titretilü tüylü hücrelerde elektriki akıma dönüştürülür.

3. İşitme sinirinin fizyolojisi

Tüy hücreleriyle temasta bulunan sinir liflerinin sayısı tüy hücrelerinin iki katı kadardır. Bu aksonların hücre gövdesi kokleanın içinde bulunan spiral ganglionlardır. Spiral gangliolar bipolar hücreler olup periferik uzantıları korti organına gelir koklear nukleuslara ise uzun lifler gönderirler. Bipolar hücrelerin santral uzantıları biraraya gelerek işitme sinirini oluşturur. İşitme siniri liflerinin tüy hücrelerinin uyarılmasında ileri sürülen üç teori vardır: mekanik teori; sinir lifleri tüy hücreleri olmaksızın mekanik olarak uyarılamaz, kimyasal teori; tüy hücrelerinin mekanik uyarımı sonucu kimyasal bir madde salgınarak sinir lifleri uyarılır, koklear potansiyellerinin oluşması ile işitme sinirinde ki impulsar arasında 0.5-0.6 ms' lik bir gecikme vardır bu süre koklear aksiyonun sinir lifine geçmesi için uzundur bu nedenle tüy hücrelerinden sinir liflerine enerji transferinde zamana gereksinim gösteren kimyasal bir olay cereyan etmektedir, elektriksi teori; sinir liflerinin elektriksi enerjiyle uyarılmasıdır. Hücre aksiyonlarıyla ilgili modern teorilerde elektro kimyasal uyarın mekanizması kabul edilmektedir. Mekanik değişikliklerle hücrenin elektriksi aktivitesinin ortaya çıkmasının, kimyasal değişikliklerle tüy hücrelerinde meydana geldiğini kabullenmek en doğru yol olarak gözükmektedir (Koç, 2013).

4. Santral işitme fizyolojisi

İşitme siniri ponsa girdikten sonra işitme yollarının ikinci nöronlarının bulunduğu ventral ve dorsakl koklear nukleuslara dallar gönderirler. Dorsal koklear nukleus dalı ventral koklear nukleusun posterior kısmını innerve eder. Ventral koklear nukleus, gelen

aksiyon potansiyellerini üst merkezlere iletmede düzenli bir organizasyon oluşturmaktadır.

Koklear nukleusu terk eden bütün ikinci nöronlar orta hattan karşı tarafa geçip o taraftaki superior olivar kompleksde sonlanırlar veya lateral lemniskus ve bunun nukleusunun oluştururlar.

İşitme snirinin afferent liflerine ilaveten tüy hücreleri orjinlerini superior olivar nukleusun her iki tarafından alan olivokoklear demetin efferent lifleri tatabından innerve edilir.

Lemniskal yoldaki liflerin en fazal miktarı inferior kollikulusda son bulur. Fakat çok az bir kısmı inferior kollikulusu geçerek medial genikulat cisimciğe ulaşır. Pek az bir kısmı da karşı taraftaki inferior kollikulusa ulaşır.

İnferior kollikulus algısal analizlerden ziyade işitsel refleks aktivitelerinde rol oynamaktadır. Kulağın uyarımına göre inhibitör veya eksitatör özellik gösterir. İnferior kollikulusda bulunan hücrelerin neuritleri, çeşitli yollarla ya direk veya diğer çekirdekler vasıtasıyla bazı sinirlerin motor çekirdeklerine bağlıdır. Bunlar göz kaslarının motor lifleri, kranyal ve spinal motor lifleridir. Bu yollar ses uyaranları sonucu oluşan çeşitli reflekslerle ilişkilidir. Frekans analizi ve konuşmayı ayırt etmek inferior kollikulus seviyesinde olmaktadır, korteksde bulunan spesifik alanlara analiz edilmiş olarak ses ulaşmaktadır. Koklear nukleuslarında bulunan tonotopik düzen bu bölgede de görülmektedir.

Medial genikulate cisme gelen afferent lifler aynı taraftaki inferior kollikulusdan gelir. Burada da tonotopik düzen devam etmektedir. Çıkan üçüncü nöron lifleri temporal kortekse gelirler. Primer işitme alanına (A1) gelen liflerin hemen hemen hepsi nukleusun anterior kısmından gelir. Nuklusun posterior kısmındaki lifler ise primer işitme sahasının dışındaki insula bölgesine giderler. Bu ikinci işitme sahası genikulat nukleusun bütün kısımlarından lifler alır ve bu liflerin çoğu diğer bölgeleri innerve eden kollateralleridir.

İşitsel korteksin aşağı seviyelerinde frekans yerleşim düzeni bozulmadan sürdürülmekte ve işitsel kortekse kokleanın bir kopyası olarak yansıtılmaktadır. İşitsel korteksin görevi sesleri analiz etmek ve işitsel impulsların kullanılabilmesi için onlara yön vermektir (Koç, 2013).

2.5. Rat İç Kulak Anatomisi

Rat temporal kemiği, diğer memelilerle benzer yapıları paylaşır. İç kulak sesleri algılayan kohlea ve pozisyon değişikliklerini algılayan vestibüler yapılardan oluşur.

Kemik labirent membranöz labirenti içerir. Kohlea, vestibülün önüne yerleşmiştir ve modiulus adı verilen bir eksen etrafında iki buçuk dönüğe sahip spiral bir kemik yapıdır (Albuquerque et al., 2009).

Normal bir vücut pozisyonunda, kokleanın tepesi aşağıya ve öne doğru bakar. Bazal membran, kemik koklear kanalı ikiye böler, baziler membranın altında kalan alan skala tympani adını alır. Bazal membranın üstünde kalan boşluk, Reissner membranı tarafından skala vestibül ve scala tympani olmak üzere ikiye bölünür. Diğer memelilere benzer şekilde, ratlardaki koklear kanal, baziler membran, Reissner membranı ve spiral ligament ile çevrili, endolenf içeren üçgen bir kanaldır. Skala vestibuli ve skala timpaninin içindeki perilenf, koklea bazal kıvrımının inferiorunda ve yuvarlak pencere nişinin posteriorunda yer alan koklear aquaduktus aracılığı ile subaraknoid boşlukla bağlantılıdır. Skala vestibuli ve skala tympani apeksde helikotrema birbiriyle ilişkidir. Baziler membranın ortasında bulunan Corti organı, iç ve dış tüy hücrelerinin yanı sıra destekleyici hücreleri de içerir. 3800 – 4000 dış tüylü hücre, 1000 – 1300 iç tüylü hücre vardır (Paxinos, 2014). Corti organı içindeki boşluk, perilenf benzer kortilenf ile doludur. Tektorial ve bazal membranlar spiral lamina üzerinde farklı yerlere tutunduğundan titreşen bazal membranın salınım hareketi, iki membran arasında kayma hareketi yaparak stereosiliumun defleksiyonuna dolayısıyla tüy hücrelerinin uyarılmasına neden olur. Hem efferent hem de afferent sinir lifleri, Corti organıyla bağlantı kurmak için kemik spiral laminanın kenarındaki habenula perforatadan geçerler.

Spiral gangliyon nöronları modiulusdaki Rosenthal kanalında lokalizedir. Spiral ganglion nöronlarından santral aksonlar ve efferent sinir lifleri, Rosenthal kanalının iç duvarındaki açıklıklardan, modiulusun merkezine ve intrakranial yollara girer.

Sıçanlarda, vestibüler kavite kemik labirentin ortasında yer alır. Lateral duvarının merkezinde, oval pencere, stapes ve anular ligaman tarafından örtülür. Superioru epitympanum, posterioru subarkuat fossa ve mediali posterior kranial fossa ile çevrilidir. Vestibüler boşluğun medial duvarı üzerindeki girinti içinde, sakkulun makulası vardır. Yüzeyi jelatinimsi bir otolitik membran ile örtülüdür ve otolitleri içeren üst kısmında otokonyal bir katman bulunur. Kinosilya ve stereocilia otolitik membranın otokonial katmanı içindedir ve sagittal düzlemde başın akselasyon/ deselasyon hareketlerinde sakkulun makulasının uyarılmasına yol açar. Makuler olukta tip I ve II tüy hücrelerinden sinyaller taşıyan sinir lifleri, kemik duvardaki maküla kribrosadaki küçük açıklıklardan geçerek internal auditory kanalın tabanında yer alan inferior vestibüler

nörona ulaşırlar. Sakkülün alt kısmı, lateral taraftaki duktus reuniens ile koklear duktusa, medial taraftaki vestibüler aquaduktus yoluyla endolenfatik keseye bağlanır.

Medial duvardaki vestibüler kavitenin üst kısmında bulunan eliptik resesde utrikul bulunur. Utrikulusun üst anterior duvarı, tüy hücrelerini içeren, kalınlaşmış bir epitel alanı olan utrikuler makulayı içerir. Makula yüzeyinde tüy hücrelerinin kinosilyaları ve stereosilyaları otokonyal membrana uzanır. Bu tüy hücreleri demetleri, horizontal düzlemdeki baş hareketine yanıt olarak uyarılır, sinir lifleri superior vestibüler gangliyona ulaşmak için medial vestibüler kavitedeki superior makuler kribrozayı geçerler. Üçü ampullalarda, diğeri lateral semisirküler kanal crus'unda ve bir tanesi de ortak crusda olmak üzere beş açıklık üç semisirküler kanalı utrikulusa bağlar. Kemik semisirküler kanallar, membranöz semisirküler kanalları içerir. Membranöz semisirküler kanallar endolenfle doludur. Her ampullada tüy hücrelerini içeren krista vardır. Eyer şekilli kristanın yeri semisirküler kanala dikeydir ve semisirküler kanalın dış bükey kısmında bulunur. Tüy hücrelerinin lateral semisirküler kanalın kristası üzerindeki dağılımı insanlardaki gibidir. Bununla birlikte, posterior ve süperior kanala ait kristadaki duysal epitel, silindirik hücrelerin transvers uzanımı ile iki bölgeye bölünür. Bu, insanlardan ve diğeri memelilerden çok farklıdır ve önemi henüz belirlenmemiştir. Sakkul ve utrikuldaki tüy hücrelerine benzer şekilde, ampuladaki tüy hücrelerinin üstündeki tüy demetleri cupula'ya bağlanır; ampulayı kaplayan yelken şeklinde jelatinimsi yapı, başın hareketiyle tüy demetlerinin yer değiştirmesini, tüy hücrelerinin uyarılmasını ve daha sonra nöral impulsların oluşmasını sağlar. Üç semisirküler kanal birbirine dik üç düzlemde bulunur. Her semisirküler kanalın düzlemindeki rotasyon, kupulanın pozisyon değiştirmesine ve daha sonra belirli kanaldaki tüy hücrelerinin diğeri kanallardan daha fazla uyarılmasına neden olur. Tüy hücrelerinin tabanındaki sinir uçları, kemik ampülün arka tarafındaki kribrosa giden sinir lifleri boyunca, üst veya alt vestibüler gangliyonlara ulaşmak için sinyaller gönderir. Utrikuler makulanın arkasındaki duvarın alt köşesinde sakküler kanal yoluyla sakkulden endolenfatik kanalın sinüsüne ulaşan bir bağlantı vardır. Utrikuler kanal, endolenfatik kanalın sinüsüne girmek için yarık şeklindeki bir açıklık vasıtasıyla utrikülün alt kısmını terk eder. Endolenfatik kanal endolenfi, vestibüler aquadukt vasıtasıyla endolenfatik keseye drene eder (Li et al., 2015).

2.6. Kohlear Sistemin Nörokimyası

Ses uyaranlarının algılanması dış kulaktan başlayarak, orta kulak, kohlea, 8. sinir ve kortekse kadar uzanan anatomik oluşumların senkronize hareketi ile gerçekleşir. Kohlear hücrelerden nöronlara bilgi aktarımı kohlear ganliyon aracılığı ile olmaktadır. İç kulağın her birinde ~30000 gangliyon hücresi tüylü hücreleri innerve etmektedir.

Spiral ganglion'daki Tip I primer afferent nöronlar tüm afferentlerin %95'ini oluşturur ve her biri tek iç tüylü hücrelerinde sinaps yapar. Tip I spiral ganglionlar miyelinli bipolar nöronlardır ve glutaminerjik sinapslara sahiptir ve non-NMDA ve NMDA olmak üzere iki farklı tipte reseptörleri vardır. Bu iki reseptör, ikili reseptör sistemi olarak çalışır. İmmunohistokimyasal çalışmalarda bu gangliyonlarda AMPA ve NMDA reseptör alt tipleri ifade edilmiştir (Puel, 1995; Ruel et al., 1999). Non-NMDA reseptörler, kainik asit ve AMPA alt tipini içerir ve muhtemelen spiral ganglion nöronlarının hızlı yanıtına katkıda bulunurlar. NMDA reseptörleri yavaş etkiye sahiptir (Safieddine and Eybalin, 1992). Bu sinapslar, nöroaktif maddelerden oluşan bir kokteyl (ACh, GABA, dopamin, enkefalinler, dinorfin, CGRP) içeren lateral efferentler tarafından kontrol edilir ve / veya düzenlenir (Puel, 1995).

Superior Olivary Kompleks'ten kohleaya uzanan olivokohlear sistemin morfolojik olarak farklı iki parçası vardır. Lateral ve Medial efferent lifler; Lateral efferent lifler, Lateral superior oliver'den çıkar, özellikle ipsilateral olarak gider ve iç tüylü hücrelerine yakın kohlear afferent nöron dendritleri ile sinaps yapar. Afferent nöronal aktivite, dynorfin, dopamin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salındığı lateral efferent sistemiyle modüle edilir. Lateral Olivokohlear sistemin, afferent sinir lifi deşarjlarının postsinaptik kontrol ile ilişkili olduğu böylece kohlear nukleuslara ve santral sinir sistemine sinyal girişini kontrol ettiği düşünülmektedir. Medial Efferent Lifler Medial superior oliver'den çıkar, liflerin aktivitesi sonucunda dış tüylü hücrelerin dolayısıyla da baziler membranın mekanik özelliklerini etkileyen transmitter maddeler (ör. asetilkolin) serbest bırakılır. Medial efferent sistemin inhibitör etkisinde, post ve presinaptik nikotinik ve muskarinik reseptörler ve diğer nöroaktif maddeler gamma-aminobütirik asit (GABA), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), adenosin 5'-trifosfat (ATP) veya nitrik oksit (NO) rol alır (Sun et al., 2007).

Asetilkolin işitme sisteminin, özellikle olivo-kohlear nukleus bağlantıları için bir nörotransmitter olarak işlev görmektedir. Etkileri çoğunlukla kohlear nukleusda ve diğer lokalizasyonlarda eksitatördür ve nöromodülatörün yanı sıra bir nörotransmitter olarak da işlev görebilir (Lee and Godfrey, 2014). Asetilkolin, dinorfin ve kalsitonin gen ilişkili

peptid, işitme sinirinin aktivasyonunu arttırlar, dopamine, enkefalin ve GABA ise inhibisyonunu sağlarlar (Sun et al., 2007).

Santral işitsel yolda önemli bir inhibitör nörotransmitter olan GABA, akustik uyarıların işlenmesinde ve periferik hasardan sonra santral reorganizasyon önemli rol oynar. Hem glisin hem de GABA, santral işitsel sistemin, özellikle koklear nükleusta, superior olivar kompleksde ve inferior kollikulusda bulunan inhibitör nörotransmitterlerdir (Lee and Godfrey, 2014). Dopamin ve GABA kokleayı eksitotoksisteden koruyabilen inhibitör nörotransmitterlerdir. GABA gibi asetilkolinde, dış tüy hücrelerinin sertliğini azaltır ve motilitelerini artırır. Serotonin, koklea içindeki kolinerjik ve GABAerjik innervasyonun bir nöromodülatörüdür ve glutamaterjik impulsları inhibe edebilir (Mazurek et al., 2007).

