

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK

**CORTİ ORGANI FREKANS SEÇİCİLİĞİNDE DIŞ TÜYLÜ
HÜCRELERİN ROLÜ**

(Doktora Tezi)

Erdoğan BULUT

EDİRNE – 2009

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK

**CORTİ ORGANI FREKANS SEÇİCİLİĞİNDE DIŞ TÜYLÜ
HÜCRELERİN ROLÜ**

(Doktora Tezi)

Erdoğan BULUT

Destekleyen Kurum: TÜBAP-902

Tez No:

EDİRNE – 2009

TEŞEKKÜR

Hayalgücünün bilgiden daha önemli olduğunu öğrendiğim iki değerli bilim adamı, tez danışmanım Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Cem UZUN'a; elektron mikroskop inceleme ve değerlendirmelerinde birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Prof. Dr. Serap ARBAK, Dr. Pınar TURAN ve TÜBİTAK-MAM ekibine; tez boyunca bilgi ve eleştirileri ile destek veren Yrd. Doç. Dr. S. Arzu VARDAR'a ve lisansüstü eğitimim boyunca sürekli destek ve ilgisini gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kadir KAYMAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
KOHLEANIN GENEL ORGANİZASYONU	6
CORTİ ORGANI	17
KOHLEAR MEKANİKLER	30
CORTİ ORGANI İNNERVASYONU	34
İŞİTMENİN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ	37
İŞİTME TEORİLERİ	41
GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
TİMPANOMETRİK İNCELEME	46
STAPES REFLEKS (KONTRALATERAL) EŞİĞİ ÖLÇÜMÜ	47
TRANSIENT EVOKED OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMÜ	47
DISTORTION-PRODUCT OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMÜ	48
İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI	50
SPONTAN OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMÜ	50
SAF SES KONTRALATERAL AKUSTİK UYARI	51

SAF SES AKUSTİK TRAVMA	51
ÇALIŞMA I	51
ÇALIŞMA II	53
ÇALIŞMA III	54
BULGULAR	60
ÇALIŞMA I	60
ÇALIŞMA II	65
ÇALIŞMA III	79
TARTIŞMA	104
ÇALIŞMA I	104
ÇALIŞMA II	107
ÇALIŞMA III	108
SONUÇLAR	112
ÖZET	113
SUMMARY	115
KAYNAKLAR	117
RESİMLEMELER LİSTESİ	124
ÖZGEÇMİŞ	130
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABR	: “Auditory Brainstem Response”, İşitsel Beyinsapı Yanıtları
AHÖ	: Akustik Hasar Öncesi
AHS	:Akustik Hasar Sonrası
BM	: Baziler Membran
dB	: Desibel
dB SPL	: “ Desibel Sound Pressure Level” Desibel ses basınç düzeyi
DPOAE	: “Distortion Product Otoacoustic Emission”- Distorsiyon Produkt Otoakustik Emisyon
DTH	: Dış Tüylü Hücreler
EP	: Endokohlear Potansiyel
Hz	: Hertz
MOC	: ”Medial Olivary Complex”- Medial Olivokohlear Kompleks
OAE	: Otoakustik Emisyon
SEM	: “Scanning Electron Microscopy” -Scanning Elektron Mikroskopi
S/N-R	: “Signal/Noise-Ration” Sinyal/Gürültü-Oranı
SOAE	: Spontan Otoakustik Emisyon
TEOAE	: “Transient Evoked Otoacoustic Emission”- Transient Evoked Otoakustik Emisyon
TM	: Tektorial Membran

GİRİŞ VE AMAÇ

İsteklerimiz içimizde yatan yeteneklerimizin birer elçisidir.

J.W. von Goethe

Yirminci yüzyılda kohlear fonksiyonları anlamak adına Von BEKESY'in yayılan dalga teorisi, tanımlamak adına David Kemp'in otoakustik emisyonları keşfi, kohlear amplifikasyona bakış açısından çığır açmıştır. Bu öncü çalışmalar yirmibirinci yüzyılda ilk meyvesini vermiş ve dış tüylü hücre hareketli yanıtlarında prestin adlı yeni bir motor protein tanımlanmıştır (1). Yayılan dalga teorisinde gözlenen baziler membranın farklı esneklik profilleri (2), Kemp'in otoakustik emisyonlarda görülen spesifik frekans yanıtları (3) ve prestin ile tanımlanan kohlear motor etkinliğin, kohleada etkin frekansa özgü spesifik kodlamanın primer başlangıç yerinin **olivokohlear demet-dış tüylü hücre** kombinasyonu olduğunu düşündürmektedir. Çünkü, ilk olarak kohlear amplifikasyonun mekanizması ve bu amplifikasyonda anahtar rol oynayan dış tüylü hücrelerin motil yanıtlarının ses sinyalini 100 kattan fazla nasıl amplifiye ettiği henüz anlaşılammıştır (4), ancak dış tüylü hücrelerin hareketliliğinin ya da primer olarak kasılabilme gevşeyebilme özelliğinin kohleada farklı frekans bandlarının ayırt edilmesinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (5). Dış tüylü hücrelerin lateral duvar membranında yer alan ve **prestin** adı verilen bir motor proteinin keşfedilmiş olması bu görüşte dayanak oluşturmuştur (6). Olivokohlear demet medial efferent dalı, dış tüylü hücrelerle sinaps yapar, elektrik veya ses uyararı ile efferent yol aktive edilebilir (7). Diğer bir deyişle daha önceden sadece duysal bilgilerin dış tüylü hücreden işitme yollarına doğru taşındığı düşünülürken, artık bazı nöral sinyallerin de dış tüylü hücrelere doğru geldiği ve bu sinyallerin dış tüylü hücre işlevini etkilediği bilinmektedir. Örneğin, medial efferentlerin aktivasyonu, dış tüylü hücre motil yanıtlarını

değiştirebilmektedir (8). Frekans ayırımının bazal membran hareketliliğinden değil de dış tüylü hücrelerin primer hareketliliğinden kaynaklandığını düşündüren bir ilginç özellik de kohleanın ve dış tüylü hücrelerin morfolojik incelemelerinde ortaya konulmuştur. Artık iyi bilinmektedir ki iç tüylü hücreler bazal membran üzerinde yanyana dizildiğinde birbirileri ile temas halinde bulunmaktadır. Diğer yandan dış tüylü hücrelerin bazal membran üzerinde dizilmesine bakıldığında bunların birbirine temas etmediği yani izole bir membran yapısına sahip olduğu görülmektedir. Bu hücreler motil yanıtlarını destekleyen ve izole bir membran yapısı sağlayan, Deiter's hücreleri adı verilen destek hücrelerine sahiptirler (9). Bu bilgi, baziler membranın da kohleanın bazalinden apeksine doğru uzanırken kalınlığının ve genişliğinin değiştiği bilgisi ile birleştirildiğinde kulağımıza gelen seste bulunan farklı frekans bandlarının, kohlea üzerindeki farklı dış tüylü hücre gruplarının primer motil yanıtına neden olduğunu ve frekans ayırımının doğrudan dış tüylü hücreler üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Rezonansa özgü frekans kodlaması olivokohlear demet üzerinden oluşabilir. Biz bu çalışmanın hipotezini oluştururken olivokohlear demet üzerinden oluştuğunu düşündüğümüz bu hipotetik kodlamaya **etkin-efektör kodlama** adını verdik. Literatürde daha önce yer almayan bu tanımlamayı bir piyano benzetmesi ile açıklamaya çalışabiliriz. Piyano çalan bir kişiyi gözümüzde canlandırdığımızda piyano tuşlarına dokunan parmaklar olivokohlear fibrilleri, piyano tuşları da dış tüylü hücreleri temsil edecektir. Parmakların ilgili tuşa basması ile frekans yanıtı ortaya çıkmaktadır.

İşitmenin gerçekleşmesinde, orta kulaktaki kemikçik sisteminin titreşimi ve bunun stapes kemikçığı tabanının hareketi ile oval penceredeki zara aktarılması sonrasında kohleada bulunan perilenfa adı verilen sıvının iletilen basınç dalgalarını (yani sesi) alması ve iç kulaktaki baziler membran üzerinde yerleşmiş Corti organı adı verilen özelleşmiş mekanoelektrik reseptör yapısının, kendisine gelen titreşimleri elektriksel sinyale dönüştürmesi ve sinirler aracılığıyla üst merkezlere iletmesi ile gerçekleşir. Corti organı uzamsal planda bir afferent yapıdır. Sesin veya kulağa ulaşan ses dalgalarının işlenmesinde reseptör fonksiyonu olduğu gibi efektör fonksiyonu da vardır. Frekansa özgü spesifik kodlamanın yapıldığı primer yapıdır. Refleks elemanlarının özgüllüğü frekans seçiciliğini sağlar. Enerji dönüşümünün gerçekleştiği Corti organı, içinde bulunduğu ortamda gerçekleşen hidromekanik değişiklikleri algılamak üzere çeşitli özelleşmiş bölümlere sahiptir. Bunlar arasında iç tüylü hücreler, dış tüylü hücreler ve bunların afferent ve efferent innervasyonları özel öneme sahiptir.

İç tüylü hücreler afferent dönüştürücü ya da primer reseptör olarak kabul edilirken, dış tüylü hücreler efferent dönüştürücü, efektör veya frekans özgüllüğünü sağlayan bir sekonder

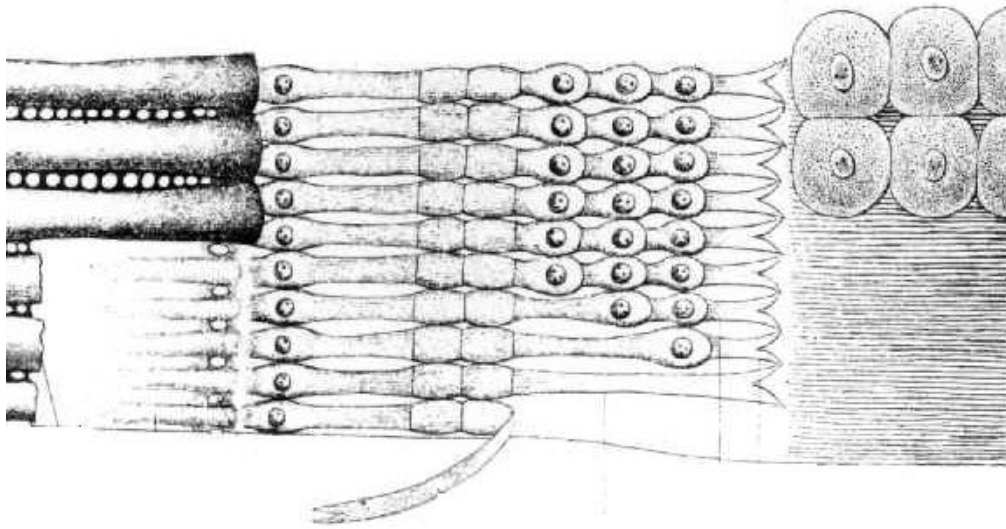
reseptör olarak görülmektedir. İç tüylü hücreler iç kulağa gelen işitme sinyalinin alarak sesin şiddetini belirlerken dış tüylü hücreler ise frekansı ayırt etmektedir. Organın iki farklı hücresinin birbiri üzerindeki eksitasyonu veya inhibisyonu bizim dış dünyadaki iletişim kalitemizi arttırmaktadır.

Çalışmamızda von BEKESY'nin **yayılan dalga** ve Helmholtz'un **yer teorisinden** yola çıkarak, kohlear frekans seçiciliğinin bölgesel tonotopisinde baziler membranın sekonder rol aldığını, aktif primer yanıtların dış tüylü hücre motil yanıtları ile oluşabileceğini deneysel çalışmalarla göstermeyi amaçladık. Bu çalışmada hipotezin kurulmasını destekleyen ön bilgiler: 1) Dış tüylü hücrelerin baziler membran üzerindeki diziliminde birbirine temas etmeden izole olarak yer alması, 2) Dış tüylü hücrelerin stereosilyalarının bükülme yönünün baziler membranın dalga oluşturma hareket yönüne paralel değil 90 derece açıyla yer alması, 3) Baziler membran üzerinde bazal bölümden apekse doğru gidildikçe dış tüylü hücrelerin boylarının uzaması, yani morfolojik değişiklikler göstermesi, yani dış tüylü hücrelerin baziler membranın farklı segmentlerinde farklı özelliklere sahip olması ve 4) Dış tüylü hücrelerin primer olarak kasılma ve gevşeme gösterebileceğinin, lateral membranlarında yer alan prestin adlı motor proteinin keşfedilmesidir. Bu bilgiler ışığında hipotezimiz “iç kulakta frekans seçiciliği baziler membran hareketinden değil, dış tüylü hücre işlevinden kaynaklanmaktadır” şeklindedir. Günümüzde işitme kaybında kullanılan işitme cihazları yukarıda sözü edilen teorilerin doğruluğuna dayanarak imal edilmektedir. Ancak, bu cihazlar genellikle %60–70 verimle çalışmaktadır. Hipotezimizin geçerliliği gösterilebilirse bu durumda işitme cihazları teknolojisi yenilenerek daha yüksek etkinlikle çalışan cihazlar üretmek mümkün olabilir. Diğer yandan kohlear implant ve otoakustik emisyon teknolojilerine de önemli katkılar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

Kohleada frekans analizinin nasıl gerekleŖtiđi konusunda yapılan alıŖmalar  dönemde incelenebilir. Birinci dönem 1700'l yılların ikinci yarısından baŖlayarak 1940'lı yılların sonlarına kadar srmŖtir. Bu dönemin baŖlarında, insanlarda kohleanın iinin hava ile dolu olduğuna inanılıyordu. 1760 yılında ilk defa Cotugno tarafından kohleanın sıvı ile dolu olduğu iddia edildiğinde o dönemde yaŖamıŖ birçok bilim adamı buna inanmadı. 1777 yılında Meckel zekice bir plan hazırlayarak yeni lmŖ bir insanın kadavrasını karın içine gömüp dondurdu ve belki de dünyanın ilk kohlear buz küpünü yaptı. Böylece kohleanın sıvı ile dolu olduğunu göstererek Cotugno'nun haklı olduğunu da ortaya koymuŖ oldu. Kohleanın yapısının açıklanması ile ilgili en detaylı ve etkileyici alıŖmalar 1851 yılında Alfonse Corti'den geldi. Corti'nin o dönemde gözlemlerine dayanarak yaptığı i kulak çizimleri hem iŖitme organının kendi adıyla anılmasına yol amıŖtır hem de bugün bile insanı hayrete dŖrecek detaylar içermektedir (Ŗekil 1). Ancak o yıllarda Corti organının hangi parçasının ne iŖe yaradığı pek bilinmiyordu. İç kulakta ses analizinin nasıl gerekleŖtiđi konusunda ilk teorilerden biri Ohm tarafından 1843 yılında ileri srlmŖ ve burada ses analizinin bir eŖit Fourier veya spektral analiz ile olması gerektiği dŖngesi ortaya atılmıŖtır. Bundan yirmi yıl sonra Helmholtz isimli araŖtırmacı 1863'te kohlea boyunca yayılmıŖ eŖitli bölümlerin frekansa bağlı olarak bir diyapazon gibi ses ile rezonansa girdiğini sylemiŖtir. Helmholtz'un grŖleri iç kulakta ses analizinin birinci dönemi diyebileceğimiz bu döneme damgasını vurmuŖtur. İkinici dönem, 1940'ların sonlarından baŖlayarak 1970'li yılların baŖlarına kadar devam eder. Bu dönemde kendisinin de 1963 yılında Nobel dl kazanmasını sağlayan en önemli katkılar George von Bekesy tarafından gelmiŖtir. Bekesy 1960'lı yıllarda kadavralardan elde ettiği temporal kemik örnekleri ve eŖitli kohlear modellerde stroboskop ve mikroskopik incelemelerle vibrasyonu tanımlamıŖtır. Yaptığı alıŖmalar Helmholtz

tarafından ileri sürülen görüşlerin iki noktada gözlemlerle uyuşmadığını göstermiştir. Birincisi, vibrasyon bağımsız mekanik rezonatörlerin basit rezonansı gibi görülüyordu. Kohlea boyunca farklı bölgeler diğer bölgelerle mekanik olarak eşlenik gibi duruyordu. İkincisi, frekanslar arasında yüksek derecede ayırım ile uyumlu olmayan geniş vibrasyon kalıpları gözledi. Bu gözlemler, kohlea içinde bir başka ilave “ince ayar” mekanizmasının da bulunması gerektiğini düşündürdü. Bekesy, çalışmaları sonucunda **yayılan dalga teorisi** adı verilen teoriyi geliştirdi. Ses analizinde üçüncü dönem 1970’li yılların başlarından itibaren başlamış ve günümüzde halen sürmektedir. Bu dönemde dış tüy hücrelerinin hem sensör hem de geri bildirim elemanı olarak işlev gördüğü yerel bir elektromekanik amplifikasyon sürecinin gösterilmesi von Bekesy tarafından geliştirilen yayılan dalga teorisi’nin büyük popülarite kazanmasına yol açmıştır. Bu yerel amplifikasyon işlemi merkez sinir sisteminin kontrolü altında yürütülmektedir. Bilgi, iç tüylü hücrelerin afferent sinapsları ile mekano-elektro-kimyasal işlem ile merkez sinir sistemine iletilmektedir (9,10).



Şekil 1. Corti organını gösteren A. Corti’ nin çizimi. Sinir lifleri, tektorial membran, baziler membran ve tüylü hücrelerin radial kesitleri (11)

Kohlear anatomi, hücre ve dokularının farklı morfolojik karakterleri ve değerlendirmedeki teknik güçlüklerden dolayı, kohlea morfolojisi üzerine detaylı bilgiler diğer sensorinöral sistemlerin oldukça gerisinde kalmıştır. Kohlea, sıvılar içerisinde asılı ve vücudun en sert kemik dokusu tarafından çevrelenmiş hassas membranöz doku ağı olarak tanımlanabilir. İç kulak dokularının değerlendirilmesi, onun araştırılması için özelleşmiş metotlar gerektirir. En faydalı ikisi; tüm tabanın diseksiyonu, Corti organı/Baziler membran kompleksinin yüzey preparasyonları ve daha standart tüm spiral formundaki organın radial

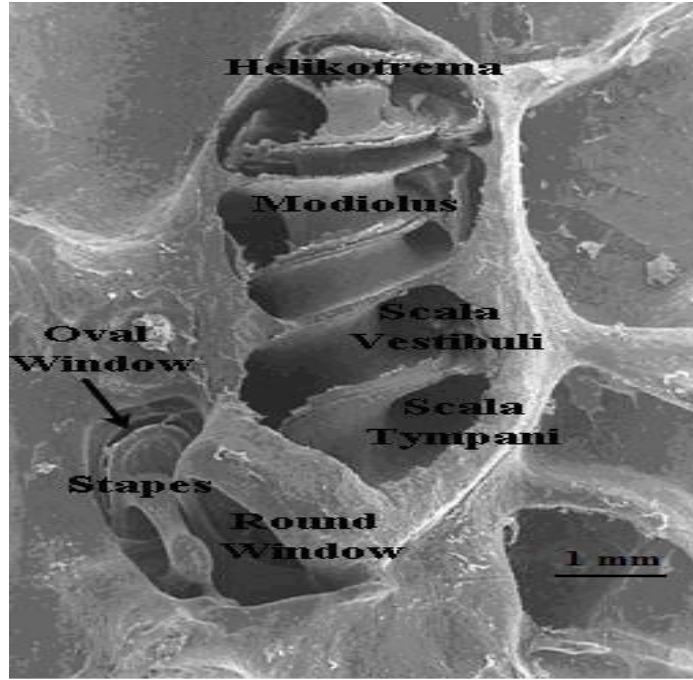
kesisidir. Alfonse Corti, bu organın ilk yüzey preparasyonlarını hazırlamış ve radial kesitlerle tanımlamıştır. Onun çizimleri, postmortem artefaktları açığa çıkarsa da, membranöz labirentin önemli yapılarının çoğunun doğru ayrıntılarını sağlamıştır. Corti'nin çalışması daha ileri araştırmalar yapan diğer araştırmacılara ilham vermiştir. Reissner, Deiter, Boettcher, Cladius, Hensen ve özellikle Retzius'un çizimleri, güncel teknoloji kullanılarak üretilen kohlea mikrografileri ile karşılaştırıldığında Alfonse Corti'nin gözlemlerinin büyük ölçüde doğru olduğu ortaya çıkar (11,12).

Kohleanın yapısı ile ilgili artan bilgi birikimi onun fonksiyonlarını daha iyi anlamakla paralellik göstermiştir ve aynı dönem boyunca rezonans ve telefon teorilerini içeren çeşitli işitme teorileri ortaya atılmıştır (9). Takiben bir grup araştırmacı kohlea yapısı ve fonksiyonlarını daha iyi anlamamızı sağlamışlardır. Bunlar arasında von Bekesy'nin yayılan dalga teorisi; Engström ve ark.'nın kohleogram denilen bir harita kullanarak tüylü hücre hasarını grafik olarak tanımlamaları; Davis'in mekanoelektriksel işitme teorisi; Helmholtz'un yer teorisi ve Smith'in endolenfin iyonik kompozisyonu açıklamaları sayılabilir (9,10).

KOHLEANIN GENEL ORGANİZASYONU

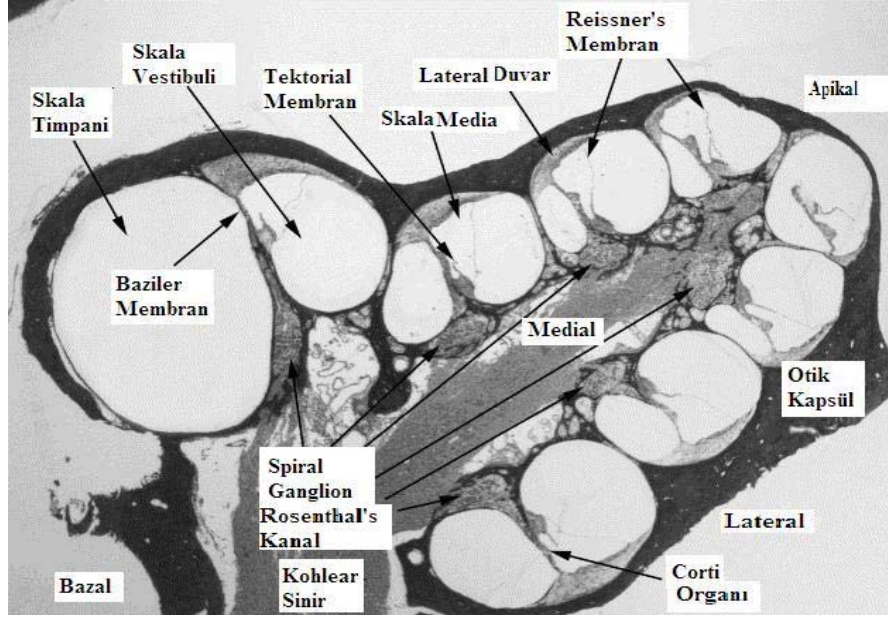
Kohlea, Yunanca da "*cochlos*" sözcüğünün karşılığı olup salyangoz anlamına gelmektedir (13). Üzeri otik kapsül denilen, ince bir laminer kemik tabakası ile örtülü olan kohlea temporal kemik içine yerleşmiş durumdadır (14). Bazı memelilerde, özellikle sıçan ve kobaylarda (guinea pig) kohlea orta kulak kavitesine doğru çıkıntı yapmıştır. İnsanların da dâhil olduğu diğer memelilerde kohleanın çok küçük bir parçası orta kulak girişinden görülebilir. Kohlea insanda yaklaşık 35 mm uzunluğunda ve modiolus adıyla bilinen kemik etrafında 2,5 sarmal yapmaktadır. Bu rakamlar türe özgü değişiklikler göstermektedir. Modiolus kohleanın merkezi eksenini oluşturur ve sinir fibrilleri, kan damarları, bağ dokuları içermektedir (11,12). Otik kapsül orta kulak kavitesine doğru incelik ve modiolus ile kanallar yoluyla ilişkilidir (12). Otik kapsül iki açıklığa sahiptir: oval pencere ve yuvarlak pencere (Şekil 2). Kohleanın iç tarafı salyangozdan farklı olarak tek bir kanaldan oluşmaz. Kohleaya enine kesit yapıldığında en üstte kalan bölüme skala vestibüli, ortadaki bölüme skala media, en altta kalan bölüme ise skala timpani adı verilir (Şekil 3). Skala vestibuli oval pencereden başlayarak kohlear apekse kadar uzanır. Helikotrema denen dar bir kanal yoluyla skala timpani ile ilişkilidir, skala timpani bazalde uzanır ve yuvarlak pencerede sonlanır. Bu iki skala, perilenf içerir. Perilenf bileşimi yönünden ekstrasellüler sıvıya benzer, yüksek Na^+ ve düşük K^+ iyon konsantrasyonu içerir. Skala media ise düşük Na^+ ve yüksek K^+ iyon

konsantrasyonu içeren intrasellüler sıvıya benzer endolenf içerir (Şekil 4). Bu kanal kohlear apekte kapanır fakat duktus reuniens yoluyla sakküle bağlanarak vestibüler sistemde ucu kör olarak sonlanan endolenf kesesi ile subdural aralığa açılır (Şekil 5). Sakküle ait bir divertikül olan bu yapı bir ses reseptörü olarak özelleşmiştir. Kohleanın bazalinde ise skala timpani kohlear aquaduktus ile subaraknoid aralığa bağlanarak serebrospinal sıvıya açılır (11-14).

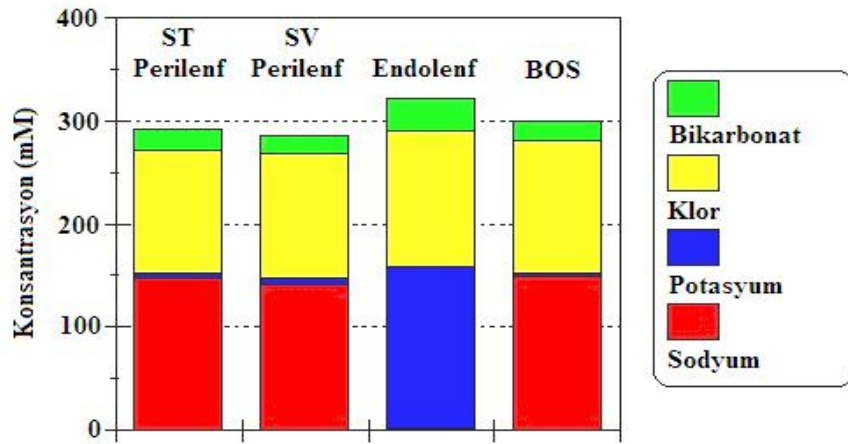


Şekil 2. Otik kapsül scanning elektron mikroskop görüntüsü (15)

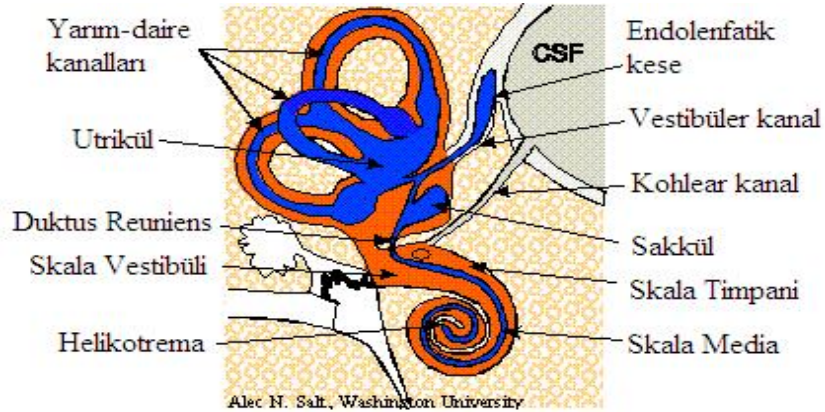
Skalaların anatomik sınırları sıvıların (perilenf, endolenf) sınırları için gerekli değildir. Endolenf için sıvı sınırlar, serbest difüzyonunu engelleyen komşu epitel hücreler arasındaki sıkı bağlantıları içermektedir. Endolenf içeren sıvı kompartmanının sınırları Şekil 6'da gösterilmiştir. Reissner membran hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar skala vestibulideki perilenften endolenfi ayırır. Retiküler laminada duysal ve destek hücrelerinin apikal yüzeyindeki sıkı bağlantılar ikinci bir sınır yapar; böylece skala timpanideki perilenf, baziler membran üzerine difüze olur ve Corti organındaki duysal ve destek hücrelerin gövdeleri **cortilenf** denilen perilenf benzeri bir sıvı içerisinde bulunur. Endolenf ile perilenf arasında her zaman yaklaşık +80mV'luk bir elektriksel potansiyel farkı bulunmaktadır. Bu potansiyel **endokohlear potansiyel** (EP) olarak değerlendirilir. Böylece skala medianın içi pozitif, dışı negatiftir. Bu potansiyel kohleanın bazalinden apikaline doğru gidildikçe azalır. Kobaylarda EP tipik olarak kohleanın 1. turunda 93mV (bazal tur), 2. turda 88mV, 3. turda 82mV, 4. turda 74mV (apikal tur) olarak değişmektedir (10-12,14-16).



