

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Recep YAĞIZ

**GÜRÜLTÜYE BAĞLI KOKLEAR HASARIN
ÖNLENMESİNDE OLİVOKOKLEAR SİSTEMİN
ROLÜNÜN DOPAMİN ANTAGONİSTİ (HALOPERİDOL)
KULLANARAK ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Sevtap DEVREN

EDİRNE – 2011

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Recep YAĞIZ

**GÜRÜLTÜYE BAĞLI KOKLEAR HASARIN
ÖNLENMESİNDE OLİVOKOKLEAR SİSTEMİN
ROLÜNÜN DOPAMİN ANTAGONİSTİ (HALOPERİDOL)
KULLANARAK ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Sevtap DEVREN

Destekleyen Kurum :

EDİRNE – 2011

Tez No :

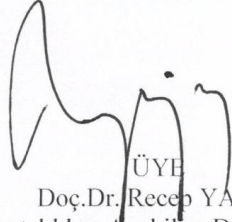
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

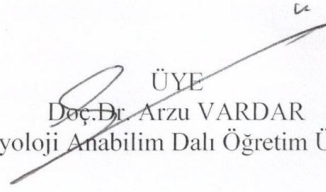
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Recep Yağız danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Sevtap Devren tarafından tez başlığı "**Gürültüye bağlı koklear hasarın önlenmesinde olivokoklear sistemin rolünün dopamin antagonisti (haloperidol) kullanılarak elektrofizyolojik testlerle deneysel olarak araştırılması**" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı **03/06/2011** tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "**Yüksek Lisans Tezi**" olarak kabul edilmiştir.



JÜRİ BAŞKANI
Prof. Dr. Ahmet R. KARASALİHOĞLU
K.B.B. Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



ÜYE
Doç. Dr. Recep YAĞIZ
K.B.B. Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÜYE
Doç. Dr. Arzu VARDAR
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitimim süresince alanla ilgili engin bilgi ve deneyimini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet R. KARASALİHOĞLU' na, araştırma sürecinin planlanması aşamasından sona erdirilmesine kadar büyük bir anlayış ve sabırla yanımda olan ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, güven duyduğum ve huzurlu bir ortamda birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Recep YAĞIZ' a, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Doç. Dr. Abdullah TAŞ' a, Dr. Erdoğan BULUT' a ve Memduha TAŞ' a sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KULAK ANATOMİSİ	3
İŞİTME FİZYOLOJİSİ	10
İŞİTMENİN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	13
OTOAKUSTİK EMİSYONLAR	13
İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI	17
GÜRÜLTÜ VE GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI.....	18
OLİVO - KOHLEAR SİSTEM.....	22
HALOPERİDOL.....	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
BULGULAR	31
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	40
ÖZET	41
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	45
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABR	: “Auditory Brainstem Response” , İşitsel Beyin Sapı Yanıtları
dB	: Desibel
OAE	: “Otoacoustic Emission”
TEOAE	: “Transient Evoked Otoacoustic Emission”, Transient Evoked Otoakustik Emisyon
DPOAE	: “Distortion Product Otoacoustic Emission”
S/N-R	: “Signal/Noise-Ratio”, Sinyal/Gürültü-Oranı
HL	: Hearing Level

GİRİŞ VE AMAÇ

Gürültü, insanların işitme sağlığını ve duyusunu olumsuz yönde etkileyen, fizyolojik ve psikolojik dengesini bozan iş performansını, verimini azaltan, çevrenin hoşluğunu ve sakinliğini azaltarak veya yok ederek niteliğini değiştiren, gelişigüzel bir spektruma sahip istenmeyen seslerden oluşan önemli bir çevre kirleticisidir. Dünyada ve ülkemizde meslek hastalıkları arasında en yaygın olanı gürültü nedeniyle oluşan işitme kayıplarıdır. Gürültüsüz bir ortamda yaşamak, gürültüyü yok etmek olanaksız olmakla birlikte, gürültünün çevre ve insan sağlığı üzerindeki etkilerini kontrol altına alıp en aza indirmek mümkündür (1).

Gürültü sonucu işitme sisteminde primer hasar kohleada meydana gelir. Bu hasar, öncelikle Corti organındaki duysal alıcıları olan iç ve dış tüylü hücrelerde ve daha az oranda destek hücrelerinde oluşur. Maruz kalınan gürültünün şiddeti, frekansı, süresi ve temporal karakteristiği (sabit, dalgalı ve değişken oluşu) oluşacak kohlear hasarı belirler. Bununla beraber daha önce benzer gürültünün düşük şiddetine maruz kalıp kalmadığı, kişinin yaşı, cinsi, aldığı ilaçlar önceden işitme kaybı olup olmaması ve kişisel duyarlılık etkilidir (2,3). Maruz kalınan gürültü, sadece subselüler bölgenin ultrastriktüründe özel değişiklikten, tüy hücrelerinde total harabiyet oluşturan duruma kadar değişen hasar oluşturabilir (4). Kulak, 70 dB veya daha az şiddetteki seslere maruz kaldığında adaptasyon gösterir ve oluşan hasar saniyeler içerisinde düzelir. Çok şiddetli sesler periferik işitme organında travmatik hasar oluşumuna neden olarak akustik travma oluşturur (5). Normal kişilerde 70-90 dB üstünde ses uyarısına karşı M. stapedius kasılarak akustik impedansı artırır (Akustik refleks). Böylece iç kulağa enerji geçişinin azaltarak yüksek şiddetteki seslere karşı iç kulağı korur (6,7). Son yıllarda iç kulağı akustik travmaya karşı koruyan, kohleadan orjinlenip orada sonlanan Medial ve Lateral efferent akustik refleks olmak üzere iki refleks yolu daha gösterilmiştir. Medial ve Lateral efferent dallar Superior Olivary Kompleks'ten kohleaya uzanan olivokohlear sistemin

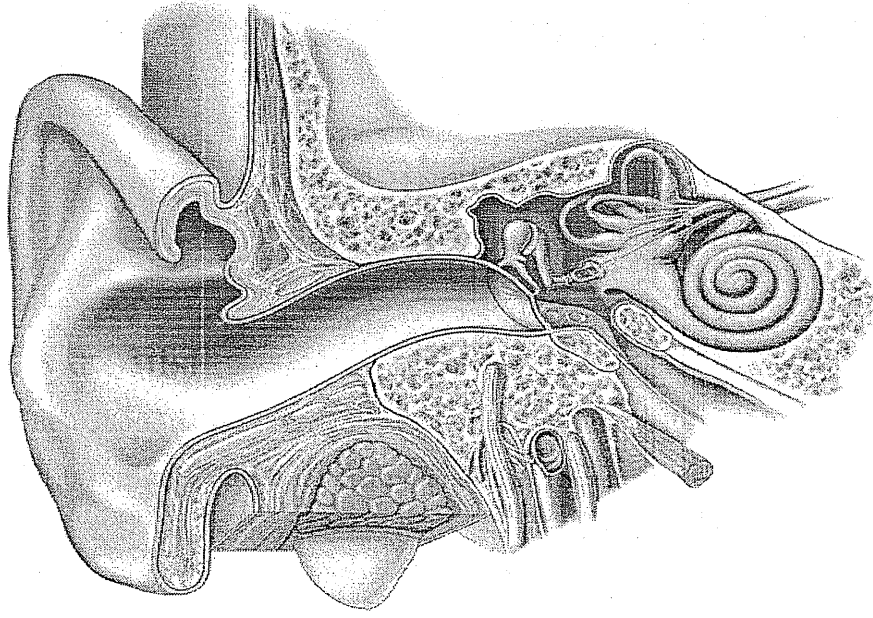
morfolojik olarak farklı iki ana grubudur. Olivo-kohlear sistem; beyin sapında Superior Olivary Kompleksin daha büyük olan temel nukleuslarının çevresinde periolivar ya da preolivar (trapezoid body nukleusları) nukleuslar olarak tanımlanan küçük bir nöron kümesidir (8). Medial veya Lateral akustik reflekste, akustik uyarın sonuçu kohlea afferent sinirler aracılığı ile santral sinir sistemine bilgiyi iletir. Santral sinir sisteminin efferent innervasyonu ise kohleanın iç ve dış tüylü hücrelerinin fonksiyonlarını kontrol eder (9). Afferent veya efferent innervasyonda salınan nörotransmitterler akustik uyarın şiddetini değiştirebilirler (8,10). Bu refleks yolunda medial efferent dal direkt dış tüylü hücre bazolateral membranında sonlanma yapar iken, lateral efferent dal iç tüylü hücrelerin afferent sinirleri üzerinde aksodentritik sonlanma yapmaktadır (8,11). İç tüylü hücre üzerindeki bu sonlanma akustik uyarın deşarjını arttırıp, azaltabilir. Dopamin agonistlerinin akustik uyarın şiddetindeki bu değişikliklere karşı afferent sinir deşarjını değiştirdiği yönünde kanıtlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda deneysel olarak kobaylarda gürültüye bağlı kohlear hasarın önlenmesinde olivokohlear sistemin rolünün dopamin antagonisti (haloperidol) kullanarak olası etkisini elektrofizyolojik testlerle araştırmayı amaçladık .

GENEL BİLGİLER

KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç kısımdan oluşur (Şekil 1): a-Dış kulak b-Orta kulak c-İç kulak (12).



Şekil 1. Kulağın genel görünüşü

Dış kulak (Auris Eksterna)

Dış kulak başın her iki yanındaki kulak kepçesi (Airucula)ve dış kulak yolu (Meatus acusticus Externus) olmak üzere iki kısımdan oluşur (13).

Kulak kepçesi; (Airucula) başın yan tarafında yaprak şeklinde bir çıkıntıdır. Deri ve perikondrium ile örtülü ince elastik bir kıkırdaktan oluşmuştur. Deri, dış kulak yolu kıkırdağı kas ve bağlar aracılığı ile kulak kepçesi başa yapışmıştır (12,14).

Dış kulak yolu (Meatus acusticus externus); konkadan kulak zarına kadar olan kısımdır (12,15). Hafif "S" şeklinde oblik yerleşim gösteren dış kulak yolunun arka üst duvar uzunluğu yaklaşık 25mm iken, ön alt duvar uzunluğu 31mm'dir (12). Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmını fibroelastik bir kıkırdak yapı oluşturur; iç 2/3 kısım ise kemiksel yapıdadır. Dış kulak yolu kıkırdak kısmını örten deride ter yağ ve serümen bezleri vardır. Kemik kısmı örten deri ise oldukça ince olup hemen periotusun üzerini örter; kıl yağ ve sürümen bezleri içermez (12-14).

Orta kulak (Auris Media)

Kulak zarı ve iç kulak arasında yer alan ve mukozalarla örtülü bir boşluktur. Ortalama hacmi 0,5 cm³ olarak kabul edilmektedir. Orta kulak boşluğu, Eustachii borusu ile nazoffarenks, aditus ad antrum yolu ile de mastoidin havalı boşlukları ile bağlantılıdır(12).Tüm bu boşlukları Eustachii borusundan gelen hava doldurur.Orta kulak boşluğu genel olarak silyasız küboidal döşer (13).

Orta kulak boşluğu (Cavum Tympani) kulak zarına göre topografik olarak üç kısım ayrılır. Kulak zarı düzeyine rastlayan bölüm mezotympanum, kulak zarının üstünde kalan kısım ise epitympanum ve kulak zarının altında kalan kısım ise hipotinpanum adını alır (12,13).

Orta kulak boşluğunda malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç tane hareketli kemikçik yer almaktadır. Kemikçikler birbirleri ile az oynar eklemler yaparlar ve bir zincir oluştururlar. Bu zincir manibrium malei aracılığı ile kulak zarına ve ligamentum annulare ile oval pencereye bağlanmışlardır. Kemikçikler arasında incudo-malleolar ve incudo- stapedial olmak üzere iki eklem vardır. Orta kulak boşluğunda kemikçiklere yapışan iki kas bulunmaktadır. Bunlar m. tensor tympani ve m. stapedius'dur (13,16,17). Orta kulak boşluğu bir dikdörtgen pirizmaya benzer ve altı duvarı vardır.

1. Üst duvar (Tegmen tympani): Bu duvar epitimpanumun tavanını oluşturur. Orta kulak boşluğunu orta kranial fossadan ayırır (6,12-14,16).

2. Alt duvar: Hipotinpanumun döşemesini oluşturur. Bulbus vena juguli ve a. Carotis interna ile komşudur (6,12-14,16).

3- Ön duvar: Ön duvarın en alt bölümü canalis caroticus'un dikine parçası ile komşuluk gösterir. Üstte tensör timpani kasını içinde barındıran yarım kemik kanal ve hemen altında ise Eustachi borusunun timpanik orifisi bulunur (6,12-14,16).

4- Arka duvar: Orta kulak ile mastoid arasındaki duvardır. Üst parçasını aditus ad antrum yapar. Eminentia pyramidalis burada yer alır. Eminentia pyramidalis içinde m.stapedius bulunur. Bu fasyal sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösterir. Eminentia pyramidalis lateralinden chorda tympani orta kulak boşluğuna girer. Eminentia pyramidalis ile chorda tympani arasında recessus facialis vardır. Eminentia pyramidalis medialinde sinüs timpani bulunur (6,12-14,16).

5- Dış duvar: Bu duvarı kulak zarı ile skutum yapar. Skutum epitimpanumda insusura timpanikusu üstten kapatan skuamöz kemiğin uzantısıdır. Kulak zarı timpanik kemiğin sulkus timpanikusu içine Gerlach halkası adı verilen fibröz anulus ile tespit edilmiştir (6,18). Anulus üstte tam değildir. Anterior ve posterior malleolar ligamentlerle devam eder. Kulak zarının bu ligamentler üzerinde kalan gevşek kısmına pars flaccida (Shrapnell zarı), alttaki gergin kismada pars tensa adı verilir. Kulak zarı oval, yarı geçirgen ve sedef renklidir.