2.7. Otoakustik Emisyon

Otoakustik emisyon (OAE), normal kohleada işitsel impulsun işlenmesi sırasında üretilen biyolojik bir fenomendir. Bu biyolojik süreç kohleanın iç tüylü hücrelerinin faaliyetinden önce dış tüylü hücrelerinin (DTH) faaliyetleri tarafından gerçekleşen mekanik bir aktivite olduğu için preneural olarak adlandırılır, üretilen bir aksiyon potansiyeli yoktur ve sinaptik aktiviteden bağımsızdır. Elektriksel aktivite oluşmadığı için DTH'lerdeki bu biyomekanik aktivite, akustik enerji ürettiğinden dolayı dış kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofon ile kayıt yapılır ve desibel (dB SPL) olarak ölçülür (Biswas, 1995). Kohleadaki otoakustik emisyonlardan ilk söz eden 1948 yılında Gold olmuştur ve kohleanın aktif modelini ortaya koymuştur ve 1978 yılında Kemp otoakustik emisyonların varlığını ispat etmiştir. Aktif kohlea modeline göre; baziler membran üzerinde ilerleyen akustik dalgaların genliklerindeki artış, düşük şiddetlerde lineer; orta ve yüksek şiddetlerde non lineerdir. Bu durum kohlear amplifikatör mekanizması ile mümkündür ve düşük frekansdaki akustik uyarıların baziler membranda oluşturduğu ses dalgalarının amplitüdünü artırmasına ve ince frekans seçiciliğinin ortaya çıkmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Belgin, 2015) DTH'ler kohlear amplifikasyonda rol oynar ve OAE'lar DTH'lerin elektromotilite özelliklerinin sonucu ortaya çıkar.

OAE'ler periferik işitsel fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan objektif testler arasındadır. İki temel OAE türü vardır; spontan OAE ve uyarılmış OAE

Spontan OAE (SPOAE)

Dışardan akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan koklear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyalleridir (Sağiroğlu et al., 2014). SPOAE, normal işiten kişilerin yaklaşık% 50 ile% 70'inde kaydedilebilir (Penner et al., 1993), SPOAE'lerin gerek amplitüd, gerekse frekans özellikleri kayıtlar arasında belirgin farklılıklar gösterir, bu nedenlerle klinik kullanımı kısıtlıdır (Cummings et al., 2007).

Uyarılmış OAE

Anlık uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE'ler) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE'ler) yaygın olarak kullanılmaktadır (Kemp et al., 1990)

Anlık Uyarılmış Otoakustik Emisyon (Transient Evoked OAE, TEOAE)

TEOAE'ler, kulak kanalından klik (geniş bantlı) veya tone burst (sınırlı frekansa) uyarı göndererek anlık ölçülür (Kemp, 2002) İşitme kaybı 25-30 dB'yi geçerse TEOAE elde edilemez. İşitmesi normal olanlarda 500- 4500 Hz arasında izlenebilen TEOAE cevapları 1000- 2000 Hz'de daha yüksektir (Hall, 2000).

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE)

DPOAE'ler, kulak kanalından iki farklı hoparlör aracılığıyla iki saf ses gönderilmesi ile ölçülür (Ramos et al., 2013). DPOAE ölçümleri için, ses probu sırasıyla f1 ve f2 denilen ve temel frekanslar olarak adlandırılan, L1 ve L2 yoğunluk seviyelerine sahip iki saf ses uyarı kokleaya aynı anda sunulduğunda bir veya daha fazla frekansta akustik enerji yayılımı meydana gelir. Bu akustik enerji yayılımına DPOAE denir. DPOAE, f1 ve f2 frekansının çevresindeki baziler membran üzerindeki üretim sahasından kendi karakteristik frekansının bölgesine ulaşır. Ayrıca, üretim sahasından orta kulakla ve kulak kanalına ters yönde ilerlemektedir. Koklear tarafından üretilen distorsiyon, kulak kanalına girdikten sonra akustik bir ürün haline gelir ve duyusal meatusa yerleştirilmiş hassas bir mikrofona ile ölçülebilir. Kulak kanalında DPOAE mevcut olduğunda, DPOAE üreten mekanizmanın (yani, koklear yükseltici) işlevsel olduğunu gösterir; DPOAE yok olduğunda, amplifikatörün işlevsiz olduğunu ve işitme kaybının bulunduğunu gösterir. Bu şekilde kulak tarafından bir yan ürün olarak üretilen ve kulak kanalında ölçülen distorsiyon, koklear bütünlüğü yansıtan yararlı bir özelliğe sahiptir (Abdala and Visser-Dumont, 2001).

Kokleadaki temel frekansların doğrusal olmayan etkileşimi, bir dizi kombinasyon tonusu uyandırır; en belirginini normal olarak 2F1-F2'de gözlenir. DPOAE'nin seviyesi sadece iç kulağın fizyolojik koşullarına değil aynı zamanda L1 ve L2 primerlerinin seviyesine ve f2 / f1 frekans oranına bağlıdır. En güçlü emisyonlar, 1.1 ile 1.3 arasında f2

/ f1 frekans oranı kullanıldığında algılanır. İnsanlarda, optimal oran yaklaşık olarak $f2 / f1 = 1.22$ olmaktadır (Probst et al., 1991).

DPOAE'ler, 50dB HL'i aşan sensoryonöral işitme kayıplarında genellikle ölçülemez. İki farklı DPOAE ölçüm yöntemi vardır; uyaran şiddeti sabit tutulurken frekans değişir, bu yöntemde distortion ürünü odyogram (DP-gram) denir, frekans sabit tutulurken uyaran şiddetin değişmesi olan ikinci yöntem ise input/output (I/O) işlevi denir, DPOAE eşiklerini I/O işlevi verir (Belgin, 2015).

Otoakustik emisyon elde edilebilmesi için, doğru prob yerleşimi, hasta uyumu, ortam sessizliği gereklidir. Dış kulak yolu tıkalı olmamalı, ota kulak ve timpanik membran patolojisi olmamalıdır. Otoakustik emisyon testleri sensitivitesi sayesinde ototoksosite ve akustik travma gibi kokleayı etkileyen durumlarda değerli testlerdir. Ototoksik ajanların etkilerini erken dönemde bazen odyolojik bulgular ortaya çıkmadan da önce gösterebilirler. Tüm otoakustik emisyon testleri içinde DPOAE kokleadaki durum değişikliklerine en sensitif olanıdır (Gündüz and Karabulut, 2015).

2.8. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri

İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) işitsel yolağa ait yapıların, akustik uyarıyı takiben verdiği elektriksel tepkilerin skalp üzerine yerleştirilen elektrotlar kullanılarak kaydedilmesi neticesinde işitsel sinirden beyinsapına kadar olan işitsel yolları değerlendiren nesnel bir elektrofizyolojik yöntemdir (Boston and Moller, 1985; Esteves et al., 2009). İlk kez 1967 yılında Sohmer ve Feinmesser tarafından tanımlanmıştır (Sohmer and Feinmesser, 1967).

Elde edilen yanıtlar, uyarı verilmesini takip eden 10 milisaniyesinde ortaya çıkan bir dizi dalgadır. Dalgaların nereden kaynaklandığı ile ilgili daha yaygın olan yorumlardan biri, Dalga I'in, işitsel sinirin distal kısmına, Dalga II'nin işitme sinirinin proksimal bölümüne, dalga III'ün kohlear nukleusa, Dalga IV'ün Superior Oliver komplekse ve Dalga V'in lateral lemniskusa (Boston and Moller, 1985) ait olabileceğidir. Klinik olarak yaygın olarak kullanılsa da, Dalga VI'nın inferior kollikulusa ve Dalga VII'nin medial genikulata ait olduğu düşünülmektedir (Ruth and Lambert, 1991).

İUBP tipik olarak, uluslararası 10-20 elektrod standardına uygun olarak aktif elektrot vertekse veya alın orta hat saç çizgisine, referans elektrot mastoid tepeye veya kulak memesine yerleştirilerek diferansiye amplifikasyon tekniği ile kaydedilir. İUBP kaydı için ani başlangıcı olan bir stimulus kullanılması gerekir.

Ses stimulusu, klik ve ton burst olarak iki şekilde verilir. Klik uyarıda rarefaction (sesin negatif basınçta verilmesi), condensation (sesin pozitif basınçta verilmesi) ve alternating (sesin ardı sıra hem negatif, hem de pozitif olarak verilmesi) tipleri bulunmaktadır (Hall, 2007). İUBP'nin oluşturulması için en sık kullanılan ses stimulusu 100 mikrosaniyelik köşeli bir dalga olan klik' dir. Tüm işitsel sinir lifleri yaklaşık aynı zamanda uyarılmış olduğundan klik sesi İUBP'nin uyarılması için en iyi stimolustur (Cummings et al., 2007). Ton burst uyarı ise sadece belli bir frekans bölgesinde enerji taşımaktadır ve klik uyarıya kıyasla daha fazla frekansı sınırlandırılmıştır (Hall, 2007).

İşitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleriyle aynı anlamda kullanılan terminolojiler şunlardır:

ABR: İşitsel beyin sapı cevabı, BERA: Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi, BAEP: Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller

ABR değerlendirmesinde latans, amplitüd ve morfoloji en önemli kriterlerdir.

Latans: Uyarının başlangıcından cevabı oluşturan dalga veya dalga formunun pozitif ya da negatif tepe noktasının bulunduğu yere kadar geçen zaman dilimidir ve ms olarak ölçülür. Koklea ve beyinsapı arasındaki mesafe latansı etkilemektedir. Mesafeye bağlı olarak latans uzaması gözlenir.

I. dalga periferik organın durumu hakkında bilgi verir. Bazı durumlarda I. ve III. Dalga gözlenmez. Bu durumda V.dalga absolut latansı değerlendirmeye alınır. Dalgalar arası (interpeak interval) latans değerleri de önemli bir bulgudur ve ayırıcı tanıda kullanılmaktadır.

Amplitüd: Cevabı oluşturan dalga formunun pozitif ve negatif tepe noktaları arasında kalan ve çeşitli şekillerle ölçülebilen dikey mesafeye denir, mikrovolt cinsinden ölçülür.

Morfoloji: Dalga ve dalga formunun genel yapısını ifade eder. I., III. ve V. Dalgaların amplitüdüleri; I-III, I-V and III-V dalga interpeak interval latansları; I-V dalga latans ve amplitüd ilişkileri ve I-Vdalga interval interaural farklılıkları veya V. dalga absolut latansı klinikte sıklıkla kullanılmaktadır (Gündüz and Karabulut, 2015)

İUBP testinin bir yararı, davranışsal odyometrinin aksine, test sonuçlarının uyku, dikkat değişiklikleri veya sedasyondan etkilenmemesidir (Roeser et al., 2007) Bu nedenle İUBP, bilinçsiz hastaların, yenidoğanların ve deney hayvanlarının işitme değerlendirmesinde kullanılmaktadır.

2.9. Ratlarda OAE ve İUBP

Çoğu memeli türü için, genellikle, işitme sınırı, kohlear nükleus , superior oliver kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulusta nöronal aktivitenin yanıtlarının sırasıyla I, II, III, IV ve V dalgalarına karşılık gelmektedir (Simpson et al., 1985). Bununla birlikte, birçok çalışma, kemirgen ABR'leri ve diğer memelilerin ABR'leri arasında farklılıklar bildirmiştir (Alvarado et al., 2012). Ratlarda II. dalga en geniş, III. dalga ise en küçük dalgadır ve V. dalga ise ABR parametrelerinde genellikle kullanılmaz, diğer dalgaları tanımak için referans dalga olarak II. dalga kullanılır (Overbeck and Church, 1992). Ratlarda, iki tonlu stimülasyon sırasında yüksek düzeyde intermodülasyon distorsiyonu üretirler. Bu nedenle DPOAE özellikleri insandan elde edilenlere benzer yapıdadır (Brown, 1987). Ratların davranışsal odyogramı, türler arasında farklılık gösterse de 250 Hz'den 70 kHz'e kadar olan frekanslar içerir (Heffner et al., 1994).

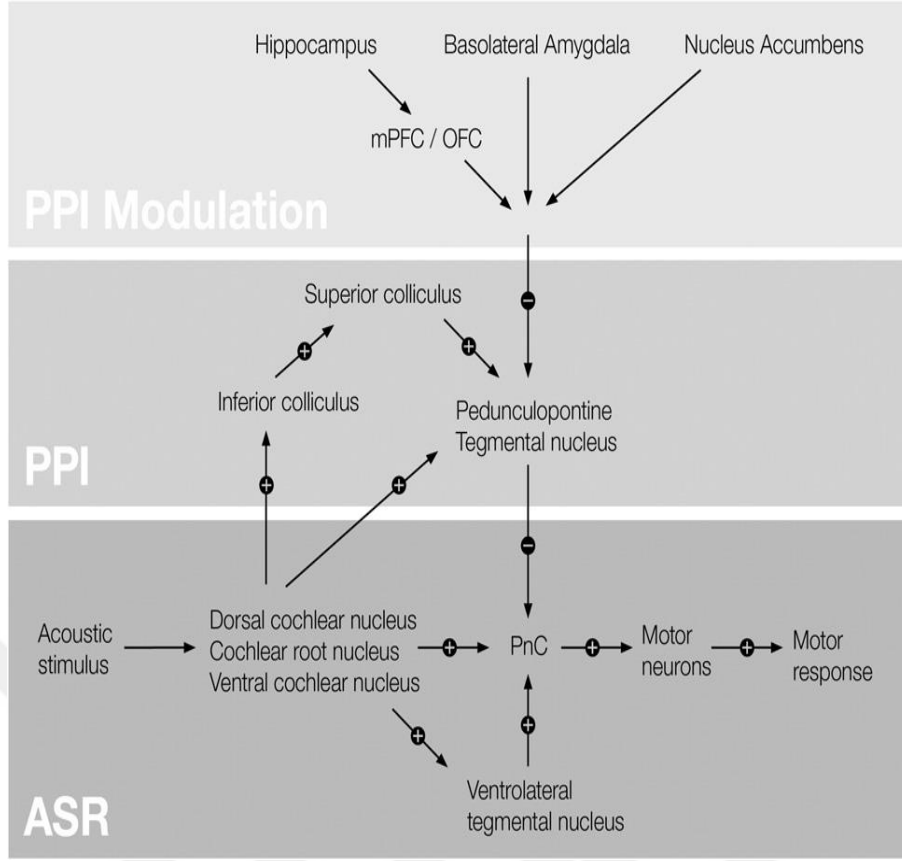
2.10. Akustik İrkilme Refleksi ve Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonu

Akustik irkilme refleksi, ani ve şiddetli bir akustik uyarıcı (>80 dB) ortaya çıkan yüz ve iskelet kaslarının kasılmasıdır (Koch, 1999; Leumann et al., 2001). Refleksin oldukça kısa bir latansı vardır. Ratlarda ve insanlarda çeşitli kaslarda elektromiyografik değerlendirme ile ölçülen latans, örneğin ratların arka bacaklarında 6-8 milisaniye (Ison and Krauter, 1974), insanlarda 14- 151 msec aralığındadır (Yeomans and Frankland, 1995). Refleksin latansının bu kadar kısa olması, kohlear ve motor nöronlar arasında sadece birkaç sinapsın rol oynayabileceğini düşündürmüştü ve irkilme refleksi devresinin; işitsel sinir, posteroventral kohlear nükleus, lateral lemniskus, nükleus retikularis pontis kaudalis, spinal interneuron ve nöromusküler bileşkeden oluştuğu ileri sürülmüştür (Davis et al., 1982). Daha sonra yapılan elektrofizyolojik ve nöroanatomik çalışmalar nucleus retikularis pontis kaudalisin dev retikülospinal nöronlarının alt popülasyonunun merkezi işitsel yolun diğer nükleuslarından da direkt akustik girdiler aldığını göstermiştir (Kandler and Herbert, 1991; Lingenhohl and Friauf, 1994; Lee et al., 1996). Ratlarda, akustik irkilme refleksi, işitsel algılama eşliğinden 80 dB daha fazla olan akustik uyarıcılarla ortaya çıkabilir (Pilz et al., 1987). İnsanlarda, ise bu refleks genellikle göz kırpması refleksi ile ölçülür (Ison and Krauter, 1974). AİR, nispeten basit bir mekanizmaya dayanmaktadır ve AİR'nin büyüklüğü, çeşitli dış ve iç koşullar tarafından modüle edilebilir. Bu nedenle, sensorimotor yanıt plastisitesinin mekanizmalarını çalışmak için değerli bir davranış aracıdır (Koch, 1999).

Verilen bir sinyalin ortaya çıkardığı irkilme refleksinin büyüklüğü, zayıf, irkilmeye neden olmayan öncü uyaran verildiğinde azalır. Bu olguya ön uyaran aracılı inhisyon (ÖUAİ) denir (Graham, 1975). ÖUAİ, duyuşal ve motor sistemlerde bilgi işlemleri girişimini azaltmak için etkinleştirilen beynin sensorimotor gaiting mekanizmalarının operasyonel bir ölçümü olarak görülmüştür (Hoffman and Ison, 1980).