Şekil 3. Mid-modiolar planda kohleanın genel organizasyonu (14)

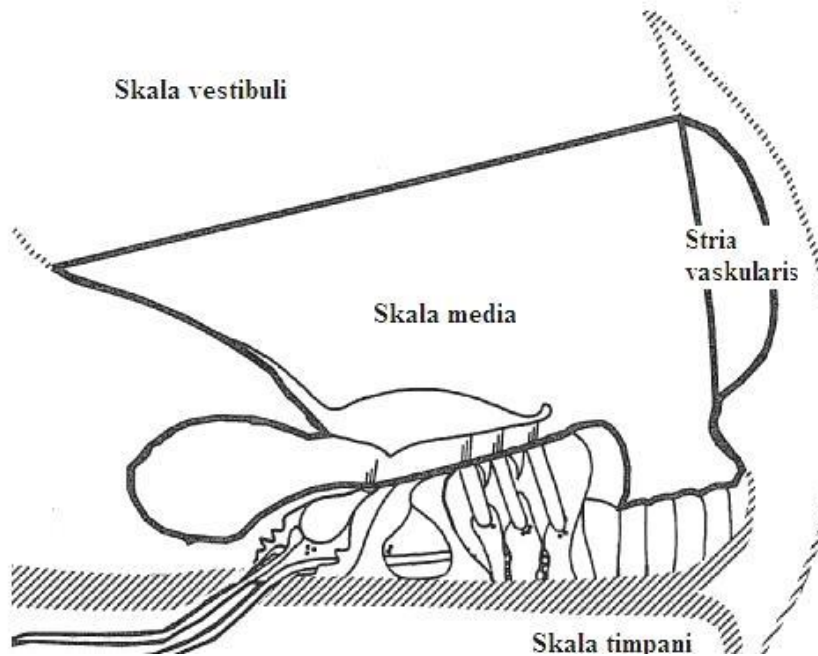


Şekil 4. Kohlear sıvıların dağılımı ve bileşimi (15)



Şekil 5. Vestibular (endolenf) ve kohlear (perilenf) aquaduktuslar (15)

Skala mediadaki hücrelerin endolenfatik yüzeyi üzerindeki sıkı bağlantı ağı bu elektriksel potansiyelin sürekliliğini mümkün kılar. Bu bağlantılar endolenfatik ve perilenfatik boşluk arasındaki bazı iyon ve makromoleküllerin parasellüler değişimini engeller. Tablo 1’de kohlear sıvıların konsantrasyonları ve Tablo 2’de ise türlere göre hacimleri verilmiştir. Böylece tüylü hücrelerin apikali endolenf, bazolateral kısmı perilenf içinde yer alır. Kohlea uyarılmadığı zaman bile, mevcut olan bir elektriksel potansiyeldir. Kohleada iki tip istirahat potansiyeli mevcut olup, bunlardan bir tanesi intrasellüler potansiyeldir. Tüy hücrelerinden ölçülen bu potansiyel -60 mV değerindedir. Yani Corti organı kendisini çevreleyen sıvıya göre 60 mV daha negatif değere sahiptir. İkinci potansiyel ise EP olup, skala mediadaki endolenf perilenfe göre +80 mV'luk farklı bir gerilime sahiptir. Böylece bir tüy hücresi membranında 140 mV civarında potansiyel farkı vardır. Her iki potansiyelin doğuşunun oksidatif metabolizmaya bağlı olduğu belirtilmektedir. İstirahat potansiyelinin görevi tam olarak bilinmemekle beraber, kohlear aksiyon için bir enerji havuzu olduğu kuvvetle muhtemeldir. Araştırmacılar total işitme kayıplarında bile EP’lerin mevcut olduğunu, bu nedenle de işitme muayenelerinin verilerine ışık tutmak amacıyla bu elektriksel potansiyellerin kullanılamayacağını ileri sürmüşlerdir (9-15,17).



Şekil 6. Skala mediadaki endolenfin sınırları (16)

Tablo 1. Kohlear sıvıların konsantrasyonları (15)

	<i>Skala Vestibuli</i>	<i>Skala Timpani</i>	BOS	<i>Kohlea</i>	<i>Sakkül</i>	Endolenfatik Kese
	Perilenf	Perilenf		Endolenf	Endolenf	Endolenf
Na⁺ (mmol/L)	149	140	146	1	3	108
K⁺ (mmol/L)	3.7	8	3.2	158	150	14
Ca²⁺ (mmol/L)	0.7	0.6	1.2	0.02	0.09	0.47
Cl⁻ (mmol/L)	127	125	131	136	119	98
HCO₃⁻ (mmol/L)	19	18	19	21	-	-
Osmolarite (mOsm)	293	294	-	304	-	-
pH	7.28	7.26	7.28	7.37	-	-
Elektriksel Potansiyel (mV)	0	5	0	85	5	13

Tablo 2. Kohlear sıvıların hacimleri (15)

	<i>Kohlea</i>	<i>Kohlea</i>	Endolenfatik kese ve kanal
	Endolenf Hacmi (µl)	Perilenf Hacmi (µl)	Endolenf Hacmi (µl)
İnsan	7.7	75.9	3.926
Kobay	1.6	8.7	0.12
Sıçan	0.39	2.63	-
Fare	0.19	0.62	0.006

Kohleanın en özelleşmiş dokusu ve nörosensöriyel hücrelerin yerleşim yeri, skala medianın membranöz dokuları içindedir. Bu skalaya kohlear duktus da denir. Üçgen şeklindeki kohlear duktus üç bölgeye ayrılabilir (11):

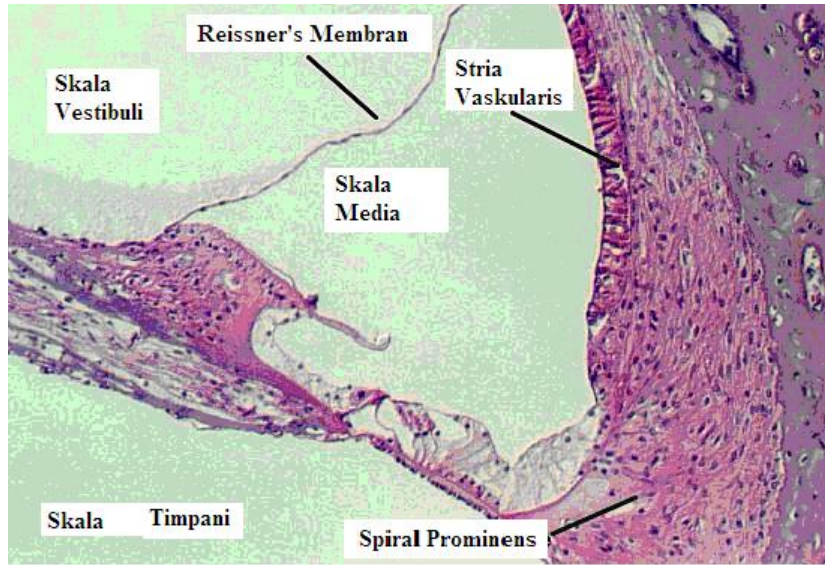
- Spiral ligaman, stria vaskularis, spiral prominens ve dış sulkusu içeren Lateral Duvar
- Skala media ve skala vestibuli arasındaki sınırı oluşturan Reissner Membranı,
- Skala media ve skala timpani arasında sınır oluşturan Baziler Membran (BM) ve Kemik Spiral Lamina.

Baziler membran ve kemik spiral lamina da Claudius hücreleri'ni; Boettcher hücrelerini; Hensen hücrelerini, Deiters hücrelerini, pillar hücreleri, iç sınır hücreleri, dış ve iç tüylü hücreleri içeren Corti organını; iç sulkusu; interdental hücreleri içeren spiral limbusu ve üzerine doğru uzanan tektoriyal membranı (TM) içerir. Kemik spiral laminanın medialinde spiral ganglionu içeren ve modiolusla ilişkili Rosenthal kanalı uzanır (9-12,17).

Lateral Duvar

Lateral duvar, medialine stria vaskularis ve lateraline lokalize olmuş spiral ligamenti içeren skala medianın lateral görünüşü olarak tanımlanır (14).

Stria vaskularis: Stria vaskularis kohlear duktusun endolenfatik sınırını oluşturur. Reisner membranının bağlanma yerinden, spiral prominense kadar uzanır (Şekil 7). Stria vaskularis bazal membranı olmayan, kohlear kanalın damarlı bir epitel dokusudur. Stria, kohlear endolenfe K^+ sekresyonu yaparak, EP'ye direkt olarak katkıda bulunur. Stria'daki hücreler $Na^+-K^+-ATPaz$ bakımından zengindir. Bu hücrelerde karbonik anhidraz varlığı histolojik olarak önerilmiş fakat immunohistokimyasal olarak gösterilememiştir. Lateral duvarın bu bölgesinin kohlear fonksiyon için önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çiçilya stria vaskularisinin ortalama uzunluğu 25,22 mm'dir; genişliği ve kalınlığı ise kohlea tabanına doğru azalır. Stria vaskularis medialden laterale doğru üç hücre tabakasından oluşmuştur (Şekil 8): Marjinal, intermediate ve bazal hücreler (9,12,14,16,18-20).



Şekil 7. Stria vaskularisin genel görünüşü X300 (12)

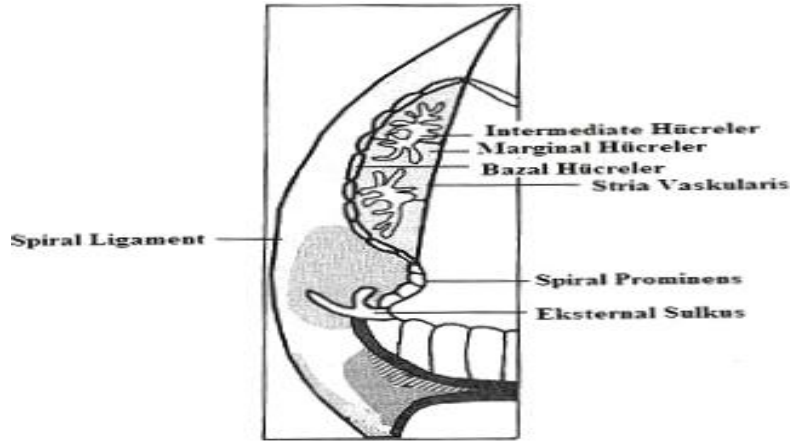
Marjinal hücreler: Membranöz labirentten oluşan epitel hücreli polarize bir homojen tabakadır. Bu hücreler skala mediadaki sıvı alana tek bir tabaka halinde organize olmuştur. Stria vaskularisin temel fonksiyonel birimidir ve pozitif EP üretir. Kohlear endolenfin düşük sodyum, yüksek potasyum iyon konsantrasyonunun sürdürülmesini sağlar. Onlar stria vaskularisin endolenf ile temas eden tek hücreleridir ve bazolateral yüzeyi $Na^+-K^+-ATPaz$ ile Na^+-K^+-Cl kotransporter'den zengin çok sayıda mitokondri içeren kıvrımlardan oluşmuştur. Bu hücrelerin lüminal yüzeyinin "Scanning" Elektron Mikroskopik (SEM) incelemelerinde yüzeyi mikrovilluslarla örtülü ve hegzagonal şekilli olduğu ortaya çıkmıştır. Onların

hekzagonal şekli alandaki hücre sayısının maksimal sayıda bulunmasını sağlar. Mikrovilluslar genellikle lümendeki sıvı ile ilişkisinde belirgin emilim ve sekresyon yapmaktadır. Marjinal hücreler arasındaki bağlantılar klasik olarak, sıkı bağlantılar, komşu bağlantılar ve desmosomlar şeklinde organize olmuştur. Bu basit epitelin genel özelliği bir bazal membran olmayışıdır. Bu onların altındaki vasküler yapılar ile epitel hücrelerinin bağlantılarını yakınlaştırarak, kolaylaştırır. Kohleanın lateral duvarı boyunca stria vaskulariste endolenf yüzündeki komşu marjinal hücreler arasındaki sıkı bağlantılar vasküler epitele endolenf girişini engeller. Lateral duvar içinde intrastrial kısımlarda komşu hücrelerde aynı zamanda sıkı bağlantılar ile eşleşir. Böylece spiral ligament boyunca perilenf serbestçe difüze olur, fakat stria vaskularisin perilenfatik taraftaki bazal hücreler arasında ve endolenfatik taraftaki marjinal hücreler arasındaki sıkı bağlantılar ile devam eden ve şekillenen kısımlar içermektedir. Endolenf ve perilenf bu yapılar itibariyle birbirinden izole olurlar. Marjinal hücreler bol miktarda sitokeratin proteine sahiptir. Bu marjinal hücrelerin işaretlenmesi için yararlı olabilir. Marjinal hücrelerde tanımlanan diğer moleküller iyonik pompalar ve kanallardır. Bu spesifik pompaların varlığı onu kodlayan gen defektlerinin oluşmasıyla marjinal hücrelerin strial ve kohlear fonksiyonlardaki rolünü ortaya çıkarmaktadır. Stria vaskularisteki pompaların bir rolü endolenften Na^+ 'u uzaklaştırmaktır. İmmün boyama teknikleri kullanarak amiloride-duyarlı Na^+ kanalları marjinal hücrelerin lümenal ve lateral membranlarında gösterilmiş ve endolenften Na^+ alımının etkin bir yolu olarak önerilmiştir. Benzer metodlar kullanarak, bir $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ kotransporter marjinal hücrelerin bazolateral membranında lokalize olduğu gösterilmiştir. Kohleanın ve Corti organının birçok bölgesinde $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ den yoksun farelerde birçok patoloji ortaya çıkmış ve kohleanın K^+ siklusunda rol oynadığı saptanmıştır. $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ endolenfatik iyon kompozisyonunun devamı ve endokohlear potansiyelin üretimi için stria vaskularis fonksiyonlarında önemli bir rol oynar. Bu enzimin bir çok izoformu da striada lokalize olmuştur (9,14,16,19-21).

Intermediate ve bazal hücreler: Stria vaskularisin marjinal hücrelerin lateralinde intermediate hücreler vardır. Bu hücreler marjinal hücrelere parmaksı uzantılar yaparlar, fakat lümen yüzeyine ulaşamazlar. Intermediate hücreler olasılıkla nöral krestten köken alan, melanin içeren melanositler olarak bilinir. Kohleadaki melaninlerin hepsi melanositler tarafından üretilir, bununla birlikte stria vaskularisin tüm hücre tabakalarında komşu spiral ligamentte bile bulunabilir. Stria vaskularisteki intermediate hücrelerden farklı olarak diğer hücreler melanin gereksinimlerini komşu melanositlerden sağlarlar. Melaninden yoksun hayvanlarda işitme normaldir. Ancak kulakta melanosit kaybı olduğunda stria vaskularis fonksiyonel değildir, EP üretilemez ve birçok işitme bozukluğu meydana gelir. Melanositler

EP üretiminde önemli rol oynar ve bu fonksiyon melaninden bağımsızdır (14,22). Stria vaskularisteki birçok patoloji EP üretim yetersizliği ile değerlendirilebilir, primer patoloji olarak görülür (20). Bazal hücreler intermediate hücre tabakasının lateraline yerleşmiştir, spiral ligamente komşudur. Bazal hücreler ile komşu bazal hücreler arasında ve onların çevresindeki diğer hücrelerle yoğun bir bağlantı kompleksi vardır ve hücreler flat şeklinde kesintisiz bir tabaka olarak devam etmektedir. Bu hücreler Na^+ , K^+ -ATPaz'dan yoksundur, stria vaskularis ve esas rolünün spiral ligament arasında bir bariyer olabileceği olduğu düşünülür (11). Bu hücrelerin nöral krest veya mezodermal kökenli olup olmadığı açık değildir (20).

Spiral ligament: Spiral ligament, otik kapsül ve stria vaskularisin (medial) arasına lokalize olmuştur. Esas olarak ekstrasellüler materyelin dâhil olduğu bağ doku elementleri içerir ve bu hücreler mezenşimal kaynaklıdır. Kapiller yatak, kulağın drenajını sağlamak için spiral ligamentte belirgindir. İlave olarak kapiller yatak, stria vaskularise mekanik destek sağlar ve diğer önemli fonksiyonları vardır. BM'nın lateral kısmını tutar. Corti organı ile teması basit olarak pasif değildir. En azından bazı memelilerde kontraktıl protein içeren fibroblastlar ile gerim fibrilleri (gerim fibroblastları) spiral ligamenti BM'na bağlayan doku olarak sunulur ve baziler membran gerimini üretir veya düzenler. Stria vaskularis altındaki spiral ligament fibroblastları arasındaki sıkı bağlantı bölgeleri (gap junction) strial bazal hücrelerin fibroblastları arasında da vardır. (14,23,24).



Şekil 8. Stria vaskularisteki üç hücre tabakasının dizilimi (16)

Spiral ligamentin bir diğer fonksiyonu kohleanın iyonik dengesinin devamı ile ilişkilidir. Spiral ligament, stria vaskularisin altında ve üzerinde yayılır, skala timpani ve skala vestibuli perilenfatik boşluklarının sınırını oluşturur. Sıkı bağlantı bölgeleri ve Na^+ - K^+ -ATPaz

pompası ile spiral ligament endolenfteki yüksek K^+ konsantrasyonunun devamı için taşınmasını ve perilenfte K^+ çıkışını düzenlediği düşünülür (17).

Tip II, IV ve V fibrositler perilenfte K^+ pompasının fonksiyonu, Tip I fibrosit ve strial bazal hücreler K^+ akımının üretimini sağlar. Fibrositlerin alt tiplerindeki patolojik değişiklikler, özellikle Tip IV fibrositlerin patolojisinde, öncesinde tüylü hücre kaybı ile gösterilen yaşa bağlı işitme kaybı ile birlikte gürültüye bağlı işitme kaybı gelişebilir. İyon transportu için özelleşmiş fibrositler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (14,16);

Tip I fibrosit: Karbonik anhidraz, keratin kinaz

Tip II fibrosit: $Na^+-K^+-ATPaz$

Tip III fibrosit: Karbonik anhidraz, keratin kinaz

Tip IV fibrosit: Karbonik anhidraz, keratin kinaz ve $Na^+-K^+-ATPaz$ enzimlerini içerir. Otozomal dominant sensorinöral sağırılık DFNA9, COCH geni mutasyonları ile olur ki bu kohleada spiral ligamentte ve spiral limbustaki fibrositlerde yüksek düzeyde ifade edilmiştir. Vimentin gibi bağdoku belirteçleri spiral ligamentteki hücreleri tanımlamak için kullanılabilir (11,12,24).

Reissner Membranı

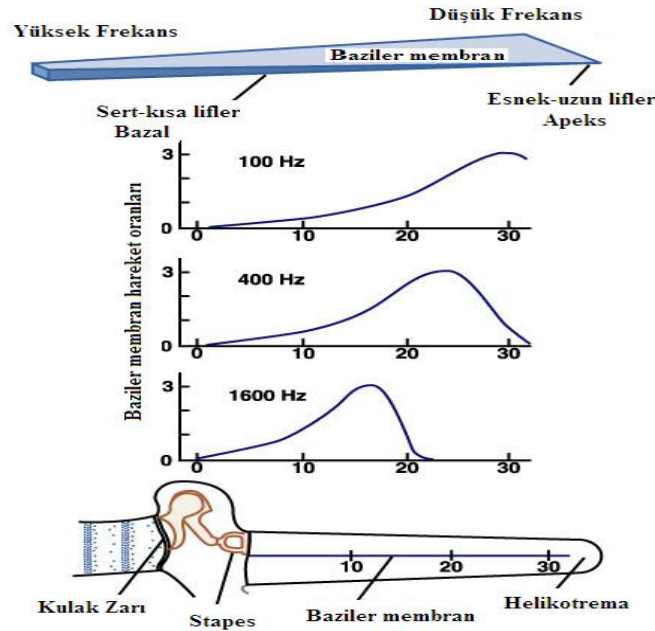
Reissner membranı veya vestibüler membran üç tabakalı yapısıyla skala media'yı skala vestibüli'den ayırır. Üç yapraklı yapı bir bazal lamina ile ayrılan iki hücre tabakasından oluşur. Reissner membranı medialde spiral limbusun modiolar kenarına ve lateralde stria vaskularisin apeksinde spiral ligamana yapışır. Endolenfe bakan hücreler çok sayıda apikal mikrovillus içeren alçak kuboidal formdadır ve lateral kenarları sıkı bağlantılarla kapanmıştır. Trilaminar bazal membran iki hücre tabakası arasında uzanır. Perilenfe bakan hücreler mezenşimal kökenli fibroblasttan türeyen yassı hücrelerdir ve birbirlerine gevşek olarak bağlanırlar. Membrandaki hücreler ve aralarındaki bağlantı kompleksleri iyon geçişleri için bariyer şeklindedir. Selektif iyon pompaları ile sıvıların iyon dengesini düzenler. Reissner membranında yerleşmiş epitel hücrelerinin apikal yüz membranında, gerimle aktive olan katyon kanalları, Cl^- ve K^+ kanalları tanımlanmıştır. Reissner membranı suyun serbestçe geçişine izin verir ancak sıkı bağlantılar ile endolenfatik aralığa parasellüler geçişi sınırlar. Meniere hastalığı gibi patolojik durumlarda Reissner membranı skala vestibüliye doğru esner. Bu temporal kemik patolojisine hidrops denir (9,11,24,25).

Baziler Membran

Baziler membran kemik spiral laminanın lateral kenarından spiral ligamandaki baziler krete doğru uzanır (11). Üzerine Corti organı yerleşmiş baziler membran, hücrel ve ekstrasellüler bileşikler içeren kompleks bir bağ doku lifi tabakasıdır. Baziler membran sesin sıklığını algılayan bir mekanik analizördür. Baziler membran, skala mediayı timpanik skaladan ayıran fibröz bir membrandır. Bu membran kohleanın kemiksi merkezi olan modiolustan dış duvara doğru dağılan 20.000–30.000 kadar baziler lif içerir. Başlangıçta BM'nin kollajen içerdiği düşünülmemesine rağmen son zamanlarda Tip II ve IX kollajen içerdiği bulunmuştur. Yapısında bulunan fibronektin, bağ doku proteinlerini sabitleyici ve bağlar (13,14,26). BM temel olarak bağ dokudan oluşur ve kohleanın tonotopisi için bu önemlidir (11). Ortalama uzunluğu insanda 31,5 mm, kobaylarda 18,8 mm, çinçilyalarda ise 18,3 mm'dir. Genişliği kohlear apekse gittikçe insanda 150 µm'den 450 µm'ye, kobaylarda 150 µm'den 250 µm'ye, çinçilyada 230 µm'den 370 µm'ye kadar artar (27-29). İğ şeklindeki timpanik sınır hücreleri, kohlear spiralde onların eksenleri doğrultusunda BM'nin skala timpaniye bakan yüzünü örtmektedir. Bu hücreler desmosomlar ile bağlanmalarına rağmen herbiri işitsel vibrasyon sırasında birbirinden ayrılmaz ve hücreler arasındaki geniş alan perilenfin BM ile temas etmesine sebep olur. Bu bölgede sıkı bağlantıların eksikliği ve ultrastrüktürel kanıtlarda bazal membranların aralıklı olması BM'a perilenfin geçişinin kanıtı olabilir. Bazal membran BM'ı Corti organındaki hücrelerden (Claudius, Bootcher hücreleri) ayırır. BM yapısına kohlear kısmın sertliği ve kitlesi katkıda bulunur. Normal yetişkin hayvanlarda sertlik kohlear apekse doğru azalırken, kitlesi artar. Kohleanın bazalinde dar ve kalın lifler bulunurken, apeksinde geniş ve ince lifler bulunmaktadır. Kohlear segmetler boyunca oluşan bu değişiklikler, kohleanın oval penceresine yakın sert ve kısa liflerin yüksek frekanslarda en iyi titreşimi göstermesine, kohleanın tepesine yakın uzun, esnek liflerin ise düşük frekanslarda en iyi şekilde titreşim göstermesine sebep olur (Şekil 9), (3,13,16,26,30,31).

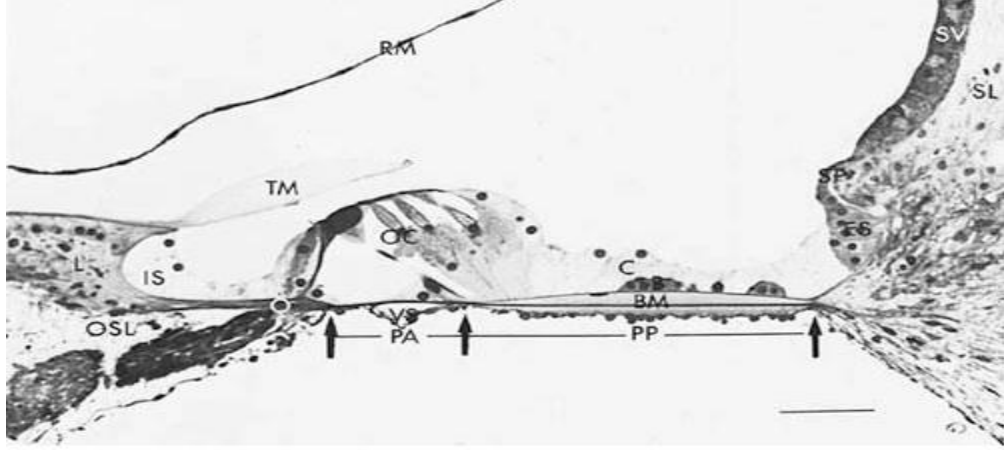
Baziler membran medial olarak spiral laminaya, lateral olarak spiral ligamentte baziler krete bağlıdır. Genişliği iki bölüme ayrılır. Medialde pars arkuata, lateralde pars pektinata (Şekil 10). Pars arkuata spiral limbusun timpanik kısmından dış pillar hücrelerin altındaki alanı kapsayan bölümdür. Temel olarak filamentler (20 µm çapında) transvers olarak dizilmiş ve demetler halinde gruplanmamışlardır. İç tüylü hücreler bu kısımda bulunur ve pars arkuatanın kısmen kemik spiral lamina ile örtülü olmasından dolayı kohlear sıvıların sese bağlı titreşimleri ile hareket etme yeteneği sınırlıdır. Pars pektinata dış pillar hücrelerin

altından spiral ligamentteki baziler krete kadar uzanır, fibrilleri demetler şeklinde gruplanmıştır ve radial olarak dizilmişlerdir. Spiral ligament ve spiral limbustaki fibriller ile devam eder (11,12,14,32,33). Dış tüylü hücreler bu kısımda bulunur ve pektinat zonun sese bağlı titreşimleri ile hareket etme yetenekleri sınırlı değildir. Hareket, aktif kohlear mekaniklerin etkisi ve baziler membran esneklik ve sertlikleri ile olmaktadır. Pars pektinata, pars arkuataya göre daha kalındır ve bu kalınlık kohlear apekse gidildikçe azalır. Spiral limbus, baziler membran ve spiral ligamentin fonksiyonel birimidir. Kontraksiyon için özelleşmiş hücre iskeleti proteinleri içeren spiral ligament Tip III fibrositlerin hareketi ile BM'ın gerimini kontrol ettiği düşünülür (11,12,14,16,33).



Şekil 9. Kohlear tonotopi (11)

Cladius Hücreleri: Baziler membranın endolenfatik yüzeyini döşeyen küboidal formda hücrelerdir ve Hensen hücrelerinden spiral prominense kadar baziler membran boyunca uzanır. Apikal yüzleri kısa mikrovilluslar içerir, kenarları endolenfatik yüzey üzerinde sıkı bağlantılar ile birleşir. Bazal kutupları, araya giren Boettcher hücreleri olmazsa direkt olarak baziler membranla ilişkilidir. Cladius hücrelerinin primer fonksiyonu endolenfatik boşluk ve Boettcher hücreleri, eksternal sulkus arasında parasellüler bir bariyer olarak yer almaktır (11,16,32).

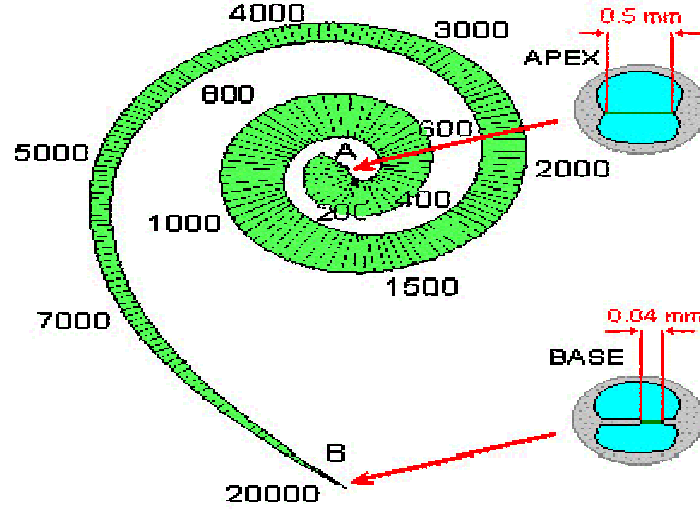


Şekil 10. Kohleanın radial kesitinde baziler membran (BM), pars arcuata (PA), pars pectinata (PP) (11) Ölçü: 50 µm

Boettcher Hücreleri: Cladius hücrelerinin bazal yüzeyleri ile baziler membran arasında uzanır. Bazalden apekse doğru gidildikçe sayıca azalır. Bazolateral yüzeyleri mikrovilluslar içerir ve baziler membran üzerinde fibronektin içeren kanallar oluştururlar. Fonksiyonlarının baziler membran için gerekli matriks bileşenlerini fibronektin, tenasin gibi glikoproteinleri, üretmek olduğu düşünülmektedir. Karbonik anhidraz içerdiklerinden sıvı transportunda da görevli olabilirler. Boetcher hücrelerinin kohleada dağılımının farklılaşması tam olarak belli değildir (11,12,14,20).

CORTİ ORGANI

Corti organı anatomik yapı olarak, temporal kemiğin petröz kısmına yerleşmiş kohleanın skala media kısmında yer almaktadır. İç kulakta baziler membranın üzerinde yerleşmiş olup tüy hücreleri ve destek hücrelerinden oluşan bir reseptör organdır (13). Primer fonksiyonu mekanik uyarana yanıtta duysal epitel hareketine izin veren yapıları bağımsız kılmaktır. Kohleanın çapı bazalden apekse doğru azalırken, kohlear kanaldaki yapıların çoğunun longitudinal olarak boyutları artmaktadır (Şekil 11). Tablo 3'te kohleada basaldan apekse doğru yapısal elemanların morfolojik özellikleri verilmiştir. Corti organındaki hücreler apekte bazale göre daha büyüktür, stereosilyalar daha uzun ve sertliği azalmıştır. BM genişler, tektorial membranın kitlesi de yoğunluk olarak artmaktadır (11, 14, 16, 26, 32, 33).