Vertikal uzunluğu 9-10 mm, horizontal uzunluğu 8-9 mm, kalınlığı 0.1 mm'dir (13,17,18-20). Kulak zarının pars tensa parçasında ortada yukardan aşağı doğru uzanan malleusun kulak zarı içerisinde yer alan parçası olan manubrium mallei bulunur. Manubrium mallei'nin bitimindeki nokta şeklindeki görüntüye umbo denir (6,13,14). Umbodan başlayarak öne ve aşağıya doğru kulak zarının kenarına kadar ilerleyen üçgen görünüşündeki aydınlık alana Politzer üçgeni adı verilir (16). Kulak zarının pars tensa bölümü üç tabakadan yapılmıştır. Dışta dış kulak yolu derisi, iç yüzde orta kulak mukozası ve bunların arasında fibröz tabaka vardır (6,12-14). Kulak zarının pars flaccida bölümünde fibröz tabaka yoktur (13).

6- İç duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayırır. Epitimpanum kısmında horizontal, anterior ve posterior vertikal semisirküler kanal ile fasyal sinirin geçtiği Fallop kanalı vardır. Mezo-timpanumdaki iç duvarda ise fasyal sinirin hemen altından başlayan ve kohleanın birinci turuna rastlayan promontoryum ve labirent pencereleri bulunur. Promontoryumun arka-üst tarafındaki çukurluk, oval pencere (*fossula fenestra vestibuli*) adını alır ve stapes tabanının yerleştiği yerdir. Promontoryumun arka alt tarafında yuvarlak pencere (*fossula fenestracochlea*) bulunur ve *membrana secundaria* denilen fibröz bir doku ile kaplıdır (6,12-14,16). Timpanik kaviteye uygulanan medikal preparatların iç kulak sıvılarına ana geçiş yeri

olan yuvarlak pencere yaklaşık 1.5 mm genişliğinde ve 2-3 mm uzunluğundadır (21). Yuvarlak pencere nişinin şekli, orta kulaktaki değişik maddelerin ve orta kulak effüzyonlarının bu bölgede birikmesine neden olur (22). Böylece orta kulak sıvılarının iç kulağa difüzyonlarının artmasına neden olabilir. Yuvarlak pencere membranı ayrıca ses iletiminde de rol alır. Promontoryumun orta kısmının yüzeyinde damar ve sinirden oluşmuş bir ağ (*plexustympanicus*) bulunur (6,12-14,16).

İç Kulak (Auris Interna)

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiştir (12,14). Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, cochlear ve vestibüler aquaductus yolu ile kafa içine bağlantılıdır (12,13). İç kulak, kemik (periotik) ve zar (otik) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur (13,16).

Kemik labirent:Otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu tarafından oluşturulur.Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Aralarında perilenf denen sıvı bulunur (23). Kemik labirent şu kısımlardan oluşur.

- 1-Vestibulum
- 2-Kemik semisirküler kanallar
- 3-Kohlea
- 4-Aquaduktus vestibuli

1- Vestibulum:Yaklaşık 4 mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye; ön duvar kohleaya komşudur.

Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda ise ön altta sakkulusun yerleştiği sferik reses, arka üstte ise utrikulusun yerleştiği eliptik reses bulunur (23,24).

2- Kemik semisirküler kanallar:Superior, posterior, lateral olmak üzere üç semisirküler kanal uzayın üç düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar vestibulumu açılır (14,23,24).

3- Kohlea:İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. Modiolus, *canalis spiralis cochlea* ve *lamina spiralis ossea*'dan oluşur.Modiolus, kohleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan kohlear damarlar, sekizinci kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthal kanalına açılırlar (25). Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen Corti ganglionu bulunur.

Canalis spiralis cochlea, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir

yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlar ve zirve veya kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır.

Lamina spiralis ossea, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak *canalis spiralis cochlea*'yı ikiye böler. Vestibuluma açılan üst parçaya skala vestibuli, fenestra kohlea aracılığıyla kavum timpaniye açılan alt parçaya skala timpani denir. İki skala; kohleanın tepesinde helikotrema denilen delikle birleşir.

Lamina osseanın serbest kenarı ile *canalis spiralis cochlea*'nın dış yan duvarı arasındaki baziler membranın üzerinde, Corti organı adı verilen işitme organı bulunur (25,23).

4- Aquaduktus vestibuli: Vestibulumun iç yan duvarından başlayıp petröz kemiğin fossa subarkuata denilen çukurunda sonlanır. Bu kanalın içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus vardır (16,23,24).

5- Aquaduktus kohlea: Skala timpaniden başlayıp petröz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanalıdır. Periotik doku ile doludur ve gerçek bir kanal niteliği taşımaz (12).

Zar labirent: Zar labirenti oluşturan bölümler; utrikulus, sakkulus, duktus semisirkularis, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus kohlearis'dir.

1- Utrikulus: Hafifçe düzleşmiş oval bir keseciktir ve vestibulun girişini işgal eder. Ön ve dış bölümünde makula bulunur. Burası denge sisteminin duyarlı epitelini içerir.

2- Sakkulus: Sakkul de oval biçimlidir fakat utrikulustan küçüktür. Yapı bakımından utrikulusun aynısı olmasına rağmen, makulası utrikulustaki gibi yatay değil, dikey konumda yerleşmiştir. Makulalar yer çekimi ve lineer hareketlerden etkilenirler (12).

3- Duktus semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz kanalların ampullalarında krista ampullaris adı verilen bölgelerde duyu epitelini mevcuttur.

4- Duktus endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularis adlı borucuktan doğar. Aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler. Fossa subarkuatadaki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte duramater altında sonlanır.

5- Duktus perilenfatikus: Aquaduktus kohlea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoidal boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur (23,24).

6- Duktus kohlearis: Membranöz labirentin bu parçası kemik kohleanın spiral kanalını tüm uzunluğunca takip eder (14). Üçgen şeklindeki kohlear duktus üç bölgeye ayrılabilir.

- 1- Skala media ve skala vestibüli arasındaki sınırı oluşturan Reissner membranı
- 2- Spiral ligaman, stria vaskülaris, spiral prominens ve dış sulkusu içeren lateral duvar
- 3- Skala media ve skala timpani arasında sınır oluşturan baziler membran ve osseöz spiral lamina

Reissner membran (Vestibüler membran); Skala media'yı skala vestibüliden ayıran üç katmanlı bir yapıdır. Bu üç katmanlı yapı, bir bazal lamina ile ayrılan iki hücre tabakasından oluşur. Reissner membranı spiral limbusun modiolar kenarına ve lateralde stria vaskülarisin apeksinde spiral ligamana yapışır.

Spiral ligaman; Kohlear duktusun lateral duvarının en büyük kısmını oluşturur. Gevşek bağ dokusu ve iyon transportunda görevli enzimleri içeren hücrelerden oluşur. Lateral sınırını otik kapsülün iç yüzü, medial sınırını ise stria vaskülaris ve spiral prominens oluşturur. Spiral ligaman skala vestibüli ve skala timpani içlerine kadar uzanarak bu iki perilenfatik kanal arasındaki ilişkinin lateral yolunu oluşturur. Spiral ligaman matriksi fibroblast benzeri hücreler ve çok sayıda ekstraselüler filaman içerir. Spiral ligamanda tip I fibroblast benzeri hücreler baskındır. Bununla birlikte diğer 4 tip fibroblast benzeri hücre (II,III,IV,V) ve dış sulkus hücreleri spiral prominens yakınlarında bulunabilir.

Stria vaskülaris; Reissner membranının yapışma yerinden spiral prominense kadar uzanır. Stria vaskülaris bazal membranı olmayan özel bir epiteldir. Temel olarak üç hücre tipi (marjinal, intermediate ve bazal hücreler) içeren stratifiye epitelyum ve intraepitelyal kapillerlerden oluşur. Marjinal hücreler stria vaskülarisin temel fonksiyonel birimidir. Pozitif endokohlear potansiyel üretir ve endolenfin düşük sodyum, yüksek potasyum iyon konsantrasyonunun sürdürülmesini sağlar.

Spiral prominens; Stria vaskülaris ve baziler membran arasında uzanan bir doku kenarıdır. Spiral prominensin konnektif doku matriksi omega şeklinde kapillerler ve çok sayıda tip II fibroblast hücreleri içerir. İyon transportunda görev alır.

Dış sulkus; Spiral ligaman ve baziler membranın *Claudianus* hücreleri tarafından oluşturulan açık kanala denir (23).

Baziler membran; Kemik spiral laminanın lateral kenarından spiral ligaman içine kadar

uzanır. İnsanda ortalama uzunluğu 31.5 mm'dir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Baziler membranın uzunluğu boyunca, kalınlığı ve genişliğindeki değişiklikler membranın frekans spesifik maksimum vibrasyonlar ve "travelling wave" oluşumundan sorumludur (12,23).

Baziler membranın dış tarafında *Claudianus* ve *Boettcher* hücreleri bulunur. Bundan sonra Corti organı başlar (12,25).

Corti organı: Baziler membranın iç kenarında dizilmiş nöroepitelial yapıları içerir. İnsanda kohlea içerisindeki toplam uzunluğu yaklaşık 35 mm civarındadır. Genişliği bazalden apekse giderek artar. İç ve DTH'ler olmak üzere 2 farklı duyusal hücre ve destek hücrelerini içerir. DTH'lerin etrafını saran geniş bir ekstrasellüler boşluk (Nuel boşluğu) ve DTH ile İTH arasında tünel biçiminde bir boşluk (Corti tüneli) bulunur. Bu boşluklar destek hücrelerinin özelleşmesi ile meydana gelir. Boşlukların içerisinde perilemf bulunur.

Corti organı yapısında destek hücreler olarak; Hensen hücreleri, Deiters hücreleri, sütun hücreleri (pillar hücreler) ile falangeal (parmak) hücreler bulunmaktadır (23,25).

Corti organı yapısındaki DTH'ler ve İTH'ler mekanik (akustik) enerjinin, elektriksel (nöral) enerjiye transdüksiyonunda majör rol oynar. Her iki hücre morfolojik olarak ve nöral innervasyon yönünden belirgin farklılık gösterir (12,26).

Dış tüylü hücreler; silindirik yapıda olup, nükleusları bazal yerleşim gösterir. 3-4 sıra halinde bulunurlar. Dış tüy hücre demetleri karakteristik olarak "W" şeklinde izlenir. Tektoryal membran ile temas halindedir ve 3 sıralı 46-148 adet stereosilyadan oluşur. DTH'lerin uzunlukları kohlea bazalinden apekse doğru giderek artar. Stereosilyalarında da benzer bir artış olur. İç tüylü hücreler; basık ve silindirik yapıdadır. Genelde tek sıra halinde yerleşirler. Bu hücrelerin tüycükleri düz bir hat veya geniş bir "U" şeklinde dizilirler. Stereosilyalar tektoryal membran ile temas etmez. Her hücrenin tüyleri, apeksleri modiolustan uzakta yerleşmiş, 2 sıralı ve çift "V" şeklinde (Şekil 4) düzenlenmiş 120 stereosilya içerir (23,25).

Afferent sinir liflerinin %90-95'i İTH'ler ile sinaps yapar. Bunlar Tip I nöron olarak adlandırılır. Her bir İTH yaklaşık 15-20 Tip I nöron tarafından innerve edilir. DTH'ler geri kalan %5-10'u tarafından innerve edilir. Bunlara Tip II nöron denir. Her bir Tip II nöron yaklaşık 10 DTH'yi innerve eder. Tip I'ler miyelinli liflerdir. Tip II nöronlar ise miyelinsizdirler. İç ve DTH'leri innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmiştir (12,14,23,26).

İç kulak damarları: İç kulağın kan akımını *a. auditiva interna* (labirentin arter) sağlar. *A. auditiva interna* genellikle *a. cerebelli antero-inferior*'dan kaynaklanır. Ancak, direkt olarak

baziler arterden hatta vertebral arterden de kaynaklanabilir (13,16,18,20). İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan labirentik ven ile olur. Lenfatik sistem ise endolenf ve perilenf olarak kabul edilir (24).

İç kulak sıvıları: İç kulak sıvıları perilenf, endolenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Perilenf kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır, Na^+ 'dan zengin (Na^+ 148 mEq/L), K^+ 'dan fakirdir (K^+ 4-6 mEq/L). Endolenf yapımında stria vaskularis rol alır. K^+ 'dan zengin (K^+ 140-160 mEq/L), Na^+ 'dan fakirdir (Na^+ 6-10 mEq/L). Kortilenf Corti tüneli ile Nuel boşluklarında bulunur. Beyin Omurilik Sıvısı'ndan kemiksi spiral laminanın kanalcıkları içinde seyreden akustik sinirin lifleri boyunca gelir. Endolenfin yüksek K^+ içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için Corti tünelinin içinden geçen dış tüylü hücrelerin lifleri kimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf ile sarılmıştır (20).

İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Aurikulanın topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliklere uğradıktan sonra, aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip burada ses halinde algılanması olayına işitme denir (13). İşitme, işitme sistemi (auditory system) adı verilen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır (12). İşitme organı fonksiyonel bakımdan iki kısımda incelenir:

- 1- İletim aygıtı
- 2- Persepsiyon (algı) aygıtı

Bunlardan iletim aygıtı; dış kulak ve orta kulak, persepsiyon aygıtı ise iç kulak, işitme siniri ve onun santral bağlantıları ile işitme merkezinden oluşur (13). Ses dalgasının Corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici etkileri vardır (14). İşitme fonksiyonu ses dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar. Dış kulak yolu ses dalgalarını sıkıştırır ve gergin olan kulak zarına iletir. Hava yolu denilen bu sisteme karşılık kafa kemikleri de titreşimleri iç kulağa kadar ulaştırabilmektedir. Buna kemik yolu denilmektedir. Normal bir kulakta hava yolu ile işitme, kemik yolu ile işitmeden ortalama ikikat fazladır (13).