ÖUAİ'na aracılık eden devre, koklear nükleus, inferior kollikulus, superior kollikulus ve pedunculo-pontine tegmental çekirdeği içerir. Spesifik olarak, non-startling bir akustik uyaran (prepulse) sunulduğunda, sinyalin koklea seviyesinden inferior colliculus'a doğru ilerlediğine inanılır, daha sonra sinyal superior kollikulusa gönderilir. Buradan, pedunculo-pontine tegmental çekirdeğine giden eksitator bir input, irkilme refleksinin ortaya çıkarmasında rol oynayan büyük bir çekirdek olan PnC'yi inhibe ediyor gibi görünmektedir. Böylece, bir akustik uyaran oluştuğunda (prepulse verilmesinden 20 ila 500 ms sonra), PnC'nin inhibisyonu yoluyla akustik irkilme refleksinin inhibisyonu gerçekleşir. Karmaşık uyarıların veya uyarı değişikliklerinin kullanımına bağlı olarak ÖUAİ devresine, örneğin, talamus gibi yapıların da katılımı da mümkündür (Fitch et al., 2008). (Şekil 1)

Şekil 1: Akustik irkilme refleksinin, ön uyaran aracılı inhibisyon ve modülasyonu



(Fitch et al., 2008)

ÖUAİ Protokolü:

ÖUAİ için kullanılan cihaz dört adet ses yalıtımlı kafes, hareket algılayıcı sistemler üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri ve geniş ses aralığına sahip hoparlörlerden ve bir bilgisayardan oluşmaktadır. Cihazda hareket algılayıcılar ivmelenme ölçerlerden oluşmuştur. İvme ölçerler irkilmeyi hızlanma olarak kaydeder, veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal bir sonuç verir. İvme ölçümünün hassasiyeti oldukça fazladır. Cihaz geniş bir frekans aralığında ses üretir. İstenilen şiddette, sürekli sabit bir fon gürültüsü de üretebilmektedir. Uyarın verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilmektedir. Tüm prodesür şu şekildedir: PPI testinden önce 3 gün günlük 5 dk hayvanlar araştırmacı tarafından tutulur (handling). Ertesi gün 15 dakika boyunca PPI kafeslerinde tutularak uyarın verilmeden kutulara alıştırlılır. Sonraki gün asıl test 5 dk alıştırma ile başlar (hiçbir uyarı verilmez). Sesli uyarılar beş adet 120 dB şiddetinde irkilme uyarısı ile başlar. Sonrasında uyarın blokları sekiz kere arka arkaya tekrarlanır. Bu blokların her birinde, sıralaması her denemede gelişigüzel değişecek olan

beş farklı sesli uyarı, gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn arasında değişen) uygulanmaktadır. Bunlar:

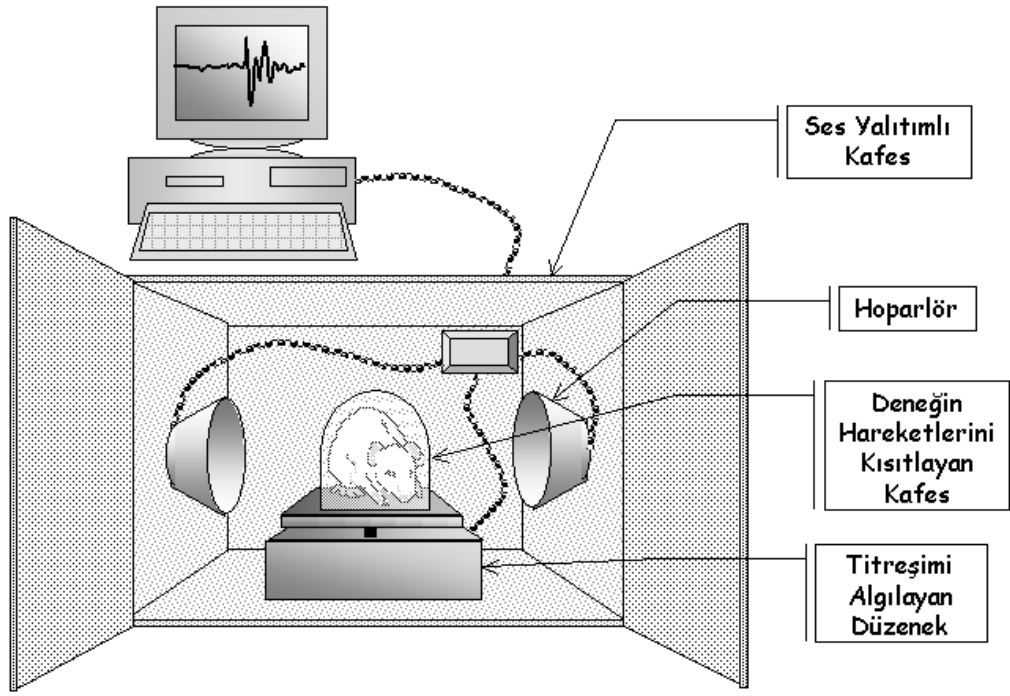
- I) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- II) 20 ms süreli bazal+4 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- III) 20 ms süreli bazal+8 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- IV) 20 ms süreli bazal+16 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
- V) Sadece arka-alan sesi (bu uyarıdan önceki hareketlerinden doğan cevapların kontrol edilmesi içindir).

Son olarak ölçümün başında verilen 5 adet irkilme uyarısı yine gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn) uygulanır ve irkilme yanıtı değerlendirilir. Bu protokol yaklaşık olarak 25 dakika sürmektedir. Denemelerin sonunda, üç farklı ön uyarı şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma “ön uyarı şiddetine bağlı PPI” (%ÖUŞB-PPI) olarak adlandırılır ve her bir ön uyarı şiddeti (bazal+4, bazal+8 ve bazal+16 dB) için şu formülle hesaplanır:

$$\%ÖUŞB-PPI = 100 - \frac{\text{Ön uyarı şiddetindeki irkilme şiddetinin Ortalaması}}{\text{Ön uyarısız denemelerdeki irkilme şiddetinin Ortalaması}} \times 100$$

Sistem her seferinde dört hayvanın aynı anda test edilmesine olanak sağlamaktadır. Her deneyden sonra tüm kutular alkolle temizlenecek ve bir sonraki dört sıçan teste alınacaktır. PPI protokolü en erken 1 hafta arayla yapılabildiği için deney dizaynı buna uygun şekilde oluşturulmuş, 1. ve 2. PPI ölçümleri arasında 1 haftalık ara olması sağlanmıştır. (Şekil 2)

Şekil 2: Akustik irkilme refleksinin ön uyarıcı aracılı inhibisyonu ölçüm cihazı

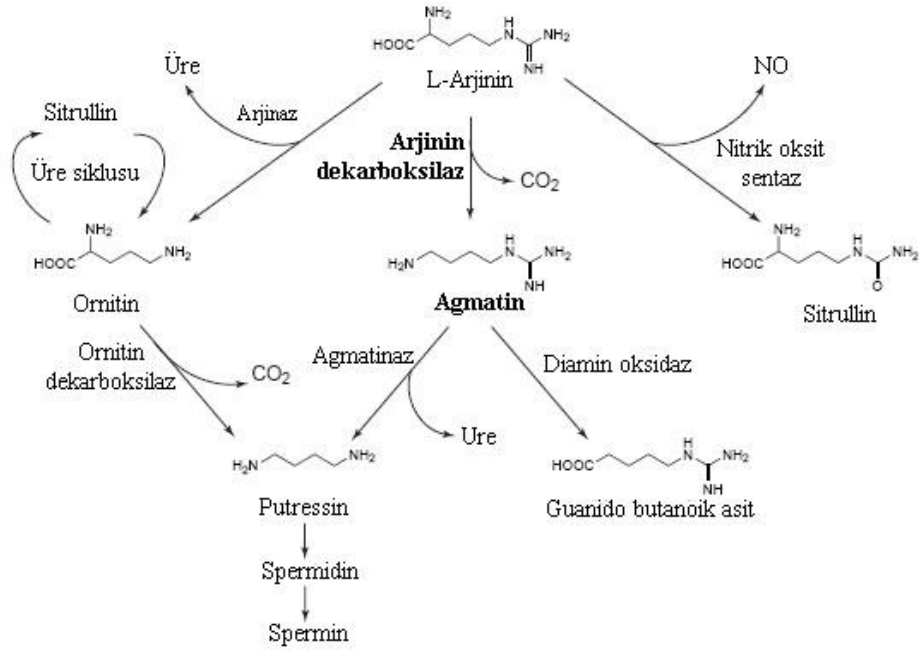


(Uzby, 2009)

2.11. AGMATİN

L-arjinin, hücrede metabolik yollarda önemli rol üstlenen temel amino asitlerden birisidir. Arjinin metabolizması sonucu, proteinler, nitrik oksit (NO), kreatinin, üre, poliaminler, agmatin, prolin ve glutamat sentezlenir (Guoyao and Morris, 1998; Morris Jr, 2007). (Şekil 3)

Şekil 3: Agmatin ve poliaminlerin sentez ve metabolizması



(Reis and Regunathan, 2000)

Poliaminler, hücrelerin büyümesi farklılaşması, fonksiyonlarını sürdürmesi ve hücre sağkalımı için gerekli olan biyojenik aminlerdir. "Alifatik Poliamin" terimi veya daha basitçe poliamin, bir başlangıç dekarboksilasyon aşamasından sonra ornitinden türetilen üç bileşiği putresin, spermidin, spermin ve L-arginininde, arginin dekarboksilaz (ADC) enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu oluşan agmatini içerir (Pegg, 1986; Moinard et al., 2005).

Katyonik bir poliamin olan agmatin (1-amino-4-guanidinobutane), 20. yüzyılın başlarında Alman biyokimyacı Albrecht Kossel tarafından ringa balığının sperminde saptanmıştır (Kossel, 1910). Agmatin, L-argininin, arginin dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Agmatin'in bitkilerde, bakterilerde sentezlendiği bilinmekteydi (Tabor and Tabor, 1984), agmatin ve ADC'nin memeli beynindeki varlığının gösterilmesinden (Li et al., 1994) sonra agmatinin varlığı yüksek konsantrasyonda midede, aortda ve ince bağırsakta daha düşük seviyelerde ise dalak, adrenal ve iskelet kasında da gösterilmiştir (Raasch et al., 1995).

Agmatin, hidroliz yoluyla, agmatinaz enzimi ile poliamin spermin ve spermidin öncülü olan putresine dönüştürülebileceği bilinmektedir (Sastre et al., 1996). Agmatinin beyin yanı sıra birkaç organda da bulunduğu göz önüne alındığında, bu endojen aminin,

poliamin biyosentezinde bir ara madde rolü dışında başka fonksiyonlara sahip olduğu ileri sürülmüştür (Reis and Regunathan, 2000).

Agmatin, yüksek bir afinite ile imidazolin ve α_2 adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir (Li et al., 1994; Reis and Regunathan, 1998; Piletz et al., 2013). Agmatin beyinde sentezlenen, veziküllerde depolanan ve beyinden salıverilen bir nörotransmitter özelliklerine sahiptir. NO oluşumuna katkı sağlayan NO sentaz (NOS) enzimini inhibe edici (Galea et al., 1996) ve sıçan hipokampal nöronlarında glutamaterjik NMDA reseptörleri bloke edici (Yang and Reis, 1999) etkileri vardır. Yani, santral sinir sisteminde biyolojik etkilerini özgül reseptörler ve nöronal yolaklarla etkileşerek göstermektedir. Nitekim, agmatinin bir nörotransmitter tanımı için gerekli tüm ölçütlere sahip olduğu ve yeni bir nörotransmitter olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (Reis and Regunathan, 2000; Uzbay, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Hayvanları ve Etik

Araştırma, Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütüldü ve tamamlandı. Çalışmada 10 haftalık erkek 32 adet Wistar albino sıçan kullanılmıştır.

Hayvanlar deney boyunca uygun oda ısısında (22 ± 3 °C), bağıl nemin 60 ± 5 'te sabit tutulduğu, (12/12 saatlik aydınlık/ karanlık) siklusunda (aydınlık 07.00-19.00 arasında), arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'nin altında olduğu, dış etkenlere karşı izole laboratuvar koşullarındaydı, yeterli gıda ve suya erişimleri ad libitum olacak şekilde beslenmeleri yapıldı.

Deneye başlamadan önce ilk olarak hayvanların ağırlıkları sıçanlar için kullanılan hassas terazide tartıldı. Deneyde kullanılacak olan hayvanların ortalama ağırlıkları 280-330 gram arası olanlar çalışmaya dahil edildi. Daha sonra hayvanlar, her grupta 8 tane olacak şekilde 4 gruba randomize olacak şekilde dağıtıldı.

Yapılan tüm uygulamalarda Helsinki Bildirgesi ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 1996 yılında yayınlamış olduğu kitaptaki etik kurallara uyulmuştur. Üsküdar Üniversitesi, Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih:22.01.2016; Karar No: 2016- 01).

3.2. Hayvanların hazırlanması

Sıçanların, dış kulak yolunu ve orta kulağını değerlendirmek için otoskopik muayene yapıldı, dış kulak yolunda buşonu olanlar temizlendi, herhangi bir dış kulak yolu patolojisi olanlar, akut otit ve adeziv otit tespit edilmeyenler çalışmaya dahil edildi. Kulakla ilgili tüm ölçümlerden önce de dış kulak ve orta kulak muayeneleri tekrar değerlendirildi. Çalışmaya işitme fonksiyonları normal olan 32 ratın 64 kulağı alındı.

3.3. Ölçümler

Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Ölçümleri

Ön uyarıcı aracılı inhibisyon ölçümü, Uzbay ve arkadaşlarının daha önce tanımladığı protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Uzbay et al., 2010). Çalışmada

Akustik İrkilme Refleks Sistem (Acoustic Startle Reflex System, (SRLab San Diego Ins. CA, USA) kullanılmıştır.

Uyaran verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilen prosedür şu şekildedir; ÖUAİ testinden önce 3 gün üst üste her bir rat; günlük 5 dk boyunca araştırmacı tarafından tutularak enjeksiyon tutuşuna ve araştırmacıya alıştırdı (handling). Ertesi gün 15 dakika boyunca ÖUAİ kafeslerinde tutularak uyaran verilmeden kutulara alıştırdı. Sonraki gün, gerçek ölçümlerin yapıldığı deney prosedürüyle aynı şekilde sıçanlardan hiç ilaç vermeden ve enjeksiyon yapmadan bazal ön uyaran (prepulse) ölçümleri alındı. Bu uyarılara 30 birimden daha düşük irkilme cevabı veren sıçanlar deney dışı bırakıldı. Bu ölçümden 24 saat sonra asıl ölçümler yapıldı. Asıl test, hiçbir uyarı verilmeden 5 dk alıştırma ile başladı. Sesli uyarılar beş adet 120 dB şiddetinde irkilme uyarısı ile başladı. Sonrasında uyaran blokları sekiz kere arka arkaya tekrarlandı. Bu blokların her birinde, sıralaması her denemede gelişigüzel değişecek olan beş farklı sesli uyaran, gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn arasında değişen) uygulandı. Bunlar:

- I) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- II) 20 ms süreli bazal+4 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- III) 20 ms süreli bazal+8 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- IV) 20 ms süreli bazal+16 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
- V) Sadece arka-alan sesi (bu uyaran sıçanın kafes içindeki hareketlerinden doğan cevapların kontrol edilmesi içindir).

Son olarak ölçümün başında verilen 5 adet irkilme uyarısı yine gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn) uygulandı ve irkilme yanıtı değerlendirildi. Bu protokol yaklaşık olarak 25 dakika sürdü. Denemelerin sonunda, üç farklı ön uyaran şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma “ön uyaran şiddetine bağlı PPI” (%ÖUŞB-PPI) olarak adlandırılır ve her bir ön uyaran şiddeti (bazal+4, bazal+8 ve bazal+16 dB) için formülle hesaplandı.

Sistem her seferinde dört hayvanın aynı anda test edilmesine olanak sağlamaktadır. Her deneyden sonra tüm kutular alkolle temizlendi ve bir sonraki dört sıçan teste alındı. PPI protokolü en erken 1 hafta arayla yapılabildiği için deney dizaynı

buna uygun şekilde oluşturuldu, 1. ve 2. PPI ölçümleri arasında 1 haftalık ara olması sağlandı.

Otoakustik Emisyon Ölçümleri

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) Capella-MADSEN (GN Otometrics A/S Taastrup, Denmark) cihazı kullanılarak DPOAE modunda ölçüldü.