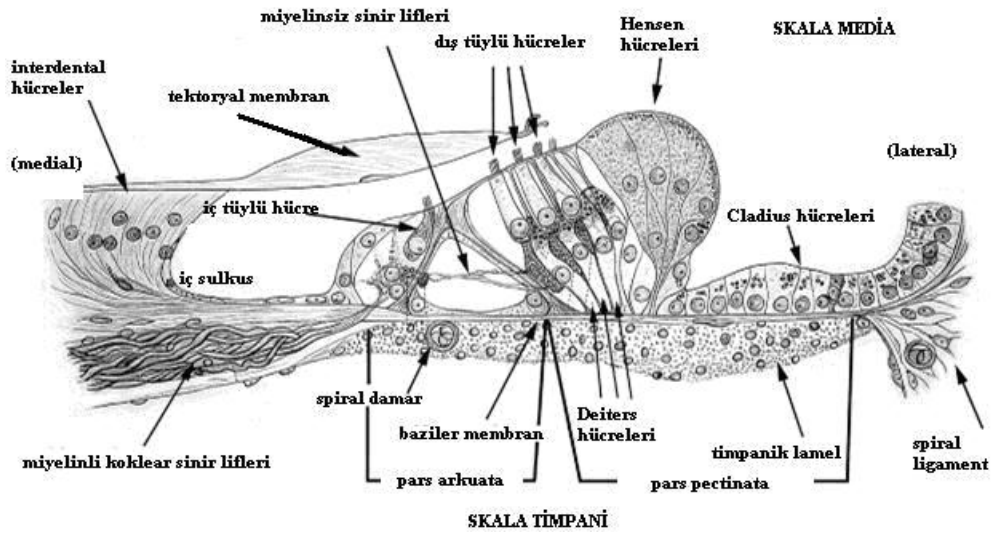


Şekil 11. Kohlear segmentlerdeki farklılaşmalar (11)

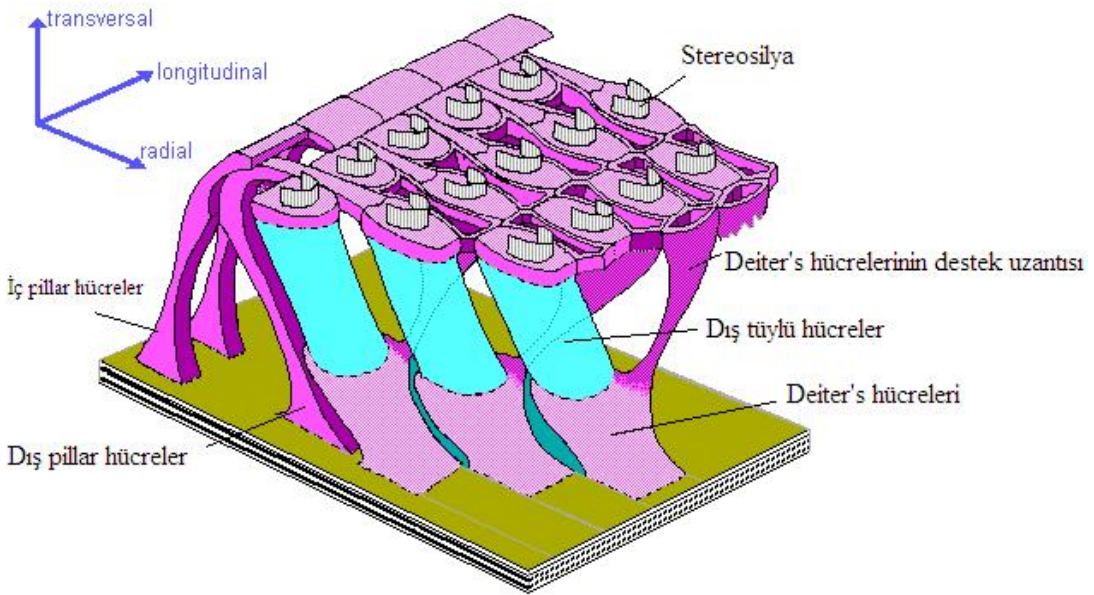
Tablo 3. Kohlear yapılarda morfolojik değişiklikler (14)

Yapılar	Bazalden apekse doğru görülen değişiklikler
Tektorial Membran	Genişler ve kalınlaşır
Baziler Membran	Genişler ve kalınlaşır
Dış tüylü hücreler	Boyu artar
Dış tüylü hücre stereosilyası	Uzar ve sayıca azalır
Dış tüylü hücre yüzeyaltı sarmıcı	Sıra sayısı artar
İç tüylü hücre stereosilyası	Uzar ve sayıca azalır
Deiters ve Pillar hücreler	Boyu ve hücre iskelet elemanları artar
Hensen hücreleri	Lipid granülleri artar
Sıvı boşlukları-kohlea-	Daralır
Retikular Lamina	Sertliği azalır
Medial Olivary Kompleks	Terminalleri azalır
Gürültü ve ototoksinlere duyarlılık	Azalır

Corti organı işitmenin son sensorinöral organıdır (Şekil 12). Bu organ, membranöz labirentten köken alan tüylü ve destek hücreleri, özelleşmiş bir BM'ı, Tektorial membran ve sinir sonlanmaları içermektedir. Tüm hücrelerin apikal yüzeyleri retikular laminayı oluşturan bağlantı kompleksleri ile ilişkilidir ve bu bağlantılar hücrelerin bazolateralinin içerisinde bulunduğu perilenf sıvısı ile skala media tarafındaki endolenf sıvısı arasında bir bariyer oluşturur (Şekil 13). Retikular laminadaki hücre organizasyon tarzı bir mozaik epitel olarak bilinir ki bu her tüylü hücreyi ve dört destek hücrelerini çevrelemiştir (14,16,32,34,35).



Şekil 12. Corti Organı (14)



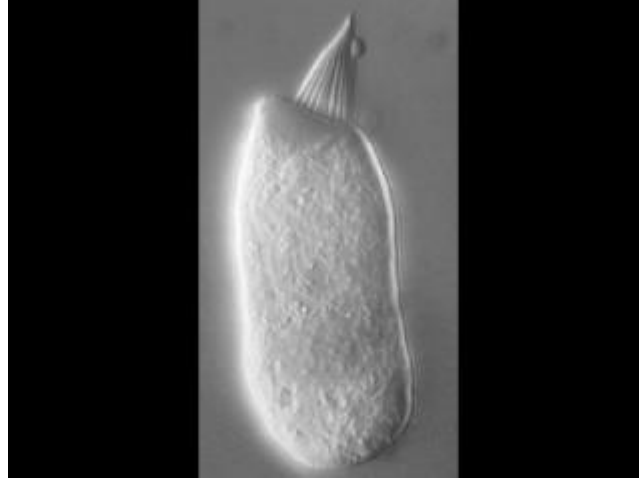
Şekil 13. Retikular lamina yüzeyel görünümü şeması (16)

Corti organında iki tip tüylü hücre vardır: Tek sıra halinde sıralanmış ~3500 iç tüylü hücre ve 3–4 sıra halinde sıralanmış ~12000 adet dış tüylü hücre. İç tüylü hücreler işitme siniri aracılığı ile impulslar gönderen gerçek duysal tip hücredir. Dış tüylü hücreler kohleanın performansını değiştirmek için kullandığı, seçiciliği ve duyarlılığı arttıran bir hücre tipidir. Tüylü hücre ismi ise her hücrenin apikal kısmında uzanmış stereosilya demetleri olduğu için verilmiştir. Bu stereosilyalar ayrıca özelleşmiş mikrovillusler olarak görülmektedir. Dış tüylü hücreler, tabanlarında falangial (Deiters) hücreleri ile desteklenmişlerdir. İç ve dış tüylü hücreler arası ise pillar (sütun) hücreleri ile doldurulmuştur. Corti organının üzeri jelatinöz

yapıda bir membran TM ile kaplanmıştır. DTH'in stereosilyaları tektorial membranın alt yüzüne sıkıca tutunmuşlardır. İç tüylü hücre stereosilyaları ise tektorial membran ile temas etmezler. Her bir kohleada yaklaşık 16000 tüylü hücre bulunup yaklaşık 30000 afferent sinir lifi tarafından innerve edilirler (14,16,26,34,35). Son yapılan çalışmalarda kohleanın efferent innervasyonunun duysal bilgiyi mekanoelektrik sese dönüştürüleceği yönünde bilgiler bulunmaktadır (36-38). İşitme, kulağın ses enerjisini yakalamasıyla başlar. Düşük şiddette olmalarına karşın hava basıncındaki artma ve azalmalar timpan zarının içeriye veya dışarıya doğru hareket etmesini sağlar. Yani timpan zarı ses dalgalarını taklit eden bir rezonatör görevi görmektedir. Timpan zarındaki hareketler, zara bağlı durumdaki malleusun yer değiştirmesine yol açar. Malleustan sonraki kemikçiklerin hareketleri sesin sıklığına ve şiddetine bağlıdır. Basit olarak ifade edilecek olursa inkus ve malleusun hareketi iki bağlantı noktası olan bir manivelaya benzetilebilir. İnkus, stapesi oval pencerenin içine doğru iterken stapes de bir piston gibi kohlea sıvısının ileriye ve geriye doğru hareketine neden olur. Oval pencereye aktarılan akustik enerji, stapes tabanında kompresyon ve rarefaksiyon hareketlerine yol açar. Bu faaliyet, direkt olarak, sonunda helikotrema aracılığıyla skala timpani ile birleşecek olan skala vestibulideki perilenfe iletilir. Daha sonra ses enerjisi skala timpaninin bitiş yeri olan yuvarlak pencere vasıtasıyla boşalır. Baziler membran üzerinde bulunan Corti organı, perilenfin kompresyon ve rarefaksiyon dalgalarına Reissner membranı ve baziler membranın aracılığı ile maruz kalır. Ses enerjisinin elektrik enerjisine ve bir işitme siniri impulsu haline mekanotransdüksiyonunu sağlayan, tektorial membran ile tüylü hücreler arasındaki kompresyon ve rarefaksiyon dalgalarıdır (11,13,14,16,22,26,31).

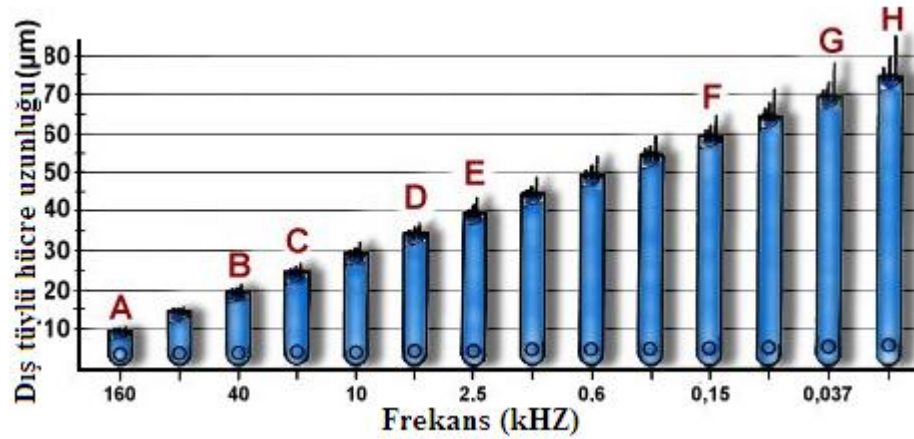
Tüylü Hücreler

Şekil 14'teki tüylü hücre ~30 µm uzunluğunda, stereosilya ise ~5 µm genişliğindedir. Tüylü hücreler, ses titreşimleri ile eş zamanlı olarak açılıp kapanan, iyon kanalları ile mekanik enerjiyi elektrik enerjisine dönüştüren yapılardır (11).



Şekil 14. Bir tüylü hücre görüntüsü (11)

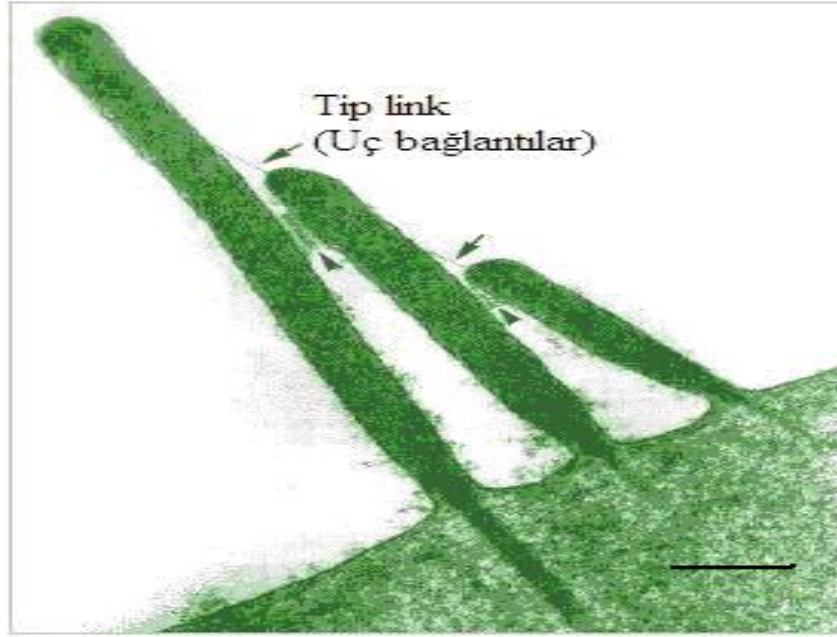
Hücresinin apikal yüzeyindeki tüy demetleri hücrenin reseptör aparatıdır. Boyları 1–100 μm arasında olabilir. Bunlar 200–300 arasında silindirik yapıda hegzagonal düzende organize olmuş yapılar olup stereosilya adını alırlar. Stereosilya uzunluğu türler arasında çeşitlilik gösterir. Frekansa özgü morfoloji gösterirler. Yüksek frekanslarda stereosilya boyu kısalmır (apikalde uzun, bazalde kısa). İnsan kohleasında 20 kHz frekanslı seslere 4 μm boyundaki stereosilyalar yanıt verirken, 20Hz’lik seslere ise 7 μm boyundaki stereosilyalar yanıt verir (Şekil 15). Anatomik pozisyon ve frekans arasındaki bu ilişki tonotopik haritalama olarak isimlendirilir (11,22,31).



Şekil 15. Kohlear segment boyunca değişen dış tüylü hücre ve stereosilya morfolojisi (11)

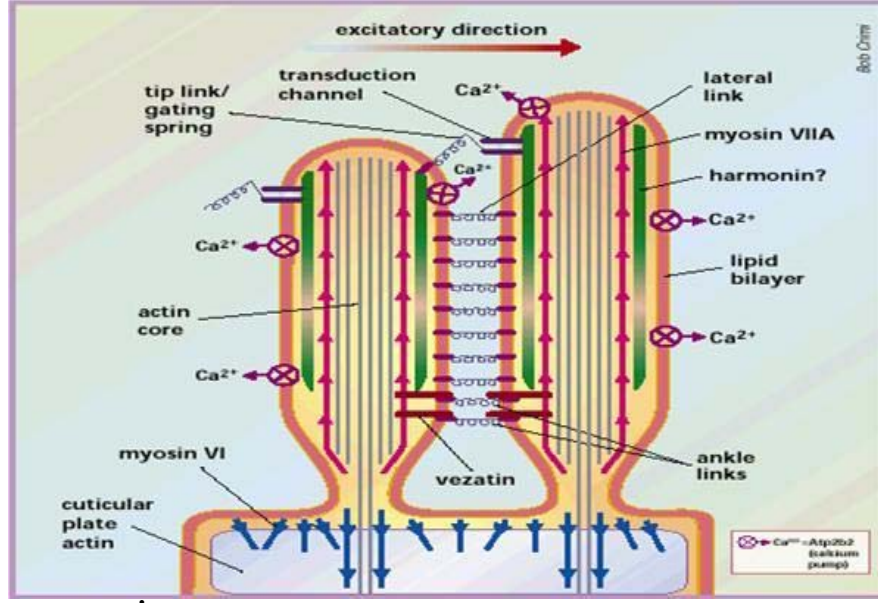
Stereosilyalar arasındaki elastik yapılara “tip link (uç bağlantı)” adı verilmiştir. Bu yapılar iki stereosilyum arasında filamentöz bağlantı yapmaktadır. Her uç bağlantınının iki sıra halinde dizilmiş moleküllerden oluşan ince bir lif olduğu düşünülmektedir. Oblik olarak bir stereosilyumun distal ucundan komşu stereosilyuma doğru uzanır (Şekil 16). Her bir

stereosilyum aktin filamentlerinden oluşan bir iskelete sahiptir. Aktin filamentleri, fibrin ile çapraz bir şekilde bağlanmışlardır. Stereosilyalar gerçek silya değildirler ancak tüylü hücrelerin kutikular tabakasından uzanan uzun, sert mikrovilluslardır. Çünkü 9 çift mikrotübülle merkezi 2 mikrotübül organizasyonu gerçek silya yapısına uymamaktadır. Stereosilyalar özelleşmiş mikrovilluslardır. Tüylü hücrelerin endolenfe doğru uzantıları olan stereosilyalar, bazal bölümlerinde incelikler. Bu özellik bazal bağlantı noktalarından hareketlerine olanak sağlar. Matür kohlear tüylü hücreler, vestibüler tüylü hücrelerden farklı olarak kinosilyum içermezler. Bununla birlikte kinosilyum artığı bazal cisim kutikular tabakada bulunmaktadır. Tüylü hücrelere mekanik bir stimulusun uygulanması hücrede elektriksel bir yanıtı yol açar. Bu, mekanik uyarılmaya duyarlı iyon kanallarının açılmasıyla ortaya çıkan bir reseptör potansiyelidir. Mekanoelektriksel transdüksiyona katılan iyon kanalları stereosilyalarda bulunan elastik yapılarla açılır-kapanırlar. Bu elastik yapılara “kapı yayı (gating spring)” adı verilir (Şekil 17). Stereosilyadaki kanalların, membranı geçen bir protein olduğu ve katyon selektif porlara sahip olduğu bilinmektedir. (11,23,24,32,39).



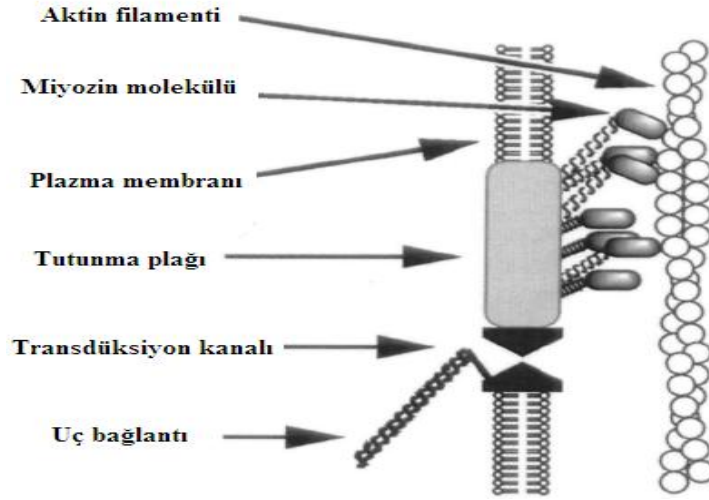
Şekil 16. Stereosilyalar arası uç bağlantılar. Ölçü:0.01 μm (39)

Stereosilya pozitif (+) yönde –eksitasyon yönü- hareket etmesi kapı yayındaki gerilimi artırır. Gerilimin artması kanalın açılmasına ve katyonların içeriye akmasına neden olur. Tüylü hücrelerdeki kanallar mekanoelektriksel dönüşüm nonselektif olup bu kanalların iletimleri $\sim 100 \text{ pS}$ tir (11,14,24).



Şekil 17. İki komşu stereosilya arasındaki uç bağlantı (16)

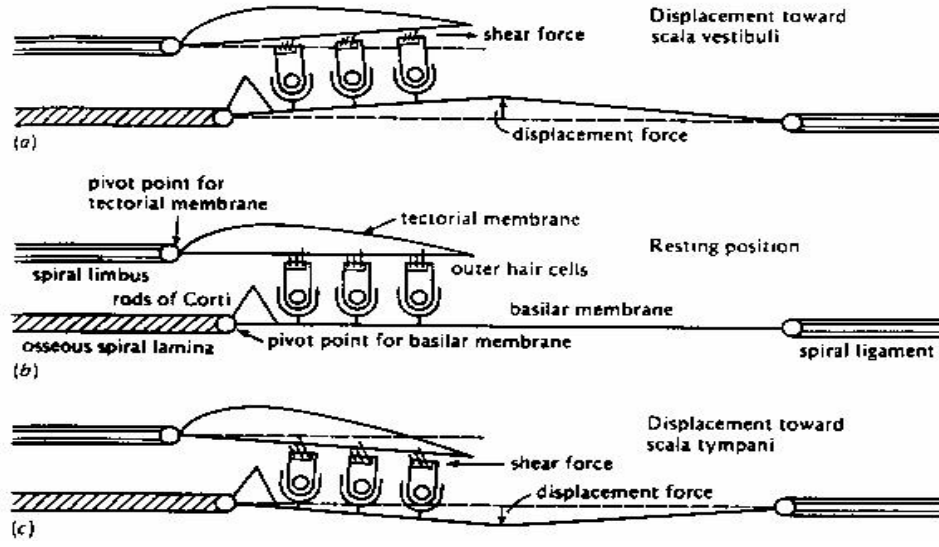
Tüylü hücrelerin temasta bulunduğu endolenf sıvısında en çok bulunan katyon K^+ olup transdüksiyon akımından sorumludur. Bu kanalların nonselektif olması streptomisin, gentamisin gibi aminoglikozid antibiyotiklerin kanalları bloke etmesine yol açar. Yüksek dozda kullanılması tüy hücrelerinde kalıcı hasara yol açar. Uyarılmamış bir hücrede iyon kanallarının % 15'i açıktır. Pozitif bir stimulus stereosilyanın yer değiştirmesine neden olarak kapalı olan diğer kanalların da açılmalarını sağlar (depolarizasyon). Negatif (-) bir stimulus – inhibisyon yönü- ise stereosilyayı kısa kenarına doğru iter ve kanalların kapanmasına neden olur (hiperpolarizasyon). Ayna görüntüsü yönünde gelen uyarılar ise herhangi bir değişikliğe yol açmaz ve hücre dinlenme potansiyelinde kalır. Yani tüylü hücre ancak stereosilya eksenine paralel gelen uyarılara yanıt verir. Oblik gelen uyarılar ise ancak bu eksene düşen vektöriyel projeksiyonları oranında uyarılırlar. Tüylü hücreye yapılan uyarı büyükse meydana gelen reseptör potansiyeli de büyük olur. Stereosilya defleksiyonu ile elektriksel yanıt arasındaki ilişki sigmoidaldır. Normal bir uyarılma sırasında bir tüy demeti ± 1 derecelik bir açıyla hareket eder. Bu yaklaşık 3 nm'lik bir yol alınmasına yol açar. Stereosilyada esas protein aktin, Myosin VI, Myosin VIIa, Myosin XV, Myosin V tanımlanmıştır (Şekil 18). Myosin VIIa, son zamanlarda bulunan stereocilin defektlerinin sağlığına neden olduğu bildirilmektedir. Tüylü hücreler ektodermden kaynaklanırlar ve epiteliyal özelliklerini sürdürürler. Bir tüylü hücre kolon biçimindedir ve dendrit veya aksona sahip değildir. Apeks bölümünde duysal olmayan destek hücreleri ile bağlantılıdır. Destek hücreleri ile yapmış oldukları sıkı bağlantı ve hemen altındaki belt desmozom bölgeleri tüy hücreleri için ciddi bir destek sağlamaktadır (11,13,14,16).



Şekil 18. Stereosilyada aktin ve miyozin bağlantıları (16)

Deneysel çalışmalar Corti organının nasıl çalıştığını tam olarak ortaya koyamamıştır. Ancak, organın baziler membran üzerindeki yerleşimi ve membrandan yapılan ölçümler ile uyarının tüylü hücrelere nasıl ulaştığını tahmin etmek mümkündür. Baziler membran sese yanıt olarak titreştiğinde Corti organı ve tektoriyal membran da harekete eşlik eder. Bir ses uyarısı geldiğinde baziler membran ve Corti organı ile birlikte yukarıya doğru hareket eder (Şekil 19a). Bu durumda tektoriyel membrana sıkıca tutunmuş stereosilyalar eksitasyonun yönüne doğru yatarlar. Bu defleksiyon hareketi stimulusun (ses uyarısının) mekanoelektriksel transdüksiyonunu sağlar. Titreşimin orta noktasında tüylü hücreler tekrar eski dinlenme pozisyonuna dönerler (Şekil 19b). Baziler membran aşağıya doğru yöneldiğinde ise stereosilya stimulusun geliş yönünün tersine yatar (Şekil 19c). Stereosilyalarda ortaya çıkan defleksiyon hareketi bir reseptör potansiyelinin oluşumuna yol açar. Baziler membranın ve Corti organının yukarıya hareketi depolarizasyona, aşağıya doğru hareketi ise hiperpolarizasyona yol açar (11,13,16).

İç tüylü hücreler: İç tüylü hücreler kadeh şeklinde nükleusu merkezde yer alan tüylü hücre tipidir. Kohlear kanal boyunca tek sıra dizilim göstermektedirler. Stereosilya dizilimi “U” şeklindedir. Lateral kısım iç pillar hücrelerle, diğer kısımları falangeal hücrelerle desteklidir. Olgun iç tüylü hücrelerde desmosom ve gap junction şeklinde bağlantı özelleşmeleri yoktur. Dış tüylü hücrelerin aksine iç tüylü hücrelerin gövdeleri birbirinden ayrılmaz. İç tüylü hücreler arasında direkt iletişim mümkün ama hücreler arası özelleşmiş bağlantılar bulunamamış, sadece pillar ve falangeal hücrelerle sıkı bağlantılar vardır. Sadece apikal tarafı destek hücrelerle birbirinden izole durumdadır (11,16,39).

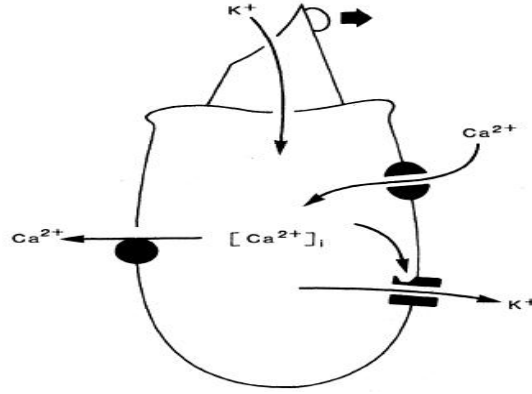


Şekil 19. Baziler membran hareketleri (16)

Hücre bağlantıları destek hücrelerle sıkı ve komşu bağlantılar şeklindedir. Hücrenin apikal kısmı skala media tarafında endolenf ile basolateral kısmı ise perilenf, destek hücreleri ve nöron terminalleri ile çevrilidir. İç tüylü hücreler baziler membranın -arcuate zone- kısmındadır. Baziler membranın bu kısmı hareketsiz olduğu için iç tüylü hücre gövdesi baziler membranın hareketlerinde vibrasyon göstermezler. Stereosilya dizilimi apikal tarafta “U” şeklindedir ve tektoriyal membranın alt yüzeyi ile temasta değildir. Stereosilyalar kutikular tabaka içine gömülmüştür. Her bir iç tüylü hücrede 20–30 stereosilya bulunur ve uzunluk 2–8 μm 'dir (11,14,16).

İç tüylü hücre nörotransmisyonu: Şekil 20'de bir iç tüylü hücrede stereosilyalar defleksiyona uğradığında (+) defleksiyon hücreye K^+ girişini indükler ve hücre depolarize olur. Hücreye K^+ girişi voltaj duyarlı Ca^{2+} kanallarının açılmasına ve hücre içi kalsiyum düzeylerinin artmasına yol açar. Ca^{2+} girişi nörotransmitter (glutamat) salınımını tetikler ve nöronda aksiyon potansiyeli üretilir. Artan kalsiyum, Ca^{2+} a duyarlı K^+ kanallarını uyarır. Potasyumun dışarı çıkması hücreyi repolarize eder. Artan hücre içi kalsiyum iyon pompası yardımı ile hücre dışına atılır. Stereosilyalarda dinlenme durumunda trasdüksiyon kanalları kısmen açıktır ve çok az miktarda nörotransmitter salınımına yol açmaktadır. Böylece işitme siniri, afferent yolakta ses yokluğunda bile spontan bir aktivite üretilebilir. İç tüylü hücre ve işitme siniri arasındaki bağlantılar, işitme sinirinin spontan aktivitesine göre sınıflandırılabilir. Her iç tüylü hücre bu sınıflandırma ile bağlantı oluşturur. İşitme sinirinin %30-40'ı düşük spontan deşarjlı fibriller (<18 spike/sn), %60–70'i yüksek spontan deşarjlı fibriller (>18 spike/sn) olmak üzere bimodal dağılım gösterirler. Düşük spontan deşarjlı fibrillerde uyarılma eşiği 80–90 dB, yüksek spontan deşarjlı fibrillerde ise 30–40 dB'dir. Yüksek spontan deşarjlı

fibriller iç tüylü hücrelerin pillar (lateral) tarafında yaygındır ve düşük spontan deşarjlı fibrillerle innerve olan modiolar (medial) tarafa göre terminalleri büyük, mitokondriler bakımından zengindir (11, 14,23,24,26,33).



Şekil 20. İç tüylü hücre nörotransmisyonu (13)

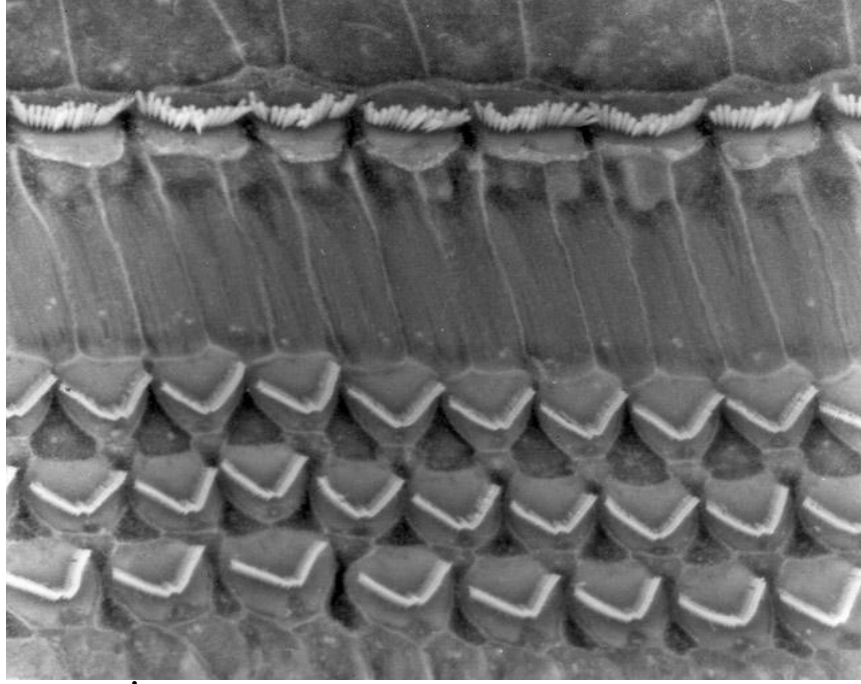
Dış tüylü hücreler: Dış tüylü hücreler uzun ve silindirik, nükleusu bazale yerleşik bir yapıdadır. Kohlear kanal boyunca 3–4 sıra dizilim göstermektedirler (Şekil 21). Stereosilya dizilimi “W” şeklindedir (14).