İşitme için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gerekir (iletim-kondüksiyon). Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. İkinci olarak Corti organında, ses enerjisi biyokimyasal olaylar ile sinir enerjisi haline dönüştürülür (dönüşüm-transdüksiyon). Üçüncü olarak iç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen

elektriki akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında kodlanmış olur. Bu olaya *neural coding* ya da *relay* adı verilir. Son olarak datek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür (12).

Dış Kulak Yolu Fizyolojisi

Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya, yönlendirmeye yarar. Konka ise megafon görevi yapar ve ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır. Ses dalgalarının atmosferde yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda sesin şiddetinin arttığı ve bu artışın 1000-8000 Hz frekansları arasında olduğu saptanmıştır. Normal yetişkinlerde bu şiddet artışı 3500-4000 Hz frekansındaki en yüksek değerine erişmektedir (12,26,27,28).

Orta Kulak Fizyolojisi

Orta kulak ses enerjisini dış kulak yolundaki hava ortamından kohleadaki sıvıya iletim rolünü üstlenir (26,29). Ses dalgaları ortam değiştirirken hava ve perilemf arasındaki rezistans farkından dolayı yaklaşık 30 dB kayba uğrar. Orta kulağın görevi ortam değiştirmekten meydana gelen bu kaybı karşılamak yani sesin şiddetini 30 dB artırmaktır (12,29). Orta kulak burada transduser gibi rol oynayarak impedans adaptasyonu sağlar ve kohlear sıvılara geçen akustik enerji amplifiye olur (27,29). Orta kulak sesin şiddetini üç mekanizma ile artırır (12)

- 1- Kulak zarının kaldıraç yükseltici etkisi (catenary lever)
- 2- Kemikçik sisteminin yükseltici etkisi (ossicular lever)
- 3- Kulak zarı ve stapes taban yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (hydrolic lever).

Kulak zarı ses alıcısı ve transformatördür. Kulak zarının titreşim bakımından kemik anulus ve manibrium mallei olmak üzere iki sabit noktası vardır. Kulak zarı kemiğe sıkıca yapıştığı için anulusda titreşmez, ancak ince olan orta kısımda titreşir. Bu şekilde ses enerjisi kısmen hareketli manubriuma büyüyük geçür. Buna "catenary lever" denilmektedir. Sonuçta dış kulak yolunda kulak zarına gelen ses enerjisi kemikçik sistemine amplifiye edilerek ulaştırılır (12). Kemik zincirinin manivelası malleus başı ile lentiküler çıkıntı arasındadır. Bu sistemin yükseltici etkisi umbo ve processus brevis arasındaki doğru ile incus'un uzun kolunun birbirine oranından ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde kemikçik sisteminin yükseltici etkisi 1.3/1 olarak hesaplanmıştır. Bu yaklaşık 2.5 dB'lik artış sağlar (12,13,26). Orta kulağın amplifikatör etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından kaynaklanmaktadır. Kulak zarının titreşime

katılan bölümü 55 mm², oval pencere membranının yüzölçümü 3.2~3.5 mm² 'dir. Bunun ikisinin arasındaki oran 17/1 'dir. Bu yaklaşık 25 dB'lik bir artışa neden olur (13).

Orta kulak kaslarının ses iletimini etkilediği aşıkardır, ancak hala bu etkinin derecesi ve ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir (26). *M. stapedius* ve *m. tensor tympani*'nin kontraksiyonları şiddetli sesleri söndürme (attenuation) etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir (28,29). Orta kulak, genel olarak bakıldığında sesleri iç kulağa geçiren pasif bir mekanik sistemdir. Orta kulak mekanik bakımdan lineer özelliklere sahiptir. Yani sesin şiddeti yükselince iç kulağa iletilen enerji miktarı da yükselir. Orta kulağın bu görevine transfer fonksiyonu adı verilir. Alçak frekanslar için lineer özellikler değişirse bile yüksek frekanslarda kulak zarı titreşimleri düzensiz bir hal alır ve şiddet yükselmesi ile paralel olmayan bir enerji iç kulağa iletilir (26,29).

İç Kulak Fizyolojisi

Kemik zinciri ile iletilen ses, kohleadaki iç kulak sıvısına oval pencere yoluyla girer. Normal koşullarda kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi hem hızlı hem de yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden fazladır. Pencereye ulaşan iki ayrı ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu faz farkı sonucu, ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir (12,13). Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy, bu harekete gezinen dalga "travelling wave" adını vermiştir (12). Bazal turda baziler membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeniyle ses dalgası bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da, baziler membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziler membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde baziler membran amplitüdüleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye erişir (12,13,29,30). Bu yüzden yüksek frekanslı seslerde gezinen dalga bazal turda kalır, fakat alçak frekanslı seslerde bazal turdan başlayarak apikal tura kadar devam eder (12,26). Orta kulaktaki lineer özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri non-lineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir (29). Corti organının iç ve dış tüylü hücreleri mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüşümünde (transduction) major bir rol oynar. Dönüşüm olayının meydana gelişinde titreşim tüy ve sterosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Sterosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları

vardır. Bu kanallar sterosilyaların hareketleri ile açılır veya kapanırlar. Baziler membran hareketleri ile sterosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanırlar. Sonuçta, baziler membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan afferent sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sinir lifleri ilgili oldukları titreşimli hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Karakteristik frekansı ve non-lineer özellikler, aynen sinir liflerinde de görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında kodlanmış olur (27,30). Bu enerji de sinir impulsları doğurarak sesin VIII. sinir lifleriyle merkeze iletilmesine sebep olur. Ses uyaranları taşıdıkları frekanslara göre beyinde değişik yerlerde sonlanır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde düşük tonlar ise yüzeylelerinde sonlanır (13). İşitme merkezi temporal lobdaki Sylvian yarığında yerleşmiştir (30).

İŞİTMENİN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Otoakustik Emisyonlar

Otoakustik emisyon (OAE)'lar, kohleadaki aktif süreçlerin bir yansıması olarak ortaya çıkan ve dış kulak kanalından ölçülebilen düşük seviyeli seslerdir. İlk olarak 1978 yılında Kemp tarafından tanımlanmışlardır (31-34). Dış tüylü hücre (DTH) hareketi kohlea içerisinde mekanik bir enerji ortaya çıkarır. Bu enerji, oval pencere ile orta kulağa, daha sonra timpanik membrana ve kulak kanalına doğru iletilir. Timpanik membranın vibrasyonu ile akustik bir sinyal (otoakustik emisyon) oluşur ve bu sinyal hassas bir mikrofonla ölçülebilir (27,33,34). OAE'nin ölçümü periferik işitsel fonksiyonu değerlendirmede hassas bir göstergedir. Hem işitme kaybının kohlear komponentini saptamaya hem de diğer odyolojik metodlarla saptanamayan, kohleanın durumundaki küçük değişiklikleri objektif olarak izlemeye olanak tanır (32). Uygulanmaları kolay ve hızlıdır. Hasta tarafından kolay tolere edilirler. Objektif sonuca dayalı, girişimsel olmayan testlerdir. Çocuklar, yaşlılar, ototoksik ilaç kullanan ağır durumdaki hastalar, yabancı bir dili konuşanlar, subjektif testler için yeterli işbirliğini gösteremeyen olguların işitme fonksiyonunun araştırılmasında OAE'lar özel bir yere sahiptir (33,35,36). Uyarılmış OAE'lar normal ya da normale yakın işitmesi olan tüm kulaklarda kaydedilebilir (31). DTH yapısal olarak tahrip olduğunda veya fonksiyon yapamadıklarında emisyonlar üretilmez (33). Ayrıca orta kulağın iletim fonksiyonu da OAE'ların saptanmasında önem taşır. Çünkü hem akustik uyaran hem de kohleanın ürettiği sesler orta kulağı geçmek zorundadırlar. Dolayısıyla, emisyonların saptanması hem kohlea hem de orta kulak sistemlerinin normal veya normale yakın fonksiyon göstermesiyle

bağlantılıdır (33,35). Emisyonların sınıflandırılması ortaya çıkarılmaları için kullanılan stimulus cinsine göre yapılmıştır. Buna göre emisyonlar spontan ve uyarılmış (evoked) emisyonlar adı altında iki geniş sınıfa ayrılabilir (27,33).

Spontan Otoakustik Emisyonlar

Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE) dışarıdan bir uyarı olmaksızın ortaya çıkarlar ve insan kulağında, dışarıdan bir uyarı olmaksızın %40-60 oranında elde edilebilirler (27,32). Klinikte kohlear fonksiyonu değerlendirme açısından pratik değildir (37).

Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

Bir dış akustik uyaran varlığında kulak kanalından ölçülen düşük seviyeli akustik sinyallerdir (35). Kullanılan uyarının cinsine göre üç sınıfa ayrılırlar:

1- Uyarı frekansı OAE (Stimulus frequency OAE, SFOAE)

2- Distortion product OAE (DPOAE)

3- Transient evoked OAE (TEOAE)

1- Uyarı frekansı otoakustik emisyonlar: Kohleanın pürton uyarıya, uyarıyla aynı frekanda kendiliğinden oluşan yanıtlardır. Uyarı frekansı emisyonların kaydedilmeleri güçtür ve klinik olarak yararlanımları sınırlıdır (27,32,38).

2- Distortion product otoakustik emisyonlar: Eş zamanlı olarak uygulanan iki pür tonun, kohlea içerisinde non-lineer etkileşiminden doğan ve kulak kanalından ölçülen akustik enerji olarak tanımlanırlar (38). Dışarıdan verilen iki frekans tonu ile içeride üçüncü bir frekans oluşturulur. Emisyon uyarıcı iki ton f_1 ve f_2 primerleri olarak isimlendirilir. İnsanda en belirgin emisyon yanıtları f_2/f_1 oranı 1.2'ye eşit olduğunda elde edilir. DPOAE teknolojisi olarak ölçümü en kolay emisyonlardır; nispeten parazitsizdir ve ölçüm sonrası işlem gerektirmez. Diğer emisyon ölçümlerinde olduğu gibi mikrofon içeren bir prob gerekmektedir. Ancak iki farklı frekansta uyarıyı vermek için iki kanal gerekmektedir. Uyarılar kulak yolunda karışmaktadır. Gürültü eşliğini azaltmak primerlerin seviyelerini ve distortion ürününün analizini yapmak için kulak yolu ses basıncı ortalamaları alınır. DPOAE'ların gürültüden ayırt edilmesini sağlayan en düşük primerler seviyesi, eşik seviyesini verir. DPOAE 50-60 dB'e ulaşan sensorinöral işitme kayıplarında genellikle yoktur. Ölçümde primerler iki şekilde maniple edilir; seviye sabit tutulurken frekans değişir, frekans sabit tutulurken seviye değişir. Birincinin sonucuna "distortion product (distortion ürünü) odyogram" adı verilir. İkinci input/output (I/O) işlevini verir. DPOAE eşiklerini I/O işlevi verir. Klinik uygulamalarda en uygun uyarı değişkeni henüz kesinleşmemiştir. Uyarı değişkenlerindeki çeşitlilik nedeniyle de DPOAE'ların tanısal anlamlılığı netlik

kazanmamıştır. DPOAE odyogramları geniş bir frekans alanında, ancak genellikle sadece 1-2 seviyede bilgi sağlar (33,39-41).

3-Transient evoked otoakustik emisyonlar: Klikler veya tone biples gibi kısa süreli uyarılarla ortaya çıkarılırlar. Genellikle 80 dB SPL civarında stimulus kullanılır. Kohlea tarafından üretilen emisyon yanıtları kulak kanalındaki hassas mikrofonla ölçülür ve arka plandaki gürültüden ayrılarak ortalaması alınır. Sinyallerin incelenmesinde non-lineer yanıtlar dikkate alınır; akustik prob ve dış kulak yolunun lineer cevabı iptal edilir. Non-lineer uyarı dörtlü bir gruptan oluşur. Bu grup içerisindeki ilk üç stimulus aynı fazda sunulurken, dördüncüsü ters fazda ve ilk üçünün amplitüdlerinin 3 katı olarak sunulur. Dolayısıyla her bir hafıza bankasında $260 \times 4 = 1040$ geçici yanıt toplanır. Ortalaması alınan yanıtlar iki ayrı hafıza bankasında depolanır ($1040 \times 2 = 2080$) ve iki ayrı dalga formu ortaya çıkar. Bu dalga formlarının elde edilmesi için depolanan toplam stimulus sayısı 2080' dir. İki ayrı hafıza bankasındaki dalga formları arasındaki çapraz korelasyon "reprodüktibilite" yüzdesini verir (34,42). Klinik pratikte, reprodüktibilitenin %50-60 veya üzerinde olması "yanıt var" anlamına gelir (33,34,38,43). TEOAE'lerin yorumlanmasında reprodüktibilite değeri, emisyon amplitüdüleri (echo level, response level, emission strength) ve signal/noise (S/N) oranları incelenebilir. Response level (emission strength) TEOAE amplitüdünün dB cinsinden ifadesidir. Düzeltilmiş response level (response level- noise) de eğer 2.4 dB ve üzeriyse "yanıt var" anlamına gelir (43). S/N oranını elde etmek için, çeşitli uyarılara alınan yanıtların ortalaması hesaplanır. Yanıtın ilk 2.5 msn'si uyarıdan ayırmak için dışlanır (2,42). Transient evoked otoakustik emisyonlar işitme eşiğinin 35 dB'den düşük olduğu durumlarda çoğunlukla mevcuttur (3). Normal işiten kişilerde ise hemen daima var oldukları kabul edilir. Normal işitmeli bir kişide eğer TEOAE yanıtları yoksa bu; ya subklinik bir işitsel disfonksiyona, ya çevresel şartların uygun olmayışına ya da teknik problemlere bağlı olabilir (33). Günümüzde en çok TEOAE ve DPOAE'lerin kullanım alanları bulunmaktadır ve başlıca kullanım alanları şunlardır (4,40).