Sıçanın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörlerinin ucuna timpanometri plastik prob uçlarından yenidoğan için kullanılan küçük boy bir uç (no:1-2) takıldı. Bunun kalın kısmına da Capella-Madsen erişkin OAE probu yerleştirildi.

Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyaran (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'lar dış kulak kanalındaki mikrofona ile 2f1-f2 frekansında ölçüldü ve f1 ve f2'nin geometrik ortalamalarında 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000Hz frekanslarında kaydedildi. DPOAE amplitüdlerinin, gürültü eşiğinin 3 dB üstündeki değerleri anlamlı kabul edildi. Testin değerlendirilmesinde dB cinsinden alınan DPOAE değerinden ortam gürültüsünün çıkarılması ile elde edilen sinyal gürültü oranı (SNR) kullanıldı. SNR, DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir (Freitas et al., 2009).

İşitsel Beyinsapı Yanıtlarının Kaydı

İşitsel beyinsapı yanıtlarının ölçümleri sırasında, Otometrics ICS Chartr EP 200 cihazı ve yazılımı kullanıldı. Sıçanın dış kulak kanallarına uygun probalar takıldı, iğne elektrotların negatif olanı test edilen kulağın mastoidine, pozitif olanı alına, toprak olanıda karşı kulağın mastoidine yerleştirildi. Elektrotların uygun bağlanıp bağlanmadıkları cihaz üzerindeki elektrot testi ile kontrol edildikten sonra saniyede 10 klik uyarı verilip 300 cevabın ortalaması alındı. 80 dB Hearing Level (HL)'den başlanıp 10'ar dB azaltılarak 5db artırarak uygun İUBP dalga formundaki eşik belirlendi.

Otoakustik emisyon ölçümleri ve İUBP, anestezi altında, her iki kulağına uygulanarak elde edildi. Hayvanlara otoakustik emisyon, işitsel beyin sapı yanıtlarının değerlendirilmesi için isoflourane anestezisi uygulandı. Isoflurane Doz: 0.25 mg/kg - 2.5% vaporizatör, inhalasyon yoluyla verildi. Anestezi sırasında, ısıtıcı pedler yardımı ile vücut sıcaklığı 37°C-38°C arasında tutuldu. Anestezi derinliğinin izlenmesi; cilt veya parmak kıstırma yanıtları, çene veya iskelet kası tonusu izlenmesi, fizyolojik yanıtın

izlenmesi ile yapıldı. Tüm ölçümler tamamlandıktan sonra, ötenazi yöntemi olarak, anestezi/trankilizan altında dekapitasyon yöntemi uygulandı.

Vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı, davranış bozukluğu, düzgün gıda ve su alamama, uyarılara belirgin derecede azalmış yanıt verme gibi hayvanların deney protokolünden çıkartılma ölçütlerinden herhangi biri gerçekleşmedi, deneyin başlangıcında da ve sonunda aynı hayvan sayısı ile deney tamamlandı.

Agmatin Sülfat

Agmatin Sülfat SF, 160 mg/kg (Sigma Chemical, USA) İntraperitoneal olarak uygulandı.

Gruplar

1. Kafes (n=8) Kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapıldı. 1. ÖUAİ ölçümlerini takiben otoakustik emisyon, İUBP yanıtları değerlendirildi. 1 hafta sonra tek doz serum fizyolojik 0,5 ml intraperitoneal uygulandı ve 30 dakika sonra 2. ÖUAİ ölçümleri yapıldı ve otoakustik emisyon, İUBP yanıtları değerlendirildi. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırıldı.

2. Kafes (n=8) Bu grup deney grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapıldı. 1. ÖUAİ ölçümleri yapılan hayvanların, otoakustik emisyon, İUBP yanıtları değerlendirildi. 1 hafta sonra Agmatin Sülfat SF, 160 mg/kg (Sigma Chemical, USA) intraperitoneal tek doz uygulandı, 30 dakika sonra, 2. ÖUAİ ölçümleri yapıldı ve otoakustik emisyon, ÖUAİ yanıtları değerlendirildi. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırıldı.

3. Kafes (n=8) Kontrol grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapıldı. 1. ÖUAİ ölçümlerini takiben otoakustik emisyon, İUBP yanıtları değerlendirildi. Serum fizyolojik 0,5 ml intraperitoneal uygulandı. 7 gün boyunca günlük serum fizyolojik intraperitoneal uygulandı, hayvanlar 7 gün boyunca kafeslerinde bakıldı, 7.gün sonunda 2. ÖUAİ ölçümleri yapıldı ve otoakustik emisyon, İUBP yanıtları değerlendirildi. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırıldı.

4. Kafes (n=8) Bu grup deney grubudur. Önce sıçanlara ağırlık ölçümü yapıldı, 1.ÖUAİ ölçümleri yapılan hayvanlara, otoakustik emisyon, İUBP yanıtları değerlendirildi. Agmatin Sülfat SF, 160 mg/kg (Sigma Chemical, USA) intraperitoneal uygulandı. 7 gün boyunca günlük 160 mg/kg Agmatin intraperitoneal uygulanmasına devam edildi, hayvanlar 7 gün boyunca kafeslerinde bakıldı, 7.gün sonunda 2.ÖUAİ

ölçümleri yapıldı ve otoakustik emisyon, İUBP yanıtları değerlendirildi. Bütün bu işlemler bittikten sonra deney sonlandırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiki değerlendirilmesi IBM SPSS Statistics 20 bilgisayar istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normalliğine Shapiro Wilk testi, Q-Q ve histogram grafikleri ile karar verilmiştir. Ortalama±standart sapma değerleri kullanılmıştır. Kontrol ve deney gruplarının grup içi DPOAE ve İUBP yanıtlarının karşılaştırmaları, Wilcoxon testi, kontrol ve deney gruplarının DPOAE ve İUBP yanıtlarının karşılaştırmaları ise Mann- Whitney U testi ile yapılmıştır. Kontrol ve deney gruplarının AIR ve ÖUAI verileri Student t testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Agmatinin akut 160 mg/kg (deney grubu) ve kontrol grubu (salin) ile yapılan deneylerin sonuçları

1. DPOAE ve İUBP

1. Deney grubunun (agmatin 160 mg/kg İP) ve kontrol grubunun (salin), başlangıç otoakustik emisyonları ve İUBP eşikleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Kontrol ve deney grubunun başlangıç DÜAOE# bulguları

Frekans	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p*
	Ort ± SD	Ort ± SD	
2 kHz	13,75 ± 3,29	14,60± 2,28	0,13
3 kHz	23,13 ± 2,85	22,39± 3,61	0,48
4 kHz	26,35 ± 1,70	25,52± 1,58	0,08
6 kHz	30,35 ± 4,20	29,31± 4,60	0,59
8 kHz	35,70 ± 2,81	34,54± 3,67	0,59

#DÜAOE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi, * Mann Whitney U Testi

Tablo 2. Kontrol ve deney grubunun başlangıç İUBP# eşikleri

İUBP	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p*
	Ort ± SD	Ort ± SD	
İUBP	11,56 ± 3,52	12,5± 4,08	0,44

#İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, * Mann Whitney U Testi

2. Akut tek doz salin ve akut tek doz agmatin uygulaması sonrasında hem DÜOAE'lerde hem de İUBP'de anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 3 ve Tablo 4).

Tablo 3. Akut tek doz salin ve akut tek doz agmatin uygulaması sonrasında DÜOAE# bulguları

Frekans	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p*
	Ort ± SD	Ort ± SD	
2 kHz	14,31 ± 3,16	13,96 ± 2,94	0,57
3 kHz	23,19 ± 3,03	21,90 ± 4,08	0,25
4 kHz	25,78 ± 1,54	25,03 ± 1,35	0,97
6 kHz	29,78 ± 4,87	29,05 ± 4,60	1,0
8 kHz	35,0 ± 3,12	34,47 ± 4,33	0,89

#DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi, *Mann Whitney U Testi

Tablo 4. Akut tek doz salin ve akut tek doz agmatin uygulaması sonrasında İUBP# eşikleri

İUBP	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p*
	Ort ± SD	Ort ± SD	
İUBP	12,18± 3,63	13,75± 5,0	0,44

#İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, * Mann Whitney U Testi

3. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası, otoakustik emisyonları ve İUBP'de arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 5 ve Tablo 6)

Tablo 5. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE# bulguları

Frekans	Kontrol Grubu			Deney Grubu		
	Salin		p *	Agmatin		P *
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD		
2 kHz	13,75± 3,29	14,31± 3,16	0,836	14,60± 2,28	13,96± 2,94	0,393
3 kHz	23,13± 2,85	23,19± 3,03	0,861	22,39± 3,61	21,90± 4,08	0,142
4 kHz	26,35± 1,70	25,78± 1,54	0,256	25,52± 1,58	25,03± 1,35	0,306
6 kHz	30,35± 4,20	29,78± 4,87	0,162	29,31± 4,60	29,05± 4,60	0,073
8 kHz	35,70± 2,81	35,0± 3,12	0,108	34,54± 3,67	34,47± 4,33	0,753

#DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi, *Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 6. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP# eşikleri

	Kontrol Grubu			Deney Grubu		
	Salin		p*	Agmatin		p*
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD		
İUBP	11,56±3,52	12,18±3,63	,157	12,50±4,08	13,75±5,0	,330

#İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, *Wilcoxon Signed Ranks Test

4. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası, grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmasında otoakustik emisyonları ve İUBP arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 7, 8).

Tablo 7. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE# bulguları

Frekans	Salin		P ¹	Agmatin		P ²	P ³	P ⁴
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası			
	Ort ± SD	Ort ± SD		Ort ± SD	Ort ± SD			
2 kHz	13,75± 3,29	14,31± 3,16	> 0.05	14,60± 2,28	13,96± 2,94	> 0.05	>0.05	>0.05
3 kHz	23,13± 2,85	23,19± 3,03	> 0.05	22,39± 3,61	21,90± 4,08	> 0.05	>0.05	>0.05
4 kHz	26,35± 1,70	25,78± 1,54	> 0.05	25,52± 1,58	25,03± 1,35	> 0.05	>0.05	>0.05
6 kHz	30,35± 4,20	29,78± 4,87	> 0.05	29,31± 4,60	29,05± 4,60	> 0.05	>0.05	>0.05
8 kHz	35,70± 2,81	35,0± 3,12	> 0.05	34,54± 3,67	34,47± 4,33	> 0.05	>0.05	>0.05

#DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi

P¹ kontrol grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test p>0.05)

P² agmatin grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test p>0.05)

P³ kontrol ve deney grupları başlangıç değerlerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi p>0.05)

P⁴ tek doz salin ve tek doz agmatin grupları uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi p>0.05)

#İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri

P¹ kontrol grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon
Tablo 8. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP[#]eşikleri

	Salin		P ¹	Agmatin		P ²	P ³	P ⁴
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası			
	Ort ± SD	Ort ± SD		Ort ± SD	Ort ± SD			
İUBP	11,56 ±3,52	12,18± 3,63	>0.05	12,5± 4,08	13,75± 5,0	>0.05	>0.05	>0.05

Signed Ranks Test p>0.05)

P² agmatin grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon
Signed Ranks Test p>0.05)

P³ kontrol ve deney grupları başlangıç değerlerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U
Testi p>0.05)

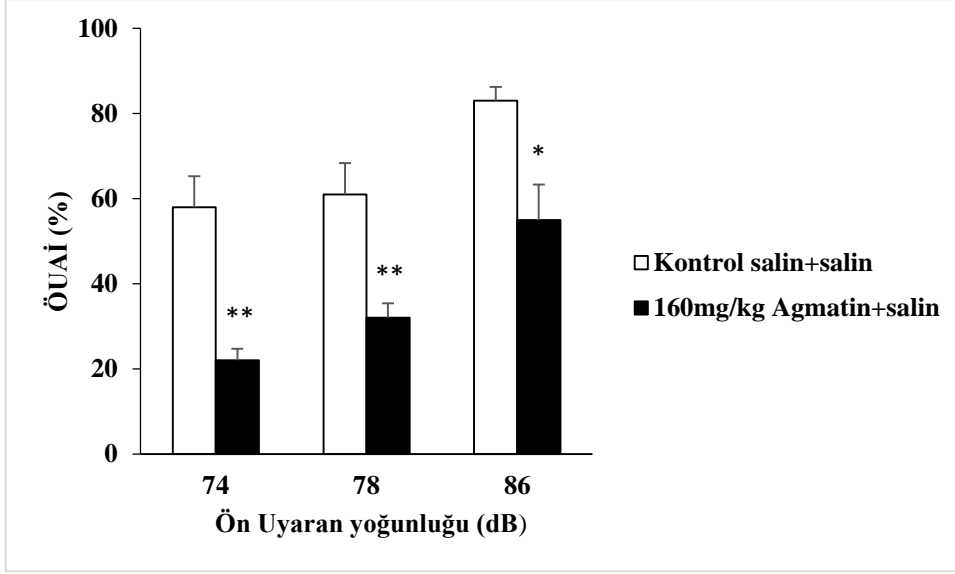
P⁴ tek doz salin ve tek doz agmatin grupları uygulama sonrası değerlerinin
karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi p>0.05)

5. ÖUAİ ve AİR

Agmatinin 160 mg/kg dozunda ÖUAİ bozucu etkileri üzerine çalışılmıştır. Agmatinin 160 mg/kg dozunda her üç uyaran şiddetinde ÖUAİ'ü bozmuştur. Agmatinin, 74 dB, 78 dB ve 86 dB'lik ön uyaran şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri istatistikçe anlamlı düzeydedir. (Sırasıyla p= 0,000 ve p= 0,003 ve p= 0,015 Student's t testi) (Şekil 4)

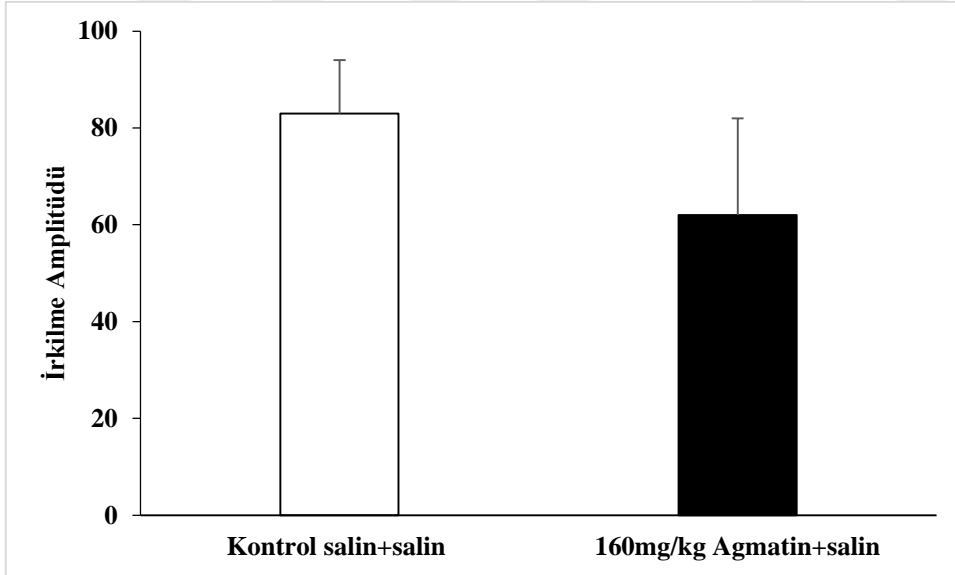
Agmatin 160 mg/kg uygulaması, kontrol grubuna kıyasla, irkilme refleksi yoğunluğunu önemli ölçüde değiştirmedir. (p = 0, 38 Student's t-test (Şekil 5).

Şekil 4: Agmatinin akut dozda ÖUAİ üzerine etkisi (sırasıyla p<0,01**, p< 0,01** ve p< 0,05* Student's t testi)



Agmatin 160 mg/kg dozunda her üç uyarıcı şiddetinde de ÖUAİ üzerine etkileri istatistikçe anlamlı düzeydedir.

Şekil 5: Agmatinin akut dozda akustik irkilme refleksi amplitüdünü üzerine etkisi, istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$ Student's t-test)



4.2 Agmatinin 160 mg/kg (deney grubu) ve kontrol grubu (salin) ile yapılan 7 günlük uygulanımı sonrası yapılan deneylerin sonuçları

6. Kontrol (salin) ve deney (160 mg/kg agmatin) gruplarının, başlangıç otoakustik emisyonları ve İUBP eşikleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 9 ve Tablo 10).