Dış tüylü hücre uzunluğu kohlea boyunca değişir. Bazalde apikale göre daha kısadır. Tipik olarak bir dış tüylü hücre boyu 10–80 µm’dir. Stereosilya sayısı 100–120 tanedir. Stereosilyaları tektorial membran içerisinde gömülüdür. Dış tüylü hücreler bazalde Deiters hücreleri ile apikalde (retikular laminada) dış pillar, Deiters ve Hensen hücreleri ile desteklenir (Şekil 22). Dış tüylü hücreler arasında direkt iletişim destek hücre çiftleri ile gap junctionlar aracılığıyla sağlanır. Dış tüylü hücre fonksiyonel işleyiş bakımından üç kısımda incelenebilir (14, 16, 40,41).

Apikal kısım; stereosilya defleksiyonuna göre transdüksiyon kanalları aracılığı ile mekanik enerjinin elektriksel enerjiye dönüştüğü bölümdür.

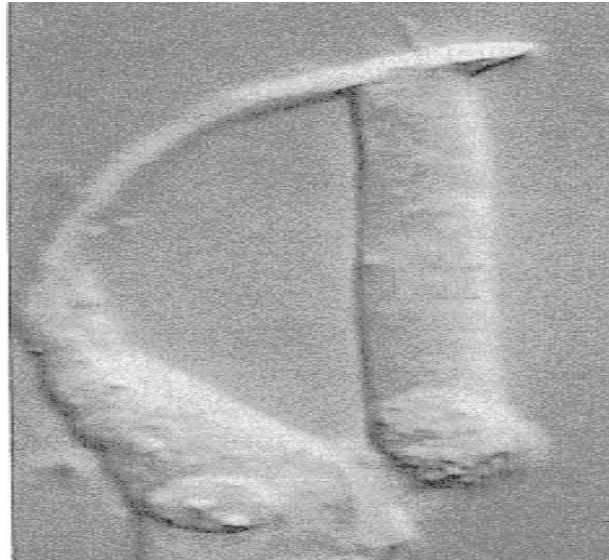
Lateral kısım; elektrik enerjisinin tekrar mekanik enerjiye dönüştüğü, biyotransformasyonun gerçekleştiği ve kohlear ampliferin –elektromotilitenin- meydana geldiği bölümdür.

Basal kısım; sinaptik yapılardan nörotransmitter salınımı ile mekanik enerjinin elektriksel enerjiye dönüştüğü bölümdür.



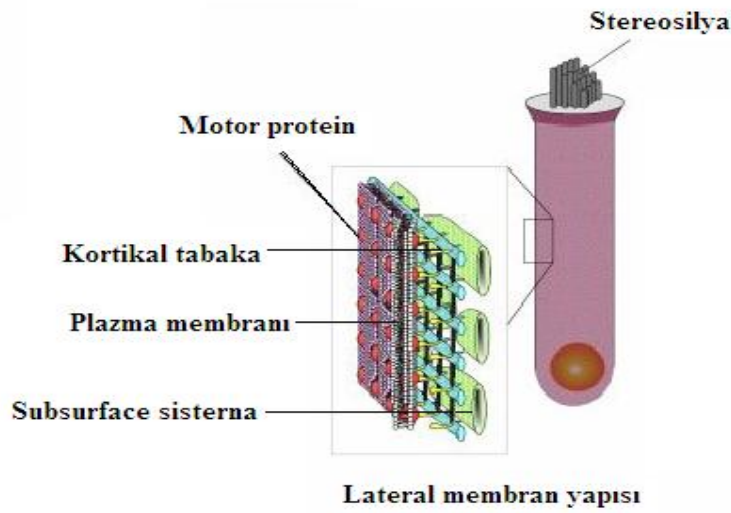
Şekil 21. İç ve dış tüylü hücre stereosilya diziliminin scanning elektron mikroskop görüntüsü (14) X3000

Dış tüylü hücre lateral duvarı iç tüylü hüresine göre farklıdır. Lateral duvar trilaminat yapılar –plazma membranı, kortikal tabaka, subsurface sisterna- halinde organize olmuştur. Bu paralel tabakalar tek sıra halinde olabildiği gibi 3–4 sıra halinde de olabilir. Lateral duvarda bulunan subsurface sisternalar (SSC) bol miktarda mitokondri ve mikrotübül içeren membranöz keseler içerir (Şekil 23), (14-16)



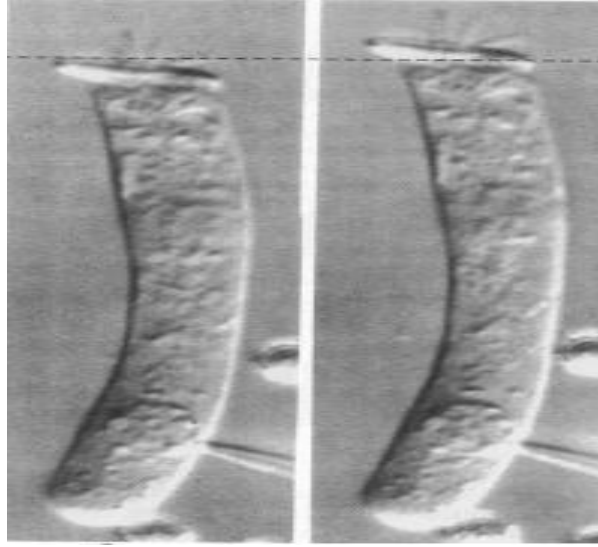
Şekil 22. Deiter's hücresiyle desteklenmiş izole bir dış tüylü hücre (16)

Dış tüylü hücre SSC, Cortikal tabaka ve plazma membranı arasındaki bağlantılar kas yapısındaki “triad” lara benzerlik gösterir. Kontraktıl aktivite gösterirler. Dış tüylü hücre lateral duvarına lokalize olmuş protein veya motor proteinler konformasyonel değişikliklere karşı tüylü hücre uzunluğunu değiştirirler. Yani dış tüylü hücreler transmembran voltaj değişikliklerine yanıt olarak uzunluklarını değiştirme yeteneğine sahiptirler. Bu elektromotil yanıt, **Prestin** olarak isimlendirilen membrana bağlı protein molekülünün yapısal değişikliğinden kaynaklanır. Dış tüylü hücre motilitesinde, membran potansiyeli değişikliklerinde hücrenin aksiyal sertlik değişiklikleri de eşlik eder (6,36,42-44)



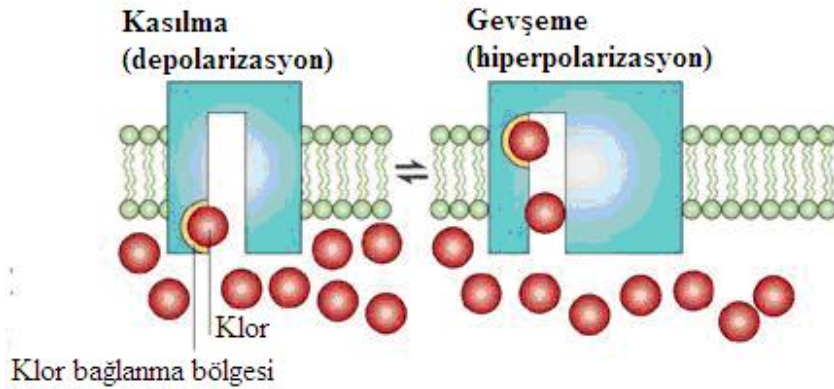
Şekil 23. Dış tüylü hücre ve özelleşmiş membran yapısı (11)

Dış tüylü hücre ve elektromotil yanıtlar: Son zamanlarda *Pendrin* ve diğer sülfat/ anyon transport proteinleriyle ilişkili bir motor protein olarak tanımlanan *Prestin*, ekstrinsik voltaj sensörü olarak sitoplazmik anyonları (esas olarak Cl^-) kullanır. Membran potansiyelindeki değişikliklere karşı mikro saniyeler oranında boyunu değiştirerek dış tüylü hücre uzunluğunu *-elektromotilite-* değiştirirler (Şekil 24). Milimolar affinite ile anyonlar bağlandıktan sonra transmembran voltaj değişikliklerine karşı membranda yanıt oluştururlar. Anyonların ekstrasellüler tarafa doğru hareketi hiperpolarizasyona, sitoplazmik tarafa doğru hareketi ise depolarizasyona uğrar ki burada prestin motor proteininin boyu kısalmış olur (Şekil 25). Sitoplazmada tek değerli anyon olmadığı zaman prestin molekülü kısa durumda ve dış tüylü hücre maksimal kontraksiyondadır (1,6,43,45).



Şekil 24. Mekanik uyarı sonucu dış tüylü hücre boyundaki kılma (12)

Prestinin monovalent anyon affinitesi $I^- > Br^- > NO_3^- > Cl^- > HCO_3^- > F^-$ şeklindedir. Aspirinin aktif bileşikleri salisilatların prestinin anyon bağlayan kısmı ile rekabet içerisinde. Salisilatların bağlanma affinitesi klor iyonlarına göre 300 kat daha fazladır. Yüksek doz aspirin, dış tüylü hücre elektromotilitesini anlamlı olarak azaltarak işitme kayıplarına yol açabilirler (6,45,46).



Şekil 25. Prestin, lateral membran kontraksiyonları (6)

Dış tüylü hücre motilitesi hızlı ve yavaş yanıt olmak üzere iki tip yanıt oluşturur. Elektromotilite olarak bilinen hızlı yanıt –mikrosaniye- plazma membranında voltaja duyarlı proteinlerle oluşan konformasyonel değişikliklerden kaynaklanır. SLC26A5 ailesi (anyon değiştirici) *Prestin* bu değişiklikleri sağlar. Yavaş yanıt ise dış tüylü hücre değişikliklerinde milisaniye, saniye hatta dakikalara varan değişikliklerdir. Son yapılan çalışmalar ışığında bu değişikliğin asetilkolinin ikinci haberciler aracılığı ile prestin motor proteinini fosforilleyerek

dış tüylü hücre lateral duvarında yaptığı yapısal değişikliklerdir (1,36,46,47). Dış tüylü hücre elektromotilitesi intrasellüler turgor basıncına bağlıdır. Aquaporinler plazma membran su akımını düzenlerler. Dış tüylü hücre plazma membranına yerleşmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, Aqp4 geni mutasyonları kohlear disfonksiyonlara, prestin geni mutasyonları ise kohlear duyarlılığın 40–60 dB azalmasına yol açmıştır (1,6).

Tektorial membran: Kohlea boyunca basalden apekse doğru Corti organı'nın üzerini örten hücresel olmayan bir bağ doku kitlesidir. Tektorial membran mediali matriksini salgılayan spiral limbustaki interdental hücelere bağlıdır. TM'nin alt yüzü dış tüylü hücre stereosilyası ve Corti Organı'nın lateral tarafındaki Hensen hücreleri ile ilişkidir. TM'nin kütlesi ve boyutları kohlear kanal boyunca frekans oranında zıt olarak artar. Ultrastrüktüel incelemelerde, tektorial membranda fibril ve non-fibril matriks denilen en az iki tip fibril ortaya çıkmıştır. Fibrillerin iki esas tipi Tip A ve Tip B denilen fibrillerdir. Tip B fibriller dış tüylü hücre stereosilyası ile ilgidir. İç tüylü hücre stereosilyaları tektorial membrana gömülü durumda değildir. Tektorial membran fibril ve matriks olarak görünen kollajen ve diğer molekülleri de içermektedir. Glikozaminoglikanlarla zenginleştirilmiş kondroitin-4-sülfat, kromozomal mutasyonları sağırılığa neden olan non-kollajen bileşik α -Tectorin tektorial membranın farklı bileşikleridir. Otoancorin adlı protein tektorial membran ile spiral limbusun bağlandığı bölgede yerleşmiştir ve mutasyonu işitme bozukluğuna yol açmaktadır (14,34,35).

Kemik Spiral Lamina: Modiolustan baziler membranın iç kenarına kadar uzanan ince, spiral bir kemik tabakadır. Spiral laminanın içi Corti organına giriş çıkış yapabilen sinir liflerinin myelinizasyonlarını kaybedip Corti organına girdikleri yerdeki, habenulae perforata denilen kanallarla delinir (11).

KOHLEAR MEKANİKLER

Kohleanın hem pasif hem de aktif mekanik özellikleri vardır. Kohlea, özellikle Corti organı, biyolojik mühendislik açısından karışık, mikro ölçekli mekanik sistemler yönünden harikadır. Memelilerde periferik işitsel fonksiyonlar açısından en önemli nokta daha basit, pasif bir rezonans sisteminin, aktif enerji tüketmesi, vibratuar enerjiyi tespit ve amplifiye etmesidir. Kohlear mekaniğin bu özelliği Von Bekesy tarafından kadavralarda gösterilmiştir. Bu seviyedeki kohlear mekanizmalar diğer fonksiyonlardan bağımsız olduğundan enerjiye –örneğin ATP- ihtiyaç duymazlar. Bekesy'in ortaya koyduğu ses ile uyarılan Corti organı pasif olarak değerlendirilir (11,48).

Pasif Mekanikler

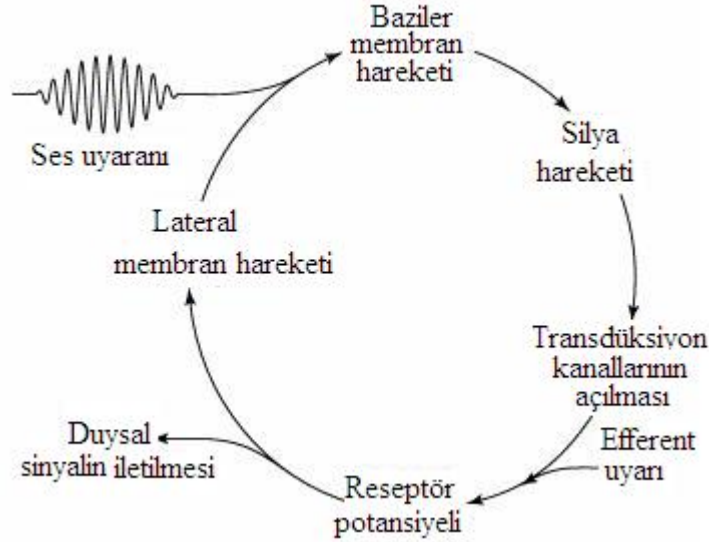
Pasif kohlear iletimin ana elemanı hidromekanik karakterlidir ve birçok yapının entegre katkılarının kohlear rezonansın karakterini oluşturduğu bilinmektedir (11, 12). Pasif özellikler post-mortem kohleada dahi bulunmuş ve tonotopik organizasyon tanımlanmıştır. Mekanik olarak kohlea bazalden apekse doğru bir seri radial kesitlerle dizilenecek şekilde modellenilebilir. Her bölümün rezonans frekansı o bölümdeki baziler membranın ortalama kütlesine, sertliğine bağlıdır. Herhangi bir spesifik bölgedeki frekans yanıtlarını belirleyen neden kohlea uzunluğu boyunca fiziksel özelliklerin sistemik farklılıklarıdır. Böylece kohleanın bazalindeki baziler membranın kütlesi az, sertliği fazla iken apikalinde kütle olarak fazla ama sertliği azdır. Bu sebeple bazal kısım yüksek frekanslarda maksimum vibrasyon gösterirken, apikal kısım alçak frekanslarda maksimum vibrasyon gösterir (31, 42, 48, 49).

Sonuç olarak ses basınç dalgası skala vestibulideki perilenfe yani, kohleanın bazaline, mekanik enerji olarak stapes tabanı ile iletilir. Bu basınç dalgası kohlea boyunca apekse doğru yayılır. Baziler membran vibrasyonları, baziler membranın karakteristik frekansı ile eşleşen seslerin oluşturduğu frekans bölgesinde maksimum noktadadır. Bu noktada basınç dalgaları kohleanın kemik ve sert olmasından ötürü sıkıştırılmayacağından Corti organına geçerek, skala timpaniye girer ve skala timpaniden yuvarlak pencereye doğru yayılır. Baziler membranın fiziksel özellikleri, bireyin işitme sınırlarını ve işitme aralığındaki frekans farklılıklarını ayırt etme kapasitesini belirler (18,21,48).

Aktif Mekanikler

Postmortem kohlealarda baziler membranın titreşimlerinin deneysel ölçümlerinde kohlear amplifikasyon olmaksızın baziler membran hareketlerinin ses basınç düzeyi ile lineer olarak arttığı gösterilmiştir (48). Ancak pasif mekanik özellik memeli işitmesinde frekans seçiciliği ve mükemmel duyarlılığı açıklamaya yetmemiştir. Aktif mekanizma ilk olarak T. Gold tarafından önerilmiştir (49). Mekanik enerji kaynağının varlığı otoakustik emisyon denilen iç kulakta üretilen sesler olarak keşfedilmiştir. Kobaylarda in-vivo olarak mekanik ölçümler yapıldığında yayılan dalga zirvesinin, düşük seviyeli uyarımlarla oldukça keskin olarak ayarlandığı ve ses düzeyi arttıkça lineer olmayan bir büyüme saptamışlardır ve düşük uyarımlarla baziler membran vibrasyon amplitüdlerinin stapes yer değiştirme seviyesine göre iki-üç kat daha fazla olacağını göstermişlerdir (51,52). Bu bize kohlear mekaniğin nonlineer fonksiyonu olduğunu göstermektedir. Canlı kohlealarda baziler membran vibrasyonlar ölçümlerinde dramatik olarak sesin keskinliği ve duyarlılığı artmaktadır. Diğer bir deyişle

canlı kohlelarda ölü kohlealara göre sese yanıtlar daha stabildir. Bu özellik kohlear amplifer olarak bilinir. Pozitif geribildirim kohlea uzunluğu boyunca lokal olarak meydana gelir (Şekil 26) ve baziler membran vibrasyonlarının amplifiye edilmesi bir siklus şeklinde olur (37,53).

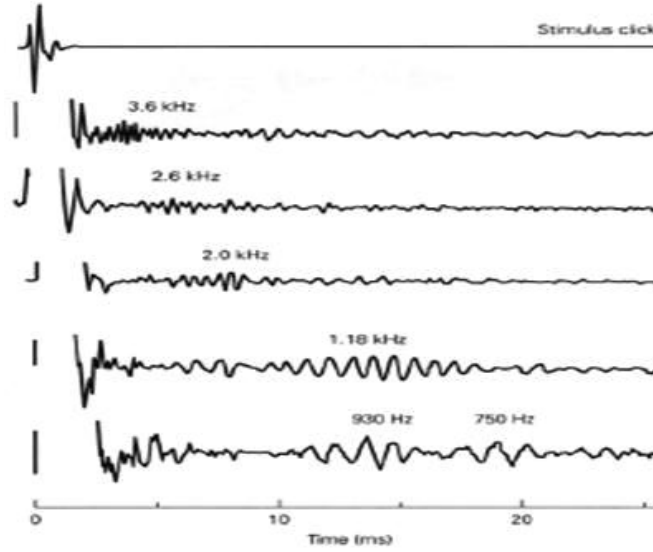


Şekil 26. Kohleada pozitif geribildirim (13)

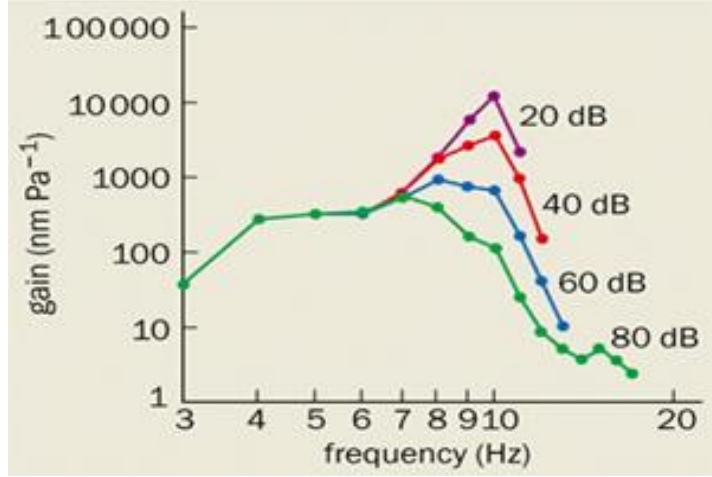
Kohlear sesin karakteristiği kesin olarak iç tüylü hücrelerin sinapsları aracılığı ile işitme sinir fibrilleri ile iletilir. Dış tüylü hücreler memeli kulağının frekans seçiciliğini, dinamik aralığını ve duyarlılığını ayarlayan anahtar elemanlardır. DTH'lerin yokluğunda işitme eşiği 40–50 dB azalır ve frekans çözünürlüğü bozulur. Kulağın işleyişi lineer hale gelir. Prestin molekülü DTH somatik motilitesinin üretilmesinden sorumludur ve prestinden yoksun farelerde işitme eşiği yaklaşık 50 dB azalır ve frekans seçiciliği kaybolur. Sensorinöral işitme kayıplarında yaygın klinik problem başlangıçta DTH hasarıdır. Daha sonra DTH hasarı ile birlikte amplifikasyonun kaybolması ve progresif olarak sensorinöral işitme kaybının ilerlemesidir (49,54,55). Memeli kohleasındaki DTH'ler aktif olarak membran potansiyelindeki değişikliklere karşı hücre uzunluğunu değiştirmektedirler. Bu elektromotilite, kohlear amplifikasyonun temeli olarak düşünülür ve son zamanlarda tanımlanan voltaja-duyarlı motor molekül prestin aracılığı ile gerçekleşir. Yanıt mikrosaniyeler içinde görülür (45). Çünkü motil yanıtlar hızlıdır ve bu hız difüzyon ile sınırlanamaz. Kohlear amplifikasyonun kazancı medial Olivokohlear demet ile düzenlenebilir. Medial olivokohlear efferent nöronlar memeli kohleasındaki DTH'yi innerve eder ve frekansa spesifik tarzda periferik işitme sisteminin duyarlılığını kontrol etme yeteneğindedir (37,53).

Ses enerjisinin kohleada amplifikasyonu örneklendirecek olursak, uyarılmış otoakustik yayılımda (evoked otoacustical emission) bir hoparlör yardımı ile deneğe çeşitli frekanslarda

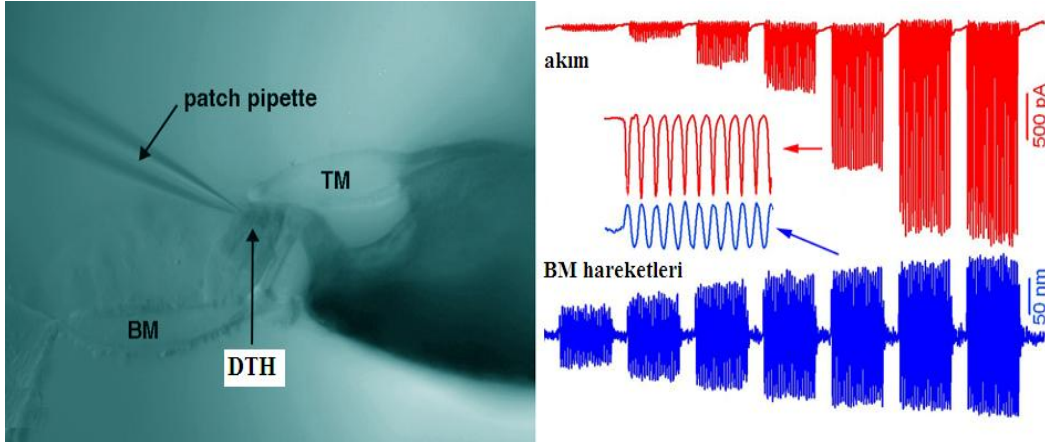
bir ses uyarını (klik) gönderilir. Hemen ardından dış kulak yoluna yerleştirilmiş bir mikrofon yardımı ile iç kulaktan yansıyan ses patlamaları kaydediliyor. Yüksek frekanslı seslerin geri dönüşü 5 ms gibi çok kısa bir sürede olurken, düşük frekanslı seslerin dönüşü 20 ms'yi buluyor. Buna “uyarılmış otoakustik yayılım” denir. Bu aslında basit bir yansıma (eko) olmayıp, kohleanın mekanik enerjiyi toplayıp tekrar yaydığını gösteren önemli bir fonksiyonudur (Şekil 27). Kohlea deneysel olarak düşük şiddetteki bir ses uyarını ile uyarıldığında baziler membranın hareketi yüksek frekans seçiciliği gösterirken, yüksek şiddetteki bir ses uyarını ile uyarıldığında ise membranın duyarlılığı azalmaktadır. Örneğin baziler membranın 10 dB'lik bir ses uyarısına karşı verdiği yanıt, 80 dB'lik bir ses uyarısına verdiği yanıtın %1 daha azdır (Şekil 28). Bu sonuçlardan yola çıkarak kohlea düşük frekanslı seslere karşı kulağın sensitivitesini artıran mekanik bir amplifikatördür diyebiliriz (2,13,31). DTH'in aktif mekanikte vazgeçilmez rol oynadığına dair bir kanıt, Mammano ve Ashmore'un çalışmalarından da elde edilmiştir. Şekil 29'da bir tüy hücresi deneysel olarak elektriksel yolla uyarıldığında hem retikular lamina hem de baziler membranda yer değiştirme olmuştur (56).



Şekil 27. Uyarılmış otoakustik emisyon (31)



Şekil 28. Kohlear kazanç eğrisi (31)



Şekil 29. Dış tüylü hücrelerin (DTH) elektriksel uyarımı (31)

CORTİ ORGANININ İNNERVASYONU

Afferent İnnervasyon

Kohlear hücrelerden nöronlara bilgi aktarımı kohlear gangliyon aracılığı ile olmaktadır. Gangliyon, kohlear spiralin çekirdeğinde (modiolus) yer aldığı için *spiral gangliyon* adını da almaktadır. İç kulağın her birinde ~30000 gangliyon hücresi tüylü hücreleri innerve etmektedir. Bu iletimin kimyasal olduğu ve iletide rol alan transmitterin glutamat olduğu gösterilmiştir. Tüylü hücreleri innerve eden nöronların aksonları, vestibulokohlear sinirin kohlear dalını oluşturur ve medulla oblongatadaki dorsal ve ventral kohlear çekirdeklerde sonlanır. Spiral ganglion'daki Tip I primer afferent nöronlar tüm afferentlerin %95'ini oluşturur ve her biri tek iç tüylü hücrede sinaps yapar. Tip I spiral ganglionlar miyelinli bipolar nöronlardır ve glutaminerjik sinapslara sahiptir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda bu gangliyonlarda AMPA ve NMDA reseptör alt tipleri ifade edilmiştir. İç tüylü hücre -Tip I spiral gangliyonu sinapsında GluR 2/3 ve GluR4 alt üniteleri yerleşmiştir. Metabotropik

glutamat reseptörleri Tip I spiral gangliyonların glutamat eylemine katkıda bulunabilir. Glutamat tek başına tüylü hücre nörotransmitteri olmayabilir. İşitme sinirinde P2X2 reseptörlerinin varlığı eksitasyonunda ATP'nin fonksiyonu olabileceği ve olası nörotransmitterler arasına girebileceğini gösterebilir. Yüksek glutaminerjik sinaps aktivasyonu iç tüylü hücre-Tip I spiral gangliyonunda nörotoksositeye neden olur. Yüksek gürültü veya diğer travmalar aşırı transmitter (glutamat) salınımına bağlı olarak postsinaptik bölgede yapısal bozukluklara neden olmuştur. Tip II afferent nöronları, tüm afferentlerin %5'i her biri 5–28 dış tüylü hücreyi innerve eder. Tip II spiral gangliyonu, miyelinsiz pseudomonopolar nöronlardır. Nörotransmitter kimliği belli değildir. Medial efferent feed-back sistemine santral bağlantıları ile katkıda bulunabilir (14,19,23,24).

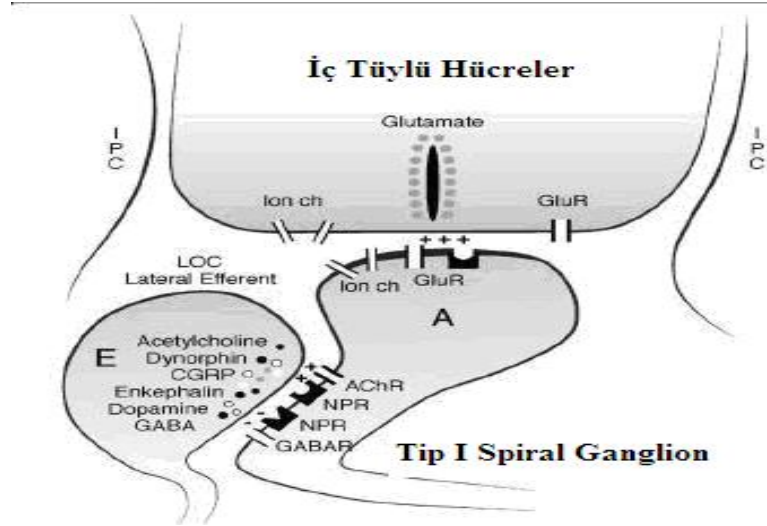
Efferent İnnervasyon

Olivokohlear efferent 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 olivokohlear sistemin morfolojik olarak farklı iki parçası vardır. Lateral ve Medial efferent lifler (14,37,53).