I- Tanısal amaçla:

1- İşitme kaybının kohlear lokalizasyonunu objektif olarak doğrulamak amacıyla;

- a) Gürültüye bağlı işitme kaybı
- b) Presbiakuzi
- c) Ailesel işitme kaybı
- d) İdiopatik işitme kaybı

2- İşitme kaybının kohlear komponentinin belirlenmesi amacıyla;

- a) Meniere hastalığı
- b) Ani idiyomatik sensorinöral işitme kaybı
- c) Akustik nörinoma

II- Tarama amacıyla:

- 1- Yenidoğan taraması
- 2- Oyun çocuęu taraması
- 3- Mesleki işitme kaybı riski olanlarda tarama

III- Monitorizasyon amacıyla:

- 1- Ototoksik ilaç kullanımı
- 2- Gürültüye bağlı işitme kaybı
- 3- Progressif işitme kayıpları (ailesel, Meniere hastalığı, akustik nörinoma)
- 4- İntraoperatif monitorizasyon (akustik nörinoma cerrahisi).

OAE yanıtlarını etkileyen bir çok faktörden söz edilmektedir:

- 1-Ölçümün yapıldığı test frekansıDüşük frekanslarda test güvenilirliğini yitirir (5,33).
- 2-Kullanılan ölçüm parametreleri (7).
- 3-Orta kulağın geçirgenlik özellikleri.Özellikle negatif basınç durumunda OAE yanıtlarında dikkat çekici düşüşler saptanmıştır (36,38).
- 4-Probun dış kulak yoluna uygun şekilde yerleştirilmesi ile ilgili sorunlar.Serümen ,debris veya venix caseous yüzünden prob uyumunun yetersiz olması.prob fitting,kulak kanalındaki gürültünün kontrolü açısından önemli bir faktördür (36).
- 5-Hastanın kooperasyonu (5).
- 6-Sinyalin gönderildiği ve yanıtın alındığı kavitelerdeki genişlik farklılıkları (5).
- 7-Yaşa bağlı kohlear yanıt üretimi farklılıkları (5,42,43).
- 8-Cinsiyet.(kadınlarda daha yüksek yanıtlar gözlenmektedir (44).
- 9-Odyometrik eşik (5,38,45).
- 10-Kulak asimetrisi (sağ kulak yanıtlarının daha yüksek olması (44).
- 11-Backround gürültü faktörü (43,46)

İşitsel Beyinsapı Yanıtları

İşitsel beyinsapı yanıtları (Auditory brainstem response, ABR), işitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan anatomik bölgede işitme yollarındaki elektriksel akımın senkronize aktivitesini kaydedebilen elektrofizyolojik bir test yöntemidir.

İşitsel uyarılma potansiyellerinin kayıt tekniği, temelde işitme sistemi ve beynin bir ses uyarısına verdiği yanıtın elde edilmesi olduğundan; yapılan kayıtlarda ses uyarısı ve bu uyarının özellikleri önemli bir rol oynar (47). İşitsel beyinsapı yanıtları kayıtlarında en çok tercih edilen, klik uyarı tipidir ve amplitüdü dB olarak ölçülür (48,49). Klik uyarılarla kohleanın bütün frekans alanlarının aynı anda uyarıldığı kabul edilir. Bu yüzden frekansa özgü ABR kayıtları yapabilmek için kısa süreli tonal uyarılar kullanılır ki bu tip ses uyarılarına tone-burst veya tone-bip denir. Uyarılmış işitme potansiyellerinin kaydı sırasında elektrotların konumları; kaydedilen cevabın varlığını ve kalitesini doğrudan etkiler. Aktif elektrot için verteks sık olarak seçilen bir elektrot yerleştirme noktasıdır. Referans elektrotlar ise aurikula lobülü veya mastoid proces'e koyularak horizontal yerleşim tamamlanır (47,50,51). İşitsel uyarılma potansiyellerine alınan cevaplar; latensleri esas alınarak erken, hızlı, orta ve geç olarak altgruplara ayrılır (47,48,51). İşitsel beyinsapı yanıtları, akustik sinir ile birlikte beyinsapındaki nükleusların biyoelektriksel aktivite gösteren dalga serilerinden oluşur. Bu seri insanda 7 pozitif tepeden ibarettir; bu tepelerin orijinleri 1970'den bu yana değişik şekillerde isimlendirilmiş, son yıllarda yapılan çalışmalara göre her ABR dalgasının birden fazla beyinsapı işitme nükleusundan ve işitme yollarını meydana getiren sinir liflerinden oluştuğu sonucuna varılmıştır (47,50). Son görüşe göre; I. dalga işitme siniri distalinden, II. dalga işitme siniri proksimalinden, III. dalga kohlear nükleusdan, IV. dalga superior olivar kompleksden, V. dalga lateral lemniscusdan, VI. ve VII. dalgalar inferior colliculus'dan köken almaktadır (48). Eşik altındaki uyarı düzeylerinde cevap trasesi neredeyse düz bir formda iken, eşiğin hemen üzerinde V. dalga latensi ortaya çıkmaktadır. Orta düzeydeki ses şiddetlerinde III. dalga belirginleşirken; I. II. ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan II. ve IV. dalgalar değişkendir ve herkeste elde edilmeyebilir. Aynı şekilde VI. Ve VII. dalgalar da bu değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I. III. ve V. dalgalar tanı aracı olarak kullanılırlar (48). İşitsel beyinsapı yanıtları, periferik eşik hassasiyetinin ölçülmesinde işitme fonksiyonunun objektif bir değerlendirme yöntemidir (47). Uyanıklık durumu dikkatsizlik ve ya dikkatten etkilenmez. ABR ile işitsel cevabı oluşturan her anatomik yapı en basit'' lezyon yerini'' verecek şekilde ayrı ayrı değerlendirilebilir. İşitsel beyinsapı yanıtları ile eşik tayini adayları; davranış odyometrisi tekniklerinin uygulanmasının mümkün olmadığı olgulardır. Bunların çoğunluğunu yenidoğanlar, küçük çocuklar, zihinsel özürlüler, deneysel kobay çalışmaları ve simülasyonla kendini hasta göstermeye çalışanlar oluşturur. ABR'nin objektif oluşu eşik tayini açısından deneysel modelde araştırmacı için büyük kolaylık sağlamaktadır (47,48).

GÜRÜLTÜ VE GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI

Belirli bir şiddetin üstüne çıkan ve işitmeye zarar verebilecek potansiyeldeki seslere gürültü denir (52). Gürültünün miktarı, genellikle ses basıncı seviyesi olarak (sound pressure level, SPL) ifade edilir. Gürültü seviyesi desibel (dB) olarak ölçülür.

1. Frekans spektrumuna göre gürültü türleri

a) Geniş band gürültü: Bütün frekansları içeren geniş spektrumlu seslerdir. Beyaz gürültü adı da verilir. Makine gürültüleri bu gürültü türüne bir örnektir.

b) Dar band gürültü: Belirli bir veya birkaç frekans içeren seslerdir.

2. Zamana bağlı gürültü türleri

a) Sabit gürültü: Şiddet düzeyinde değişiklik olmayan seslerdir.

b) Değişken gürültü: Gürültü düzeyinde önemli değişiklik olan seslerdir. Üçe ayrılır:

1- Dalgalı türü: Gürültü şiddetinde sürekli ve önemli ölçüde değişiklik olan seslerdir.

2- Kesikli gürültü: Şiddet düzeyi aniden ortam gürültü düzeyine düşen ve ortam gürültü düzeyi üzerindeki değeri bir saniye veya daha fazla sürede sabit olarak devam eden seslerdir. Trafik gürültüsü ve durup yeniden çalışan vantilatörler bu türün örnekleridir.

3- Darbeli gürültü (Anlık gürültü): Her biri bir saniyeden daha az süren bir veya birden fazla vuruşun çıkardığı gürültüdür. Bu gürültüye en iyi örnek çekiç gürültüsüdür.

Gürültünün Vücut Üzerindeki Etkileri İse Dört Grupta İncelenebilir:

I- Psikolojik etkiler: Davranış bozuklukları, öfkelenme, genel rahatsızlık duygusu, huzursuzluk.

II- Fiziksel etkiler: Geçici veya kalıcı işitme kayıpları.

III- Fizyolojik etkiler: Vücut aktivitesinde değişiklikler, kan basıncında artış, dolaşım bozuklukları, solunumda hızlanma, kalp atışlarında hızlanma, ani refleksler.

IV- Performans etkileri: İş veriminde azalma, konsantrasyon bozukluğu, hareketlerin engellenmesi.

Gürültü Düzeyleri Ortaya Çıkan Olumsuz Etkilere Göre Aşağıdaki Şekilde Derecelendirilmiştir:

1. Derece (30 dB-65 dB): Huzursuzluk, rahatsızlık, öfke, kızgınlık, konsantrasyon ve uyku bozukluğu.

2. Derece (65 dB-90 dB): Kan basıncında artış, kalp atışlarında ve solunumda hızlanma, beyin omurilik sıvısı basıncının azalması, ani refleksler.

3. Derece (90 dB-120 dB): Diğer bulgulara ek olarak baş ağrıları.

4. Derece (120 dB): İç kulakta kalıcı hasar (iç ve dış saçlı hücrelerin kaybı, destek hücrelerinde dejenerasyon, sensorinöral işitme kaybı).

5. Derece (140 dB): Total işitme kaybı, dengesizlik, ağrı hissi (53)

GBİK, genelde gürültülü ortamda uzun yıllar çalışma sonucu oluştuğundan dolayı maruz kalınan gürültünün gerçek etkisini ortaya koymak için yaşlanma ile ortaya çıkan presbiakuzi'nin etkisini çıkarmak gerekir. Aşırı gürültünün neden olduğu işitme kaybı üç grupta sınıflandırılır:

- 1- Geçici işitme eşiği düşmesi,
- 2- Devamlı işitme kaybı,
- 3- Akustik travma (13).

Gürültü sonucu işitme sisteminde primer hasar kohleada meydana gelir. Bu hasar, öncelikle corti organındaki duysal alıcıları olan iç ve dış saçlı hücrelerde ve daha az oranda destek hücrelerinde oluşur. Maruz kalınan gürültünün şiddeti, frekansı, süresi ve temporal karakteristiği (sabit, dalgalı ve değişken oluşu) oluşacak kohlear hasarı belirler. Bununla beraber daha önce benzer gürültünün düşük şiddetine maruz kalıp kalmadığı, kişinin yaşı, cinsi, aldığı ilaçlar önceden işitme kaybı olup olmaması ve kişisel duyarlılık etkilidir (54,55). Maruz kalınan gürültü, sadece subselüler bölgenin ultrastruktüründe özel değişiklikten, tüy hücrelerinde total harabiyet oluşturan duruma kadar değişen hasar oluşturabilir (56).

Kulak, 70 dB veya daha az şiddetteki seslere maruz kaldığında adaptasyon gösterir ve oluşan hasar saniyeler içerisinde düzelir. Çok şiddetli sesler periferik işitme organında travmatik hasar oluşumuna neden olarak akustik travma oluşturur (57).

Normal kişilerde 70-90 dB üstünde ses uyarısına karşı m. stapedius kasılarak akustik impedansı artırır (Akustik refleks). Böylece iç kulağa enerji geçişinin azaltarak yüksek şiddetteki seslere karşı iç kulağı korur (12,58).

1-Geçici İşitme Eşiği Düşmesi: Gürültü sonrasında yükselen işitme eşiklerinin dakikalar, saatler veya günler içinde tekrar normal sınırlara inmesine verilen isimdir. Genellikle şiddetli gürültüye maruz kalma sonunda oluşur, başlangıçta yüksek frekanslarda (3,4ve 6 kHz) eşik değişikliği görülür ve en fazla 4 kHz bölgesi etkilenir. Çünkü 4 kHz frekansının bulunduğu bölge oval pencereden sonra, birinci turdaki ilk 10 mm' lik uzaklıkta olup bazal membranın en çok titreşen bölgesidir. Gürültüden uzaklaşınca genellikle işitme eski seviyesine döner. Tekrarlayan spesifik seslere maruz kalma sonucu direnç gelişerek, daha az GED oluşur. Yüksek şiddetteki bir ses, düşük şiddetteki bir sesi takiben verildiğinde oluşturacağı GED, normal kulağa direkt olarak yüksek şiddetteki sesin verilmesinden daha azdır. GED, maruz kalınan gürültünün şiddeti ve süresi ile artar. 40 db' in altındaki GED' lerinde hızlı; üstündeki değerlerde yavaş düzelme olmaktadır (6).

2-Devamlı İşitme Kaybı: İşitme eşiklerinin devamlı yüksek kalmasını ifade eder ve buna kohleadaki kalıcı patolojik değişiklikler de eşlik edebilir. Bu, gürültünün neden olduğu

işitme kayıpları içerisinde en sık görülenidir. Aynı zamanda mesleki işitme kaybı, endüstri gürültüsünün artırdığı işitme kaybı, kronik akustik travma, gürültüye bağlı işitme kaybı, stimülasyon sağırılığı veya mesleki sağırılık isimleri ile de anılır.

Potansiyel olarak gürültülü bir çevrede yaşayanlarda başlangıçta GED daha sonra gürültünün devamı ile birlikte KED meydana gelir. Bireyler arasında gürültüden etkilenim farklı olmasına rağmen, etkilenimde iki önemli nokta vardır: Birincisi, 8 saatlik aralıksız çalışma periyodu, ikincisi aylarca, yıllarca aynı ortamda bulunmaktır. Aralıksız olarak günde 8 saat 100 dB gürültüye maruz kalma sonucunda önce 4 kHz çevresinde hızlı progresyon gösteren işitme kaybı meydana gelir. 4 kHz' in altındaki frekanslarda çok fazla değişiklik görülmez. Gürültülü ortamda çalışanlarda ilk 1-2 yıl içerisinde 15-20 dB' lik kayıp oluşur. 10 yıl içerisinde işitme kaybı miktarı artar ve sonraki yıllarda çok yavaşlar veya durur (6).