Tablo 9. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç DÜOAE[#] bulguları

Frekans	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p *
	Ort ± SD	Ort ± SD	
2 kHz	13,52±2,20	13,55±3,11	0,86
3 kHz	24,80±3,09	23,22±3,42	0,16
4 kHz	26,48±2,19	26,51±2,13	0,91
6 kHz	31,33±3,19	29,95±3,59	0,31
8 kHz	34,91±1,11	34,58±3,19	0,98

[#]DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi, *Mann Whitney U Testi

Tablo 10. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç İUBP[#] eşikleri

İUBP	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p *
	Ort ± SD	Ort ± SD	
İUBP	13,12±4,42	15,00±5,16	0,30

[#]İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, *Mann Whitney U Testi

7. 160 mg/kg agmatin uygulanan grupta tüm frekanslarda, 7. gün ölçülen DÜOAE'da SNR değerleri ve İUBP eşikleri, salin uygulanan deney grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). (Tablo 11 ve Tablo 12).

Tablo 11. Kronik doz salin ve kronik doz agmatin uygulaması sonrasında DÜOAE# bulguları

Frekans	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p*
	Ort ± SD	Ort ± SD	
2 kHz	14,23±2,16	8,9±3,37	0,00**
3 kHz	24,83±3,66	18,58±2,72	0,00**
4 kHz	27,13±3,06	18,54±2,48	0,00**
6 kHz	31,22±2,73	24,01±2,68	0,00**
8 kHz	34,53±1,28	19,8±3,34	0,00**

#DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi, *Mann Whitney U Testi

Tablo 12. Kronik doz salin ve kronik doz agmatin uygulaması sonrasında İUBP# eşikleri

İUBP	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p*
	Ort ± SD	Ort ± SD	
İUBP	12,50±4,08	19,06±4,17	0,00**

#İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri *Mann Whitney U Testi

8. Kontrol (salin) grubunun başlangıç ve uygulama sonrasında, tüm frekanslarda, 7. gün ölçülen DÜOAE'da SNR değerleri ve İUBP eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). 160 mg/kg agmatin uygulanan deney grubunda, tüm frekanslarda, 7. gün ölçülen DÜOAE'da SNR değerleri ve İUBP eşikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). (Tablo 13 ve Tablo 14).

Tablo 13. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE# bulguları

Frekans	Kontrol Grubu			Deney Grubu		
	Salin		p*	Agmatin		P*
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD		
2 kHz	13,52±2,20	14,23±2,16	0,81	13,55±3,11	8,9±3,37	0,006**
3 kHz	24,80±3,09	24,83±3,66	0,87	23,22±3,42	18,58±2,72	0,002**
4 kHz	26,48±2,19	27,13±3,06	0,27	26,51±2,13	18,54±2,48	0,00**
6 kHz	31,33±3,19	31,22±2,73	0,87	29,95±3,59	24,01±2,68	0,001**
8 kHz	34,91±1,11	34,53±1,28	0,69	34,58±3,19	19,8 ±3,34	0,00**

#DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi, *Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 14. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP# eşikleri

İUBP	Kontrol Grubu			Deney Grubu		
	Salin		p*	Agmatin		p*
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD		
İUBP	13,12±4,42	12,50±4,08	0,59	15,00±5,16	19,06±4,17	0,009**

#İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, *Wilcoxon Signed Ranks Test,

9. Kontrol (salin) ve deney (160 mg/kg agmatin) gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası, grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmasında, DÜOAE'da SNR değerleri ve İUBP eşikleri (Tablo 15, 16).

Tablo 15. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası DÜOAE# bulguları

Frekans	Salin		P ¹	Ağmatin		P ²	P ³	P ⁴
	Öncesi Ort ± SD	Sonrası Ort ± SD		Öncesi Ort ± SD	Sonrası Ort ± SD			
2 kHz	13,52±2,20	14,23±2,16	> 0.05	13,55±3,11	8,9±3,37	≤0.01**	>0.05	≤0.01**
3 kHz	24,80±3,09	24,83±3,66	> 0.05	23,22±3,42	18,58±2,72	≤0.01**	>0.05	≤0.01**
4 kHz	26,48±2,19	27,13±3,06	> 0.05	26,51±2,13	18,54±2,48	≤0.01**	>0.05	≤0.01**
6 kHz	31,33±3,19	31,22±2,73	> 0.05	29,95±3,59	24,01±2,68	≤0.01**	>0.05	≤0.01**
8 kHz	34,91±1,11	34,53±1,28	> 0.05	34,58±3,19	19,8 ±3,34	≤0.01**	>0.05	≤0.01**

#DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi

P¹ kontrol grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test p>0.05)

P² ağmatin grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test p≤0.01**)

P³ kontrol ve deney grupları başlangıç değerlerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi p>0.05)

P⁴ 7 gün salin ve 7 gün ağmatin grupları uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi p ≤0.01**)

Tablo 16. Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve uygulama sonrası İUBP# eşikleri

	Salin		P ¹	Agmatin		P ²	P ³	P ⁴
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası			
	Ort ± SD	Ort ± SD		Ort ± SD	Ort ± SD			
İUB	13,12±4,4	12,50±4,0	>0.0	15,01±5,1	19,06±4,1	≤0.01*	>0.0	≤0.01*
P	2	8	5	6	7	*	5	*

#İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri

P¹ kontrol grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test p>0.05)

P² agmatin grup başlangıç ve uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test p≤0.01**)

P³ kontrol ve deney grupları başlangıç değerlerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi p>0.05)

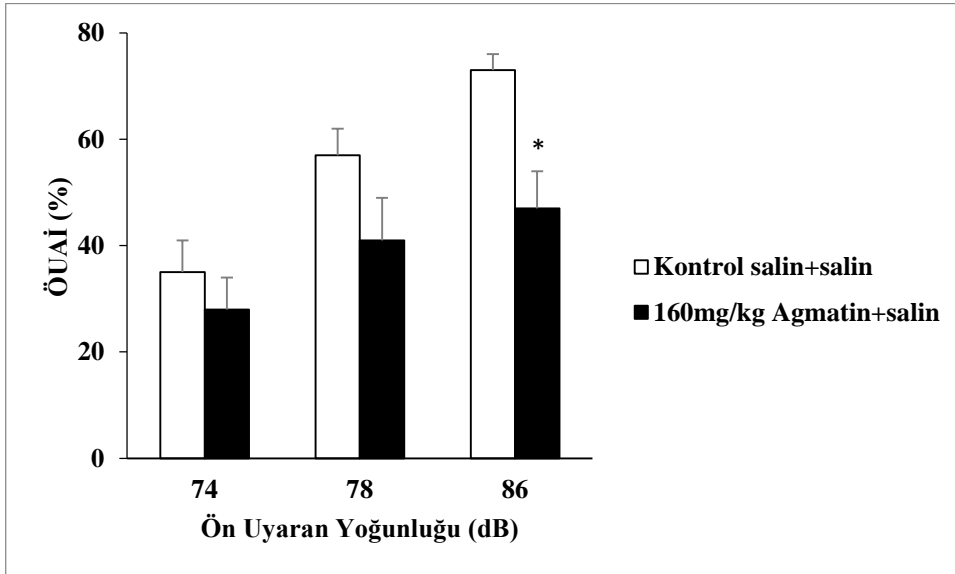
P⁴ 7 gün salin ve 7 gün agmatin grupları uygulama sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi p ≤0.01**)

10. ÖUAİ VE AİR

Agmatin (160 mg /kg) yedi günlük uygulama; 74 dB,78 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Sırasıyla p= 0,43 ve p= 0,15 Student's t testi). Ancak 86 dB'lik ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri istatistikçe anlamlı düzeydedir. (p= 0,008 Student's t testi) (Şekil 6)

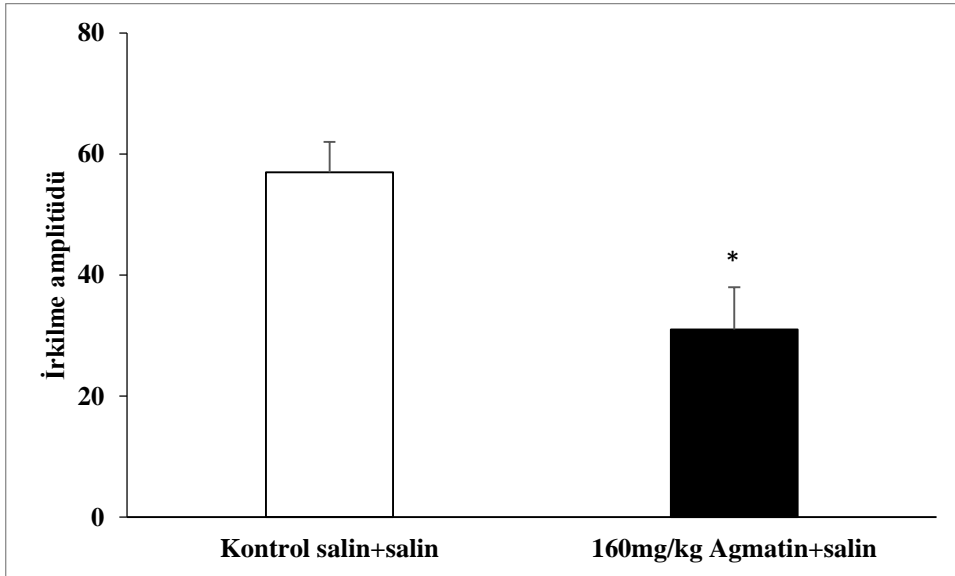
Agmatin 160 mg /kg yedi günlük uygulaması; kontrol grubuna kıyasla, irkilme refleksi yoğunluğunu önemli ölçüde değiştirdi. (p = 0, 009 Student's t-test) (Şekil 7).

Şekil 6: Agmatinin kronik dozda ÖUAİ üzerine etkisi, (sırasıyla $p > 0,05$, $p > 0,05$ ve $p < 0,05^*$ Student's t testi)



Agmatin 160 mg/kg dozunda her üç uyarıcı şiddetinde de ÖUAİ'ü bozmuştur. Agmatin ÖUAİ üzerine etkileri 74 dB ve 78 dB uyarıcı şiddetinde istatistikçe anlamlı düzeye ulaşmadığı görülmüştür. Bununla beraber, agmatinin 86 dB'lik uyarıcı şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri istatistikçe anlamlı düzeydedir.

Şekil 7: Agmatinin kronik dozda akustik irkilme refleksi amplitüdünü üzerine etkisi. ($p < 0,05$ Student's t-test)



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, akut doz agmatin uygulaması sonrasında hem DÜOAE'de SNR değerlerinde hem de İUBP eşiklerinde anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$) (Tablo 3 ve Tablo 4) aynı doz agmatinin, yedi gün uygulandığı grupta tüm frekanslarda, DÜOAE'da SNR değerleri ve İUBP eşikleri, salin uygulanan deney grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0.05$). (Tablo 11 ve Tablo 12).

Ornitin dekarboksilaz, poliamin sentezinde başlangıç seviyesinde yer alır, ornitinden putresin oluşumunu katalize eder ve poliamin sentezinde hız sınırlayıcı özelliğe sahip bir enzimdir (Pasic et al., 1997). Ornitin dekarboksilazın irrevesibl inhibitörü olan ve poliamine sentezini bloklayan DFMO ile ODC aktivitesinin inhibe olması sonucu işitme kaybı geliştiği gösterilmiştir (Abeloff et al., 1986). İşitme kaybı, ototoksositeye neden olan diğer ilaçlarda gösterildiği gibi doğrudan ototoksosite nedeniyle olabilir. Ancak işitme kaybının, ilaç alımının bırakılmasından sonra geri dönmesi (Abeloff et al., 1986; Pasic et al., 1997), ayrıca kemopreventatif ilaç olarak DFMO'nun düşük dozlarda verilmesi ile işitme kaybının gelişmemesi (Doyle et al., 2001), işitme kaybının, kohleada yapısal değişiklikler yapmaktan ziyade kohlea içindeki poliamin sentezinin inhibe olması sonucu, fonksiyonel değişiklikler sonucu oluştuğunu düşündürmektedir (Schweitzer et al., 1986). Bununla birlikte, 12 hafta boyunca DFMO uygulanan kobaylarda, işitme kaybının yanısıra, kohleada iç tüylü hücrelerde daha fazla olmak üzere dış tüylü hücrelerde de kayıp geliştiği ve yapısal bozulmalar olduğu bulunmuştur (Salzer et al., 1990), fakat 750 mg/kg DFMO verilerek yapılan başka bir çalışmada ise histolojik kesitlerde, kohleada herhangi bir yapısal değişiklik tespit edilmemiştir (Smith et al., 2004). Uzun süreli diyetle DFMO verilen kobaylarda, işitme kaybının geliştiğini İUBP deki eşik değişimi ile gösterilmiş (Jansen et al., 1989; Marks et al., 1991), lateral duvar, Corti organı ve sekizinci sinir, ODC aktivitesi ve poliamin konsantrasyonu açısından analiz edildiğinde, ODC aktivitesinin inhibe olduğu ve iç kulakta poliamin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. (Marks et al., 1991). İşitsel beyin sapı yanıtları değerlendirilerek, 20 gün boyunca subkutan günde 1 g/kg DFMO verilen neonatal gerbillerde reversibl işitme kaybı gelişirken, günde 500 mg/kg DFMO verilenlerde işitme kaybı gözlenmemiştir (Doyle, 2001). 1 g/kg ve ve 750 mg/kg DFMO verilerek yapılan başka bir çalışmada ise, İUBP eşiklerinin yükseldiği gözlenmiştir

(Smith et al., 2004). Genel olarak, DFMO ile gelişen işitme kaybının doz bağımlı olduğu bulunmuştur. Gönüllü kanser hastalarında, değişik dozlarda DFMO uygulamasının işitme üzerindeki etkilerini belirleyen klinik bir araştırmada, artan dozların işitme eşiklerini yükselttiği ve diğer çalışmaların aksine, yüksek frekanslı bir sensorinöral kayıp değil düşük frekanslarda reversibl işitme kaybı olduğu tespit edilmiştir (Pasic et al., 1997). Yine, uzun süreli düşük doz DFMO verilen kanser hastalarında yapılan bir çalışma, işitme eşiklerinde ve DÜOAE' larda herhangi bir değişiklik saptamamıştır (Doyle et al., 2001).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda spermin, spermidin, putresin ve ODC aktivitesi memeli kohleasında gösterilse de (Schweitzer et al., 1986; Henley et al., 1987; Marks et al., 1991; Brock and Henley, 1994; Naguib et al., 1994) agmatinin, işitsel fonksiyonlardaki rolünü araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak poliamin yolağının önemli bir molekülü olan agmatinin kohlear fonksiyonlar üzerinde etkili olması muhtemeldir.

Çalışmamızda agmatinin (160 mg/kg) kronik dozunda, DÜOAE değerlerinde bozulma ve İUBP eşiklerinde artış olduğunu gördük. Bununla ilgili olabilecek mekanizmaların, literatüdeki kanıtlardan yola çıkarak, diğer polaminlerin kohlear fonksiyonlar üzerindeki etki mekanizmalarıyla ortak özellikleri paylaşabileceği düşünülebilir.

Poliaminlerin potasyum kanallarındaki iyon akışını kontrol edebildikleri (Nie et al., 2005), intraselüler Ca^{+2} akışını (Fan and Koenig, 1988; Weng et al., 2003) ve sodyum transportunu modüle edebildikleri (Fleidervish et al., 2008) gösterilmiştir. Spermin sentaz enzimi eksikliği olan erkek gyro (Gy) farelerinde, endokohlear potansiyeller bulunmamaktadır ve işitme kayıpları vardır. Gy farelerinde görülen işitme kaybı spermin sentaz transgeni ekspresyonu ile düzelmiştir bu sonuç, endokoklear potansiyelinin devamını sağlayan potasyumla ilişkili Kir 4.1 kanallarının (Nie et al., 2005) regulasyonunda poliaminlerin kritik bir role sahip olabileceği ve normal spermidin / spermin oranlarının hem işitme hem denge fonksiyonları için önemini ortaya koymuştur (Wang et al., 2009). Koklear fonksiyon, endolenfin elektrolit konsantrasyonuna ve endolenfinin pozitif polarizasyonuna bağlıdır. Bu nedenle poliamin seviyelerindeki değişiklikler, endokoklear potansiyelin altında yatan elektrolitlerin kinetiklerini değiştirebilir ve koklear fonksiyonu etkileyebilir (Schweitzer et al., 1986).