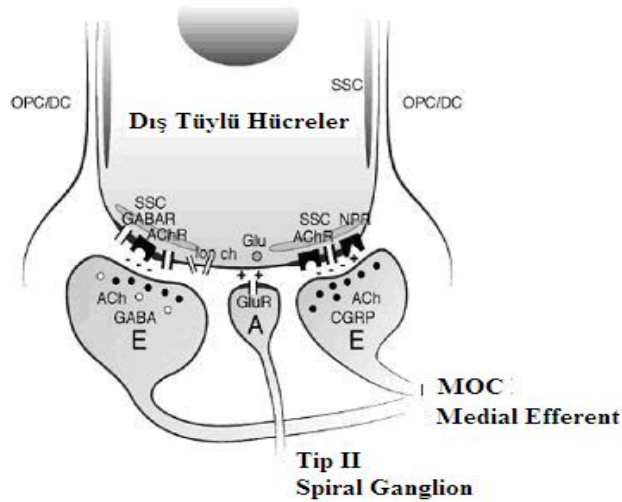
Lateral Efferent Lifler: Miyelinize olmayan ince liflerdir. Lateral superior oliver'den çıkar, özellikle ipsilateral olarak gider ve iç tüylü hücrelerine yakın kohlear afferent nöron dendritleri ile sinaps yapar. Lateral Olivokohlear sistemin, afferent sinir lifi deşarjlarının postsinaptik kontrolü ile ilişkili olduğu böylece kohlear nukleuslara ve santral sinir sistemine girişi kontrol ettiği düşünülmektedir (Şekil 30). Kolinerjik sinapslar yapar. Asetilkolin, Dynorphin ve Calcitonin Gene-Related Peptid işitme sinirinin aktivasyonunu arttırmalar, Dopamine, Enkephalin ve GABA ise inhibisyonunu sağlarlar (14,23,53).

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. (14,19,23,37,53).



Şekil 30. İç tüylü hücre lateral efferent innervasyonu (14)



Şekil 31. Dış tüylü hücrelerin m.efferent innervasyonu (14)

Efferent Blokerler: Medial efferent sinir fibrilleri DTH'in kontraktıl durumunu düzenlemekle beraber kohleanın mekanik özelliklerini düzenler (57). MOC aktivasyonu IV. ventrikül tabanında olivokohlear demetin elektriksel uyarımı veya kontralateral kulaktan yuvarlak pencere ile uyarılabilir. Aynı zamanda fizyolojik olarak kontralateral kulaktan akustik uyarı ile de uyarılabilir. Kısa bir kontralateral akustik uyarı veya akustik uyarı

esnasında ipsilateral kohlear aktivite baskılanabilir, ton-bip uyarılı VIII. sinir bileşik aksiyon potansiyellerinde, otoakustik emisyonlarda, ipsilateral ses ile elde edilen tek afferent sinir fibril kayıtlarında gözlenmiştir (37,53,58). Yaygın baskılayıcı etki kontralateral akustik uyararla medial efferent sistemin innerve ettiği DTH üzerinde ipsilateral olarak gerçekleşir. DTH üzerinde MOC etkisi iki şekilde incelenebilir. İlk olarak MOC terminallerden salınan asetilkolin DTH üzerindeki asetilkolin reseptörleri alfa 9 ve alfa 10'u aktive eder ve DTH'e Ca^{++} girişine izin veren non-spesifik katyon kanallarını açar. Bu Ca^{++} kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarını açtığı zaman DTH hiperpolarize olur. Ayrıca Ca^{++} aktive olan intrasellüler kalsiyum depoları Ca^{++} ateşlenmesine yol açar ve bu da DTH lateral membran konduktansını değiştirir (37,46,47). İkinci olarak DTH üzerinde oluşan hızlı ve yavaş motil yanıtlardır. Hızlı ve yavaş yanıtlarda aynı alfa 9 reseptörler üzerinden oluşur, fakat intrasellüler mekanizmaları farklıdır (37,59). Kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının kanal konduktanslarına göre üç alt ünitesi vardır. Yüksek hızda iletimli (BK), orta hızda iletimli (IK) düşük hızda iletimli (BK). İşitme sisteminde hem BK hem de SK kanalları bulunmaktadır (60,61). Yapılan tek kanal kayıt çalışmalarında tüylü hücrelerde SK kanallarının Corti organında kolinerjik inhibisyonda önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Memeli işitme sisteminde major efferent trasmitterin asetilkolin olduğu bilinmektedir (36, 37, 46,47). DTH'de kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının açılması hücreyi hiperpolarizasyona sokmaktadır. DTH'de asetilkolin yanıtlarında K^+ kanal blokerlerinin bu yanıtları bloke ettiği bilinmektedir (46,47,61). Örnek olarak Karibdotoksin, ibertoksin, apamin, kini, d-tüboküarin, tetraamonyum-klorid, 4-aminopiridine gibi kanal blokerleri üzerinde doza bağımlı olarak çalışılmıştır ve apamin doza bağımlı olarak diğer blokerlere göre daha etkindir (41,61).

Apamin: Apamin 18 aminoasitli bir polipeptittir. *Apis mellifera* adlı balarısının zehirinde bulunmaktadır. Kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının özellikle SK kanallarına karşı çok güçlü antagonist etki göstermektedir. Apamin kan-beyin bariyerini geçmektedir ve yüksek affinite ile SK kanallarına bağlanmaktadır (62).

İŞİTMENİN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Otoakustik Emisyonlar

Otoakustik emisyonlar (OAE), kohleadaki aktif süreçlerin bir yansıması olarak ortaya çıkan ve dış kulak kanalından ölçülebilen düşük seviyeli seslerdir. İlk olarak 1978 yılında Kemp tarafından tanımlanmışlardır (2,63). Dış tüylü hücre hareketi ile kohlea içerisinde

mekanik bir enerji ortaya çıkar. 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. Otoakustik emisyonların 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 (63,64).

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 (63,64,66). Uyarılmış OAE normal ya da normale yakın işitmesi olan tüm kulaklarda kaydedilebilir (2). DTH yapısal olarak tahrip olduğunda veya fonksiyon yapamadıklarında emisyonlar üretilmez (67). Ayrıca orta kulağın iletim fonksiyonu da OAE saptanmasında önem taşır. Çünkü hem akustik uyarın 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 (68,69).

Emisyonların sınıflandırılması ortaya çıkarılmaları için kullanılan stimulus cinsine göre yapılmıştır. Buna göre emisyonlar, spontan ve uyarılmış (evoked) emisyonlar adı altında iki geniş sınıfa ayrılabilir (64,70).

Spontan otoakustik emisyonlar: Eksternal stimulus olmaksızın kohlear kaynaklı seslerin kaydedilmesidir. Bu sesler düşük şiddette dar-band sinyalleridir. SOAE odyometrisi normal olan populasyonun %40'ında vardır (69). Aynı şekilde bebek, çocuk ve genç erişkinde de aynı oranda bulunur. Ototoksik ilaçlardan ve gürültüden etkilenir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı ve amplitüdü düşer. Normal toplumda belirli bir oranda saptanabildiği için kohlear fonksiyonun göstergesi olamamaktadır. Ancak SOAE'un varlığı emisyonun görüldüğü frekans bölgesinde işitmenin normal sınırlarda olduğunu destekler. SOAE, dış kulak yoluna konan bir mikrofon ile elde edilen kanaldaki ses ortalamasıdır. Aynı kulakta birden fazla frekansta, kişinin bir veya her iki kulağında saptanabilir. Her iki kulakta saptanırsa aynı frekansta olması şart değildir. Saptanan SOAE'ların çoğunun şiddeti 10 dB SPL düşüktür. Nedeni bilinmemekle birlikte SOAE'lar sağ kulakta daha sık saptanmaktadır. Ayrıca kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin iki katı kadardır. SOAE'lar ve tinnitus: SOAE'lar ilk saptandığında tinnitus ile arasındaki ilişki olduğu düşünüldü. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu ilişki kanıtlanamamıştır. SOAE'lar genelde 4000Hz altında saptanıırken,

tinnitus frekansının 4000Hz üzerinde olduğu gösterilmiştir. SOAE'lar ve tinnitus arasında ilişki olmadığını gösteren en iyi çalışmalar, supresyon ve maskeleme çalışmalarıdır. SOAE'lar emisyon frekansına yakın düşük şiddetteki seslerin verilmesi ile geçici olarak suprese edilebilirler. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki SOAE'nun supreyonu ile tinnitus hissi azalmaktadır. Ayrıca tinnitusun maskelenmesi ile SOAE'lar kaybolmamaktadırlar (63,64,70).

Uyarılmış otoakustik emisyonlar: Bir dış akustik uyaran varlığında kulak kanalından ölçülen düşük seviyeli akustik sinyallerdir (68). Kullanılan uyarının cinsine göre üç sınıfa ayrılırlar:

1- Stimulus frekansı otoakustik emisyonlar: Kohleanın saf ses uyarıya, uyarıyla aynı frekansda kendiliğinden oluşan yanıtlarıdır. Uyarı frekansı emisyonların kaydedilmeleri güçtür ve klinik olarak yararlanımları sınırlıdır (63, 70).

2- "Distortion product" otoakustik emisyonlar: Eş zamanlı olarak uygulanan iki saf sesun, kohlea içerisinde non-lineer etkileşiminden doğan ve kulak kanalından ölçülen akustik enerji olarak tanımlanırlar (72).

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 teknolojik 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 manuple edilir; seviye sabit tutulurken frekans değişir, frekans sabit tutulurken seviye değişir. Birincinin sonucuna "distortion ürünü odyogram" adı verilir. İkinci input/output (I/O) işlevini verir. Distortion ürünü odyogram, saf ses odyogram gibi işitme eşiklerini göstermez. 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 (64, 72, 73).

3- "Transient evoked" otoakustik emisyonlar: Klikler veya tone bipler 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 averajlanır. Sinyallerin incelenmesinde non-linear yanıtlar dikkate alınır; akustik prob ve dış kulak yolunun lineer cevabı iptal edilir. Non-linear 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 $260 \times 4 = 1040$ transient 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 (64,70,72). Klinik pratikte, reprodüktibilitenin %50–60 veya üzerinde olması "yanıt var" anlamına gelir (63). Transient evoked otoakustik emisyonların yorumlanmasında reprodüktibilite değeri, emisyon amplitüdüleri (echo level, response level, emission strength) ve signal/noise 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. Signal/Noise-Ration (S/N-R) elde etmek için, çeşitli uyarılara alınan yanıtların ortalaması hesaplanır. Yanıtın ilk 2,5 ms'nin uyarıdan ayırmak için dışlanır. Transient evoked otoakustik emisyonlar, işitme eşiğinin 35 dB'den düşük olduğu durumlarda çoğunlukla mevcuttur. 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 (63,64,74).

İşitsel Beyinsapı Yanıtları

İşitsel beyinsapı yanıtları (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 (75).

İşitsel beyinsapı yanıtları kayıtlarında en çok tercih edilen, klik uyarı tipidir ve amplitüdü dB olarak ölçülür. 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 çıkıntıya koyularak horizontal yerleşim tamamlanır. İşitsel uyarılma potansiyellerine alınan cevaplar, latensleri esas alınarak erken, hızlı, orta ve geç olarak altgruplara ayrılır (75-78).

İşitsel beyinsapı yanıtları, akustik sinir ile birlikte beyin sapındaki nükleusların biyoelektriksel aktivite gösteren dalga serilerinden oluşur. Bu seri, insanda 7 pozitif tepeden ibarettir; bu tepelerin kaynaklandığı anatomik bölgeler 1970'ten 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. 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 lemniskusdan, VI. ve VII. dalgalar inferior colliculus'dan kaynaklanmaktadır. Eşik altındaki uyarı düzeylerinde cevap trasesi neredeyse düz bir formda iken, eşğin hemen üzerinde V. dalga 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 (75,76,78).

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 temaruz olguları oluşturur. ABR'nin objektif oluşu eşik tayini açısından deneysel modelde araştırmacı için büyük kolaylık sağlamaktadır (75).

İŞİTME TEORİLERİ

Kohleadaki hidromekanik olaylar, işitme için etkin duysal uyarın üreten Corti organının vibrasyon tarzı ve kohleanın yer ve frekans arasındaki ilişkinin temelini oluşturur. Duysal transdüksiyonun ana elamanı reseptör hücrelerdir. Bunun nedeni, reseptör hücrelerin mekanik enerjiyi elektriksel enerjiye dönüştüren bir mekanoreseptör olmasıdır (11,12). Kohleadaki hidromekanik hareketin başlangıcı, stapesin tabanı ile oval pencere üzerinden skala vestibuliye iletilen ses enerjisinin perilenfi harekete geçirmesidir. Bu safhadan sonra kohleanın iki önemli görevi başlar. Bunlardan birincisi iletimdir. Yani akustik enerjinin Corti organındaki tüy hücrelerine kadar taşınmasıdır. İkincisi ise dönüşümdür. Yani Corti

organındaki tüy hücrelerine gelen mekanik iletim dalgasının kimyasal veya elektriksel gerilimlere dönüştürülüp, işitme sinirine bilginin iletilmesidir. Bu dönüşüm, sesin perdesi, tını, faz ayırımı, şiddeti gibi fiziksel özelliklerinin kaybolmayacağı bir biçimde olur ve ses enerjisindeki bu özellikler, oluşacak elektriksel gerilimlerle şifrelenerek bilgi santral sinir sistemine gönderilir. İç kulağın iletim mekanizması, oval pencereye kadar gelen titreşimlerin perilenfi bir pencereden diğerine doğru hareket ettirmesi şeklindedir. Ancak bu sıvıdaki titreşim, ses enerjisinin havada olduğu gibi moleküllerin sıkışması ve gevşemesi şeklinde değil, sıvı sütunlarının hareketi şeklinde olur. Bu pozisyonda gerçek anlamda bir ses dalgası olmaktan çıkmıştır. Kohleaya gelen sesin analizi çeşitli teorilerle açıklanmaktadır (9,13,14).

Frekans veya Telefon Teorisi

Rutterford'un (1886) frekans veya telefon teorisine göre; frekansların algılanması, işitme sinirinde impulsların meydana geliş sıklığına göre olmaktadır. Mesela 500Hz'lik bir sesin işitme sinirini 500 defa arka arkaya uyardığı belirtilmektedir (80). Halbuki işitme sinirindeki lifler saniyede en fazla 1000 defa uyarılabilmektedir. Farklı zamanlarda diğer sinir liflerinin senkronize çalışması düşünülürse, frekans teorisi ancak 5000Hz'in altındaki sesler için geçerli olacaktır. Bu nedenle bu teori bugünkü bilgiler ışığında geçerliliğini kaybetmiştir.

Yer Teorisi

Helmholtz'un yer teorisine göre (1855); baziler membran ve üzerindeki Corti organı aynı bir piyanonun telleri gibi rezonatördür. Yani gelen ses dalgalarının frekanslarına uygun bölgeler titreşerek uyarılır ve sesi algırlar. Baziler membranın bazal bölgesini yüksek frekansların, apeksinin ise alçak frekansların rezonatörü olduğu bu teori ile ilk olarak ortaya atılmaktadır (81).

Volley (Yayılm) Teorisi

Wever (1954)'in Volley (yayılm) teorisinde; yer ve frekans teorisi arasında bir ilişki kurulmaktadır. 5000Hz'e kadar olan seslerin algılanması yayılım ateşi şeklindeki hızlı sinir impulslarının doğması ile izah edilmektedir. 5000Hz'i geçen frekanslar için ise, yer teorisi ile izah edilmektedir (30).

Yayılan Dalga Teorisi

Von Bekesy'ye göre, skalalardan herhangi birine uygulanan işitsel titreşimler baziler membranda yer değişimlerine yol açmaktadır, bu durum yayılan dalga teorisi olarak adlandırılmaktadır, bu dalga basiler membranin bazal ucundan başlayarak apekse doğru ilerler. Yayılma hem boyuna hem de enine yönlerdedir. Yine bu iletim dalgasının en büyük özelliği de amplitüdünün gittikçe artarak maksimuma ulaşması ve titreşimlerin daha sonra sönerek faz değiştirmesidir. En büyük titreşim bölgesinden sonra sıvılarda girdap hareketleri başlamaktadır. Bir başka önemli özellik ise bu dalgaların, baziler membran üzerinde en büyük titreşim yaptığı yerin her frekans için belirli bölgeler oluşudur. İşitilebilen her frekans için baziler membran üzerinde değişmeyen "en büyük titreşim noktası" vardır. En büyük amplitüdle titreşen bölge, yüksek frekanslarda bazal bölgede, yani oval pencereye yakındır. İşitsel enerjinin frekansı düştükçe basiler membranin en çok titreşen bölgesi kohleanın apeksine yaklaşır. Baziler membran, bazal bölgede daha sert ve dar, apekse doğru gidildikçe esnek ve genişleyen bir yapıya sahiptir. Bu yapısal özelliğinden dolayı her frekans için ayrı bir maksimum titreşim bölgesine sahiptir. Bekesy, yaptığı araştırma sonucunda bu bulgulara ek olarak en çok titreşen bölgedeki amplitüdün, uyarıcı ses şiddeti ile doğru orantılı olduğunu ileri sürmüştür (3,82). Bekesy kadavrular üzerindeki kohlealarda ağrı eşiğinin üzerinde 140 dB SPL ses düzeyinde stroskobik aydınlatmalarla yayılan dalgayı gözlemiştir. Bu lineer bir gözlemdir. Baziler membranın hareketi ile tektorial membran ve tüy hücrelerinin uyarıldıkları ileri sürülmektedir. Ancak kohleadaki işitme enerjisinin aktivasyonu ve yayılması konusunda birçok teori mevcuttur. Yukarıda bahsettiğimiz ilerleyen dalga teorisi bugün için akla en yakın olan ve üzerinde pek çok araştırmacının uzlaştığı teoridir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez kapsamında kurduğumuz hipotezi sınamak amacıyla çalışmamızı 3 bölüm halinde planladık. Çalışmaya başlamadan önce Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları ve Yerel Etik Kurulu'na başvuruda bulunarak Etik Onay (Ek.1) aldık, daha sonra maddi destek için Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projeleri Birimi'ne (TÜBAP) başvuruldu. Bu tez çalışması "Doktora Tezi Destek Programı" kapsamında TÜBAP-902 no'lu (Ek. 2) araştırma projesi ile desteklendi. Çalışmalar sırası ile aşağıdaki şekilde planlandı: Kobaylarda kontralateral akustik uyararla dış tüylü hücrelerde etkin efektör kodlamanın kohlear frekans bandlarında incelenmesi (**Çalışma I**); Efferent bloker uygulanan kobaylarda kontralateral akustik uyararla dış tüylü hücrelerde etkin efektör kodlamanın kohlear frekans bandlarında incelenmesi (**Çalışma II**); Kobaylarda spesifik saf ses akustik travmada olivokohlear demet (Medial olivokohlear demet) üzerinden ipsilateral olarak oluşabilecek akustik hasarın kohlear frekans bandlarında elektrofizyolojik ve ultrastrüktürel incelenmesi (**Çalışma III**).

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde üretilen, 2-6 aylık ve ağırlıkları 300-600 gr arasında değişen 22 adet (44 kulak) auropalpebral refleksli pigmente Hartley cinsi genç-erişkin kobay (Guinea pig) kullanıldı. Kobaylar %50 nem, 16-21°C ortam sıcaklığı, *ad libitum* 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) + 5 mg/kg ksilazine 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. Odyolojik testler sonunda herhangi bir patoloji saptanmayan kobaylar çalışma kapsamına alındı.

Odyolojik değerlendirmede tüm kobaylara dış kulak yolunun değerlendirilmesi için otomikroskopik bakı, orta kulak işlevlerinin değerlendirilmesi için timpanometrik inceleme, otoakustik emisyon kayıtları ile normal dış tüylü hücre fonksiyonu ve motil yanıtlarının incelenmesi, beyinsapı işitsel yanıtlarının kayıt edilmesi ile merkez işitme yolları ve normal işitme varlığının incelenmesi dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam 22 kobayın her iki kulağına (toplam 44 kulak) genel anestezi altında otomikroskopik bakı yapıldı, dış kulak yolundaki debris veya buşonlar temizlendi. Böylece bütün kobaylarda normal timpanik membran görüntüsü saptandı. Timpanometrik inceleme 1000Hz prob tonunda (Yüksek Frekans Timpanometri) yapıldı. Dış tüylü hücre fonksiyonu “Transient Evoked” Otoakustik Emisyon ve “Distortion-Product” Otoakustik Emisyon testleri ile, normal işitmenin varlığı ise İşitsel Beyinsapı Yanıtları testi ile araştırıldı. Dış tüylü hücre motil yanıtları ve aktivasyonunda “Spontan” Otoakustik Emisyon kayıtları değerlendirildi. Tüm odyolojik değerlendirmeler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı’nda yapılmıştır.

TİMPANOMETRİK İNCELEME

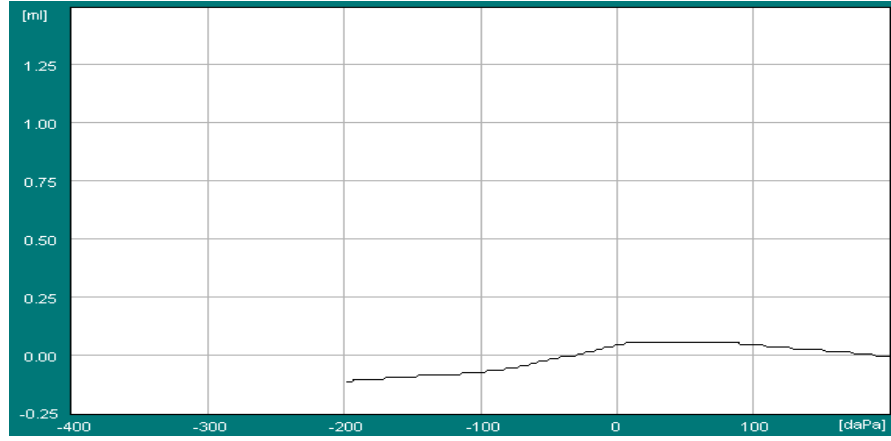
Timpanometrik inceleme Capella-MADSEN (GN Otometrics A/S Taastrup, Denmark) Otoakustik emisyon cihazında Tympanometry modunda yapıldı. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm’lik plastik tüp adaptörlerinin ucuna timpanometri plastik prob uçlarından yenidoğan için kullanılan küçük boy bir uç (no:1-2) takıldı. Bunun kalın kısmına da erişkin OAE probu (Capella-Madsen) yerleştirildi. Prob tonu 75 dB SPL’de 1000Hz’e ayarlandı. Pompa hızı 100 daPa/sn idi. Ölçüm basınç aralığı ise pompa yönü pozitif- negatif olmak üzere +200 ve -200 daPa arasına ayarlandı.

Prob uygun pozisyonda iken ölçümlere başlandı. İncelemede kompliyans zirve eğrisi +100 ve -100 daPa arasında olanlar “A” tip (Normal tip) timpanogram olarak değerlendirildi (Şekil 32).

STAPES REFLEKS (KONTRALATERAL) EŞİĞİ ÖLÇÜMÜ

Stapes refleks eşığı (SRE) ölçümü Impedans Audiometer AZ7 (Interacoustics-Denmark) cihazında yapıldı. Kobayın dış kulak kanalına uygun 1 cm’lik plastik tüp adaptörlerinin ucuna timpanometri plastik prob uçlarından yenidoğan için kullanılan küçük boy bir uç (no:1-2) takıldı. Prob SRE ölçülecek kulağın dış kulak yoluna yerleştirildi. Kontralateral uyarı verilecek olan diğer kulağa ise yine kobayın dış kulak kanallarına uygun 1

cm'lik plastik tüp adaptörleri, E-A-R Tone 3A kanal içi kulaklıkların (cihaza bağlı) ses tüpleri bağlanarak desibel-Sound Pressure Level (dB-SPL) düzeyinde uyarı verildi. Bunun sonucunda SRE'leri saptandı.



Şekil 32. A tipi olarak adlandırılan örnek bir sağlıklı timpanogram

“TRANSIENT EVOKED” OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMÜ

“Transient Evoked” otoakustik emisyon ölçümleri, ILO88 OAE Analyser V4-20B (ILO88-OAELAB araştırma fonksiyon ayarlı) ve Capella-MADSEN (GN Otometrics A/S Taastrup, Denmark) otoakustik emisyon cihazları kullanılarak yapıldı. Kobaylarda TEOAE ölçümü Uzun ve ark. (83)'nin tanımladığı ölçüm yöntemi kullanılarak yapıldı. Ölçümler standart sessiz odalarda gerçekleştirildi, ölçüm yapılan kobayın vücut sıcaklığını korumak ve hipotermiyi engellemek için ölçüm sırasında ısıyı koruyan battaniyeler kullanıldı. 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 ILO88 OAE Analyser cihazı için ILO88 yenidoğan probu (SNS-Type OAE probu) ve Capella-MADSEN OAE cihazı için ise Capella-Madsen erişkin OAE probu yerleştirildi (Şekil 33). Prob uygun pozisyonda iken ölçümlere başlandı. Ölçümler sırasında stimulus şiddeti 80 ± 3 dB SPL idi. Test stabilitesinin %80'in üzerinde olmasına dikkat edildi (birçok ölçüm %80 stabilitenin üzerinde gerçekleştirildi). Non-linear klikler ILO88 OAE Analyser cihazında 260 kez, Capella-MADSEN OAE cihazı için ise 2080 kez averajlandı ve stimulus başlangıcından itibaren ilk 20 msn'de analiz yapılacak şekilde ayarlandı. Zaman penceresinin (Time Window, ölçüm zaman aralığı) ilk 20 msn'de ölçüm yapacak şekilde ayarlanması dışında cihazın diğer ayarlarında değişiklik yapılmadı. TEOAE ölçümünde ilk 1 msn'de oluşan dalga formu, stimulusun ölçüm yapılan kulak kanalındaki ses yansımalarıdır. Ses yansımaları, stimulus başlangıcından sonra 1-2 msn aralığına uzayabilir ve sıklıkla da bu 1-2

msn aralığında, TEOAE'ler görsel olarak ses yansımından ayırt edilebilir. Kobaylarda, TEOAE dalgaları erken latenslidir ve 7 msn'den sonra kaydedilmez. Bu nedenle “zaman penceresi” stimulus başlangıcından sonra ILO88 OAE Analyser cihazında 1 msn ile 7 msn, Capella-MADSEN OAE cihazında ise 2 msn ile 7 msn arasına ayarlanarak orijinal dalga formu rekonstrükte edildi. TEOAE varlığı, normal TEOAE ölçüm yöntemi standardında olduğu takdirde; rekonstrükte formdaki dalganın yeniden üretilebilirliği (Wave Reproducibility)'nin %70'in ve yanıtın (Response) 2,4 dB'in üstünde olması halinde kabul edildi.

“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 (64,65). 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-Ration (S/N-R)” esas alındı. S/N-R oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir (65). Çalışmamızda bu S/N-R oranları her kobay için frekansa özgü olarak değerlendirildi. S/N-R frekans eğrileri çizildi.



Şekil 33. Örnek bir kobaya ait otoakustik emisyon kaydı

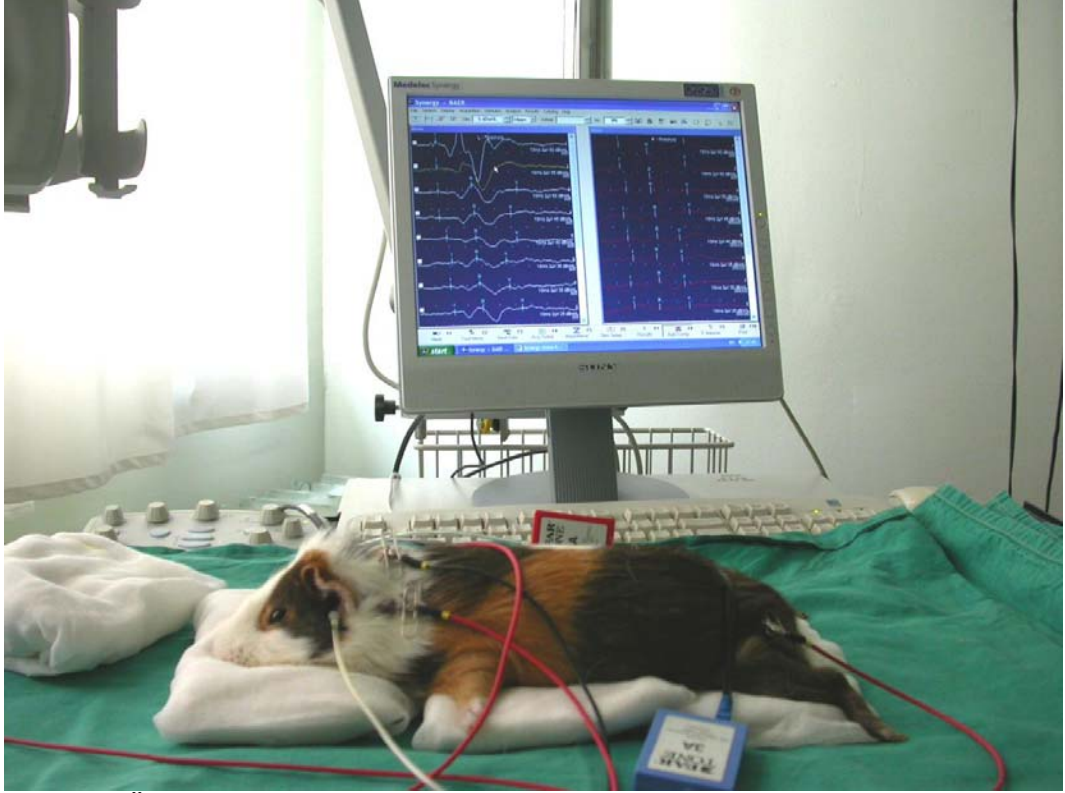
İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI

İşitsel beyinsapı yanıtlarının ölçümleri sırasında, BRA2-05/95 versiyon 5.XX Danplex (Germany) 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 34). 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.