3. Akustik Travma

Tek bir kez, yüksek şiddette ve kısa süreli sese maruz kalmakla ortaya çıkan çoğu kez ağrılı işitme kaybıdır. Kayıp geri dönmez ve genellikle Sensörinöral işitme kaybı tipindedir. Orta kulakta meydana gelebilen lezyonlar nedeniyle iletim komponenti de bulunabilir. Bu lezyonlar genellikle korti organını tahrip eder, hücreler yırtılır ve endolenf ile perilenf birbirine karışır. Akustik travma ile meydana gelen işitme kayıpları gürültüye bağlı işitme kayıplarından daha şiddetlidir. Büyük çoğunlukla alçak frekansları tutar (59).

The American College of Occupational Medicine'a göre; potansiyel olarak tehlikeli gürültüye maruziyet hikayesi olmadıkça GBİK tanısının konulamayacağı bildirilmiştir. GBİK, karakteristikleri şunlardır (60).

- 1-İç kulaktaki saçlı hücreler etkilendiğinden dolayı işitme kaybı sensorinöraldır,
- 2-Genellikle bilateral olup, odiyolojik paternleri benzerdir,
- 3-Hiçbir zaman derin duyma kaybı gelişmez. Genellikle düşük frekanslardaki limitler 40 dB, üst frekanslardaki limitler 70 dB civarındadır,
- 4-Gürültü sonlamasından sonra işitme kaybı ilerlemez,
- 5-Daha önce varolan GBİK, tekrar gürültüye maruz kalındığında kulağı gürültüye duyarlı yapmaz,
- 6-İç kulakta erken dönemde 3,4,6 kHz'de işitme meydana gelir ve 0.5,1,2 kHz'deki kayıptan daha yüksektir,
- 7-3,4,6 kHz' deki kayıplar 10-15 yıl içerisinde en yüksek seviyeye ulaşır,
- 8-Devamlı gürültü aralıklı gürültüye göre kulağa daha fazla zarar verir.

Gürültüye maruz kalma ve işitme kaybı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için birçok çalışma yapılmıştır. Şu anda kabul edilen fikir; emniyetli ses düzeyi ve akustik travma

oluşturacak çok şiddetli ses düzeyi arasındaki bölgede (70-140 dB arası) eşit düzeyde gürültüye maruz kalma eşit işitme kaybı oluşturur. Sekiz saat gürültüye maruz kalan, 4 saat için aynı sese maruz kalandan iki kat daha fazla veya 16 saat aynı sese maruz kalanın yarısı kadar zarar görür. Ses şiddeti, dB' in logaritmik göstergesi olduğundan 3 dB'lik artış olması ses şiddetinin ikiye katlanmasına eşittir (6).

GBİK'nı diğer birçok sensorinöral işitme kaybından kesin ayırabilecek klinik görüntü yoktur. Tanı için odiyogram ve anamnez bilgi verir. Odiyometrik şekil genellikle 4 kHz'de çentik yapan sensorinöral işitme kaybı GBİK'nı düşündürdüğü halde; viral infeksiyonlar, kafa travması, herediter işitme kaybı, ototoksite, akustik nörinom, ani işitme kaybı, multipl skleroz ve kernikterus gibi hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır (57).

Gürültünün Kohlea Üzerine Etkileri:

Normalin üzerindeki akustik enerji, genellikle kohleada hasar oluşturur ve çoğunlukla saçlı hücreler zarar görür. Kohleada oluşacak hasarın miktarı gürültünün şiddeti, süresi, şekli ve bireyin hassasiyetine bağlı olarak değişir. Kulak maruz kalınan sesin şiddetine bağlı olarak iki farklı yolla hasar görür: Direk mekanik travma ve iç kulaktaki işleyişlere bağlı metabolizmanın aşırı kullanımı (61).

Ses basınç seviyesi 140 dB'i aşarsa, bu akustik enerji hassas iç kulak dokularının elastik limitlerinde gerginlik oluşturur. Bu tip hasar akustik travma olarak isimlendirilir. Akustik travma oluşturan gürültüler genellikle patlama sesleridir. Akustik travma corti organında harabiyete sebep olmanın dışında kulak zarında perforasyon ve kemikçik zincirinde kopmalara neden olabilir (61).

GBİK'da orta şiddetteki gürültüler (90-140 dB) kohleada mekanik olmaktan çok metabolik bir hasara neden olur. Akustik travmanın tersine yıllar içerisinde yavaş gelişir, birikici özelliğe sahiptir ve sıklıkla gürültülü işyerlerinde çalışanlarda görülür. Orta şiddetteki gürültüye maruz kalma sonucunda kohleada hasar ilk olarak duyu hücrelerinde ve özellikle dış tüy hücrelerinin sterosilyalarında görülür. En erken değişiklik, tüylü hücrelerde şişme ve çekirdeklerinde büzülmedir. Bunu saçlı hücrelerin endoplazmik retikulumunun vezikülasyonu ve çoğalması izler. Uyarı arttıkça dış saçlı hücrelerde dejenerasyon olur ve bu hücrelerin siliaları dev silia görünümü alır. Bundan sonra iç saçlı hücreler dejenere olmaya başlar (56).

Gürültünün akut etkisini inceleyen başka bir çalışmada da, iç saçlı hücreler ile birlikte radyal afferent fibrillerin sonlanmalarında vakuolizasyon gözlenmiştir. Birçok çalışmada tüy hücreleri ve/veya destek hücrelerinin endolenfatik yüzeyinde genel olarak akut ses hasarını takiben vakuolizasyon olduğu belirtilmiştir. Bu tip şişmeler gürültü sonlanmasından birkaç hafta sonra fikse edilen kohlealarda izlenmemiştir. Bundan dolayı bu olay akut değişikliğin

belirgin bir özelliğidir ve vakuolizasyon tamamen geri dönüşümlüdür. Bununla beraber GED tamamen bu vakuolizasyonla açıklanamaz. Robertson, guinea piglere 15 dakikadan az gürültü uygulamış ve GED oluştuğu halde vakuolizasyon oluşmadığını bildirmiştir (62).

Gao ve arkadaşları guinea piglerde yaptığı bir çalışmada 110 dB'de 30 dakikada ve 120 dB'de 150 dakika beyaz gürültü vererek GED ve KED'ni değerlendirmişler. Gürültü sonlandırıldıktan hemen sonra ve 80 gün sonra elektron mikroskobu ile kohleadaki değişiklikleri inceleyip, 110 dB'deki grupta oluşan işitme kaybı düzelmesine rağmen, 120 dB'deki işitme kaybının düzelmediğini görmüşler. Kohleanın elektron mikroskobu incelenmesinde KED olan grupta sterosilia subkutiküler kökçüklerin kırıldığı, GED olan grupta ise subkutiküler kökçüklerde minimal hasar oluştuğunu belirtmişlerdir (63).

OLİVO - KOHLEAR SİSTEM

Olivo-kohlear sistem; beyin sapında Superior Olivary Kompleksin daha büyük olan temel nukleuslarının çevresinde periolivar ya da preolivar (trapezoid body nukleusları) nukleuslar olarak tanımlanan küçük bir nöron kümesidir. Superior Olivary Kompleks'ten kohleaya uzanan olivo-kohlear sistemin morfolojik olarak farklı lateral ve medial efferent lifler olarak iki parçası vardır (64,65,66).

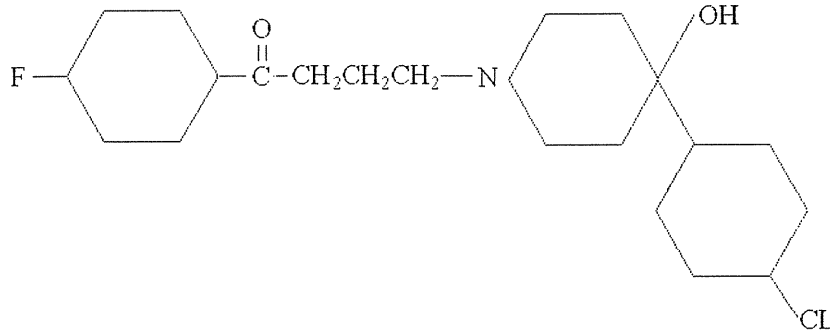
Lateral Efferent Lifler: Miyelinize olmayan ince liflerdir. Lateral superior oliver'den çıkar, özellikle ipsilateral olarak gider ve iç tüylü hücrelerine yakın kohlear afferent nöron dendritleri ile sinaps yapar. Lateral Olivokohlear sistemin, afferent sinir lifi deşarjlarının postsinaptik kontrolü ile ilişkili olduğu böylece kohlear nukleuslara ve santral sinir sistemine girişi kontrol ettiği düşünülmektedir. Kolinerjik sinapslar yapar. Asetilkolin, Dynorphin ve Calsitonin Gene-Related Peptid işitme sinirinin aktivasyonunu arttırmalar, Dopamine, Enkephalin ve GABA ise inhibisyonunu sağlarlar (64,27,66). Lateral efferent sistem iç tüylü hücrelerin afferent dendritleri ile aksodendritik sinaps yapar ve sinaptik aralığa birçok fizyolojik fonksiyona sahip nörotransmitter ve peptid salgılar. Afferent sinirin uyarımı iç tüylü hücre ana nörotransmitteri glutamat tarafından sağlanır. Akustik uyarın sonucunda aşırı glutamat salınımının da nörotoksositeye yol açtığı bilinmektedir. Dopamin işitme sinirinin tonik inhibisyonunu sağlar ve buda aşırı uyarıma karşı afferent sinir deşarjını azaltır. Fizyolojik çalışmalarda da dopamin ve dopamin agonistlerinin 8. sinir aktivasyonunu azalttığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır (67).

Medial Efferent Lifler: Daha büyük ve miyelinize liflerdir. Kontralateral olarak uzanırlar. Medial superior oliver'den çıkar, orta hatta (IV. Ventrikül tabanında) çaprazlaşır ve Corti organındaki dış tüylü hücreler ile sinaps yaparlar. Bu çaprazlaşma yüzünden medial olivokohlear nöronlar, her iki kohlea'nın karşılıklı dayanışmasını fasilite eden bir yol

sağlar.olivokohlear nöral aktivite dış tüylü hücrelerinin uyarılabilirliğini kontrol eder. Efferent aktivite baziler membranın mekanik özelliklerini değiştirebilir. Olivokohlear demetler inferior vestibüler sinirle kohlea'ya gider. Liflerin aktivitesi sonucunda dış tüylü hücrelerin dolayısıyla da baziler membranın mekanik özelliklerini etkileyen transmitter maddeler (ör. asetilkolin) serbest bırakılır. Medial olivokohlear (MOC) sistem, aktif mikromekanik özellikleri kontrol ettiği için seçici akustik amplifikasyon aracılığıyla işitsel sistemin frekans seçici özelliği ve yüksek duyarlılığından sorumludur. MOC sistem aracılığıyla oluşturulan dış tüylü hücrelerinin mikromekanik özelliklerindeki değişiklikler, gürültüde sinyal bulmayı geliştirir ve kohlear sinyal-gürültü oranı etkili bir şekilde artar (26,27,64,65,66).

HALOPERİDOL

Butirofenonlar, Santral Sinir Sisteminde (SSS) dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Dopaminerjik reseptörleri fenotiazinlere oranla daha selektif ve daha güçlü bir şekilde bloke ederler (68). Droperidol ve haloperidol iki antiemetik etkili antidopaminerjik nöroleptik ajanlardır



Şekil 2. Haloperidolün kimyasal formülü (69)

Haloperidol bulantı-kusma, ajitasyon ve deliryumun tedavisinde kullanılan butirofenon derivesi bir nöroleptik ilaçtır. Butirofenonlar 1950'li yılların sonununda Jansentarafından bulunmuştur (Şekil 2) (69).

Fizikokimyasal Özellikleri

Haloperidolün kimyasal yapısı, 4-[4-(p-klorofenil)-4-hidroksipiperidino]-4-florobutirofenon'dur. Butirofenonlar 4-fenilpiperidin türevleridir ve bir opioid ilaç olan meperidine benzeyen bir yapı gösterirler.

Etki Mekanizması

Butirofenonlar, SSS'de dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Haloperidolün sedasyon, kas gevşemesi, hipotansiyon ve refleks taşikardi gibi etkileri α 1- adrenerjik reseptör bloke edici etkisine bağlıdır. Ekstrapiramidal yan etkilerin ise nigrositriatal dopaminerjik yolağın innerve ettiği bazal ganglion hücrelerindeki D2 dopaminerjik reseptörlerin blokajına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Butirofenonlar güçlü antiemetiklerdir (70). Yalnızca psikiyatride kullanılmayıp aynı zamanda cerrahi hastalarda ciddi ajitasyonu engellemekte de kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda haloperidolün etkili olarak apomorfinitin indüklediği emezisi önlediği gösterilmiştir. Henz ve arkadaşlarının (71) yayınlarında bir butirofenon olan droperidolün antiemetik etkisinin doza bağımlı olmadığı ancak yan etkiler olan sedasyon ve baş dönmesinin doza bağımlı olduğu belirtilmiştir.