Kohleada, spiral ganglion'daki Tip I primer afferent nöronlar glutaminerjik sinaplara sahiptir ve non-NMDA ve NMDA olmak üzere iki farklı tipte reseptörleri vardır (Safieddine and Eybalin, 1992; Puel, 1995; Ruel et al., 1999). Hem NMDA hem

de non NMDA glutamat reseptörleri, primer afferent nöronal bileşenlerde birlikte yer alırlar ve birincil işitsel sistemde nörotransmisyonunda rol alırlar (Usami et al., 1995). NMDA reseptör kompleksi üzerinde poliaminler için spesifik bir tanıma alanı mevcuttur ve poliaminler NMDA tipi glutamat reseptörünü hem pozitif hem de negatif modüle edebilmektedir (Williams et al., 1991). Agmatinin NMDA tipi glutamat reseptörlerini rat hippocampal nöronlarında selektif olarak inhibe ettiği bilinmektedir (Yang and Reis, 1999). Bu nedenle, agmatininin de diğer poliaminler gibi kohlear nörotransmisyonu modüle edebilmesi mümkündür. Ayrıca agmatininin yıkım ürünleri olan spermin ve spermidinin, NMDA reseptörlerini aktive etmesi ve aminoglikozid ototoksitesinde olduğu gibi excitotoksik sürece bağlı kohlear tüy hücrelerinin hasar görmesi de muhtemeldir (Basile et al., 1996).

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentazın (NOS) üç izoformuyla sentezlenir (Griffith and Stuehr, 1995) ve agmatin, doza bağlı olarak NOS' in tüm izoformlarını inhibe edebilmektedir (Galea et al., 1996). Kohleada iç tüylü hücrelerde, dış tüylü hücrelerde ve destekleyici hücrelerde hem nöral izoform (nNOS) hem de endotelial izoform (eNOS) lokalize edilmiştir (Fessenden et al., 1994; Franz et al., 1996; Gosepath et al., 1997; Heinrich et al., 2004). Agmatin, NOS inhibisyonu ile, kohlear kan akımının regülasyonuna (Brechtelsbauer et al., 1994; Fessenden and Schacht, 1997), nörotransmisyonu (Zdanski et al., 1994), kohlear endolenfin homeostasisine (Fessenden and Schacht, 1997) etkili olan NO seviyelerini değiştirerek, kohlear fizyolojinin bozulmasına yol açmış olabilir. Ayrıca, NO, potasyum kanallarını aktive edebilir (Shin et al., 1997), ki agmatin verilen farelerde, NO seviyelerinin azalması potasyum kanallarının inhibisyonu yoluyla nöronal uyarılabilirlik üzerinde modülatör etki göstermiştir (Budni et al., 2007).

Agmatinin hücre içi poliamin düzeyini artırma kapasitesi, putresine ve üreye hidrolize edilmesi sonrasında, putresinin spermidin / spermin sentazları ile spermidin ve spermine dönüştürülmesi (Vargiu et al., 1999) ile mümkün olabileceği gibi (Wang et al., 2005) agmatinin, poliaminlerin hücre sel seviyesini azaltması, agmatinin hem hız sınırlayıcı poliamin biyosentetik enzimi olan ODC yi hem de poliamin alımını antizyme indüksiyonu ile baskılaması ile de olabilir (Satriano et al., 1998). Antizyme, ornitin dekarboksilaza bağlanan, aktivitesini inhibe eden ve bozunmasını hızlandıran tek bilinen endojen proteindir (Hayashi et al., 1996; Coffino, 2001) ve agmatin de antizyme indüklenme kapasitesine sahip bilinen tek moleküldür ve bunu reseptör bağımsız şekilde yapar (Satriano et al., 1998). Eksojen agmatinin uygulanması antizyme indüksiyonu ile

ODC aktivitesinin azalmasına bağlı, DFMO'nun ODC aktivitesini inhibisyonu ile spermidine düzeylerinin azalması, nörotransmisyonun bozulması ile ilgili olduğu düşünülen mekanizmaya benzer bir şekilde etki etmiş ve kohlear fonksiyonları bozmuş olabilir. Agmatinin, spermidine ve spermine dönüşmesi ile değişen spermidin spermin oranlarının kohlear sinirdeki iletimi de bozması mümkündür çünkü kohlear sinirde bu dengenin önemli olduğu gösterilmiştir (Brock and Henley, 1994). Ayrıca yine agmatinin, ODC aktivitesini inhibe etmesi sonrasında, artan ornitin seviyeleri beyinde üre sentezinde artışa yol açacaktır (Sadasivudu and Rao, 1976). Beyinde ornitin seviyelerinin sürekli artması ve üre sentezinin aktivasyonu ile artan ozmotik basınç, beyinde hipertonic stresin gelişmesine neden olacaktır (Çelik et al., 2016). Hiperüreminin ise kohlear fonksiyonları etkilemesi, santral nöral yapıların etkilenmiş olmasının yanında, kohleadaki, kohlear katyonik gradyanların korunmasında önemli bir rol oynayan $Na^+ K^+$ -ATPaz enzim sisteminin inhibisyonu sonucu da gerçekleşmiş olabilir. (Adler et al., 1980). Poliamin metabolizmasını manipüle etmek, potansiyel olarak bu mekanizmalarla işitme kaybının ortaya çıkmasına neden olabilir (Pasic et al., 1997).

Çalışmamızda, agmatin dozunu, daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan AIR 'nin ÖUAİ'nu bozan dozunda akut ve kronik olarak uyguladık (Uzbay et al., 2010). Agmatin, akut 160 mg/kg dozunda, 74 dB, 78 dB ve 86 dB'lik ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine bozucu etkileri istatistikçe anlamlı düzeyde bulunmuştur (sırasıyla sırasıyla $p < 0,01^{**}$, $p < 0,01^{**}$ ve $p < 0,05^*$) (Şekil 4) ve kontrol grubuna kıyasla, irkilme refleksi yoğunluğunu önemli ölçüde değişmemiştir ($p > 0,05$). (Şekil 5). Agmatin (160 mg /kg) , yedi günlük uygulaması; 74 dB, 78 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmamıştır. ($p > 0,05$) Ancak 86 dB'lik ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri istatistikçe anlamlı düzeydedir ($p < 0,05^*$). (Şekil 6) Agmatinin (160 mg /kg) yedi günlük uygulaması, kontrol grubuna kıyasla, irkilme refleksi yoğunluğunu önemli ölçüde değiştirmiştir. ($p < 0,05^*$) (Şekil 7).

AIR ve ÖUAİ'nu; sensoryal, beyin sapı ve pontin sinir devrelerinin fizyolojik ve anatomik özelliklerini karakterize etmek için ayrıca, ilaç etkileriyle ilgili bilgi elde etmek için kullanılan bir ölçüm aracıdır (Geyer and Swerdlow, 1998).

Çalışmamızda, daha önce gösterilen, 160 mg/kg dozunda agmatinin ÖUAİ üzerine bozucu etkileri tekrarlanabilmiştir (Uzbay et al., 2010). Palsson ve ark. (2008), 20 mg/kg agmatinin, farelerde fensiklidin ile oluşturulmuş ÖUAİ bozucu etkileri iyileştirdiğini, 10 ve 40 mg/kg agmatinin fensiklidinin oluşturduğu ÖUAİ bozulması üzerine etkisiz olduğunu gözlemlemiş, daha yüksek dozlarını ise çalışmamıştır (Palsson

et al., 2008). Uzbay ve arkadaşları, 10-40 mg/kg gibi agmatinin düşük dozlarının ÖUAİ üzerine etkisiz olduğunu, agmatinin 160 mg/kg olan yüksek dozunda, ÖUAİ'nu bozucu etkilerinin görüldüğünü bulmuşlardır. Ayrıca, ÖUAİ'nu bozan başka bir ajan olan ve hayvanlarda iyi bilinen deneysel şizofreni modelinde kullanılan apomorfin (Swerdlow et al., 2000) ve agmatin birlikte verildiklerinde, ayrı ayrı verildiklerinden çok daha güçlü bir şekilde ÖUAİ'nu bozmuştur. Bu sonuçlar, agmatinin, ÖUAİ üzerine bifazik etkileri olduğunu ve agmatinin sensorimotor sinyal ayırt etmeyi bozucu etkilerinin yüksek dozlarda ortaya çıktığını, santral agmatin aşırı salınımı veya yüksek dozlarda agmatinin şizofreni ve benzeri spektrum hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Uzbay, 2009; Uzbay et al., 2010). Yine, apomorfin ve agmatin birlikte veya ayrı ayrı verildiklerinde ÖUAİ'nu bozan dozlarında spontan irkilme yanıtı üzerine anlamlı bir etki oluşturmamışlardır. Ayrıca agmatin ÖUAİ'nu bozucu etki yapan dozunda deney hayvanlarının açık alanda ölçülen lokomotor aktiviteleri üzerine de anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu, agmatinin ÖUAİ üzerine bozucu etkilerinin onun eksitator veya başka non-spesifik toksik etkileri ile ilişkili olamayacağına işaret etmekte ise de (Uzbay et al., 2010), bizim çalışmamızda, agmatinin akut uygulamasında, ÖUAİ 'nu bozan dozunda, tüm ön uyaran şiddetlerinde ÖUAİ'nun bozulduğunu, AİR yanıtının değişmediğini, kohlear fonksiyonların etkilenmediğini gözlemledik fakat agmatini uzun süreli uygulamamız sonucunda, ÖUAİ'nun bozulduğunu, AİR amplitüdünün azaldığını ve otoakustik emisyonlarda azalma, işitme eşiklerinde artışla karakterize kohlear disfonksiyonu tespit ettik. Aslında bu durum şizofreni hastalarında görülen işitme ile ilgili bozukluklar için oldukça anlamlı olabilir.

Şizofreni hastalarının kanında sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda agmatin düzeyleri tespit edilmiştir ayrıca post mortem şizofreni hastalarının beyinde agmatin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Uzbay et al., 2013; Liu et al., 2016). Bir cohort çalışmasında, şizofreni sıklığı, ciddi işitme kaybı tanısı konmuş olanlarda daha yüksek bulunmuştur (David et al., 1995). Psikotik bozukluğu olan hastalarında işitme kaybının sıklığı ile ilgili yapılan başka bir çalışma ise, bu ilişkiyi genel popülasyondaki sıklıktan farklı bulmazken, şizofreni hastalarının işitme eşiklerinde yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve şizofreni hastalarının gürültülü ortamlarda zorluklar yaşadıkları bildirilmiştir (Viertio et al., 2014). Şizofreni hastalarının gürültülü ortamda yaşadıkları zorluklar hem işitme kayıpları hem de sensoryal filtreleme mekanizmalarındaki bozukluklarla ilgili olabilir.

Sensoryal filtreleme, beyne duyusal girdi miktarının düzenlenmesini sağlar. Şizofreni hastalarında görülen sensoyal filtreleme bozukluğu nedeniyle anlamlı duyusal girdilerle birlikte gelen ikincil uyarınları filtrelemede yetersizlik görülür (Freedman et al., 1987; Braff and Geyer, 1990). Kokteyl parti dinleme koşulları, hedef tespiti, seçici dikkat gibi multipl algısal-kognitif süreçleri içerir (Li et al., 2017). Çoklu konuşmacıların olduğu koşullarda, dikkati, hedef konuşmaya yöneltme olarak tanımlanabilecek kokteyl parti koşullarında, şizofreni hastalarının performanslarının azaldığı bilinmektedir (Zheng et al., 2016). Bu durum, şizofreni hastalarında görülen, kognitif fragmentasyona yol açan, uyarı aşırı yüklenmesi ile ilişkili sensoryal stimülasyona aşırı duyarlılığın (Braff and Geyer, 1990) sonucu olabilir.

Nöral doku gelişimi, kısmen ODC / poliamin sistemi tarafından kontrol edilir. Her beyin bölgesi, ODC için eşsiz bir ontogenetik desene sahiptir, enzim seviyelerinin en yüksek olduğu dönem, büyümenin ve değişimin en hızlı olduğu dönemlerle ilişkilidir. Bu nedenle ODC profilinin bozulması ve poliamin seviyelerinin değişmesi nörogelişimi etkiler (Slotkin and Bartolome, 1986). Bu ilişki şizofreni hastalarının kanında agmatinin daha yüksek olması ve agmatinin poliamin metabolizması üzerindeki etkileri düşünüldüğünde, agmatinin, şizofrenin nörogelişimsel dönemini de etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kronik dozda uyguladığımız agmatinin, işitme eşiklerinde kontrollere göre artış ve OAE' larda bozulmayı gösteren bulguları, işitme sisteminin bu uygulamadan etkilendiğini ve ÖUAI'nun bozulması ve AİR amplitüdünün azalmasıyla direkt ilişkili olabileceğini işaret etmektedir. Arka plan gürültüsünden 4 ve 8 dB fazla olarak verilen prestimuluslarla yapılan testlerde cevap alınmazken, 16 dB daha fazla verilen prestimulusda ÖUAI bozukluğunun tespit edilmesi artmış işitme eşikleri ile ilişkili olabilir. Yine de ÖUAI'nun bozulması, sensoryal kapı kontrol mekanizmasındaki bozukluğun bir göstergesidir. AİR amplitüdeindeki azalma ise agmatin nedeniyle oluşan kohlear disfonksiyona bağlı gelişebileceği gibi şizofreni hastalarında daha önce gösterilmiş olan santral işleme bozukluklarıyla da ilgili olabilir (Kantrowitz et al., 2016). İrkilme reaktivitesi, ilk uyarı sunumunda veya bir dizi startle denemesinde irkilme tepkisinin büyüklüğü olarak tanımlanır (Geyer and Swerdlow, 1998). Prodromal semptomları olan şizofreni hastalarında ve ilk epizodlarını yaşayan şizofreni hastalarında, semptomların şiddeti arttıkça startle reaktivitesinin azaldığı bulunmuştur (Quednow et al., 2008). Ayrıca şizofreni hastalarının uzun süreli takibinde, ÖUAI defisitlerinin kontrollere göre daha da arttığı ve bunun hastalıkla ilgili faktörlere bağlı gelişebileceği

bulunmuştur (Hammer et al., 2011). Bu çalışma, başlangıçta şizofreni hastalarında irkilme reaktivitesinin kontrollere göre kıyasla azaldığı ancak zamanla, bu ilişkinin gösterilemediğini tespit etmiştir. Yaşla beraber irkilme yanıtlarının azalması mümkündür (Ford et al., 1995). Azalmış irkilme reaktivitesi, işitme eşiklerindeki değişikliklerle de ilgili olabilir. Ancak, yaşlı bireylerin, irkilme stimulusu yoğunluğu, işitme eşiklerine göre verildiğinde dahi azalmış yanıtların görülmesi, yaşla ilişkili startle reaktivitesinin azalmasını, birincil işitsel mekanizmalardan ziyade santral bilgi işlemede değişiklikler nedeniyle geliştiğini düşündürmektedir (Ludewig et al., 2003).

Poliaminler bitkisel ve hayvansal kaynaklı gıdalarda değişik oranlarda bulunmaktadır (Bardocz et al., 1995). Besinlerle alınan poliaminlerin miktarı, gıda türüne göre değişir. En yüksek miktarlar, özellikle protein açısından zengin gıdalar, örneğin balık ve balık ürünleri, et ve et ürünleri, yumurtalar, peynirler, fermente sebzeler, meyveler, fındık, çikolata, soya fasülyesi ürünleri ve şarap gibi mayalanmış gıda ve içeceklerde bulunur (Silla Santos, 1996). Özellikle, agmatin, şarap, bira gibi alkollü içeceklerde yüksek seviyelerde (Galgano et al., 2012), Türk şalgamı gibi fermente edilmiş alkolsüz içeceklerde ise düşük seviyelerde bulunur (Ozdestan and Uren, 2010). Gıda maddelerinde bu bileşiklerin yüksek seviyeleri, aminooksidazlarla etkileşerek histamin ve tiramin etkisini artırabilir ve detoksifiye edici mekanizmalara müdahale ederek toksik etkilere yol açabilir. Benzer şekilde, alkol ve asetaldehit gibi bileşikler, poliaminlerin bağırsak duvarı boyunca taşınmasını kolaylaştırarak poliaminlerin toksik potansiyelini arttırabilirler. Bu nedenlerden dolayı, belirli bir üründe poliaminlerin güvenlik eşiğini belirlemek zordur, çünkü bunların toksisitesi sadece onların mevcudiyetine değil, aynı zamanda bireysel detoksifikasyon mekanizmalarına da bağlıdır (Önal, 2007; Galgano et al., 2012). Poliaminlerin üretimini geciktirmek ya da azaltmak ve biyojenik aminlerle ilgili sağlık sorunlarından kaçınmak için, yüksek kaliteli hammadde, iyi üretim uygulamaları, sıcaklık kontrolü sağlama gibi birçok yöntem kullanılmaktadır (Ruiz-Capillas and Jimenez-Colmenero, 2004).