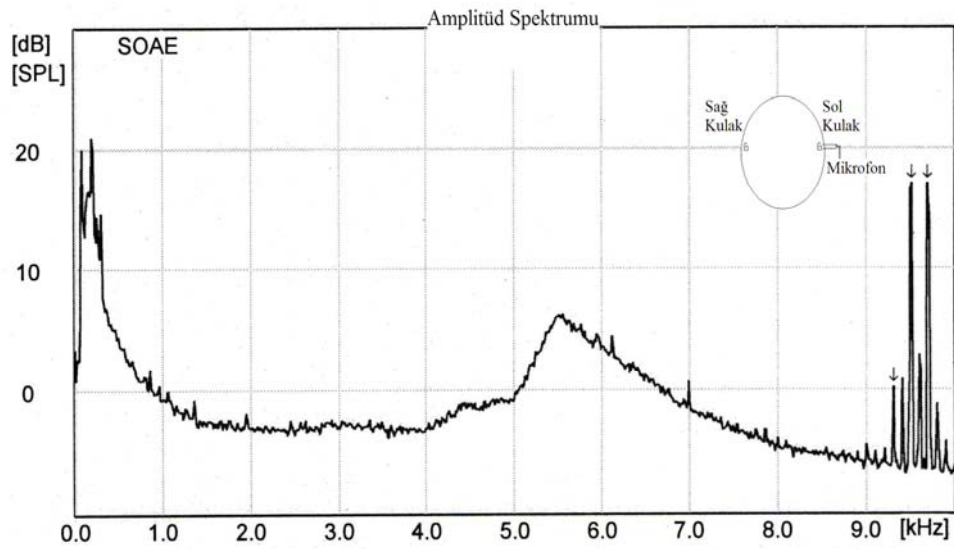
SPONTAN OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMÜ

Spontan otoakustik emisyon ölçümü Capella-MADSEN (GN Otometrics A/S Taastrup, Denmark) Otoakustik emisyon cihazında SOAE modunda yapıldı. 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). Giriş hassasiyeti 0-70 dB SPL

idi. Frekans aralıkları 0.5-10 kHz olarak ayarlandı. Otoakustik emisyon kayıtları için RS-232C bağlantısı ile uyumlu masaüstü bilgisayara bağlı Madsen-Celesta 503 Cochlear Analyser (Taastrup, Denmark) cihazı kullanıldı. Mikrofon aracılığı ile elde edilen sinyaller amplifiye edilerek spektral analiz yapıldı.



Şekil 34. Örnek bir kobaya ait işitsel beyinsapı yanıtları kaydı



Şekil 34. Kontralateral uyarın yokluğunda bir SOAE kaydı

Spektrumda dar dikenler olarak beliren SOAE'lerin amplitüd ve frekansları belirlendi. SOAE ölçümleri 0.5-10 kHz aralığında yapıldı (Şekil 34). Gürültü seviyesinin iki katından ± 1 standart sapma gösteren emisyonlar geçerli sayıldı. Bu yöntemle uygun olgular ve SOAE pozitif kulaklar belirlendikten sonra emisyon bulunan kulağa mikrofona yerleştirilerek SOAE ölçümü yapıldı.

SAF SES KONTRALATERAL AKUSTİK UYARI

Saf ses kontralateral akustik uyarın, Diagnostic Audiometer AD 17 (Interacoustics-Denmark) odyometri cihazından verildi. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörleri, E-A-R Tone 3A kanal içi kulaklıkların ses tüpleri bağlanarak dB-SPL düzeyinde frekansa özgü kontralateral olarak uyarı verildi.

SAF SES AKUSTİK TRAVMA

Saf ses akustik travma, Impedans Audiometer AZ7 (Interacoustics-Denmark) cihazı ile 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 frekansa özgü olarak verildi. Kobayların saf ses akustik uyarı verildikleri sağ kulaklarında frekansa özgü olarak akustik hasar Uzun ve ark. (83) tanımladığı yöntemle oluşturulmuştur. Akustik travma Çalışma III'e alınan kobaylarda iki grup halinde yapıldı. Birinci gruba 1000Hz, ikinci gruba 8000Hz frekansta 120dB şiddette ses uyarını 25 dakika süre ile verildi. Böylece birinci grupta 1000Hz frekansa özgü işitme kaybı, ikinci grupta ise 8000Hz frekansa özgü işitme kaybı gerçekleştirildi. İşitme kayıplarının önceden belirlendiği şekilde gerçekleştiği TEOAE ve DPOAE kayıtları ile doğrulandı.

ÇALIŞMA I

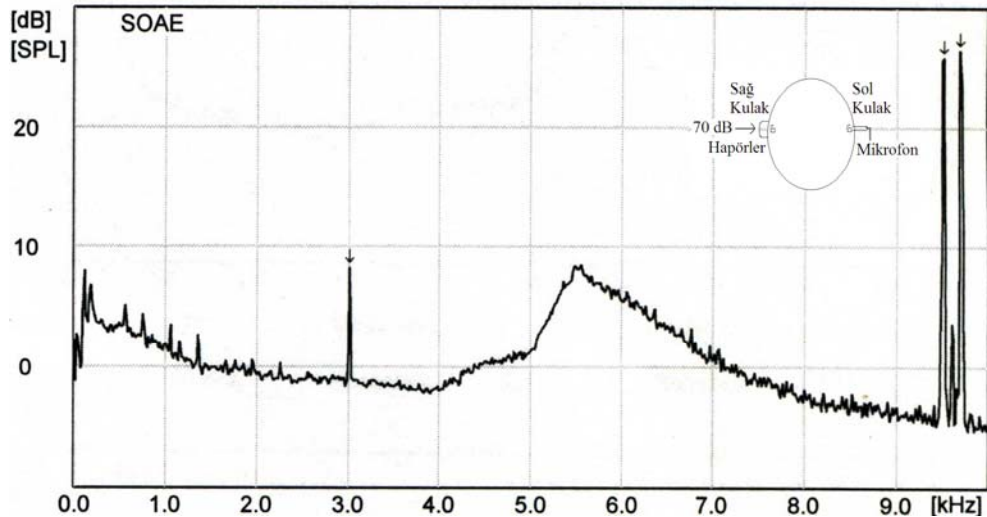
Çalışmanın bu bölümünde kobaylarda kontralateral akustik uyarınla dış tüylü hücrelerde etkin efektör kodlama kohlear frekans bandlarında incelendi.

Araştırma Protokolü

Odyolojik olarak herhangi bir patoloji saptanmayan genç-erişkin Hartley cinsi auroopalpebral refleksli 5 adet kobay (10 kulak) kullanıldı. Kobaylar saf ses olarak kulaklarına verilen frekans bandına göre 2 gruba ayrıldı.

Kontralateral-1000Hz grubu (KL1): Grupta 3 kobay (6 kulak) yer almaktadır. İlk olarak saf ses kontralateral akustik uyarın yokluğunda kobayların her iki kulağından SOAE kayıtları alındı. Kobayların ölçülen stapes refleks eşikleri (SRE) 110 dB-SPL olarak elde edildiği için bunun oldukça altında bir değer olan 70 dB SPL'de kobayların sağ kulaklarından frekansa özgü olarak 1000Hz kontralateral saf ses akustik uyarın verilerek sol kulaklarından SOAE kayıtları alındı. Böylece kayıt alınan kulaktan elde edilen yanıtın stapes refleksine bağlı olmadığı garanti altına alındı. Kontralateral uyarı ise kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörleri, E-A-R Tone 3 A kanal içi kulaklıkların ses tüpleri bağlanarak SRE alınmadığı dB-SPL düzeyinde verildi. Kontralateral saf ses akustik uyarın yokluğunda ve varlığında elde edilen SOAE kayıtları frekansa özgü olarak değerlendirildi.

Kontralateral-3000Hz grubu (KL3): Grupta 2 kobay (4 kulak) yer almaktadır. İlk olarak saf ses kontralateral akustik uyarın yokluğunda kobayların her iki kulağından SOAE kayıtları alındı ve sonra SRE dB-SPL olarak ölçüldü. SRE alınmadığı düzeyde (70 dB SPL) kobayların sağ kulaklarından frekansa özgü olarak 3000Hz kontralateral saf ses akustik uyarınla tekrar sol kulaklarından SOAE kayıtları alındı (şekil 35). Kontralateral uyarı ise kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörleri, E-A-R Tone 3 A kanal içi kulaklıkların ses tüpleri bağlanarak SRE alınmadığı dB-SPL düzeyinde verildi. Kontralateral saf ses akustik uyarın yokluğunda ve varlığında elde edilen SOAE kayıtları frekansa özgü olarak değerlendirildi.



şekil 35. Kontralateral uyarın varlığında bir SOAE kayıt örneği

ÇALIŞMA II

Dış tüylü hücre efferent blokeri uygulanan kobaylarda kontralateral akustik uyararla etkin efektör kodlamanın kohlear frekans bandlarında incelenmesi.

Araştırma Protokolü

Çalışmanın bu bölümünde odyolojik olarak herhangi bir patoloji saptanmayan genç-erişkin Hartley cinsi auroopalpebral refleksli 6 adet kobay (12 kulak) kullanıldı. İlk olarak saf ses kontralateral akustik uyarı yokluğunda kobayların her iki kulağından SOAE kayıtları alındı ve sonra kobayların sağ kulaklarından frekansa özgü olarak (1000, 3000 ve 8000Hz) kontralateral saf ses akustik uyarı verilirken, sol kulaklarından SOAE kayıtları alındı. Saf ses akustik uyarı, stapes refleks yanıtının alınmadığı 70 dB-SPL düzeyinde test süresince verildi. Efferent bloker olarak Apamin (Sigma-Germany), steril deiyonize suda (BOME-Ankara) çözülerek intraperitoneal (i.p) yolla verildi (62). Kobaylar saf ses olarak kulaklarına verilen frekans bandına göre 3 gruba ayrıldı.

Apamin-1000Hz grubu (A1): Bu grup, iki kobaydan oluşmaktadır. İlk olarak 1000Hz kontralateral uyarı varlığında sol kulaktan SOAE kaydı yapıldı (başlangıç kaydı). Daha sonra 0,3 mg/kg apamin i.p yolla verildi. Apamin verildikten sonraki dönemde 30, 60 ve 90. dakikalarda (62) kobayların sağ kulaklarından yine 1000Hz saf ses akustik uyarı verilirken, sol kulaklarından SOAE kayıtları alındı (1000Hz kontralateral uyarı varlığında SOAE kaydı).

Apamin-3000Hz grubu (A3): Bu grup, iki kobaydan oluşmaktadır. Bu grupta da ilk olarak 3000Hz kontralateral uyarı varlığında sol kulaktan SOAE kaydı yapıldı (başlangıç kaydı). Başlangıç kaydı takiben kobaylara 0,3 mg/kg dozunda apamin i.p yolla verildi. Apamin verildikten sonra 30, 60 ve 90. dakikalarda (62) kobayların sağ kulaklarından 3000Hz saf ses akustik uyarı verilirken, sol kulaklarından SOAE kayıtları alındı (3000Hz kontralateral uyarı varlığında SOAE kaydı).

Apamin-8000Hz grubu (A8): Bu grup da ilk iki grup gibi iki kobaydan oluşmaktadır. Başlangıç kaydında sağ kulaktan 8000Hz saf ses uyarı verilirken sol kulaktan SOAE kaydı alındı. Daha sonra kobaylara 0,3 mg/kg dozunda apamin i.p yolla enjekte edildi. Apamin verildikten sonra 30, 60 ve 90.dakikalarda (62) kobayların sağ kulaklarından 8000Hz saf ses akustik uyarı verilirken, sol kulaklarından SOAE kayıtları alındı (8000Hz kontralateral uyarı varlığında SOAE kaydı).

1000Hz, 3000Hz, ve 8000Hz kontralateral uyaran varlığında alınan SOAE kayıtlarında dış tüylü hücreler yönelik efferent bloker uygulaması ile meydana gelen değişiklikler incelendi.

ÇALIŞMA III

Çalışmanın üçüncü bölümünde Helmholtz ve Von Bekesy tarafından daha önce ileri sürülen ve kohleada baziler membranın belli segmentlerinin belli frekans bandlarına yanıt verdiği yönündeki görüşlerini morfolojik olarak sınamak için saf ses ses uyararı ile iç kulakta akustik travma oluşturmayı ve bunu elektron mikroskopik yöntemlerle görüntülemeyi amaçladık. Bunu bir örnek ile açıklayacak olursak, sadece 1000Hz frekansında 120 dB ses uyararını 25 dakika süreyle uyguladığımızda kobay kohleasında 1000Hz'lik ses dalgalarının en çok titreşime neden olduğu, diğer bir deyişle 1000Hz'lik sesleri algılayan baziler membran segmentinde hasar olmasını ve diğer bölgelerdeki dış tüylü hücrelerin sağlam kalmasını bekledik. Bu amaçla çalışmanın bu bölümüne alınan kobaylarda 1000Hz ve 8000Hz saf ses uygulaması ile frekansa spesifik işitme kaybı modeli oluşturduk. Daha sonra yaptığımız otoakustik emisyon kayıtları ile hasar olan kulaktan diğer kulağa medial olivokohlear demet üzerinden ses bilgisinin iletilip iletilmediğini de araştırdık.

Araştırma Protokolü

Çalışmanın bu bölümünde odyolojik olarak herhangi bir patoloji saptanmayan genç-erişkin Hartley cinsi auropalpebral refleksli 11 adet kobay (22 kulak) kullanıldı. Bu kobay grubunda da ilk olarak sol kulaktan SOAE kayıtları alındı. Sonra kobayların sağ kulaklarından 1000Hz ve 8000Hz saf ses akustik uyaran verilirken sol kulaklarından SOAE kayıtları alındı (1000Hz ve 8000Hz kontralateral uyaran varlığında SOAE kayıdı). Saf ses akustik uyarı stapes refleks yanıtının alınmadığı 70 dB-SPL düzeyinde verildi. Bu bölüme alınan 11 kobayın üç tanesinde (kontrol grubu) akustik travma oluşturulmaksızın sakrifiye edilerek iç kulakları "scanning" elektron mikrosopi görüntülemesi için hazırlandı. Geriye 8 kobaydan dördünde sağ kulaklarından 1000Hz frekansta 120 dB şiddetinde ses uyararı 20 dakika süreyle uygulanarak frekans bandına özgü işitme kaybı yapıldı (Gürültü-1000Hz, G1 grubu). Son kalan 4 kobaya ise yine sağ kulaklarından 8000Hz frekansta ve 120 dB şiddette ses uyararı 20 dakika süreyle verilerek bu grupta da bu frekansa özel işitme kaybı gerçekleştirildi (Gürültü-8000Hz, G8 grubu).

Frekansa özgü akustik hasarın tüm kobaylarda gerçekleştiği TEOAE ve DPOAE testleri doğrulandı. G1 grubunda 1000Hz civarında işitme kaybı olduğu gösterildikten sonra, hasarın meydana getirildiği sağ kulaktan yine 1000Hz ses uyarını bu defa 70 dB-SPL'de verilerek sol kulaklarından SOAE kayıtları yapıldı. Benzer şekilde G8 grubunda da 8000Hz civarında işitme kaybı olduğu gösterildikten sonra hasarın gerçekleştirildiği sağ kulaktan 8000Hz frekansta 70 dB-SPL ses uyarını verilirken sol kulaktan SOAE kayıtları yapıldı. Tüm elektrofizyolojik çalışmaları tamamlanan kobaylar bekletilmeden yüksek doz Tiopental sodyum (Pental Sodyum, İ. E. Ulagay, İstanbul) enjeksiyonunun ardından dekapite edilerek cerrahi girişimle temporal kemikleri disseke edildi.

Temporal kemik disseksiyonları, kohlea ve iç kulak yapılarına hızlı erişim sağlayacak kendi geliştirdiğimiz bir teknik ile gerçekleştirildi. Oksipital bölgeden horizontal insizyon yapıldı ve cilt öne doğru kaldırıldı. Her iki taraftaki temporal kas ve periost önce parietal kemiğin, ardından temporal skuamöz parçasının üzerinden eleve edildi. Aurikula laterale ekarte edilerek kıkırdak dış kulak yolu, keskin disseksiyon ile timpanik halkadan ayrıldı. Subperiosteal planda kas dokularının elevasyonuna devam edilerek, temporal kemiğin mastoid ve timpanik parçaları (bulla) ortaya konuldu. Bundan sonraki aşamada mastoid parça oksipital kemikten; skuamöz parça parietal, frontal, palatin ve etmoid kemiklerden; bulla oksipital ve sfenoid kemiklerden; petröz parça sfenoid kemikten disseke edildi. Ortaya konan VII. ve VIII. kranial sinirlerin ekstratemporal kısımları kesildikten sonra temporal kemik, çevre kas dokularından da disseke edilerek kafatasından ayrıldı.

Temporal kemikler pH'sı 7,3 olarak ayarlanan, %2,5 glutaraldehit içeren fosfat tamponuna alınarak 12 saat bekletildi. Bu prefiksasyon işlemi sonrasında, kemik doku fosfat tamponunda (PBS) 1 gün bekletilerek yıkandı. Sonrasında dokular pH'sı 7,3 olan 0,1M Na-EDTA (Sigma-Germany) solüsyonunda 2 hafta süreyle oda sıcaklığında dekalsifiye edildi. Dekalsifiye olan temporal kemiklerden timpanik bullaları açılarak (Şekil 36), kohlear yapıya ulaşıldı. İzlediğimiz metod, temporal kemikte disseksiyonla kohleaya ulaşım şekline göre daha koruyucu bir metottur (34,35).

Temporal kemik dekalsifikasyonu sonrası, kohlear yapılar otik kapsül ile çevrili olduğundan dekalsifikasyon bir kez daha tekrarlandı. Bu amaçla dokular; 0,1 M PBS'te 1 gün bekletildikten sonra, 0,1 M Na-EDTA (pH= 7,3) ile 1 hafta daha oda sıcaklığında dekalsifiye edildi. "Scanning" Elektron Mikroskopisi (SEM) görüntülenmesi için kohlear yapıları örten otik kapsül, asimetrik olarak bazalden apekse doğru disseke edildi (Şekil 37) ve bu yapılar 3 gün +4°C PBS'te bekletilerek rutin SEM takibine (Tablo 4) alındı.



Şekil 36. Timpanik kavitenin medial duvarına yerleşik kohlea X11,2



Şekil 37. Modiolar ekseninde bazalden apekse doğru kohlea X11,4

Tablo 4. Rutin scanning elektron mikroskopi takip protokolü

İŞLEM	KULLANILAN MADDE	SÜRE
1. Tespit	% 2,5 Glutaraldehit fosfat	4 saat
Yıkama	PBS	12 saat
2. Tespit	% 1'lik Osmium tetraoksit	1 saat
Yıkama	PBS	15 dakika
Dehidratasyon	% 50 Alkol	5 dakika
	% 70 Alkol	10 dakika
	% 90 Alkol	10 dakika
	% 96 Alkol	10 dakika
	% 100 Alkol	15 dakika
	% 100 Alkol	15 dakika
İnkluzyon materyaline gömme	2/1 Alkol-Amilasetat	15 dakika
	1/1 Alkol-Amilasetat	15 dakika
	1/2 Alkol-Amilasetat	15 dakika
	Saf Amilasetat	
Kritik Kurutma	Karbonmonoksit (CO)	
Tutucuya Yapıştırma		
Altın Kaplama		

Hazırlanan dokular kritik kurutma noktasında karbonmonoksit (CPD 010, Balzer Union- Liechtenstein) ile kurutuldu (Şekil 38a). Karbon tutucular ile pirinç bloklar üzerine sabitlendi (Şekil 38b) ve argon gazı altında altın (Bio-Rad SC502) ile kaplandı (Şekil 38c). SEM değerlendirmesinde öncelikle Corti organı yüzey anatomisi incelendi. Yüzey anatomisinde genel hücre morfolojisi ile dış tüylü hücre stereosilya morfolojisi Tablo 5'teki parametreler kullanılarak değerlendirildi (84). Değerlendirilen parametreler kohlear frekans bandlarında bazalden apekse doğru ağırlıklı olarak dış tüylü hücre stereosilya morfolojisinin dizilimi incelendi (Şekil 38d).

Rutin takip ve dokuların hazırlanması Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda, SEM (JEOL 6335F SEM) görüntülenmesi ise TÜBİTAK-Marmara Araştırma Merkezi (MAM), GEBZE' de yapıldı.

a) Kritik kurutucu



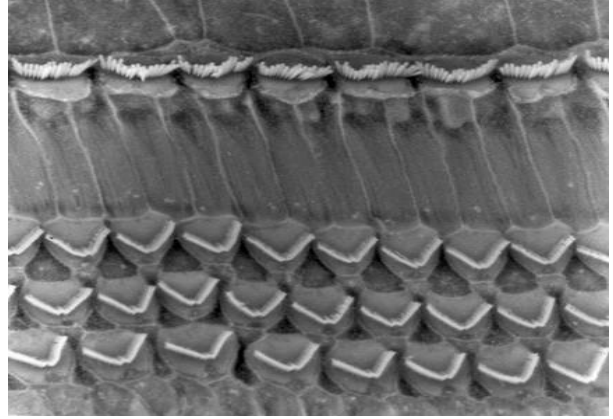
b) Bazal turu blok üzerine sabit kohlea



c) Altın kaplama cihazı



d) Dış tüylü hücre stereosilya morfolojisi



Şekil 38. Rutin scanning elektron mikroskopi takibi öncesi hazırlık aşamaları ve SEM’de iç tüylü hücreler ile dış tüylü hücrelerin görünümü.

Tablo 5. SEM ile Corti organında yüzey anatomisi değerlendirme parametreleri (84)

PARAMETRELER	BULGULAR	DEJENERASYON DERECELERİ	Puan
Genel Hücre Morfolojisi (Yüzey, yan bağlantılar)	Normal hücre görünümü	Normal	0
	Kollaps, yan bağlantılarda düzenli ayrılma	Hafif derece dejenerasyon	1
	Kollaps, yan bağlantılarda düzensiz ayrılma	Orta derece dejenerasyon	2
	Nekroz	İleri derece dejenerasyon	3
Dış Tüylü Hücreler (DTH)	Normal stereosilya görünümü	Normal	0
	Stereosilyalarda düzensizlik	Hafif derece dejenerasyon	1
	Stereosilyalarda yapışıklık ve parsiyel kayıp	Orta derece dejenerasyon	2
	Total stereosilya kaybı	İleri derece dejenerasyon	3
Dejenerasyon yeri	Dejenerasyon yok	Normal	0
	Kohleanın 1/3’ünde tüylü hücre dejenerasyonu	Hafif derece dejenerasyon	1
	Kohleanın 2/3’ünde tüylü hücre dejenerasyonu	Orta derece dejenerasyon	2
	Kohleanın 3/3’ünde tüylü hücre dejenerasyonu	İleri derece dejenerasyon	3

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-WhitneyU testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise Oneway ANOVA, tek yönlü varyans analizi yapıldı.

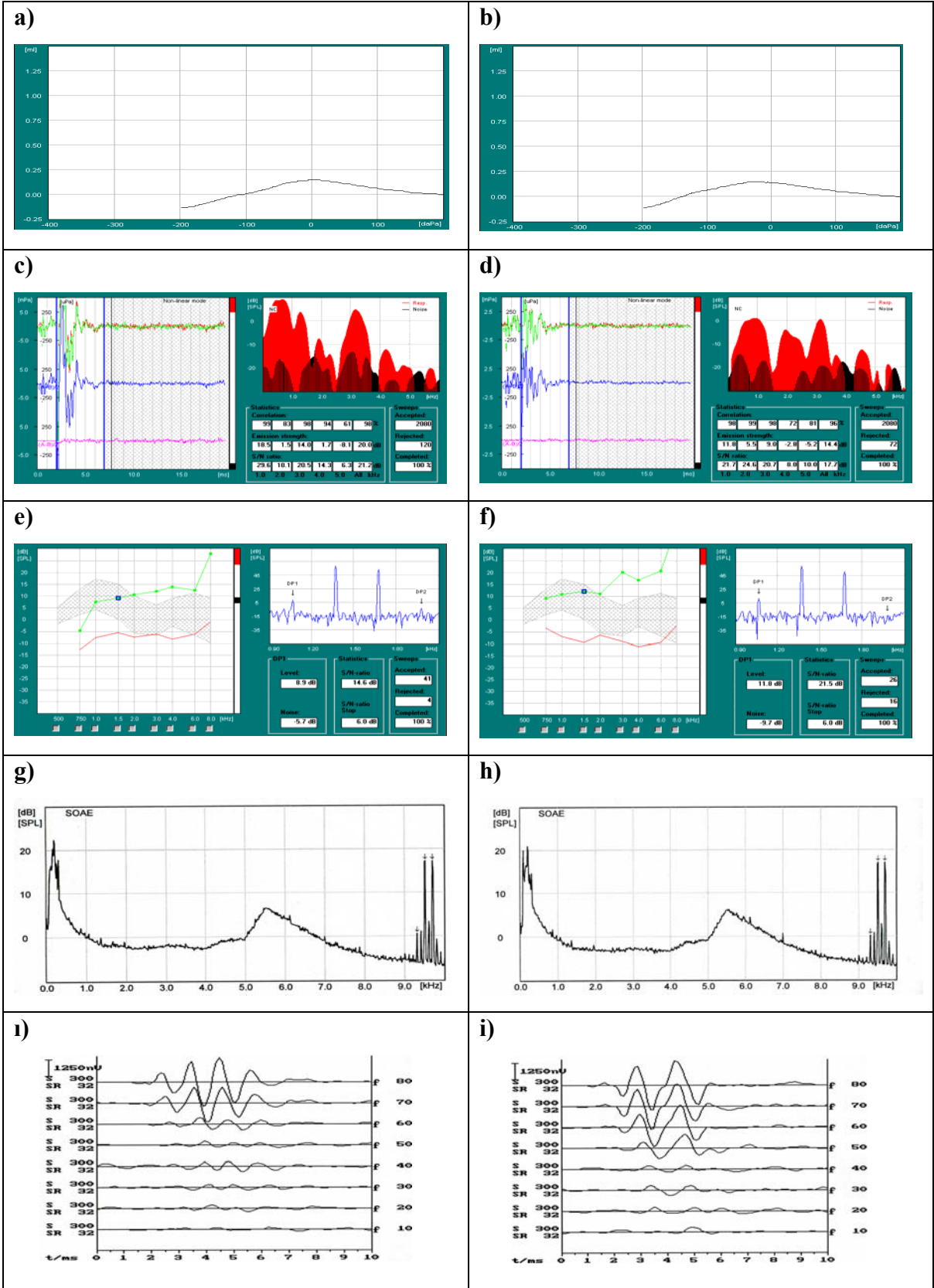
BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular bu bölümde, izlemeyi kolaylaştırmak amacıyla gereç ve yöntemler bölümünde tanımlanan **Çalışma I**, **Çalışma II** ve **Çalışma III** sırası ile verilmiştir. Çalışma I, kontralateral akustik uyarın varlığında SOAE kayıdı sonuçlarını, Çalışma II, dış tüylü hücre efferent innervasyonunun apamin ile bloke edilmesi sonrasında kontralateral akustik uyarın varlığında SOAE kayıdı sonuçlarını, ve Çalışma III, 120 dB'de 20 dakika süreyle 1000Hz ve 8000Hz saf ses uygulama ile işitme kaybı gerçekleştirilen kobaylarda kontralateral akustik uyarın varlığında emisyon kayıtları ve buna ilave olarak scanning elektron mikroskopi bulgularını içermektedir.

ÇALIŞMA I

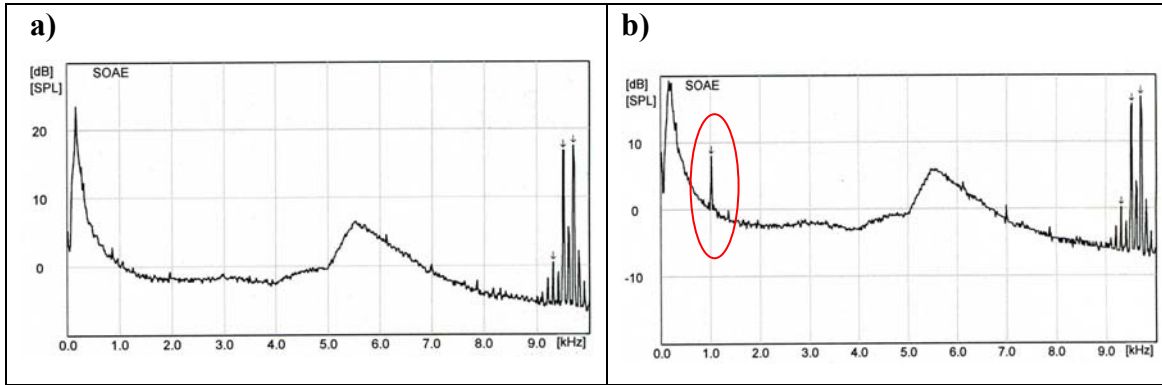
Çalışmamızda odyolojik olarak sağlıklı ya da normal sınırlarda olduğu gösterilen 5 kobayda (=10 kulak) elektrofizyolojik sonuçlarımız;

Grup KL1: TEOAE ölçümlerinde ortalama reprodüktibilite oranları $96,6 \pm 2,5$, yanıt (response) değerleri $18,6 \pm 3,6$ dB ve S/N-R değerleri $19,3 \pm 3,0$ dB bulundu. DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile 750Hz'te $11,7 \pm 2,5$ dB, 1000Hz'te $14,8 \pm 7,0$ dB, 1500Hz'te $15,8 \pm 5,2$ dB, 2000Hz'te $21,2 \pm 4,7$ dB, 3000Hz'te $21,6 \pm 4,4$ dB, 4000Hz'te $22,4 \pm 7,1$ dB, 6000Hz'te $31,2 \pm 1,5$ dB, 8000Hz'te $42,7 \pm 1,1$ dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz'te $19,7 \pm 2,1$ dB, 9714 Hz'te $19,7 \pm 2,1$ dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz'te $19,9 \pm 2,4$ dB, 9714 Hz'te $19,8 \pm 2,4$ dB bulundu. ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi ortalama sağ ve sol kulak için 20 dB nHL idi (Şekil 39).

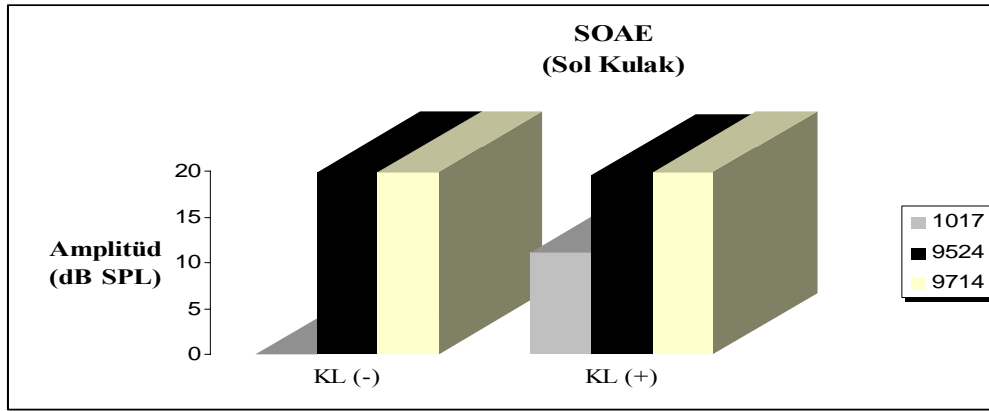


Şekil 39. KL 1 grubunda örnek bir kobayın Timpanometri (a,b), TEOAE (c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (i,i) kayıtları. Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır.