Farmokokinetik

Oral kullanıldığında plazma konsantrasyonu 3-6 saat sonra tepe değerine ulaşır ve yarılanma ömrü 13-35 saattir. Mide bağırsak sisteminden iyi emilir ve im verildiğinde oral kullanımından daha etkindir. Daha çok α 1-asitglikoproteine olmak üzere %91'i plazma proteinlerine bağlanır. 1-10 mg haloperidol iv verildikten sonra ilk sedasyon etkisi genellikle 2-5 dakika içinde başlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir, fakat doza bağımlıdır. Kan-beyin bariyerini kolayca geçer ve serebrospinal sıvıdaki serbest ilaç konsantrasyonundan 10 kat fazladır (69).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (Ek-1) alındıktan sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar sırası ile aşağıdaki şekilde planlandı: İşitsel patolojisi olmayan 9 kobay ile rastgele 3 grup oluşturuldu.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde üretilen, 2-6 aylık ve ağırlıkları 300-600 gr arasında değişen 9 adet (18 kulak) auroopalpebral refleksi albino Hartley cinsi genç-erişkin kobay (Guinea pig) kullanıldı. Kobaylar %50 nem, 16-21°C ortam sıcaklığı, pelet yem+Vit. C (mevsimsel taze sebze ve meyve şeklinde) koşullarında barındırıldı. Kobaylar üzerindeki tüm işlemler genel anestezi altında gerçekleştirildi. Kobaylara genel anestezi uygulamasında 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar ampul, Pfizer, İstanbul) ve 5 mg/kg xylazine hidroklorür (Rhompun flakon, Bayer, İstanbul) intramüsküler (i.m) olarak verildi. İdame anestezi dozu gerektiğinde, ilk dozun 1/3'ü kadar ketamin hidroklorür i.m yoldan tekrar uygulandı.

Tüm kobayların otomikroskopik bakı ile dış kulak yolu debris/buşonları temizlenip intakt timpan membranları saptandıktan sonra, kohlear fonksiyonları değerlendirmede Distortion Product Otoakustik Emisyon (DPOAE) testi uygulandı. Normal işitme varlığının incelenmesi için ise ABR testi yapıldı. Emisyon ve normal işitme saptanan kobayların kulakları (9 kobay=18 kulak) çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilen kobay kulakları, her grupta üç kobay (6 kulak) olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı.

1.grup (kontrol grubu)= Üç kobaya akustik travma (geniş bant gürültü, 110 dB/10 dakika) ile birlikte serum fizyolojik i.m olarak uygulandı.

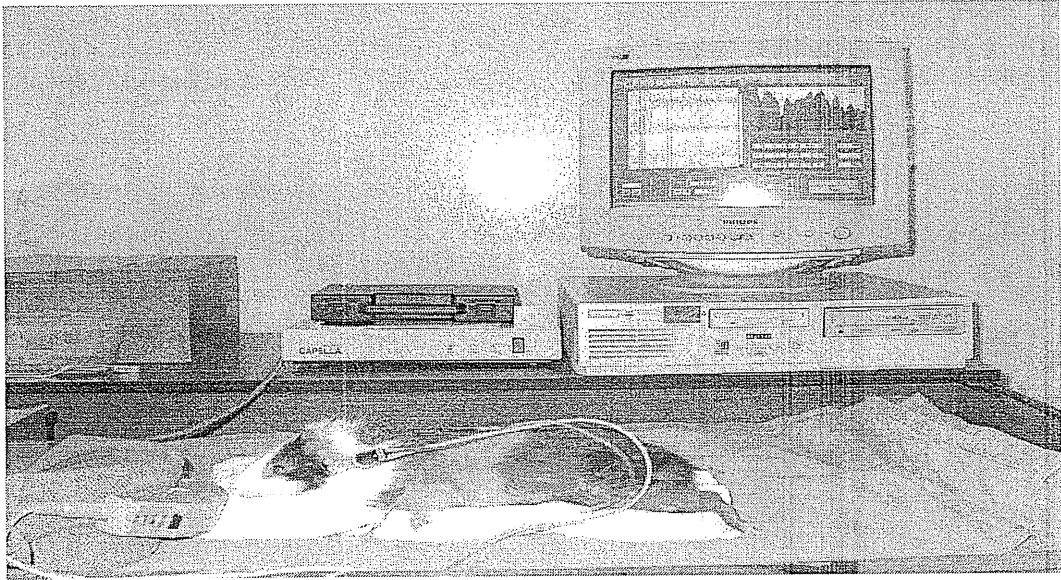
2.grup (deney grubu)= Üç kobaya haloperidol (Nörodol amp, 5mg/ml, Ali Raif İlaç) 0,5mg/kg dozunda i.m olarak uygulandı.

3.grup (çalışma grubu)= Üç kobaya akustik travma (geniş bant gürültü, 110 dB/10 dakika) ile birlikte haloperidol (Nörodol amp, 5mg/ml, Ali Raif İlaç) 0,5mg/kg dozunda i.m olarak uygulandı.

Uygulamalar sonrası, tüm gruplardaki kobayların 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda DPOAE ve ABR ölçümleri tekrarlandı.

DISTORTION-PRODUCT OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMÜ

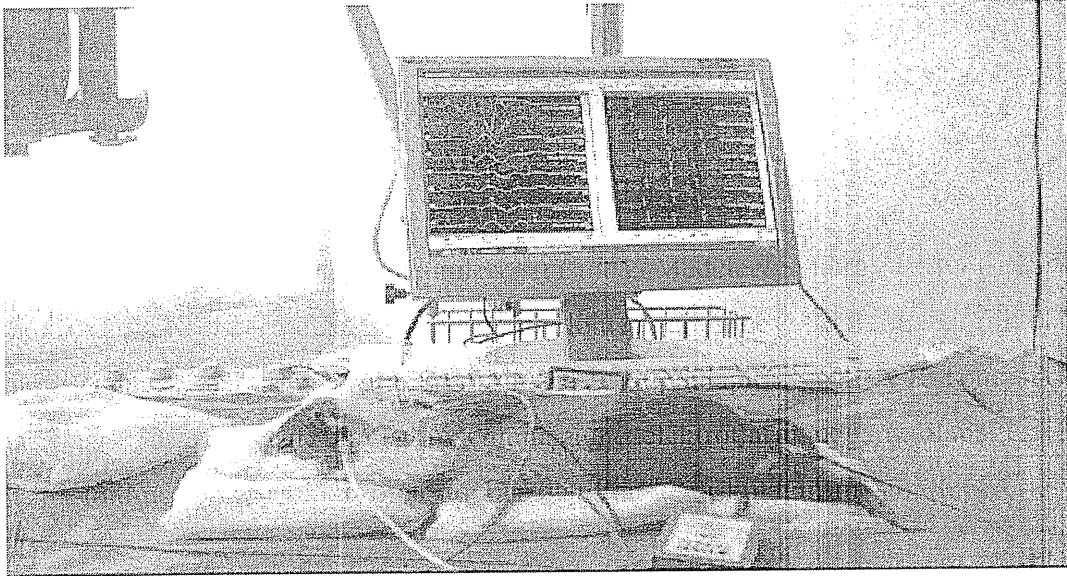
Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ($2f_1-f_2$ kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) Capella-MADSEN (GN Otometrics A/S Taastrup, Denmark) cihazı kullanılarak DPOAE modunda ölçüldü. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörlerinin ucuna timpanometri plastik prob uçlarından yenidoğan için kullanılan küçük boy bir uç (no:1-2) takıldı. Bunun kalın kısmına da Capella-Madsen erişkin OAE probu yerleştirildi (Şekil 33). f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f_1 frekansı için L1 ve f_2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1=65dB SPL, L2=55dB SPL) düzeyinde tutuldu. Sonuçlar birincil tonların (f_1 ve f_2) geometrik ortalamasında gösterildi. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f_1 ve f_2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'lar dış kulak kanalındaki mikrofon ile $2f_1-f_2$ frekansında ölçüldü ve f_1 ve f_2 'nin geometrik ortalamalarında 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000Hz frekanslarında kaydedildi. Test süresi yaklaşık 60 sn idi. DPOAE amplitüdlerinin gürültü eşiğinin 3 dB üstündeki değerleri anlamlı kabul edildi (33,73). Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; elde edilen $2f_1-f_2$ kübik distorsiyon ürünleri f_1 ve f_2 'nin geometrik ortalamasında yani 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000Hz frekans bantlarında oluşan sinyal gürültü oranı "Signal/Noise-Ratio (S/N-R)" esas alındı. S/N-R oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir (73). Çalışmamızda bu S/N-R oranları her kobay için frekansa özgü olarak değerlendirildi.



Şekil 3. Örnek bir kobaya ait otoakustik emisyon kaydı

İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI

İşitsel beyinsapı yanıtlarının ölçümleri sırasında, Medelec Synergy-EMG/EP Systems versiyon 10 Oxford Instruments (United Kingdom) marka beyinsapı analizör kullanıldı. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörleri, E-A-R Tone 3A kanal içi kulaklıkların ses tüplerine bağlandı. Gümüş iğne elektrotların negatif olanı test edilen kulağın mastoidine, pozitif olanı alına, toprak olanı da karşı kulağın mastoidine yerleştirildi (Şekil 4).



Şekil 4. Örnek bir kobaya ait işitsel beyinsapı yanıtları kaydı

Elektrotların uygun bağlanıp bağlanmadıkları cihaz üzerindeki elektrot testi ile kontrol edildi. Saniyede 10 klik uyarı verildi ve 300 cevabın ortalaması alındı. 80 dB Hearing Level (HL)'den başlanıp 10'ar dB azaltılarak eşik belirlendi ve 20 dB HL'de normal ABR dalga konfigürasyonu saptandığında normal işitme olarak değerlendirildi.

AKUSTİK TRAVMA UYGULAMASI

Akustik travma, Impedans Audiometer AZ7 (Interacoustics-Denmark) cihazı kullanılarak oluşturuldu. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörleri, E-A-R Tone 3A kanal içi kulaklıkların (cihaza bağlı) ses tüpleri bağlanarak dB-SPL düzeyinde geniş band olarak verildi. Kobaylarda akustik hasar Uzun ve ark. (72) tanımladığı yöntemle oluşturuldu. Akustik travma, 2. ve 3. grupta 110 dB şiddette 10 dakika geniş bant gürültüye maruz bırakılarak uygulandı.

Çalışmanın istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13, lisans no: wep 1331, 00197) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde, normal dağılıma uygunluğu araştırıldıktan sonra, non-parametrik ölçümlerden grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon-t testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise Oneway ANOVA, tek yönlü varyans analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda 3 grupta toplam 9 kobay kulağının DPOAE ve ABR test sonuçları değerlendirildi.

Uygulama öncesi tüm gruplarda yer alan kobay kulaklarının (1.grup:6 kulak, 2. grup:6 kulak, 3. grup:6 kulak), DPOAE S/N-R ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1-3).

Tablo 1. Kontrol grubuna ait DPOAE ölçüm sonuçları

Grup	Frekans (kHz)	DPOAE S/N-R (dB SPL)				
		Uygulama Öncesi	Uygulama sonrası (dakika)			
			30.	60.	90.	120.
Kontrol (n=6 kulak)	0,75	12	9,60	4,97	3,25	9,25
	1	17,68	11,13	6,62	8,63	12,68
	1,5	21,07	10,32	10,77	11,80*	15,02
	2	27,55	10,43	7,32*	7,65	15,42
	3	34,13	10,75*	10,58*	9,47*	21,00
	4	29,22	7,27*	3,72*	5,53*	21,18
	6	32,80	6,28*	-1,17*	2,58*	24,98
	8	37,28	14,03*	9,30*	7,98*	36,52

Grup içi veriler karşılaştırıldığında; DPOAE S/N-R parametresinde uygulamalar öncesi ortalama değerleri ile uygulamalar sonrası ortalama değerleri (Tablo 1) arasında kontrol grubunda tiz frekanslarda (3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz) 30.,60. ve 90. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı (* $p<0.05$).

Tablo 2. Deney grubuna ait DPOAE lim sonuçları

Grup	Frekans (kHz)	DPOAE S/N-R (dB SPL)				
		Uygulama ncesi	Uygulama sonrası (dakika)			
			30.	60.	90.	120.
Deney (n=6 kulak)	0,75	12	13,02	9,92	10,77	12,25
	1	12,47	9,48	12,97	12,83	16,97
	1,5	14,78	13,55	15,37	16,47	20,37
	2	16,98	17,67	20,98	17,93	19,32
	3	17,95	16,83	15,67	15,07	14,68
	4	18,60	10,95	18,15	16,72	14,18
	6	17,97	15,38	23,28	23,90	17,48
	8	23,97	19,47	25,38	28,47	28,07

Grup içi veriler karşılaştırıldığında; DPOAE S/N-R parametresinde uygulamalar öncesi ortalama değerleri ile uygulamalar sonrası ortalama değerleri (Tablo 2) arasında deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. Çalışma grubuna ait DPOAE ölçüm sonuçları

Grup	Frekans (kHz)	DPOAE S/N-R (dB SPL)				
		Uygulama Öncesi	Uygulama sonrası (dakika)			
			30.	60.	90.	120.
Çalışma (n=6 kulak)	0,75	9	0,87	5,28*	3,53*	5,50
	1	10,83	1,25*	3,15*	7,43	7,47
	1,5	16,15	6,33	7,63	8,75	7,17
	2	20,27	7,42*	7,30	7,80	8,23
	3	22,42	12,22	15,07	15,23	13,85
	4	21,67	10,20	15,43	15,30	12,33
	6	27,68	10,65	12,37	12,53	10,48
	8	30,22	11,65*	16,63*	16,42*	15,25*

Grup içi veriler karşılaştırıldığında; DPOAE S/N-R parametresinde uygulamalar öncesi ortalama değerleri ile uygulamalar sonrası ortalama değerleri (Tablo 3) arasında çalışma grubunda 8000 Hz’te 30.,60., 90. ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($p<0.05$). Ayrıca 750 Hz’ de 60. ve 90. dakikalarda, 1000 Hz’ te 30. ve 60. dakikalarda ve 2000Hz’ te ise 30. dakikada da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($*p<0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmalarda ise DPOAE S/N-R parametresi değerlendirildiğinde; kontrol-deney ve deney-çalışma grupları arasında uygulama sonrası 30. ve 60. dakika değerlerinde uygulama öncesine göre anlamlı düşüklük saptanırken ($p<0.05$) kontrol-çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Uygulama öncesi tüm gruplarda yer alan kobay kulaklarının (1.grup:6 kulak, 2. grup:6 kulak, 3. grup:6 kulak), ABR yanıtlarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) ve normal işitme olarak değerlendirildi (Tablo 4-6).