Ekzojen olarak uygulanan agmatinin birçok durumda faydalı etkileri gözlenmiştir (Piletz et al., 2013; Laube and Bernstein, 2017). Örneğin, beyin hasarında nöroprotektif (Gilad et al., 1996), antikonvülsan (Su et al., 2004), anksiyolitik (Gong et al., 2006), antidepresan (Aricioglu and Altunbas, 2003; Li et al., 2003) etki potansiyeline sahip olduğu, bilişsel fonksiyonlar üzerinde modulator etki gösterdiği (Utkan et al., 2012), hayvan modellerinde oluşturulmuş Parkinson hastalığında nöroprotektif olduğu (Gilad et al., 2005) gösterilmiştir.

Agmatinin fiziksel performansı artırıcı özelliği ve analjezik etkisi, insanların spor sırasında limitlerini artırmaktadır, kullanımı bu nedenle vücut geliştiriciler arasında oldukça yaygındır (Uzbay et al., 2017). Agmatin sülfat tozları veya hapları, genellikle günde iki veya 3 kez olmak üzere 1335–3560 mg/gün kullanılabilir (Keynan et al., 2010). Uzun süreli agmatin kullanımının, insanlarda güvenli olduğunu gösteren bir vaka çalışmasında, 5 yıl boyunca günlük 2,67 gram oral agmatin sülfat dozu herhangi bir yan etki olmadan kullanılmıştır (Gilad and Gilad, 2014). Lomber disk ilişkili radikülopatisi olan hastalarda 2 hafta süreyle 2,67 gram agmatin sülfat uygulamasının ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı bulunmuştur. (Keynan et al., 2010). Çalışma sırasında 3 hastada agmatin kullanımına bağlı orta derecede diare ve bulantı gelişmiş diğer katılımcılarda herhangi bir etki görülmemiştir. Wistar albino ratlara, günlük 100 mg / kg /gün oral agmatin sülfatın 95 gün boyunca uygulanmasının güvenli olduğu bildirilmiştir (Gilad and Gilad, 2013). Mevcut bu kanıtlar, agmatinin oral ve intraperitoneal uygulamasının kemirgenlerde ve oral alımda insanlarda büyük bir toksisiteye yol açmadığını göstermektedir.

Poliaminlerin, işitsel sistemde olduğu kadar vestibuler sistemde de önemli olduğu, vestibuler kompensasyonda rol aldığı ve yaşlanmayla ilişkili vestibuler reflekslerin azalmasında yeri olabileceği düşünülmektedir, bu doğrultuda agmatinin de kohlear fizyolojide ve patolojide hem kendisinin direkt etkilerinin hem de poliamin metabolizmasına olan etkilerinin olması mümkün gözükmemektedir. Çalışmamızda, kohlear histolojik inceleme yapılamadı bu nedenle işitsel fonksiyonlardaki değişimin, yapısal değişimlerle olan korelasyonunu gösteremedik, ayrıca tıpkı DFMO ile indüklenen ototoksistede olduğu gibi oluşan işitme kaybının reversibl olup olmadığını test edemedik. Ancak literatürde ilk kez agmatinin uzun süreli kullanımının kohlear fonksiyonlarda değişikliklere yol açabildiğini gösterdik. İlerideki çalışmalarımızda hem bu eksikliklerimizi gidermek hem de DFMO ile indüklenmiş ototoksistede agmatinin etkilerini göstermek için çalışmalar planlamaktayız.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, agmatin dozunu, daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan AİR'nin ÖUAİ'nu bozan dozunda akut ve kronik olarak uyguladık. Agmatinin, akut ve uzun süreli kullanımında ÖUAİ'nu bozduğunu ve uzun süreli uygulamasında kohlear sistemi fonksiyonel olarak etkilediğini bulduk. Eksojen agmatinin, birçok hastalıkta iyileştirici etkisi var, uzun süreli kullanımında güvenli ama aşırı alımı hem kendi etkileri hem de etkileştiği maddeler nedeniyle toksik olabilir. Bu nedenle, uzun süreli kullanımı güvenli olsa bile bulduğumuz sonuçlar bakımından işitsel monitorizasyonun yapılması önerilebilir. Diğer poliaminler gibi agmatinin de kohlear ve santral fonksiyonlardaki rolü, işitsel sistemde tedavi alternatiflerini ortaya çıkarabilecek potansiyeldedir. Ayrıca, şizofrenin işitsel komponentlerini anlamak için de yeni bir alan açmaktadır.

7. KAYNAKLAR

Abdala C, Visser-Dumont L. Distortion Product Otoacoustic Emissions: A Tool for Hearing Assessment and Scientific Study. *The Volta review* 2001; 103(4): 281-302.

Abeloff MD, Rosen ST, Luk GD, Baylin SB, Zeltzman M, Sjoerdsma A. Phase II trials of alpha-difluoromethylornithine, an inhibitor of polyamine synthesis, in advanced small cell lung cancer and colon cancer. *Cancer treatment reports* 1986; 70(7): 843-5.

Adler D, Fiehn W, Ritz E. Inhibition of Na⁺,K⁺-stimulated ATPase in the cochlea of the guinea pig. A potential cause of disturbed inner ear function in terminal renal failure. *Acta oto-laryngologica* 1980; 90(1-2): 55-60.

Ahmari SE, Risbrough VB, Geyer MA, Simpson HB. Impaired sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2012; 37(5): 1216-23.

Akyıldız NJBTY, Ankara. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. 1998: 275-330.

Albuquerque AA, Rossato M, Oliveira JA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2009; 75(1): 43-9.

Alibardi LJAoA-AA. Ultrastructural and immunocytochemical characterization of commissural neurons in the ventral cochlear nucleus of the rat. 1998; 180(5): 427-38.

Alvarado JC, Fuentes-Santamaria V, Jareno-Flores T, Blanco JL, Juiz JM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in Wistar rats. *Neuroscience research* 2012; 73(4): 302-11.

Aricioglu F, Altunbas H. Is agmatine an endogenous anxiolytic/antidepressant agent? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003; 1009: 136-40.

Ballenger JJ, Snow JB. *Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery: Pmph-usa*; 2003.

Bardocz S, Duguid TJ, Brown DS, Grant G, Pusztai A, White A, *et al.* The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *The British journal of nutrition* 1995; 73(6): 819-28.

Basile AS, Huang JM, Xie C, Webster D, Berlin C, Skolnick P. N-methyl-D-aspartate antagonists limit aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Nature medicine* 1996; 2(12): 1338-43.

Belgin EJA, Güneş tıp kitapevi. *Temel odyoloji*. 2015.

Biswas A. *Clinical Audio-vestibulometry for Otolologists and Neurologists*: Bhalani Publishing House; 1995.

Boston JR, Moller AR. Brainstem auditory-evoked potentials. *Critical reviews in biomedical engineering* 1985; 13(2): 97-123.

Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47(2): 181-8.

Braff DL, Geyer MA, Light GA, Sprock J, Perry W, Cadenhead KS, *et al.* Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophrenia research* 2001; 49(1-2): 171-8.

Brechtelsbauer PB, Nuttall AL, Miller JM. Basal nitric oxide production in regulation of cochlear blood flow. *Hearing research* 1994; 77(1-2): 38-42.

Brock M, Henley CM. Postnatal changes in cochlear polyamine metabolism in the rat. *Hearing research* 1994; 72(1-2): 37-43.

Brown AM. Acoustic distortion from rodent ears: a comparison of responses from rats, guinea pigs and gerbils. *Hearing research* 1987; 31(1): 25-37.

Budni J, Gadotti VM, Kaster MP, Santos AR, Rodrigues AL. Role of different types of potassium channels in the antidepressant-like effect of agmatine in the mouse forced swimming test. *European journal of pharmacology* 2007; 575(1-3): 87-93.

Campos M, De Cabo C, Wisden W, Juiz J, Merlo DJN. Expression of GABAA receptor subunits in rat brainstem auditory pathways: cochlear nuclei, superior olivary complex and nucleus of the lateral lemniscus. 2001; 102(3): 625-38.

Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallett M. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biological psychiatry* 1996; 39(1): 33-41.

Coffino P. Regulation of cellular polyamines by antizyme. *Nature reviews Molecular cell biology* 2001; 2(3): 188-94.

Crann SA, Van de Water TR, Schacht J. Ornithine decarboxylase activity during development of the mouse inner ear in vivo and in vitro. *Cell and tissue research* 1991; 265(3): 547-50.

Cummings CW, Koç C, Phelps TH. Cummings otolaringoloji: baş ve boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.

Çelik VK, Ersan EE, Kilicgun H, Kapancik S, Ersan SJN. Agmatine mediated hypertonic stress development in Schizophrenia: a Novel study. 2016; 6(5): 184-9.

David A, Malmberg A, Lewis G, Brandt L, Allebeck P. Are there neurological and sensory risk factors for schizophrenia? *Schizophrenia research* 1995; 14(3): 247-51.

Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1982; 2(6): 791-805.

Doyle KJ. Delayed, reversible hearing loss caused by difluoromethylornithine (DFMO). *The Laryngoscope* 2001; 111(5): 781-5.

Doyle KJ, McLaren CE, Shanks JE, Galus CM, Meyskens FL. Effects of difluoromethylornithine chemoprevention on audiometry thresholds and otoacoustic emissions. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2001; 127(5): 553-8.

Esteves MC, Dell' Aringa AH, Arruda GV, Dell' Aringa AR, Nardi JC. Brainstem evoked response audiometry in normal hearing subjects. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2009; 75(3): 420-5.

Fan CC, Koenig H. The role of polyamines in beta-adrenergic stimulation of calcium influx and membrane transport in rat heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1988; 20(9): 789-99.

Fessenden JD, Coling DE, Schacht J. Detection and characterization of nitric oxide synthase in the mammalian cochlea. *Brain research* 1994; 668(1-2): 9-15.

Fessenden JD, Schacht J. Localization of soluble guanylate cyclase activity in the guinea pig cochlea suggests involvement in regulation of blood flow and supporting cell physiology. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 1997; 45(10): 1401-8.

Fitch RH, Threlkeld SW, McClure MM, Peiffer AMJBrb. Use of a modified prepulse inhibition paradigm to assess complex auditory discrimination in rodents. 2008; 76(1-2): 1-7.

Fleiderovich IA, Libman L, Katz E, Gutnick MJ. Endogenous polyamines regulate cortical neuronal excitability by blocking voltage-gated Na⁺ channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008; 105(48): 18994-9.

Ford JM, Roth WT, Isaacks BG, White PM, Hood SH, Pfefferbaum A. Elderly men and women are less responsive to startling noises: N1, P3 and blink evidence. *Biological psychology* 1995; 39(2-3): 57-80.

Franz P, Hauser-Kronberger C, Bock P, Quint C, Baumgartner WD. Localization of nitric oxide synthase I and III in the cochlea. *Acta oto-laryngologica* 1996; 116(5): 726-31.

Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, *et al.* Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 1987; 13(4): 669-78.

Freitas MRd, Silva VCd, Brito GAdC, Carvalho Junior JVD, Gomes Junior RM, Ribeiro RdA. Distortion-product otoacoustic emissions and auditory brainstem responses sensitivity assessment in cisplatin-induced ototoxicity in rats %J *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2009; 75: 476-84.

Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *The Biochemical journal* 1996; 316 (Pt 1): 247-9.

Galgano F, Caruso M, Condelli N, Favati F. Focused review: agmatine in fermented foods. *Frontiers in microbiology* 2012; 3: 199.

Geyer MA, Braff DL. Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophrenia bulletin* 1987; 13(4): 643-68.

Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 2001; 156(2-3): 117-54.

Geyer MA, Swerdlow NRJ. Measurement of startle response, prepulse inhibition, and habituation. 1998; 3(1): 8.7. 1-8.7. 15.

Gilad GM, Gilad VH. Evidence for oral agmatine sulfate safety--a 95-day high dosage pilot study with rats. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association 2013; 62: 758-62.

Gilad GM, Gilad VH. Long-term (5 years), high daily dosage of dietary agmatine--evidence of safety: a case report. Journal of medicinal food 2014; 17(11): 1256-9.

Gilad GM, Gilad VH, Finberg JP, Rabey JM. Neurochemical evidence for agmatine modulation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity. Neurochemical research 2005; 30(6-7): 713-9.

Gilad GM, Salame K, Rabey JM, Gilad VH. Agmatine treatment is neuroprotective in rodent brain injury models. Life sciences 1996; 58(2): P1 41-6.

Gong ZH, Li YF, Zhao N, Yang HJ, Su RB, Luo ZP, *et al.* Anxiolytic effect of agmatine in rats and mice. European journal of pharmacology 2006; 550(1-3): 112-6.

Gosepath K, Gath I, Maurer J, Pollock JS, Amedee R, Forstermann U, *et al.* Characterization of nitric oxide synthase isoforms expressed in different structures of the guinea pig cochlea. Brain research 1997; 747(1): 26-33.

Graham FKJP. The more or less startling effects of weak prestimulation. 1975; 12(3): 238-48.
Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. Annual review of physiology 1995; 57: 707-36.

Guoyao W, Morris SMJBJ. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. 1998; 336(1): 1-17.
Gündüz M, Karabulut HJANTK. Odyolojide temel kavramlar ve yaklaşımlar. 2015.

Halaris A, Plietz J. Agmatine : metabolic pathway and spectrum of activity in brain. CNS drugs 2007; 21(11): 885-900.

Hall JE, Guyton AC, Alican İ, Yeğen BÇ, Solakoğlu Z. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.

Hall JW. Handbook of otoacoustic emissions: Cengage Learning; 2000.

Hall JWJNY. New handbook of auditory evoked responses. 2007.

Hallak JE, de Paula AL, Chaves C, Bressan RA, Machado-de-Sousa JP. An Overview on the Search for Schizophrenia Biomarkers. CNS & neurological disorders drug targets 2015; 14(8): 996-1000.

Hammer TB, Oranje B, Fagerlund B, Bro H, Glenthøj BY. Stability of prepulse inhibition and habituation of the startle reflex in schizophrenia: a 6-year follow-up study of initially antipsychotic-naïve, first-episode schizophrenia patients. The international journal of neuropsychopharmacology 2011; 14(7): 913-25.

Hayashi S, Murakami Y, Matsufuji S. Ornithine decarboxylase antizyme: a novel type of regulatory protein. *Trends in biochemical sciences* 1996; 21(1): 27-30.

Heffner HE, Heffner RS, Contos C, Ott TJHr. Audiogram of the hooded Norway rat. 1994; 73(2): 244-7.

Heinrich UR, Maurer J, Mann W. Evidence for a possible NOS back-up system in the organ of Corti of the guinea pig. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2004; 261(3): 121-8.

Henley CM. Postnatal developmental changes in inner ear ornithine decarboxylase (ODC). *Hearing research* 1991; 55(1): 45-9.

Henley CM, 3rd, Gerhardt HJ, Schacht J. Inhibition of inner ear ornithine decarboxylase by neomycin in-vitro. *Brain research bulletin* 1987; 19(6): 695-8.

Henley CM, 3rd, Owings MH, Stagner BB, Martin GK, Lonsbury-Martin BL. Postnatal development of 2f1-f2 otoacoustic emissions in pigmented rat. *Hearing research* 1990; 43(2-3): 141-8.

Hirsch SR, Richardson-Andrews R, Costall B, Kelly ME, de Bellerocche J, Naylor RJ. The effects of some polyamines on putative behavioural indices of mesolimbic versus striatal dopaminergic function. *Psychopharmacology* 1987; 93(1): 101-4.

Hoffman HS, Ison JR. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychological review* 1980; 87(2): 175-89.

Ison JR, Krauter EE. Reflex-inhibiting stimuli and the refractory period of the acoustic startle reflex in the rat. *Journal of comparative and physiological psychology* 1974; 86(3): 420-5.

Jansen C, Mattox DE, Miller KD, Brownell WE. An animal model of hearing loss from alpha-difluoromethylornithine. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1989; 115(10): 1234-7.