1000Hz kontralateral akustik uyarı sırasında sol kulak SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde ortalama 1017Hz; 11,1±2,4 dB; 9524Hz; 19,6±2,8 dB, 9714Hz; 19,9±2,8 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 40). Grup içinde kontralateral akustik uyarı öncesi ve sonrası SOAE amplitüdüleri (1000Hz) karşılaştırıldığında (Şekil 41) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tablo 4, 5 ve 6'da emisyon parametrelerinin ve ABR yanıtlarının ortalama değerleri verilmiştir.

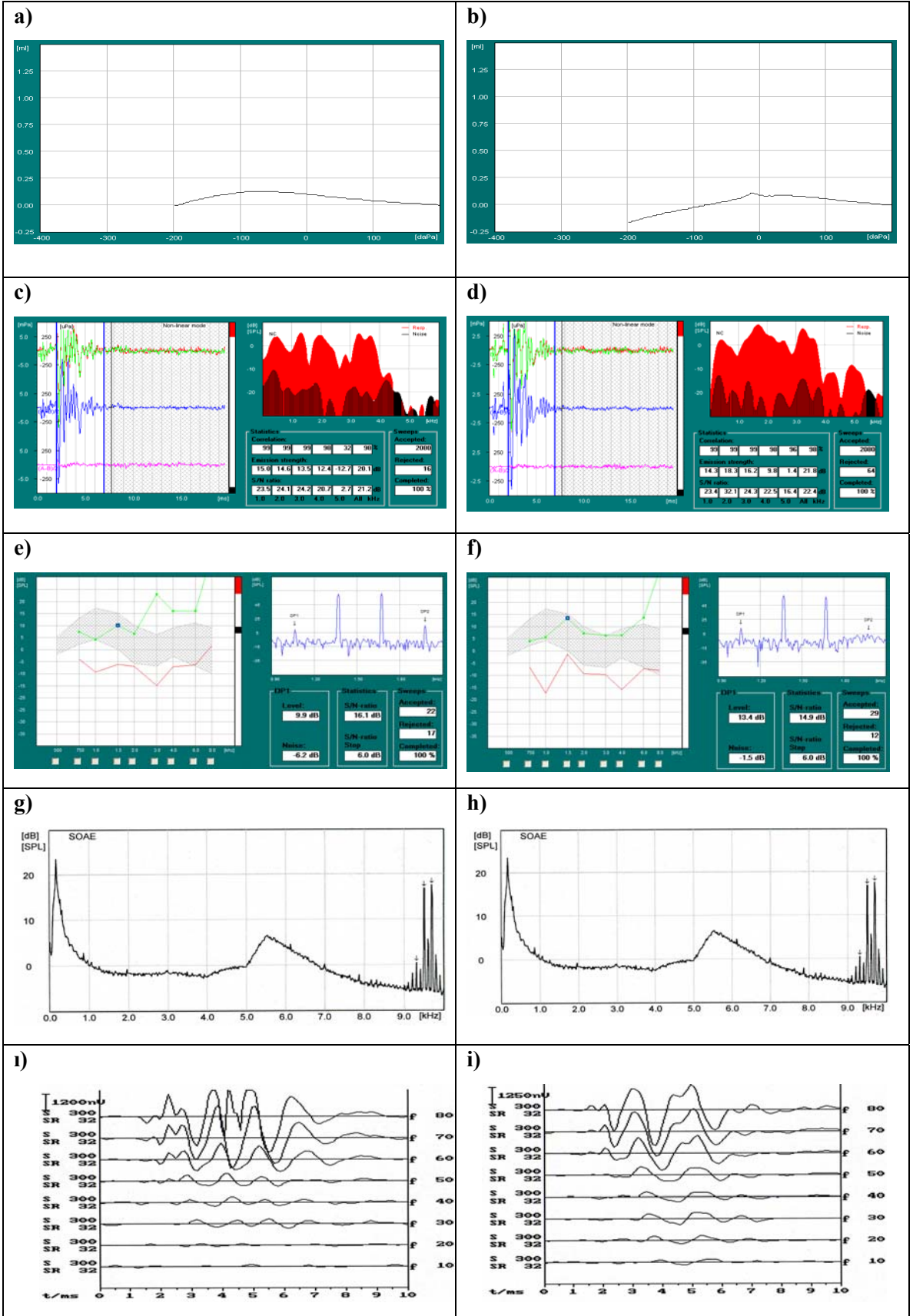


Şekil 40. KL1 grubunda örnek bir kobayın kontralateral (1000Hz) uyarı öncesi (a) ve, uyarı sonrası (b) SOAE kayıtları



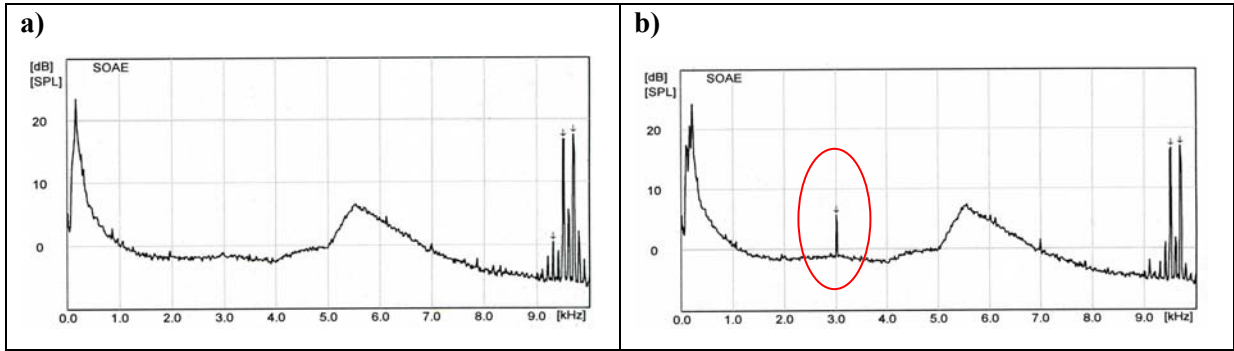
Şekil 41. KL 1 grubu SOAE amplitüdüleri. KL (-): Kontralateral Uyarı Yok; KL (+): Kontralateral Uyarı (1000Hz) Var.

Grup KL3: TEOAE ölçümlerinde reprodüktübilite oranları ortalama %95,5±5,1 response değerleri ortalama 18,4±4,4 dB, S/N-R ortalama 19±4,5 bulundu. DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 10,9±8,7 dB, 1000Hz; 14±4,4 dB, 1500Hz; 19,1±6,3 dB, 2000Hz; 17,8±8,9 dB, 3000Hz; 21,9±2,7 dB, 4000Hz; 23,3±5,7 dB, 6000Hz; 25,9±8,4 dB, 8000Hz; 39,1±2,1 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz; 17,2±0,9 dB, 9714 Hz; 17,5±0,5 dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz; 17,1±0,2 dB, 9714 Hz; 17,8±0,2 dB, ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi ortalama 20 dB nHL idi (Şekil 42).

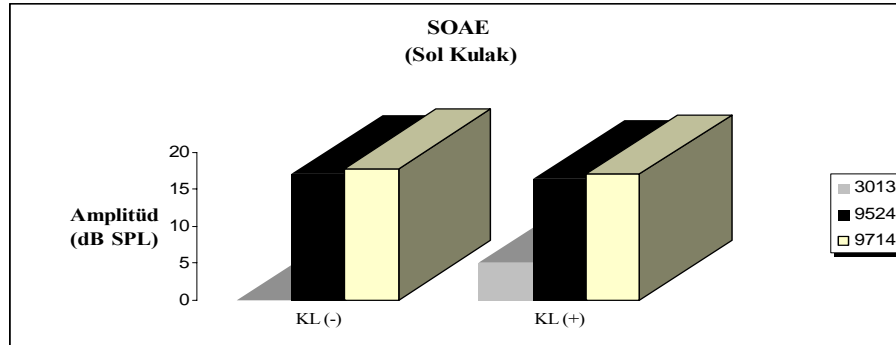


Şekil 42. KL 3 grubunda örnek bir kobayın kontralateral akustik uyarı öncesi Timpanometri (a,b), TEOAE(c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (i,j) kayıtları. Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır.

Frekansa özgü (3000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde ortalama 3013Hz; $5,0 \pm 1,0$ dB, 9524Hz; $16,4 \pm 0,5$ dB, 9714Hz; 17 ± 0 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 43). Grup içinde kontralateral akustik uyarı öncesi ve sonrası SOAE amplitüdüleri (3000Hz) karşılaştırıldığında (Şekil 44) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Tablo 6, 7 ve 8’de emisyon parametrelerinin ve ABR yanıtlarının ortalama değerleri verilmiştir.



Şekil 43. KL3 grubunda örnek bir kobayın sol kulağa ait kontralateral (3000Hz) uyarı öncesi (a) ve, uyarı sonrası (b) SOAE kayıtları



Şekil 44. KL 3 grubu SOAE amplitüdüleri. KL (-): Kontralateral Uyarı Yok; KL (+): Kontralateral Uyarı (3000Hz) Var.

Tablo 6. Çalışma I’e ait grupların transient evoked otoakustik emisyon ölçümleri ve işitsel beyin sapı yanıtları ortalama değerleri

GRUP	TEOAE			ABR (dB)
	Reprodüktilite (%)	Response (dB)	S/N-R (dB)	
KL 1	$96,6 \pm 2,5$	$18,6 \pm 3,6$	$19,3 \pm 3,0$	20
KL 3	$95,5 \pm 5,1$	$18,4 \pm 4,4$	$19 \pm 4,5$	20

Tablo 7. Çalışma I'e ait grupların spontan otoakustik emisyon ölçümlerinin ortalama değerleri

GRUP/Kulak	SOAE					
	KL (-)	KL (+)	9524 Hz KL (-)	9524 Hz KL (+)	9714 Hz KL (-)	9714 Hz KL (+)
KL 1/Sağ Kulak	--	--	19,7±2,1	--	19,7±2,1	--
KL 1/Sol Kulak	--	11,1±2,4	19,9±2,4	19,6±2,8	19,8±2,4	19,9±2,8
KL 3/Sağ Kulak	--	--	17,2±0,9	--	17,5±0,5	--
KL 3/Sol Kulak	--	5,0±1,0	17,1±0,2	16,4±0,5	17,8±0,2	17±0

KL (-): Kontralateral Uyarı Yok; KL (+): Kontralateral Uyarı Var.

Tablo 8. Çalışma I'e ait grupların distortion product otoakustik emisyon ölçümlerinin ortalama değerleri

GRUP	DPOAE							
	0,75 kHz	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
KL 1	11,7±2,5	14,8±7	15,8±5,2	21,2±4,7	21,6±4,4	22,4±7,1	31,2±1,5	42,7±1,1
KL 3	10,9±8,7	14±4,4	19,1±6,3	17,8±8,9	21,9±2,7	23,3±5,7	25,9±8,4	39,1±2,1

ÇALIŞMA II

Çalışmanın bu bölümünde odyolojik olarak sağlıklı ya da normal sınırlarda olduğu gösterilen 6 kobayda (12 kulak) elektrofizyolojik inceleme sonuçları aşağıdaki şekildedir:

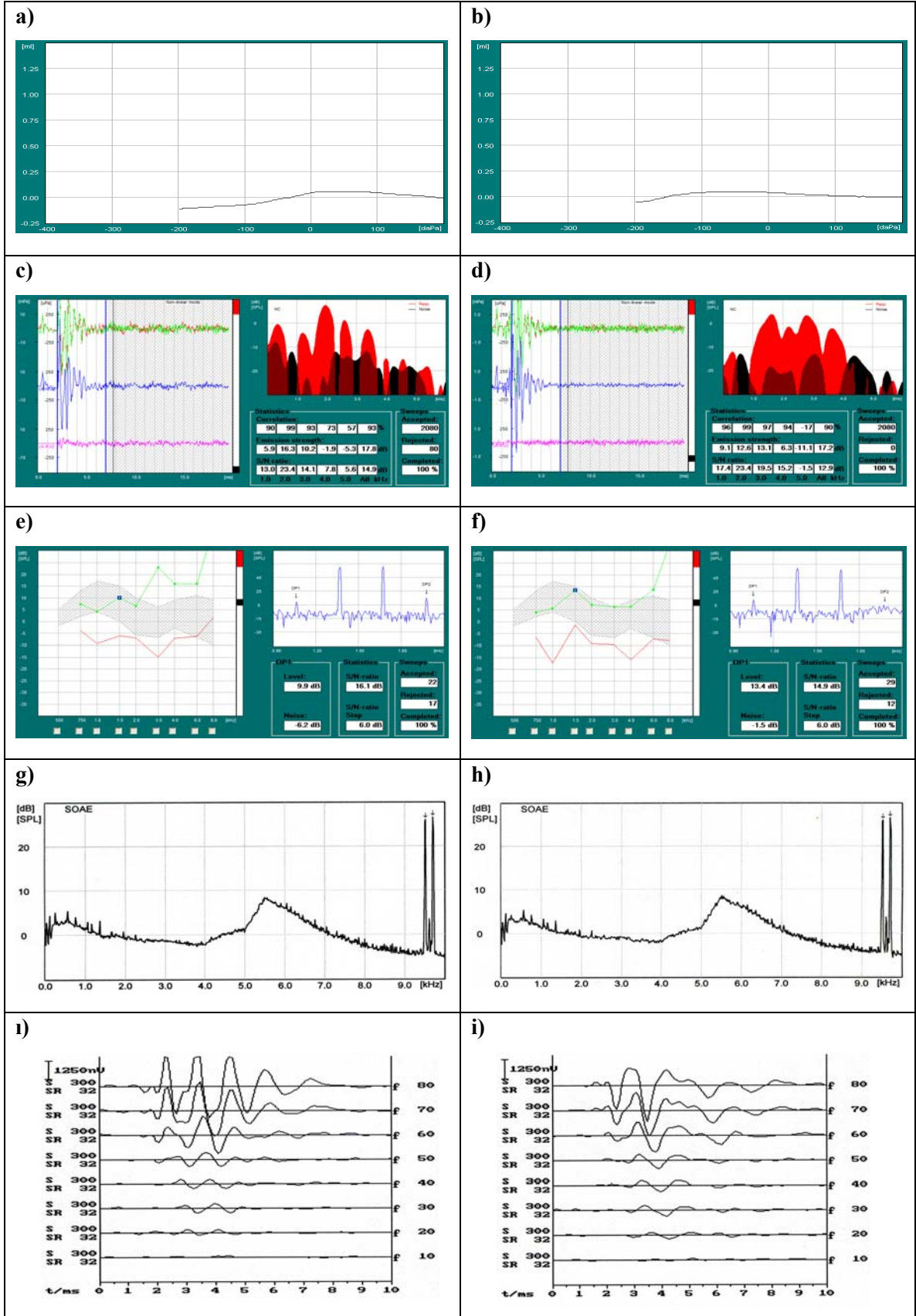
Grup A1: Dört kulakta frekansa özgü (1000Hz) kontralateral akustik uyarı öncesinde TEOAE ölçümlerinde reprodüktibilite oranları ortalama %91,5±1,7, response değerleri ortalama 17,5±0,3 dB, S/N-R ortalama 13,9±1,1 saptandı. DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 7,2±8,8 dB, 1000Hz; 15,6±5,5 dB, 1500Hz; 16,1±1,6 dB, 2000Hz; 22,4±6,0 dB, 3000Hz; 32±6,1 dB, 4000Hz; 22,5±5,1 dB, 6000Hz; 24,8±2,8 dB, 8000Hz; 36,1±3,6 dB saptandı. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz; 26,1 dB, 9714 Hz; 26,6 dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz; 26,1 dB, 9714 Hz; 26,6 dB, ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi sağ ve sol kulak ortalama 20 dB nHL idi (Şekil 45).

Frekansa özgü (1000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 4,2±14,0 dB, 1000Hz; 15,6±9 dB, 1500Hz; 15,5±2,4 dB, 2000Hz; 24,7±1,2 dB, 3000Hz; 33±4,4 dB, 4000Hz; 26±0,7 dB, 6000Hz; 27,1±1,8 dB 8000Hz; 34,7±5,7 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **1017 Hz; 6,5±1 dB**; 9524 Hz; 26,1±0,7 dB, 9714 Hz; 26,7±0,1 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 46a).

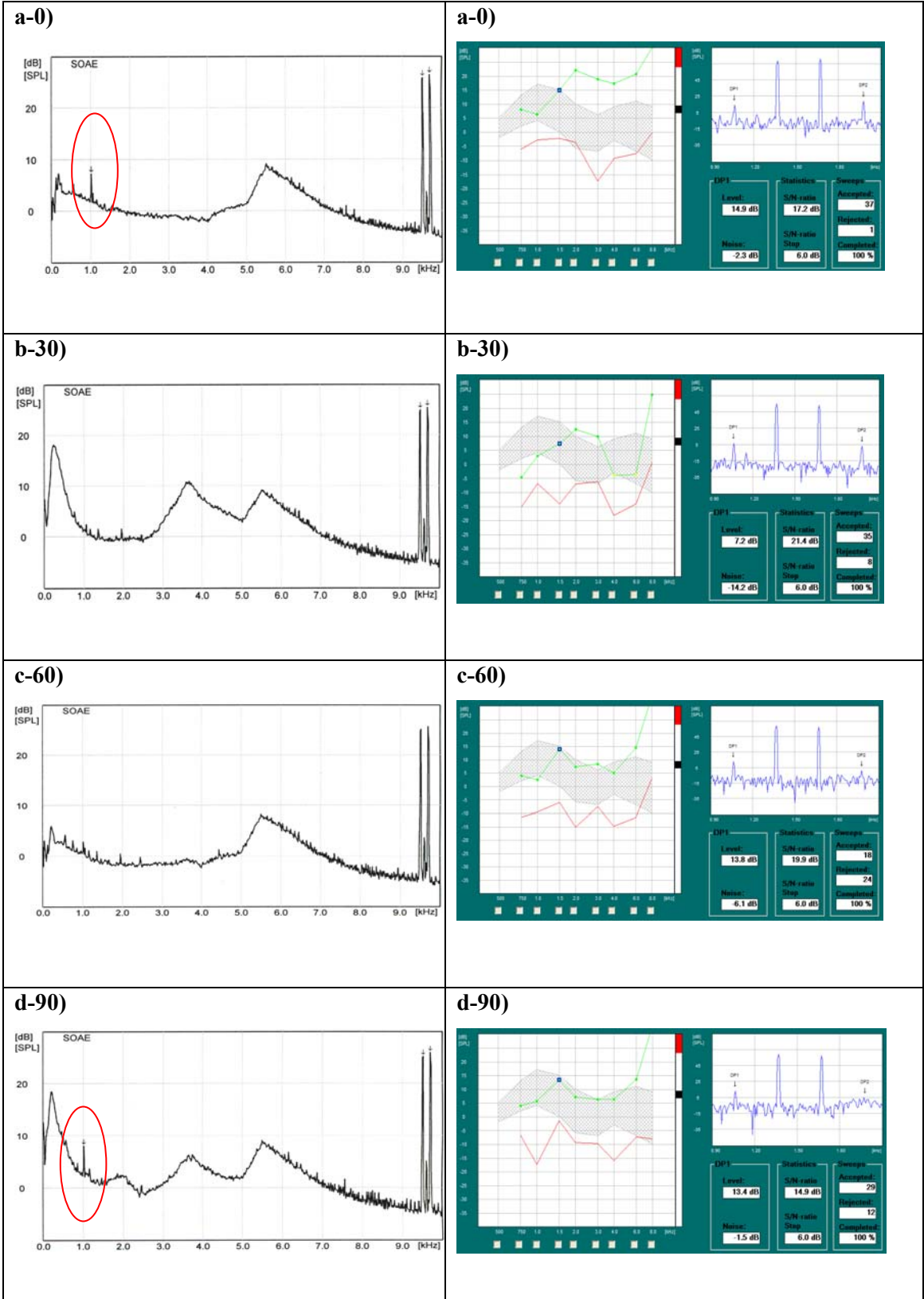
Apamin verildikten 30 dakika sonra (Şekil 46b) frekansa özgü (1000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 11,6±1,5 dB, 1000Hz; 11±1,7 dB, 1500Hz; 15,1±8,8 dB, 2000Hz; 20,4±1,2 dB, 3000Hz; 19,8±5,3 dB, 4000Hz; 16,4±3,1 dB, 6000Hz; 18,8±11,9 dB 8000Hz; 34,4±14,5 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **1017 Hz; 0 dB**; 9524 Hz; 25,2±0,2 dB, 9714 Hz; 25,2±0,7 dB emisyon yanıtları saptandı.

Apamin verildikten 60 dakika sonra (Şekil 46c) frekansa özgü (1000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; -1,7±24,2 dB, 1000Hz; 9,1±4,1 dB, 1500Hz; 14,5±7,6 dB, 2000Hz; 20,4±2,9 dB, 3000Hz; 25,6±3,5 dB, 4000Hz; 17,2±3,6 dB, 6000Hz; 27,7±2,4 dB 8000Hz; 34,4±4,9 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **1017 Hz 0 dB**; 9524 Hz; 23,1±2,9 dB, 9714 Hz; 23,7±2,8 dB emisyon yanıtları saptandı.

Apamin verildikten 90 dakika sonra (Şekil 46d) frekansa özgü (1000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 5,7±6,8 dB, 1000Hz; 16,3±9,5 dB, 1500Hz; 13,9±1,4 dB, 2000Hz; 13,8±3,8 dB, 3000Hz; 13,8±3,2 dB, 4000Hz; 15,9±9,1 dB, 6000Hz; 16,7±5,8 dB 8000Hz; 32,4±12,5 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **1017 Hz; 7,1±1,4 dB**; 9524 Hz; 23,1±3,1 dB, 9714 Hz; 23,8±3,1 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 47). Tablo 9, 10 ve 11’de emisyon parametreleri ve ABR yanıtlarının ortalama değerleri verilmiştir.

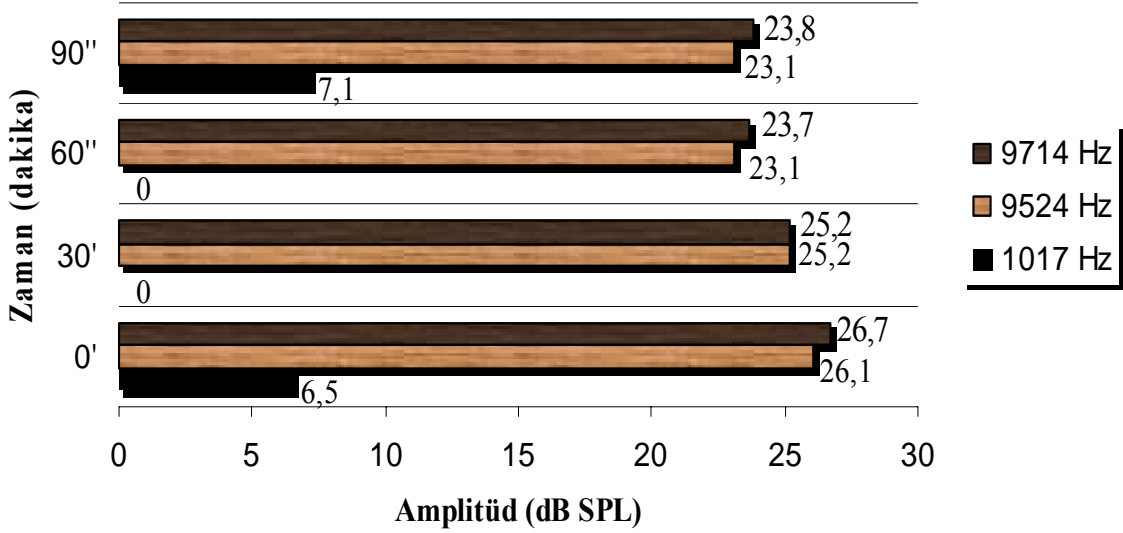


Şekil 45. A1 grubu örnek bir kobaya ait kontralateral akustik uyarı öncesi Timpanometri (a,b), TEOAE (c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (i,j) kayıtları. Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır.



Şekil 46. A1 grubu örnek bir kobayın kontralateral uyarı sonrasında sol kulağa ait SOAE ve DPOAE kayıtları; Apamin enjeksiyon öncesi (a-0) ve enjeksiyon sonrası 30 dakika (b-30), 60 dakika (c-60), 90 dakika (d-90)

SOAE (Sol Kulak)



Şekil 47. A1 grubu kontralateral uyarı sonrasında SOAE kayıtları; Apamin enjeksiyon sonrası 0, 30, 60 ve 90 dakika

Grup A3: Dört kulakta frekansa özgü (3000Hz) kontralateral akustik uyarı öncesinde TEOAE ölçümlerinde reprodüktibilite oranları ortalama $87,5 \pm 9,2$, response değerleri ortalama $16,5 \pm 3,2$ dB, S/N-R ortalama $13,2 \pm 4,3$ saptandı. DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; $12,8 \pm 2,5$ dB, 1000Hz; $20,4 \pm 7,1$ dB, 1500Hz; $15,6 \pm 3,5$ dB, 2000Hz; $23,4 \pm 3,0$ dB, 3000Hz; $26,7 \pm 2,2$ dB, 4000Hz; $30,1 \pm 3,2$ dB, 6000Hz; $31,7 \pm 3,5$ dB, 8000Hz; $43,6 \pm 4,1$ dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz; 25,8 dB, 9714 Hz; 26,4 dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz; 26,1 dB, 9714 Hz; 26,7 dB, ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi sağ ve sol kulak için ortalama 20 dB nHL idi (Şekil 48).

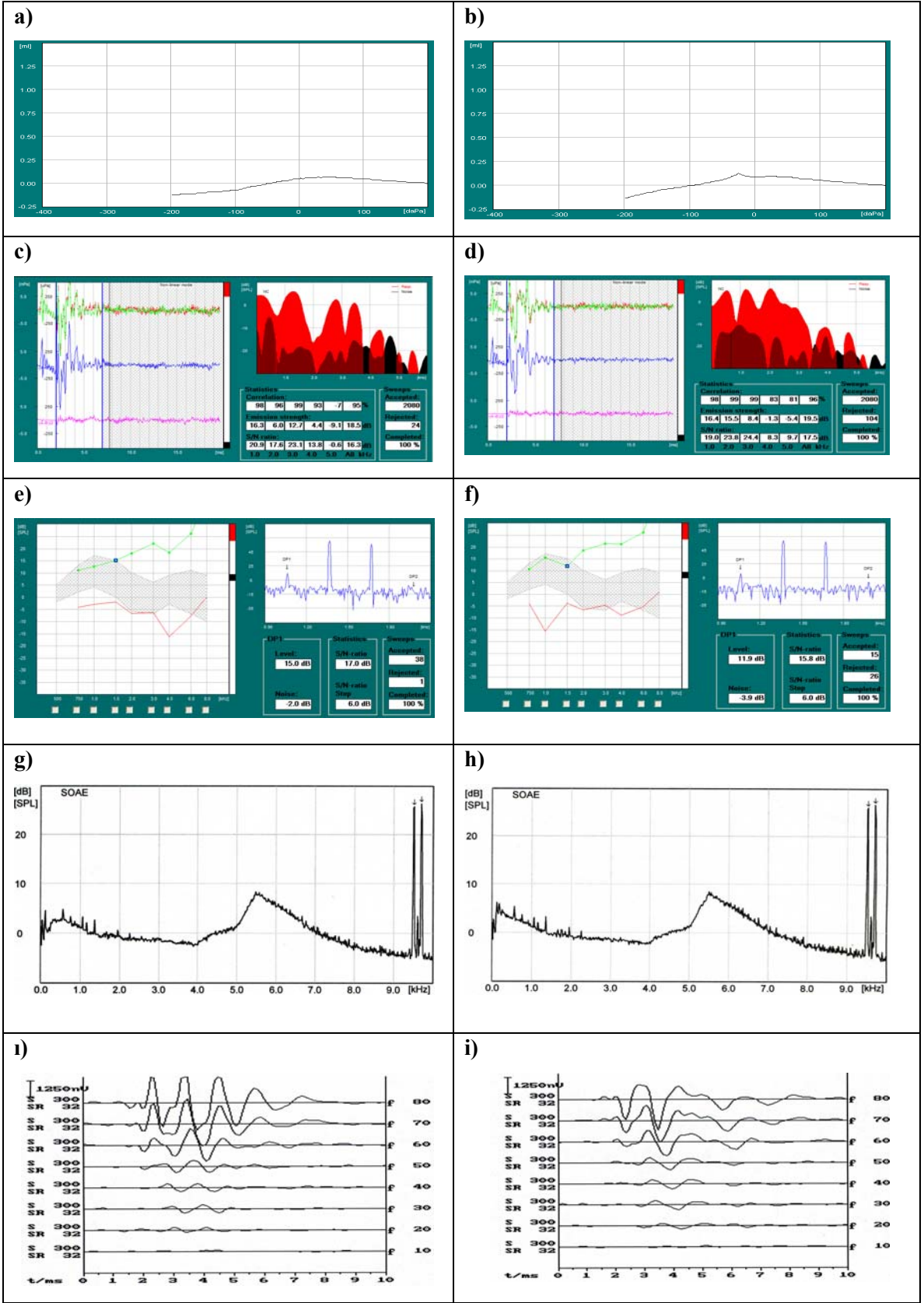
Frekansa özgü (3000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; $12,3 \pm 4,2$ dB, 1000Hz; $15,7 \pm 4,2$ dB, 1500Hz; $19,5 \pm 10,8$ dB, 2000Hz; $18,7 \pm 1,2$ dB, 3000Hz; $25,5 \pm 3,2$ dB, 4000Hz; $26,5 \pm 1,9$ dB, 6000Hz; $41,2 \pm 8$ dB 8000Hz; $49,4 \pm 0,6$ dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **3013 Hz 8,3dB**; 9524 Hz; 25,9 dB, 9714 Hz; 26,5 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 49a).