Tablo 4. Kontrol grubu ABR yanıtları

Kontrol grubu (n=6)	İşitme Eşikleri (HL)				
	Uygulama öncesi (HL)	Uygulama sonrası (dakika)			
		30.	60.	90.	120
Eşik	10,00	41,67*	28,33*	20,00*	11,67
I. dalga	1,87	2,10*	2,02*	2,02*	1,95
III. dalga	3,01	3,67*	3,67*	3,67*	3,60*
V. dalga	4,34	4,71*	4,77*	4,78*	5,53*
I-III. dalga	1,46	1,57	1,65	1,65	1,65
I-V. dalga	2,36	2,55	2,76	2,76	3,58*
III-V. dalga	1,06	1,04	1,11	1,11	1,93

Grup içi veriler karşılaştırıldığında; ABR yanıtlarında uygulama öncesi ortalama değerler ile uygulama sonrası ortalama değerler (Tablo 4) arasında eşik yanıtlar için 30., 60. ve 90. dakikalarda kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanırken ($*p<0.05$), 120. dakikada ise anlamlı depişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Dalga latansları ve intermik latanslar değerlendirildiğinde uygulama sonrasında I.dalga latanslarında 30., 60. ve 90. dakikalarda, III. ve V. dalga latanslarında ise 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($*p<0.05$). İntermik latanslarda sadece I-V. dalgalar arası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($*p<0.05$).

Deney grubunda ise grup içi veriler karşılaştırıldığında; ABR yanıtlarında uygulama öncesi ortalama değerler ile uygulama sonrası ortalama değerler (Tablo 5) arasında eşik yanıtlar için istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Dalga latansları ve intermik latanslar değerlendirildiğinde uygulama sonrasında I. ve III. dalga latanslarında 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda, V. dalga latansında ise 90. ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı ($*p<0.05$). İntermik latanslarda sadece I-V. dalgalar arası 90. ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanırken, III-V. Dalgalar arasında ise sadece 90. dakikada anlamlı değişiklik saptandı ($*p<0.05$).

Tablo 5. Deney grubu ABR yanıtları

Deney grubu (n=6)	İşitme Eşikleri (HL)				
	Uygulama öncesi (HL)	Uygulama sonrası (dakika)			
		30.	60.	90.	120
Eşik	11,67	11,67	10,00	10,00	10,00
I. dalga	1,78	1,86*	1,91*	1,87*	1,88*
III. dalga	3,29	3,44*	3,45*	3,52*	3,56*
V. dalga	5,36	5,65	5,73	5,95*	5,96*
I-III. dalga	1,51	1,59	1,54	1,65	1,68
I-V. dalga	3,58	3,79	3,82	4,08*	4,08*
III-V. dalga	2,07	2,20	2,28	2,43*	2,41

Çalışma grubunda grup içi veriler karşılaştırıldığında; ABR yanıtlarında uygulama öncesi ortalama değerler ile uygulama sonrası ortalama değerler (Tablo 6) arasında eşik yanıtlar, dalga latansları ve interpike latanslar için 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı (* $p < 0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmalarda ABR yanıtları değerlendirildiğinde; kontrol-deney, deney-çalışma ve kontrol-çalışma grupları arasında eşik yanıtlar, dalga latansları ve interpike latanslar arasında uygulama öncesi istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$). Eşik yanıtlarda uygulama sonrasında kontrol-deney grupları arasında 30., 60. ve 90. dakika değerlerinde uygulama öncesine göre anlamlı bir artış saptanırken ($p < 0.05$), 120. dakikada ise anlamlı bir artış saptanmadı. Deney-çalışma grubunda ise eşik yanıtlarında 30., 60., 90. ve 120. dakika değerlerinde uygulama öncesine göre anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$). Kontrol ve çalışma grupları karşılaştırıldığında ise eşik yanıtlar için 30., 60. ve 90. dakika değerlerinde uygulama öncesine göre anlamlı bir artış saptanmaz iken ($p > 0.05$), 120. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptandı ($p < 0.05$). ABR yanıtlarında dalga latansları ve interpike latanslar arasında gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 6. Çalışma grubu ABR yanıtları

Çalışma grubu (n=6)	İşitme Eşikleri (HL)				
	Uygulama öncesi (HL)	Uygulama sonrası (dakika)			
		30.	60.	90.	120
Eşik	15,83	38,33*	31,67*	43,33*	48,33*
I. dalga	1,70	1,82*	1,85*	1,91*	1,89*
III. dalga	3,28	3,54*	3,64*	3,71*	3,77*
V. dalga	5,28	5,95*	6,11*	6,27*	6,01*
I-III. dalga	1,58	1,72*	1,79*	1,80*	1,89*
I-V. dalga	3,57	4,13*	4,26*	4,31*	4,12*
III-V. dalga	2,00	2,42*	2,48*	2,52*	2,29*

TARTIŞMA

Bu çalışmada gürültüye bağlı akustik travmanın iç kulakta oluşturabileceği kohlear veya sensorinöral işitme kayıplarında olivokohlear efferent sistemin olası koruyucu etkisini elektrofizyolojik ölçümler ile bir farmakolojik ajan haloperidol (dopamin antagonisti) kullanarak test etmeyi planladık.

Olivokohlear efferentler merkez sinir sisteminin sesi kontrol ederek geri plandaki gürültüyü saptaması ve belli sinyallere seçici olarak dikkat göstermesine yardımcı olur (64,66). Lateral olivokohlear efferentler superior olivar kompleksin lateral bölgelerinden kaynaklanır ve kohleanın iç tüylü hücrelerinin altında primer afferent liflerin dendritlerinde sonlanan ince miyelinsiz aksonlar gönderir. Lateral efferentlerin kohlea mekaniği üzerine bilinen bir etkisi olmadığı (27,64,66) ve bu sistemin, afferent sinir lifi deşarjlarının postsinaptik kontrolü ile ilişkili olduğu böylece kohlear nukleuslara ve santral sinir sistemine girişi kontrol ettiği düşünülmektedir. Dopamin, bu postsinaptik aktivasyonda işitme sinirinin aktivasyonunu inhibe eder (67). Çalışmamızda bu amaçla afferent sinir lifi deşarjının postsinaptik kontrolünü değerlendirmede ABR testinde dalga latanslar ve interpike dalga latanslarını, akustik travmayı değerlendirmede ise hem ABR genel dalga morfolojisi ile DPOAE testlerini kullandık. Haloperidol etkinliğini değerlendirmede ise ölçümlerimizi 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda gerçekleştirdik.

Ototoksisite, akustik travma ve ani işitme kaybına bağlı olarak oluşan kohlear kayıpların monitörizasyonunda Otoakustik emisyon ve ABR testleri kliniğimizdeki çalışmalarda etkin bir ölçüm yöntemi olarak kullanılmıştır (1,7,72). Bu çalışmamızda da gürültüye bağlı olarak oluşan akustik hasarın değerlendirilmesinde kliniğimizde mevcut olan DPOAE ve ABR testlerini kullandık. Kontrol ve çalışma gruplarımızda 110 dB şiddetinde

geniş band gürültü 10 dakika boyunca çevresel gürültü şeklinden ziyade ses tüpleri ile direkt olarak dış kulak kanalından verilerek daha etkili bir akustik travma oluşturulmuştur (72). Çalışmamızda toplam 12 kulakta (kontrol ve çalışma grubu toplam 6 kobay) uygulama sonrasında, öncesine göre 30., 60. ve 90. dakikalarda kontrol grubunda tiz frekanslarda, çalışma grubunda ise sadece 8000 Hz' te DPOAE verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk ($p<0.05$). Deney grubunda ise DPOAE verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Bu sonuç haloperidolün kohlear fonksiyonlar üzerinde etkisinin olmadığı yönünde değerlendirilebilir.

ABR ölçümlerimizde ise akustik hasarı dalga morfolojisi (12,13,47) açısından değerlendirdiğimizde eşik yanıtlar için grup içi karşılaştırmalarda kontrol grubunda 120. dakikada eşik yanıtlar tekrar elde edilirken, çalışma grubunda ki kobaylarda ise 120. dakikada elde edilemedi. Deney grubunda akustik travma oluşturulmadığı için değişiklik gözlenmedi. Grup içi karşılaştırmalarda kontrol ve deney grubunda dalga latanslarında uzama gözlenirken, çalışma grubunda ise hem dalga latansları hem de interpike latanslarda uzama gözlemlendi. Bu bulgular (eşik yanıtlar ve dalga latansları) gürültü ile birlikte uygulanan dopamin antagonistinin kohlear fonksiyonlar üzerindeki etkisinden ziyade işitme sinir fibrilinin deşarjını etkilediği yönünde değerlendirilebilir. Gruplar arası karşılaştırmada ise dalga latanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi. Bu bulgu tüm grublardaki dalga latanslarında anlamlı bir uzama gözlenmesinden dolayı olabilir. Aşırı düzeyde akustik uyarın sonucu iç tüylü hücreden salınan fazla miktarda nörotransmitter (glutamat=ana nörotransmitter) afferent sinir fibrillerinde nörotoksositeye yol açar. Dopamin agonisti kullanılarak yapılan çalışmalarda (67,74) afferent sinir fibril deşarjının azaldığı ve oluşan nörotoksitenin önlendiği yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise olivokohlear efferent sistemin lateral dalında dopaminergic aktivasyonun işitme sisteminin yüksek frekanslarında seçicilik gösterdiği yönünde kanıtlar elde edilmiştir (74). Bu da akustik travmanın ilk olarak neden yüksek frekanslarda tutulum gösterdiğinin belirtisi olabilir.

Çalışmamızda bu sistemde olası fizyolojik mekanizmaları anlamak gürültüye bağlı olarak oluşan sensorinöral kayıpların önlenmesinde lateral olivokohlear efferent sistemin rolünü değerlendirmeyi amaçladık ve haloperidolün afferent sinir lifinin deşarjının postsinaptik kontrolünü değiştirdiği, aktivasyonu artıran yönde etkilediği yönünde bulgular elde ettik.

SONUÇLAR

1. Gruplar arasında uygulama öncesi DPOAE S/N-R parametresi değerleri açısından fark yoktu.
2. DPOAE S/N-R parametresinde 30., 60. ve 90. dakikalarda tiz frekanslarda (3 kHz, 4 kHz, 6 kHz ve 8 kHz), çalışma grubunda ise sadece 8000 Hz' te DPOAE verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı.
3. Gruplar arasında uygulama öncesi ABR yanıtlarında (eşik, dalga latans ve interpike latanslar) anlamlı fark yoktu.
4. Grup içi karşılaştırmalarda kontrol ve deney grubunda dalga latanslarında uzama gözlemlendi.
5. Çalışma grubunda ise hem dalga latansları hem de interpike latanslarda uzama gözlemlendi.
6. Gruplar arası karşılaştırmada ise dalga latanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi.
7. Eşik yanıtlar için grup içi karşılaştırmalarda kontrol grubunda 120. dakikada eşik yanıtlar tekrar elde edildi.
8. Çalışma grubunda ki kobaylarda ise 120. dakikada elde edilemedi.

**GÜRÜLTÜYE BAĞLI KOHLEAR HASARIN ÖNLENMESİNDE
OLİVOKOHLEAR SİSTEMİN ROLÜNÜN DOPAMİN ANTAGONİSTİ
(HALOPERİDOL) KULLANARAK ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Sevtap DEVREN

ÖZET

Çalışmamızda işitmesi normal olan kobaylar üzerinde, gürültüye bağlı işitme kaybında olivo-kohlear sistemin koruyucu rolü haloperidol uygulaması ile elektrofizyolojik olarak incelendi. Distortion product otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleriyle emisyon ve işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ile normal işitmenin saptandığı toplam 9 kobayın 18 kulağı çalışma kapsamına alındı ve kobaylar uygulamalar öncesi randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak, 2. grup deney ve 3. grup çalışma grubu olarak planlandı. Deney grubundaki kobaylara sadece haloperidol (0,5mg/kg), çalışma grubundaki kobaylara haloperidol (0.5mg/kg) ile birlikte akustik travma (110 dB, 10 dakika geniş bant gürültü) ve kontrol grubundaki kobaylara akustik travma (110 dB, 10 dakika geniş bant gürültü) ile birlikte serum fizyolojik uygulandı. Uygulamalar sonrası 30., 60. ve 90. dakikalarda tüm gruplarda DPOAE ve ABR ölçümleri tekrarlandı. Uygulamalar öncesi ve sonrası ölçümlerden elde edilen verilerin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları yapıldı. Tüm gruplarda DPOAE parametrelerinde (Signal/Noise-Ratio) ve ABR eşiklerinde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Deney grubunun uygulama sonrası DPOAE verilerinde uygulama öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmaz iken ve ABR verilerinde uygulama öncesine göre anlamlı değişiklik saptandı. Çalışma ve kontrol grubunun uygulama sonrası DPOAE ve ABR verilerinde uygulama öncesine göre anlamlı

değişiklik saptandı. Çalışma ve kontrol grubunun uygulama sonrası ABR verilerinde işitme eşiği uygulama öncesine göre anlamlı yüksekti. Ayrıca, tüm grublarda uygulama sonrası ABR dalga latansları anlamlı olarak uzamıştı. Çalışma grubunda uygulama sonrası ABR dalga latanslarındaki uzama daha belirgindi.