Kandel ER, Jessell TM, Schwartz JH, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science, Fifth Edition*: McGraw-Hill Education; 2013.

Kandler K, Herbert HJBr. Auditory projections from the cochlear nucleus to pontine and mesencephalic reticular nuclei in the rat. 1991; 562(2): 230-42.

Kantrowitz JT, Epstein ML, Beggel O, Rohrig S, Lehrfeld JM, Revheim N, *et al.* Neurophysiological mechanisms of cortical plasticity impairments in schizophrenia and modulation by the NMDA receptor agonist D-serine. *Brain : a journal of neurology* 2016; 139(Pt 12): 3281-95.

Kemp DT, Ryan S, Bray PJE, hearing. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. 1990; 11(2): 93-105.

Kemp DTJBmb. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. 2002; 63(1): 223-41.

- Keynan O, Mirovsky Y, Dekel S, Gilad VH, Gilad GM. Safety and Efficacy of Dietary Agmatine Sulfate in Lumbar Disc-associated Radiculopathy. An Open-label, Dose-escalating Study Followed by a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2010; 11(3): 356-68.
- Koch MJP. The neurobiology of startle. 1999; 59(2): 107-28.
- Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
- Kohl S, Heekeren K, Klosterkotter J, Kuhn J. Prepulse inhibition in psychiatric disorders--apart from schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 2013; 47(4): 445-52.
- Kossel AJH-SsZfpC. Über das Agmatin. 1910; 66(3): 257-61.
- Lalwani A. CURRENT Diagnosis and Treatment in Otolaryngology--Head and Neck Surgery:: Head and Neck Surgery: Head and Neck Surgery: McGraw-Hill Professional; 2007.
- Laube G, Bernstein HG. Agmatine: multifunctional arginine metabolite and magic bullet in clinical neuroscience? *The Biochemical journal* 2017; 474(15): 2619-40.
- Lee AC, Godfrey DA. Cochlear damage affects neurotransmitter chemistry in the central auditory system. *Frontiers in neurology* 2014; 5: 227.
- Lee Y, Lopez DE, Meloni EG, Davis M. A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1996; 16(11): 3775-89.
- Leumann L, Sterchi D, Vollenweider F, Ludewig K, Fruh H. A neural network approach to the acoustic startle reflex and prepulse inhibition. *Brain research bulletin* 2001; 56(2): 101-10.
- Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science (New York, NY)* 1994; 263(5149): 966-9.
- Li J, Wu C, Zheng Y, Li R, Li X, She S, *et al.* Schizophrenia affects speech-induced functional connectivity of the superior temporal gyrus under cocktail-party listening conditions. *Neuroscience* 2017; 359: 248-57.
- Li P, Gao K, Ding D, Salvi R. Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. *Journal of otology* 2015; 10(3): 118-24.
- Li YF, Gong ZH, Cao JB, Wang HL, Luo ZP, Li J. Antidepressant-like effect of agmatine and its possible mechanism. *European journal of pharmacology* 2003; 469(1-3): 81-8.
- Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE, Theberge CR, Williams DL, Jr., Sur C, *et al.* Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Current topics in medicinal chemistry* 2006; 6(8): 771-85.
- Lingenhohl K, Friauf E. Giant neurons in the rat reticular formation: a sensorimotor interface in the elementary acoustic startle circuit? 1994; 14(3): 1176-94.
- Liu P, Jing Y, Collie ND, Dean B, Bilkey DK, Zhang H. Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Translational psychiatry* 2016; 6: e871.

- Ludewig K, Ludewig S, Seitz A, Obrist M, Geyer MA, Vollenweider FX. The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. *Biological psychology* 2003; 63(3): 311-23.
- Marks SC, Mattox DE, Casero RA. The effects of DFMO on polyamine metabolism in the inner ear. *Hearing research* 1991; 53(2): 230-6.
- Mazurek B, Stover T, Haupt H, Gross J, Szczepek A. [The role of cochlear neurotransmitters in tinnitus]. *Hno* 2007; 55(12): 964-71.
- Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2005; 24(2): 184-97.
- Morris Jr SMJTJon. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. 2007; 137(6): 1602S-9S.
- Naguib MB, Hunter RE, Henley CM. Cochlear polyamines: markers of otitis media-induced cochlear damage. *The Laryngoscope* 1994; 104(8 Pt 1): 1003-7.
- Nie L, Feng W, Diaz R, Gratton MA, Doyle KJ, Yamoah EN. Functional consequences of polyamine synthesis inhibition by L-alpha-difluoromethylornithine (DFMO): cellular mechanisms for DFMO-mediated ototoxicity. *The Journal of biological chemistry* 2005; 280(15): 15097-102.
- Osen KKJJoCN. Cytoarchitecture of the cochlear nuclei in the cat. 1969; 136(4): 453-83.
- Overbeck GW, Church MW. Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hearing research* 1992; 59(2): 129-37.
- Ozdestan O, Uren A. Biogenic amine content of shalgam (salgam): a traditional lactic acid fermented Turkish beverage. *Journal of agricultural and food chemistry* 2010; 58(4): 2602-8.
- Önal AJFc. A review: Current analytical methods for the determination of biogenic amines in foods. 2007; 103(4): 1475-86.
- Palsson E, Fejgin K, Wass C, Klamer D. Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition. *European journal of pharmacology* 2008; 590(1-3): 212-6.
- Pasic TR, Heisey D, Love RR. A-difluoromethylornithine ototoxicity: Chemoprevention clinical trial results. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 1997; 123(12): 1281-6.
- Paxinos G. *The Rat Nervous System*: Elsevier Science; 2014.
- Pegg AE. Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *The Biochemical journal* 1986; 234(2): 249-62.
- Penner M, Glotzbach L, Huang TJHr. Spontaneous otoacoustic emissions: measurement and data. 1993; 68(2): 229-37.
- Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, Fairbanks CA, Gilad VH, Haenisch B, *et al.* Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug discovery today* 2013; 18(17-18): 880-93.
- Pilz PK, Schnitzler H-U, Menne DJJocp. Acoustic startle threshold of the albino rat (*Rattus norvegicus*). 1987; 101(1): 67.

- Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GKTJotASoA. A review of otoacoustic emissions. 1991; 89(5): 2027-67.
- Puel JL. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Progress in neurobiology* 1995; 47(6): 449-76.
- Purves D. *Neuroscience*: Oxford University Press; 2012.
- Quednow BB, Frommann I, Berning J, Kuhn KU, Maier W, Wagner M. Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia. *Biological psychiatry* 2008; 64(9): 766-73.
- Raasch W, Regunathan S, Li G, Reis DJ. Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life sciences* 1995; 56(26): 2319-30.
- Ramchand CN, Das I, Gliddon A, Hirsch SR. Role of polyamines in the membrane pathology of schizophrenia. A study using fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls. *Schizophrenia research* 1994; 13(3): 249-53.
- Ramos J, Kristensen S, Beck DJHR. An overview of OAEs and normative data for DPOAEs. 2013; 20: 30-3.
- Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: a novel neurotransmitter? *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)* 1998; 42: 645-9.
- Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends in pharmacological sciences* 2000; 21(5): 187-93.
- Richardson-Andrews RC. A central role for the polyamines in the aetiology of schizophrenia. *Medical hypotheses* 1983; 11(2): 157-66.
- Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn HJAD. Diagnostic procedures in audiology. 2007: 1-16.
- Ruel J, Chen C, Pujol R, Bobbin RP, Puel JL. AMPA-preferring glutamate receptors in cochlear physiology of adult guinea-pig. *The Journal of physiology* 1999; 518 (Pt 3): 667-80.
- Ruiz-Capillas C, Jimenez-Colmenero F. Biogenic amines in meat and meat products. *Critical reviews in food science and nutrition* 2004; 44(7-8): 489-99.
- Russell DH. Ornithine decarboxylase: a key regulatory enzyme in normal and neoplastic growth. *Drug metabolism reviews* 1985; 16(1-2): 1-88.
- Ruth RA, Lambert PR. Auditory evoked potentials. *Otolaryngologic clinics of North America* 1991; 24(2): 349-70.
- Sadasivudu B, Rao TI. Studies on functional and metabolic role of urea cycle intermediates in brain. *Journal of neurochemistry* 1976; 27(3): 785-94.
- Safieddine S, Eybalin M. Co-expression of NMDA and AMPA/kainate receptor mRNAs in cochlear neurones. *Neuroreport* 1992; 3(12): 1145-8.

Sağiroğlu SG, Özdemir S, Sürmelioglu Ö, Öztaracı HJAKTD. İşitmenin Değerlendirilmesinde Otoakustik Emisyonların Önemi. 2014; 23(4).

Salzer SJ, Mattox DE, Brownell WE. Cochlear damage and increased threshold in alpha-difluoromethylornithine (DFMO) treated guinea pigs. Hearing research 1990; 46(1-2): 101-12.

Sastre M, Regunathan S, Galea E, Reis DJ. Agmatinase activity in rat brain: A metabolic pathway for the degradation of agmatine. Journal of neurochemistry 1996; 67: 1761-5.

Satriano J, Matsufuji S, Murakami Y, Lortie MJ, Schwartz D, Kelly CJ, *et al.* Agmatine suppresses proliferation by frameshift induction of antizyme and attenuation of cellular polyamine levels. The Journal of biological chemistry 1998; 273(25): 15313-6.

Schuber F. Influence of polyamines on membrane functions. The Biochemical journal 1989; 260(1): 1-10.

Schuknecht HJP, Lea, Febiger. Pathology of the ear 2nd ed. 1993: 273.

Schweitzer L, Casseday JH, Sjoerdsma A, McCann PP, Bartolome JV. Identification of polyamines in the cochlea of the rat and their potential role in hearing. Brain research bulletin 1986; 16(2): 215-8.

Shin JH, Chung S, Park EJ, Uhm DY, Suh CK. Nitric oxide directly activates calcium-activated potassium channels from rat brain reconstituted into planar lipid bilayer. FEBS letters 1997; 415(3): 299-302.

Silla Santos MH. Biogenic amines: their importance in foods. International journal of food microbiology 1996; 29(2-3): 213-31.

Simpson GV, Knight RT, Brailowsky S, Prospero-Garcia O, Scabini D. Altered peripheral and brainstem auditory function in aged rats. Brain research 1985; 348(1): 28-35.

Slotkin TA, Bartolome J. Role of ornithine decarboxylase and the polyamines in nervous system development: a review. Brain research bulletin 1986; 17(3): 307-20.

Smith MC, Tinling S, Doyle KJ. Difluoromethylornithine-induced reversible hearing loss across a wide frequency range. The Laryngoscope 2004; 114(6): 1113-7.

Sohmer H, Feinmesser M. Cochlear action potentials recorded from the external ear in man. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 1967; 76(2): 427-35.

Su RB, Wei XL, Zheng JQ, Liu Y, Lu XQ, Li J. Anticonvulsive effect of agmatine in mice. Pharmacology, biochemistry, and behavior 2004; 77(2): 345-9.

Sun W, Lu J, Laundrie EJJoO. Neurotransmitter modulation relates with tinnitus signal generation and management. 2007; 2(2): 63-9.

Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. Cross-species studies of sensorimotor gating of the startle reflex. Annals of the New York Academy of Sciences 1999; 877: 202-16.

Swerdlow NR, Martinez ZA, Hanlon FM, Platten A, Farid M, Auerbach P, *et al.* Toward understanding the biology of a complex phenotype: rat strain and substrain differences in the

sensorimotor gating-disruptive effects of dopamine agonists. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2000; 20(11): 4325-36.

Tabor CW, Tabor HJA. *Arch. Polyamines*. 1984; 53(1): 749-90.

Tremblay KL, Burkard RF. *Translational Perspectives in Auditory Neuroscience: Hearing Across the Life Span — Assessment and Disorders*: Plural Publishing, Incorporated; 2012.

Usami S, Matsubara A, Fujita S, Shinkawa H, Hayashi M. NMDA (NMDAR1) and AMPA-type (GluR2/3) receptor subunits are expressed in the inner ear. *Neuroreport* 1995; 6(8): 1161-4.

Utkan T, Gocmez SS, Regunathan S, Aricioglu F. Agmatine, a metabolite of L-arginine, reverses scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2012; 102(4): 578-84.

Uzbay T. A New Target for Treatment of Schizophrenia: Agmatine and Brain Polyamine System. 2009; 12(4): 188-96.

Uzbay T, Goktalay G, Kayir H, Eker SS, Sarandol A, Oral S, *et al.* Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 2013; 47(8): 1054-60.

Uzbay T, Kayir H, Goktalay G, Yildirim M. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2010; 24(6): 923-9.

Uzbay T, Yertutanol FDK, Midi A, Cevreli B. *JToPS*. Subcutaneous Toxicity of Agmatine in Rats/Sicanlarda Subkutan Agmatin Toksisitesi. 2017; 14(2): 127-34.

Uzbay TI. The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2012; 36(1): 502-19.

Uziel AJAO-L. Periods of sensitivity to thyroid hormone during the development of the organ of Corti. 1986; 101(sup429): 23-7.

Vargiu C, Cabella C, Belliardo S, Cravanzola C, Grillo MA, Colombatto S. Agmatine modulates polyamine content in hepatocytes by inducing spermidine/spermine acetyltransferase. *European journal of biochemistry* 1999; 259(3): 933-8.

Viertio S, Perala J, Saarni S, Koskinen S, Suvisaari J. Hearing loss in persons with psychotic disorder--findings from a population-based survey. *Schizophrenia research* 2014; 159(2-3): 309-11.

Walter M, Tziridis K, Ahlf S, Schulze HJOJoA. Context dependent auditory threshold determined by brainstem audiometry and prepulse inhibition in mongolian gerbils. 2012; 2(1): 34-49.

Wang JF, Su RB, Wu N, Xu B, Lu XQ, Liu Y, *et al.* Inhibitory effect of agmatine on proliferation of tumor cells by modulation of polyamine metabolism. *Acta pharmacologica Sinica* 2005; 26(5): 616-22.

Wang X, Levic S, Gratton MA, Doyle KJ, Yamoah EN, Pegg AE. Spermine synthase deficiency leads to deafness and a profound sensitivity to alpha-difluoromethylornithine. *The Journal of biological chemistry* 2009; 284(2): 930-7.

Weng XC, Gai XD, Zheng JQ, Li J. Agmatine blocked voltage-gated calcium channel in cultured rat hippocampal neurons. *Acta pharmacologica Sinica* 2003; 24(8): 746-50.

Williams K, Romano C, Dichter MA, Molinoff PB. Modulation of the NMDA receptor by polyamines. *Life sciences* 1991; 48(6): 469-98.

Yang XC, Reis DJ. Agmatine selectively blocks the N-methyl-D-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1999; 288(2): 544-9.

Yeomans JS, Frankland PW. The acoustic startle reflex: neurons and connections. *Brain research Brain research reviews* 1995; 21(3): 301-14.

Young JS, Fechter LD. Reflex inhibition procedures for animal audiometry: a technique for assessing ototoxicity. *The Journal of the Acoustical Society of America* 1983; 73(5): 1686-93.

Zdanski CJ, Prazma J, Petrusz P, Grossman G, Raynor E, Smith TL, *et al.* Nitric oxide synthase is an active enzyme in the spiral ganglion cells of the rat cochlea. *Hearing research* 1994; 79(1-2): 39-47.

Zheng Y, Wu C, Li J, Wu H, She S, Liu S, *et al.* Brain substrates of perceived spatial separation between speech sources under simulated reverberant listening conditions in schizophrenia. *Psychological medicine* 2016; 46(3): 477-91.

ETİK KURUL KARARI

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Ü.Ü- HADYEK)

Sayı: 2016-01

Konu: Ü.Ü-HADYEK

8. kurul toplantısı

22.01.2016

Sayın Özlem SAATÇI

“Agmatinin Kokleovestibuler Sistem Üzerindeki Etkileri” isimli projeniz Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof.Dr. İsmail Tayfun Uzbay
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik /
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı

Prof Dr. Muhsin KONUK
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce)
/ Rektör Yrd.-Fen Bilimleri Enstitüsü Md., Sos.Bil. Ens. Md V

Burcu ÇEVRELİ
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yrd. Doç.Dr. Emel Serdaroğlu Kaşıkçı
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

Katılmadı
Yrd. Doç.Dr. İlknur Dursun
Öğretim Üyesi
SBF / Hemsirelik

Fadime Canbolat
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Yelda İbadı
Araştırma Görevlisi
TDPF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa Alper
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Akif Güztoklusu
Sivil Üye