Sonuç olarak, gürültüye bağlı koklear hasarda olivo-koklear sistem üzerinden işleyen koruyucu etki haloperidol kullanımıyla geçici olarak etkilenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otoakustik emisyon; efferent yol; dopamin

**THE ROLE OF OLIVOCOCHLEAR SYSTEM FOR THE PREVENTION
OF COCHLEAR DAMAGE DUE TO NOISE, USING ANTAGONIST OF
DOPAMINE (HALOPERIDOL) WITH ELECTROPHYSIOLOGIC TESTS
: AN EXPERIMENTAL STUDY.**

Sevtap DEVREN

SUMMARY

As a result of Distortion Product otoacoustic emission (DPOAE) measuring and auditory brainstem responses (ABR), 18 ears of 9 guinea pigs with detected normal hearing threshold and emission, have been taken into the scope of this survey and they have been randomly divided into three groups. The first group of these three groups have been planned as the control group, the second one as, the experiment group and the third group have been planned as the working group. The guinea pigs of the experiment group have been administered only haloperidol (0.5 mg/kg), the animals of the working group have been administered haloperidol (0.5 mg/kg) and acoustic trauma (110 dB, 10 minutes, large band noise) together. And the guinea pigs in the control group have been administered acoustic trauma (110 dB, 10 minutes, large band noise) and physiological saline. DPOAE and ABR measurements repeated after administration at the time of 30., 60., 90. and 120. minutes. Statistical analysis were performed intragroup and intergroup with the values before and after administration.

No meaningful statistical difference was observed when DPOAE (Signal/Noise ratio), ABR thresholds of hearing assessed in all groups prior to medicine and noise administration. In the experiment group after administration there wasn't any meaningful statistical difference in DPOAE measurements. Control and working groups after administration there was

meaningful statistical difference in DPOAE and ABR measurements. In the experiment group after administration there was meaningful statistical difference in ABR measurements.

As a result, a protective effect on the functioning of the olivo-cochlear system in noise induced cochlear damage is temporarily affected by the use of haloperidol.

Key Words: Otoacoustics emissions; efferent pathways; dopamine

KAYNAKLAR

1. Devren M. Gürültüye Bağlı İşitme Kayıplı Olguların Odyolojik Bulguları ve Psikososyal Yönden Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Edirne-1998.
2. Ross UH, Rogowski M, Reiss G, Gloddek B. Detection of cochlear dysfunction by the measurement of transiently evoked otoacoustic emissions in Guinea pigs with autoimmune-induced labyrinthitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(2):80-3.
3. Moulin A, Collet L, Veuillet E, Morgon A. Interrelations between transiently evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects. *Hear Res* 1993;65(1-2):216-33
4. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, McCoy MJ, Whitehead ML. New approaches to the evaluation of the auditory system and a current analysis of otoacoustic emissions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112(1):50-63.
5. Gorga MP, Stover L, Neely ST, Montoya D. The use of cumulative distributions to determine critical values and levels of confidence. *J Acoust Soc Am* 1996; 100(2): 968-77
6. Wright A. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Keer AG, Gleeson M (Eds). *Scott-Brown's Otolaryngology Vol.1*, 16th ed. London: Butterworth-Heinemann Publish;1997;ch1,1-50.
7. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Distortion product otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ (eds) *Otoacoustic Emissions*. 2nd ed, New York: Thieme Medical Publishers Inc, 2002; 116-42
8. Guinan JJ. Jr. Olivocochlear Efferents; Anatomy, Physiology, Function, and the Measurement of Efferent Effects in Humans. *Ear&Hearing*. 2006;27(6):589-607
9. Gaborjan A. Protective mechanisms in the cochlea. In: AF. Jahn, JS-Sacchi (Eds.), *Physiology of the Ear*. 2nd ed. San Diego; Singular&Thomson Learning; 2001; ch 27, 639-50.
10. Frelenkov GI. Regulation of electromotility in the cochlear outer hair cell. *J Physiol* 2006;(576):43-8.
11. Dallos P. Overview; Cochlear Neurobiology. In; Dallos P, Popper AN, Fay RR (Eds.), *The Cochlea*. 1st ed. Newyork: Springer; 1996; ch 1, 1-44.

12. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1 Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998:1-71,77-102,143-97.
13. Karasalihoğlu AR. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:3-14.
14. Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the ears. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (Eds). Otolaryngology Vol.1, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991:23-58.
15. Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external and middle ear. In: Cummings CW (ed.) Otolaryngology-Head and Neck Surgery Vol.4, St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc, 1993; p2483-96
16. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. Cilt 1, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:181-213.
17. Kuran O. Sistemik Anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983:759-88.
18. Lee KJ. Anatomy of the ear. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8th ed. New York: Medical Publish Co; 2003:1-24.
19. Cruz OLM. Kafa tabanı, temporal kemik, dış kulak ve orta kulak anatomisi.(çeviri: T. Akçam, S.Yetişer). Koç C (Ed). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. s.2801-14.
20. Austin DF. Kulağın Anatomisi (çeviri: G. Hafız). Şenocak D (Ed). Ballenger Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; s.855-6.
21. Toth M, Alpar A, Patonay L, Olah I. Development and surgical anatomy of the round window niche. Ann Anat 2006;188(2):93-101.65
22. Cureoglu S, Schachern PA, Rinaldo A, Tsuprun V, Ferlito A, Paparella MM. Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. Acta Otolaryngol 2005;125(1):9-15.
23. Santi PA, Mancini P. Koklear anatomi ve santral işitme yolları (çeviri: F. Karayel). Koç C (Ed). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.s.3373-97.
24. Arıncı K, Elhan A. Kulak, işitme ve denge organları anatomisi. Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997:466-90.
25. Raphael Y, Altschuler R.A. Structure and innervation of the cochlea. Brain Research Bulletin. 2003;60: 397-422
26. John HM, Waren YA. Anatomy and physiology of hearing. In: Bailey BJ (Ed). Otolaryngol Head Neck Surgery Vol.2, Philadelphia: JB Lippincott Co; 1993:1441- 61.
27. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the auditory and vestibular systems. In: Ballenger JJ, Snow JB (Eds). Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 15th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1996:879-929.
28. Pickles JO. Physiology of hearing. In: Kerr AG, Gleeson M (Eds). Scott-Brown's Otolaryngology Vol.1, 6th ed. London: Butterworth-Heinemann Publish Ltd; 1997; ch 2,1-34.

29. Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the auditory system. In: Cummings CW, Fredrickson LM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE (Eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery* vol.4, 3th ed. St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc; 1998:2831-74.
30. Mills JH, Khariwala SS, Weber PC. Anatomy and physiology of hearing. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD (Eds). *Otolaryngology Head&Neck Surgery*, 4th ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p.1883-903
31. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978;64(5):1386-91.
32. Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatcke TJ (Eds). *Otoacoustic Emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.1-47.
33. Hall JW, Baer JE, Chase PA, Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(1):22-38.
34. Johnson KC. Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(4):711-32.
35. Plinkert PK, Bootz F, Vossieck T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustics emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(2):95-9.
36. Nozza RJ, Sabo DL, Mandel EM. A role for otoacoustic emissions in screening for hearing impairment and middle ear disorders in school-age children. *Ear Hear* 1997;18(3):227-39
37. Bright KE. Spontaneous otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatcke TJ (Eds) *Otoacoustic Emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.74-94.
38. Lonsbury-Martin BL, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993;14(1):11-22.
39. Ueda H, Hattori T, Sawaki M, Niwa H, Yanagita N. The effect of furosemide on evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. *Hear Res* 1992;62(2):199-205.
40. Karasalihoğlu A, Adalı MK, Karasalihoğlu S, Koten M, Acunaş B, Uzun C ve ark. Normal ve Riskli Yenidoğanlarda Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE) ile İşitme Taraması. Cerrahpaşa Tıp Fak. XIX. Akademik hafta pediatrik otolarenoloji sempozyumu kongre kitabı s.48-53 İstanbul, 1996.
41. Salata JA, Jacobsen JT, Strasnick B. Distortion-product otoacoustic emissions hearing screening in high risk newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(1):37-43.
42. Glatcke TJ, Robinette MS. Transient evoked otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatcke TJ (Eds). *Otoacoustic Emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.95-115

43. Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette MS, Glattke TJ (Eds). Otoacoustic Emissions. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.213-42
44. O'Rourke C, Driscoll C, Kei J, Smyth V. A normative study of distortion-product otoacoustic emissions in 6-year old schoolchildren. Int J Audiol 2002;41:162-9
45. Dorn PA, Konrad-Martin D, Neely ST, Keefe DH, Cry E, Gorga MP. Distortion product emission input/output functions in normal hearing and hearing-impaired human ears. J Acoust Soc Am 2001;110(6):3119-31
46. Robinette MS, Cevette MJ, Webb TM. Otoacoustic emissions in differential diagnosis. In: Robinette MS, Glattke TJ (eds) Otoacoustic emissions. 2nd ed, New York: Thieme Medical Publishers Inc. 2002;297-324.
47. Özdamar Ö. İşitsel uyarılma potansiyellerinin tarihçesi. Muş N, Özdamar Ö (Editörler). İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları'nda, Ankara: 1996;31-3,35-55.
48. Spelman R, Stoneham MA. Evoked potential primer. 2nd ed. London: Butterworth-Heinemann publish; 1985. p.194-232.
49. Northern JL, Roush J. Differential audiometry in otologic diagnosis. In: English Otolaryngology. Vol 1. PA, JB, Lipincott company 1998. p.1-28.
50. Saydam L, Özlüoğlu L, Gürsel B. Serebellopontin köşe tümörlerinin tanısında beyin sapı odyometrisinin kullanımı. Türk Otolaringoloji Arşivi 1994;32:69-73.
51. Muş N, Yenişehir S, Özkaptan Y. Retrokoklear ABR anormalliklerinin nörofizyolojik temeli. Kulak Burun Boğaz İhtis Derg 1991;1:65-70.
52. Alberti PW: Occupational hearing loss. In; Ballenger JJ, Snow JB (Eds.). Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 15 th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1996:1087-1102
53. Dereköy FS: Biyoakustik deneylerde ve çevrede gürültü ölçme standartları. KBB Klinikleri 2003;5(1):48-53
54. Attias J, Pratt H: Auditory-evoked potential correlates of susceptibility to noise-induced hearing loss. Audiology 1985;24:149-156
55. Osguthorpe JD, Klein AJ: Occupational hearing conversation. Otolaryngol Clin North Am 1991;24(2):403-414
56. Gunther T, Ising H, Joachims Z: Biochemical mechanisms affecting susceptibility to noise-induced hearing loss. Am J Otolaryngol 1989;10:36-41
57. Özdoğan A, Şenocak F, Şekercioğlu N, Korkut N, Erişir F: Gürültüye bağlı işitme kayıplarında ayırıcı tanı. Türk Otolarengoloji Arşivi 1993;31:14-17
58. Esmer N, Akıner M, Karasalihoğlu A, Saatçi M: Klinik Odioloji. Ankara, Özışık matbaacılık 1995;19-25
59. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 2 Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2002:57-66

60. Dobie RA: Prevention of noise-induced hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:385-391
61. Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J: Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res* 2000;878(1-2):163-173
62. Robertson D: Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1983;9:263-278
63. Gao WY, Ding DL, Zheng XY, Ruan FM, Liu YJ. A comparison of changes in the stereocilia between temporary and permanent hearing loss in the acoustic trauma. *Hear Res* 1992;62:27-41
64. Raphael Y, Altschuler R.A. Structure and innervation of the cochlea. *Brain Research Bulletin*. 2003;60: 397-422
65. Cooper NP, Guinan JJ JR. Efferent-Mediated Control of Basilar Membrane Motion. *J. Physiol*. 2006; 1-18
66. Guinan JJ. Jr. The Cochlea: In. *Physiology of Olivocochlear Efferents*. Eds. P. Dallos, A.N. Popper, R.R. Fay. Springer, Newyork. 1996:435-502
67. Niu X, Tahera Y, Canlon B. Environmental enrichment to sound activates dopaminergic pathways in the auditory system. *Physiology Behavior* 2007;92: 34-9.
68. Loeser EA, Bennett G, Stanley TH. Comparison of droperidol, haloperidol and prochlorperazine as postoperative anti-emetics. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 125-7.
69. Kayaalp O. *Tıbbi farmakoloji*. 5.baskı. Ankara: Feryal matbaacılık, 1990:1857-8.
70. Lim BSL, Pavy TJG, Lumsden G. The antiemetic and dysphoric effects of droperidol in the day surgery patient. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 371-4.
71. Henzi I, Sonderegger J and Tramèr MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000;47(6): 537-51
72. Uzun C, Yağız R, Koten M, Adalı MK, Karasalihoğlu AR. Kobaylarda transient evoked otoakustik ölçüm yöntemi. *KBB İht Derg* 2000;7(2): 97-106.
73. Hall JW, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993;14(1):11-22.
74. Mulders W.H.A.M, Robertson D. Dopaminergic olivocochlear neurons originate high frequency region of the lateral olive of guinea pigs. *Hear. Res*. 2004;187: 122-130.

ÖZGEÇMİŞ

Sevtap Devren , 1984 yılında Edirne’de doğdu.2002 yılında Edirne Lisesi’nden mezun oldu. 2002-2006 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi İlköğretim bölümü Sınıf Öğretmenliği Programında lisans eğitimini tamamladı. Halen Milli Eğitim Bakanlığı’na bağlı Bursa ili Mustafakemalpaşa ilçesi Koşuboğazi İlköğretim Okulu’nda sınıf öğretmeni olarak görev yapmaktadır.

EKLER

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

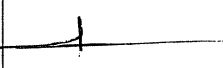

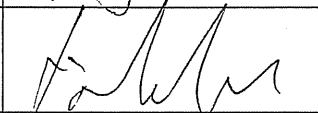
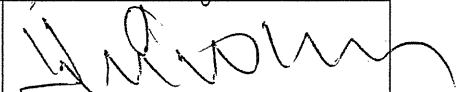
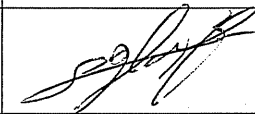

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı:10

Karar Tarihi: 12.12.2009

KARAR NO: 2009/10.09

Yürüttüclüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr.Recep Yağız'ın yaptığı Sevtap DEVREN yüksek lisans tezi olarak planlanan TÜHDYEK- 2009/079 protokol nolu " Gürültüye bağlı kohlear hasarın önlenmesinde olivokohlear sistemin rolünün dopamin antagonisti (Haloperidol) kullanarak elektrofizyolojik testlerle deneysel olarak araştırılması" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	