Apamin verildikten 30 dakika (Şekil 49b) sonra frekansa özgü (3000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; $7,7 \pm 28,4$ dB, 1000Hz; $17,5 \pm 2,7$ dB, 1500Hz; $24,1 \pm 10,1$ dB, 2000Hz;

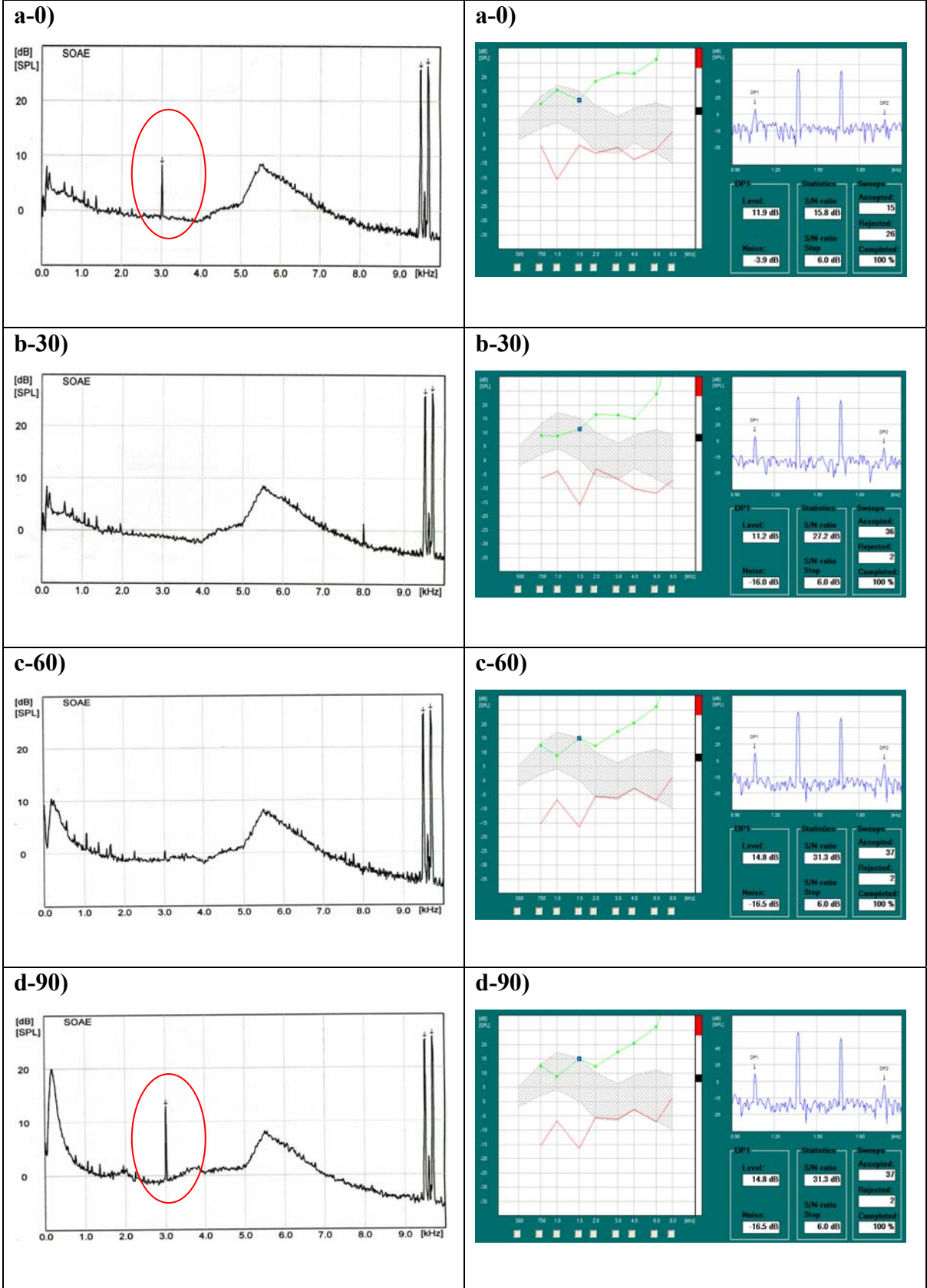
24±8,6 dB, 3000Hz; 20,4±4,3 dB, 4000Hz; 25±2,6 dB, 6000Hz; 35±2,4 dB 8000Hz; 40,3±0,7 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **3013 Hz 0 dB**; 9524 Hz; 26,1±0,1 dB, 9714 Hz; 26,6 dB emisyon yanıtları saptandı

Apamin verildikten 60 dakika sonra (Şekil 49c) frekansa özgü (3000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 19,7±11,5 dB, 1000Hz; 17,6±2,8 dB, 1500Hz; 26,6±6,6 dB, 2000Hz; 19±1,5 dB, 3000Hz; 20,6±0,3 dB, 4000Hz; 25,8±3,6 dB, 6000Hz; 35,2±2,7 dB 8000Hz; 45,5±8,1 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **3013 Hz 0 dB**; 9524 Hz; 25,6±1dB, 9714 Hz; 26,2±1dB emisyon yanıtları saptandı.

Apamin verildikten 90 dakika sonra (Şekil 49d) frekansa özgü (3000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 19,7±11,5 dB, 1000Hz; 17,6±2,8 dB, 1500Hz; 26,6±6,6 dB, 2000Hz; 19±1,5 dB, 3000Hz; 20,6±0,3 dB, 4000Hz; 25,8±3,6 dB, 6000Hz; 35,2±2,7 dB 8000Hz; 45,5±8,1 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **3026 Hz 13 dB**; 9524 Hz; 25,0±0,3 dB, 9714 Hz; 25,5±0,3 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 50). Tablo 9, 10 ve 11’de emisyon parametreleri ve ABR yanıtlarının ortalama değerleri verilmiştir.

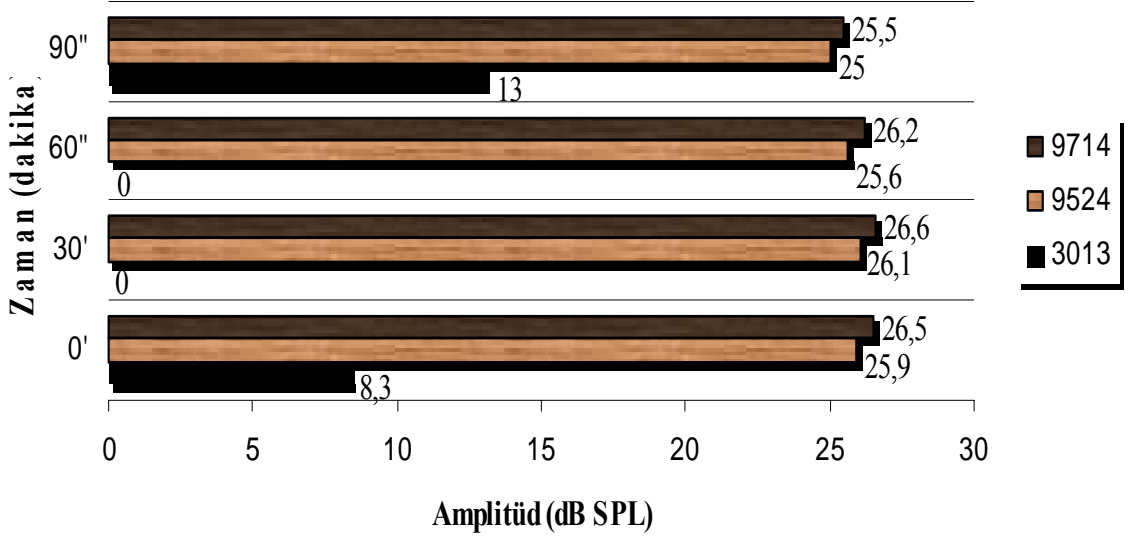


Şekil 48. A3 grubu örnek bir kobayın kontralateral akustik uyarı öncesi Timpanometri (a,b), TEOAE (c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (i,j) kayıtları. Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır.



Şekil 49. A3 grubu örnek bir kobayın kontralateral uyarı sonrasında sol kulağa ait SOAE ve DPOAE kayıtları; Apamin enjeksiyon öncesi (a-0) ve enjeksiyon sonrası 30 dakika (b-30), 60 dakika (c-60), 90 dakika (d-90)

SOAE
(Sol Kulak)



Şekil 50. A3 grubu kontralateral uyarı sonrasında SOAE kayıtları; Apamin enjeksiyon sonrası 0, 30, 60 ve 90 dakika

Grup A8: Dört kulakta frekansa özgü (8000Hz) kontralateral akustik uyarı öncesinde TEOAE ölçümlerinde reprodüktibilite oranları ortalama %94,7±3,2, response değerleri ortalama 19,4±1,5 dB, S/N-R ortalama 16,7±3,3 saptandı. DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 7,2±8,8 dB, 1000Hz; 15,6±5,5 dB, 1500Hz; 16,1±1,6 dB, 2000Hz; 22,4±6 dB, 3000Hz; 32±6,1 dB, 4000Hz; 22,5±5,1 dB, 6000Hz; 24,8±2,8 dB, 8000Hz; 36,1±3,6 dB saptandı. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz; 26,1 dB, 9714 Hz; 26,6 dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz; 26,1 dB, 9714 Hz; 26,6 dB, ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi sağ ve sol kulak için ortalama 20 dB nHL idi (Şekil 51).

Frekansa özgü (8000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası (Şekil 52a) sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 8,6±2,9 dB, 1000Hz; 14,2±0,7 dB, 1500Hz; 16,4±4,6 dB, 2000Hz; 21,4±10,9 dB, 3000Hz; 28,2±2,6 dB, 4000Hz; 13,4±9 dB, 6000Hz; 21,4±11,8 dB 8000Hz; 33,6±3,4 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **7998 Hz 1,1±0,7dB**; 9524 Hz; 25,9±0,7 dB, 9714 Hz; 26,4±0,7 dB emisyon yanıtları saptandı.

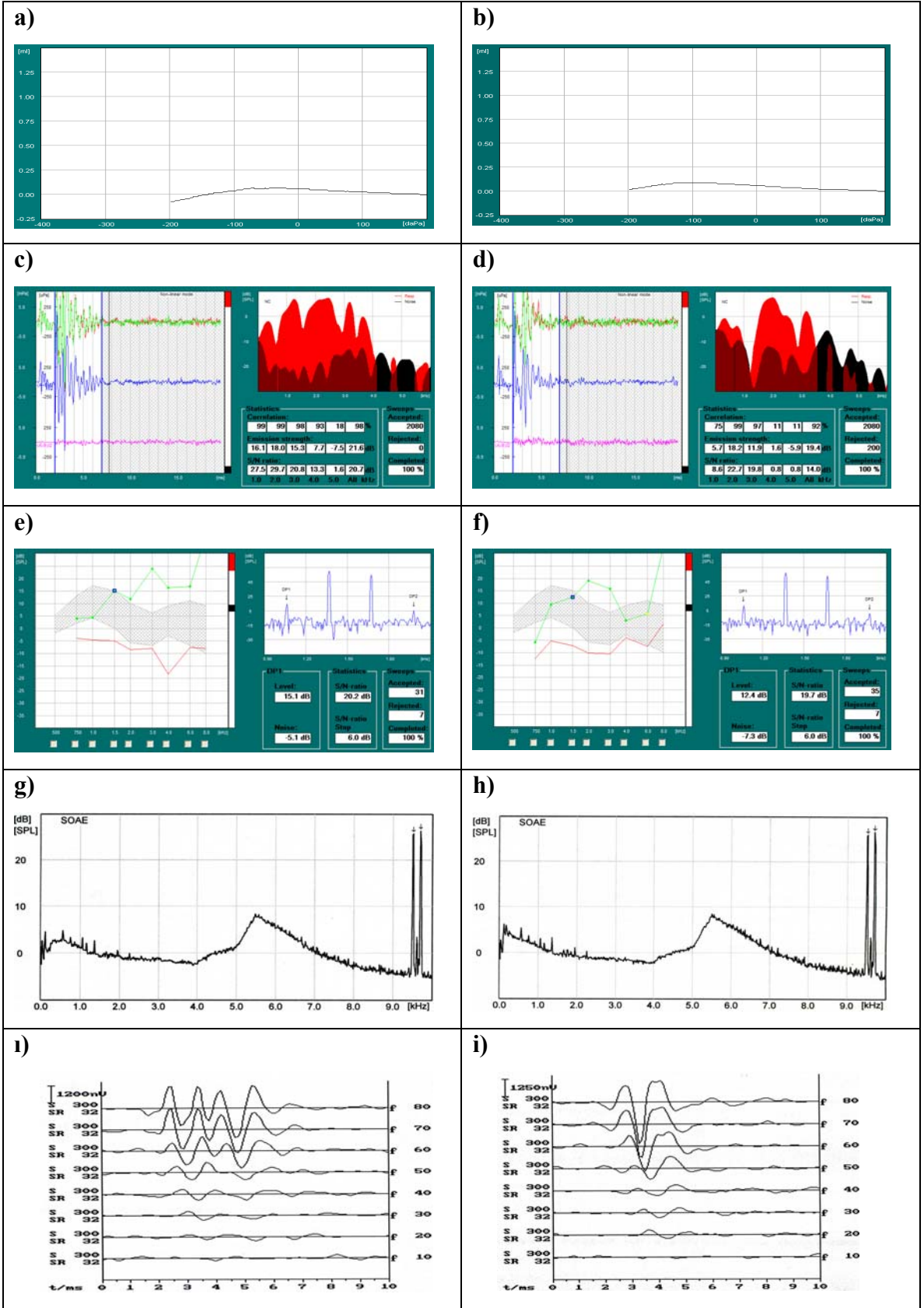
Apamin verildikten 30 dakika sonra (Şekil 52b) frekansa özgü (8000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için

sırası ile, 750Hz; 1,8±9,5 dB, 1000Hz; 9,8±10,8 dB, 1500Hz; 9,1±10,6 dB, 2000Hz; 8,1±23,1 dB, 3000Hz; 9,1±35 dB, 4000Hz; 12,8±19,9 dB, 6000Hz; 15,6±27,7 dB 8000Hz; 24,4±31,9 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **7998 Hz 1,4±0,6 dB**; 9524 Hz; 25,9 dB, 9714 Hz; 26,4±0,7dB emisyon yanıtları saptandı.

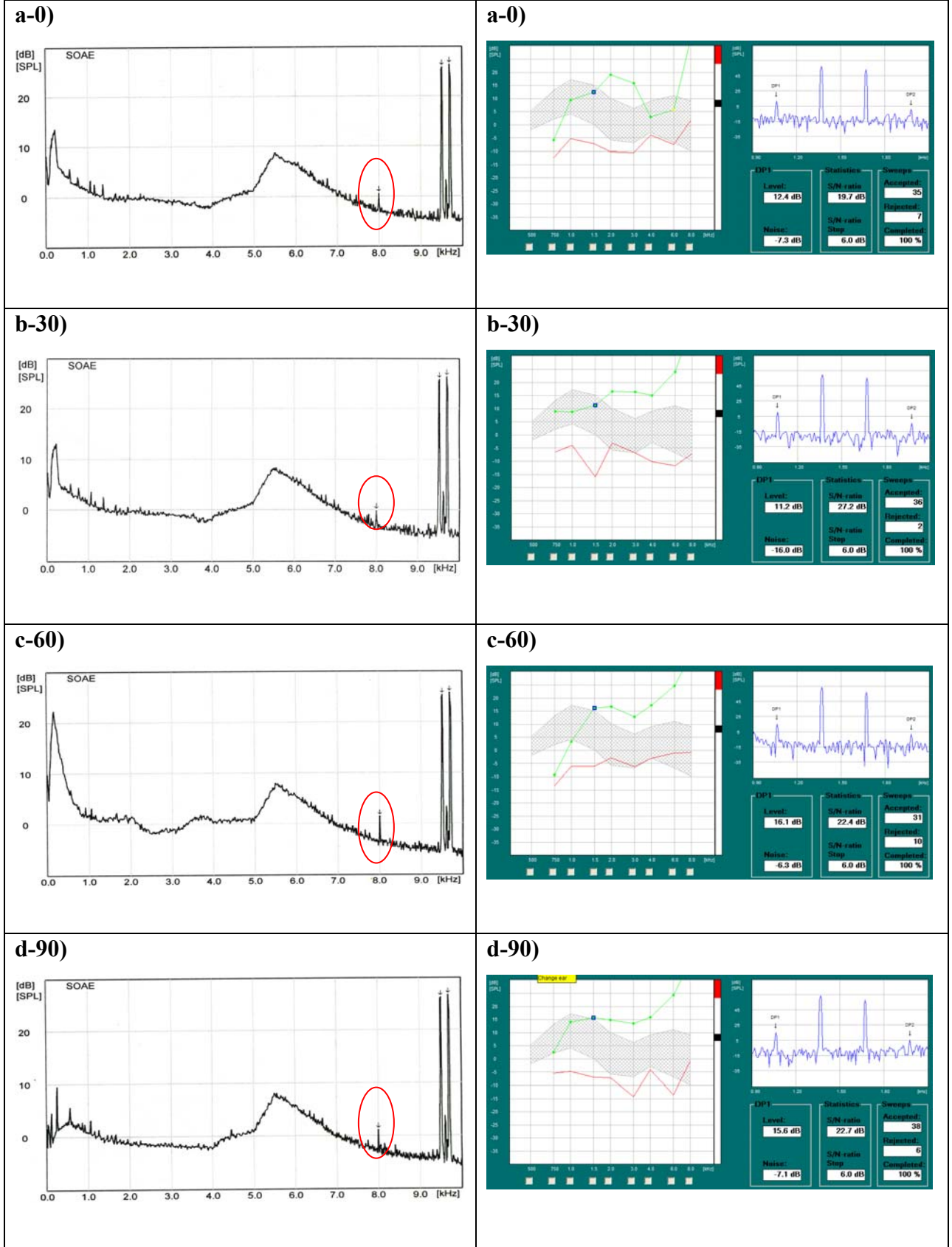
Apamin verildikten 60 dakika sonra (Şekil 52c) frekansa özgü (8000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 1,5±3,7 dB, 1000Hz; 6,3±4,5 dB, 1500Hz; 15,2±10,1 dB, 2000Hz; 11,8±10,8 dB, 3000Hz; 10,1±12,7 dB, 4000Hz; 11,2±13 dB, 6000Hz; 10,7±21,2 dB 8000Hz; 17,7±27,9 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **7998 Hz 0,2±1,7 dB**; 9524 Hz; 25,5±0,1 dB, 9714 Hz; 26,1±0,2 dB emisyon yanıtları saptandı.

Apamin verildikten 90 dakika sonra (Şekil 52d) frekansa özgü (8000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak DPOAE ölçümlerinde S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; -0,8±12,4 dB, 1000Hz; 5,1±19,3 dB, 1500Hz; 8,6±19,9 dB, 2000Hz; 8,2±19,5 dB, 3000Hz; 8,1±27,8 dB, 4000Hz; 3,5±23,2 dB, 6000Hz; 20,8±23,9 dB 8000Hz; 21,7±22,6 dB bulundu. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **8010Hz 1,2±1,3 dB**; 9524 Hz; 25,8±0,7dB, 9714 Hz; 26,4±0,5 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 53). Tablo 9, 10 ve 11'de emisyon parametrelerinin ve ABR yanıtlarının ortalama değerleri verilmiştir.

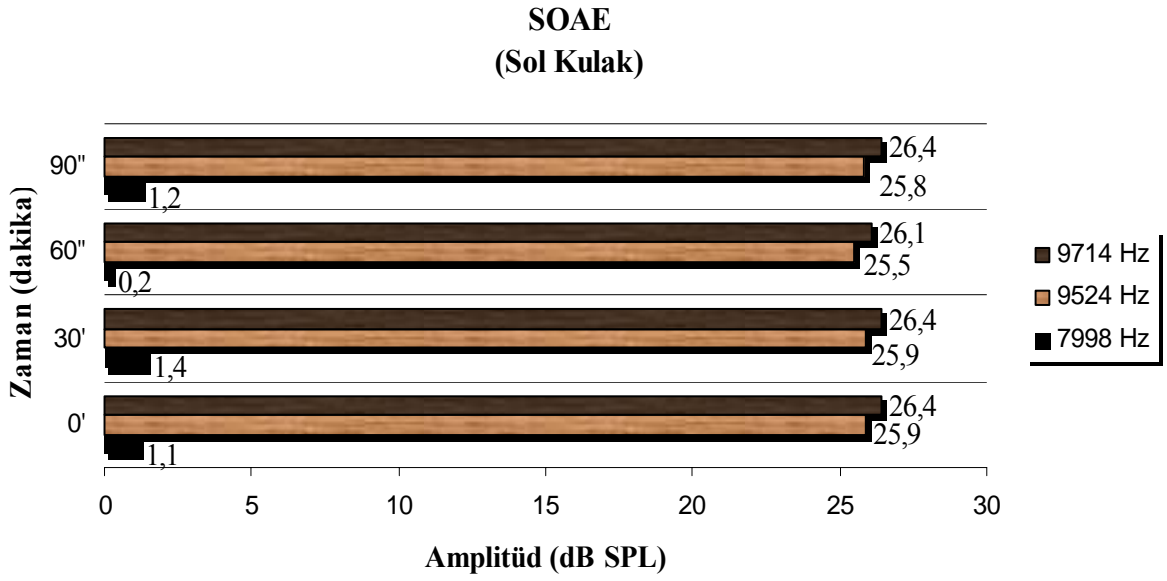
Gruplar içi karşılaştırmalarda, efferent bloker verildikten sonra SOAE amplitüdlerini zamana bağlı olarak karşılaştırdığımızda 0. dakika ile 30. ve 60. dakikalar arasında SOAE amplitüdüleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken ($p<0.05$), 90. dakika ile arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında ise 30. ve 60. dakikalar arasında fark bulundu ($p<0.05$). DPOAE, S/N-R değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar içi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 51. A8 grubu örnek bir kobayın kontralateral akustik uyarı öncesi Timpanometri (a,b), TEOAE(c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (i,j) kayıtları. Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır.



Şekil 52. A8 grubu örnek bir kobayın kontralateral uyarı sonrasında sol kulağa ait SOAE ve DPOAE kayıtları; Apamin enjeksiyon öncesi (a-0) ve enjeksiyon sonrası 30 dakika (b-30), 60 dakika (c-90), 90 dakika (d-90)



Şekil 53. A8 grubu kontralateral uyarı sonrasında SOAE kayıtları; Apamin enjeksiyon sonrası 0, 30, 60 ve 90 dakika

Tablo 9. Çalışma II' e ait grupların transient evoked otoakustik emisyon ölçümleri ve işitsel beyin sapı yanıtları ortalama değerleri

GRUP	TEOAE			ABR (dB)
	Reprodüktibilite (%)	Response (dB)	S/N-R (dB)	
A1	91,5±1,7	17,5±0,3	13,9±1,1	20
A3	87,5±9,2	16,5±3,2	13,2±4,3	20
A8	94,7±3,2	19,4±1,5	16,7±3,3	20

Tablo 10. Çalışma II'ye ait grupların efferent bloker varlığında kontralateral saf ses akustik uyaran varlığına ipsilateral (sol kulak) distortion product akustik emisyon ölçümleri

Grup/Zaman	DPOAE							
	0,75 kHz	1 kHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 Khz	6 kHz	8 kHz
A1/İlk Ölçüm	7,2±8,8	15,6±5,5	16,2±1,6	22,4±6	32±6,1	22,5±5,1	24,8±2,7	36,2±3,6
A1/0 dakika	4,2±1,4	15,6±9	15,5±2,4	24,7±1,2	33±4,4	26±0,7	27,1±1,8	34,7±5,7
A1/30 dakika	11,6±1,5	11±1,7	15,1±8,8	20,4±1,2	19,8±5,3	16,4±3,1	18,8±11,9	34,4±14,5
A1/60 dakika	-1,7±24,2	9,1±4,1	14,5±7,6	20,4±2,9	25,6±3,5	17,2±3,6	27,7±2,4	34,4±4,9
A1/90 dakika	5,7±6,8	16,3±9,5	13,9±1,4	13,8±3,8	13,8±3,2	15,9±9,1	16,7±5,8	32,4±1,5
A3/İlk Ölçüm	12,8±3,5	20,4±7,1	15,6±3,5	23,4±3	26,7±2,2	30,1±7,2	31,7±3,5	43,6±4,11
A3/0 dakika	12,3±4,2	15,7±4,2	19,5±0,8	18,7±1,2	25,5±3,2	26,5±1,9	41,2±8	49,4±0,6
A3/30 dakika	7,7±28,4	17,5±2,7	26,1±0,1	24±8,6	20,4±4,3	25±2,6	35±2,4	40,3±0,7
A3/60 dakika	19,7±11,5	17,6±2,8	26,6±6,8	19±1,5	20,6±0,3	25,8±3,6	25,1±2,7	45,5±8,1
A3/90 dakika	19,7±11,5	17,6±2,8	26,6±6,8	19±1,5	20,6±0,3	25,8±3,6	25,1±2,7	45,5±8,1
A8/İlk Ölçüm	7,2±8,8	15,6±5,5	16,1±1,6	22,4±6	32±6,1	22,5±5,1	24,8±2,8	36,6±3,6
A8/0 dakika	8,6±2,9	14,2±0,7	6,4±4,6	21,4±10,9	28,2±3,6	13,4±9	21,4±11,8	15,6±27,7
A8/30 dakika	1,8±9,5	9,8±0,8	9,1±10,6	8,1±23,1	9,1±3,5	12,8±19,9	15,6±27,7	26,4±31,3
A8/60 dakika	1,5±0,7	6,3±4,5	15,2±10,1	11,8±10,8	10,1±12,7	11,2±13	10,7±21,2	17,7±2,9
A8/90 dakika	-0,8±12,4	5,1±19,3	8,6±19,9	8,2±19,5	8,1±27,8	3,5±23,2	20,8±23,9	21,7±22,6

Tablo 11. Çalışma II'ye ait grupların efferent bloker varlığında kontralateral saf ses akustik uyaran varlığına ipsilateral (sol kulak) spontan akustik emisyon ölçümleri

Grup/Zaman	SOAE		
	KL (+)	9524 Hz KL (+)	9714 Hz KL (+)
A1/0 dakika	6,5±0,1	26,1±0,7	26,7±0,1
A1/30 dakika	0	25,2±0,2	25,2±0,7
A1/60 dakika	0	23,1±2,9	23,7±2,8
A1/90 dakika	7,1±0,4	23,1±3,1	23,1±3,8
A3/0 dakika	8,3±0	25,9±0	26,5±0
A3/30 dakika	0	26,1±0,1	26,6±0
A3/60 dakika	0	25,6±1	26,2±1
A3/90 dakika	13±0	25±0,3	25,5±0,3
A8/0 dakika	1,1±0,7	25,9±0,3	26,4±0,2
A8/30 dakika	1,4±0,6	25,9±0	26,4±0,7
A8/60 dakika	0,2±1,7	25,5±0,1	26,1±0,2
A8/90 dakika	1,2±1,3	25,8±0,7	26,4±0,8

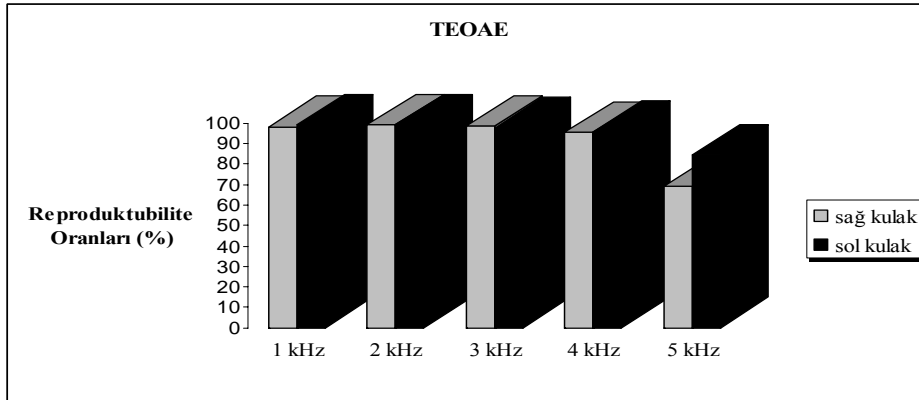
ÇALIŞMA III

Çalışmamızın bu bölümünde odyolojik olarak sağlıklı ya da normal sınırlarda olduğu gösterilen 11 kobayda (22 kulak) elektrofizyolojik ve ultrastrüktürel sonuçlarımız aşağıdaki şekildedir.

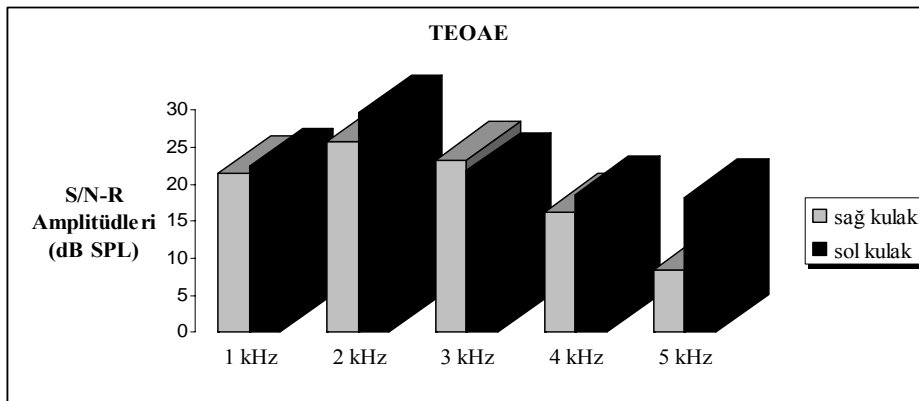
Kontrol Grubu

Elektrofizyoloji: Kontrol grubunda toplam 6 kulakta, TEOAE ölçümlerinde sağ kulakta reproduktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %98,3±1,1, 2000Hz; %99, 3000Hz; %98,6±0,5, 4000Hz; %95,3±3,7, 5000Hz; %69±32,9; sol kulakta reproduktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %99, 2000Hz; %99, 3000Hz; %97,6±2,3, 4000Hz; %95,6±4,9, 5000Hz; %84,3±21,9 (Şekil 54), response değerleri sağ kulakta ortalama 18,9±5,9 dB, sol kulakta ortalama 20,8±3,5 dB (Şekil 55), S/N-R

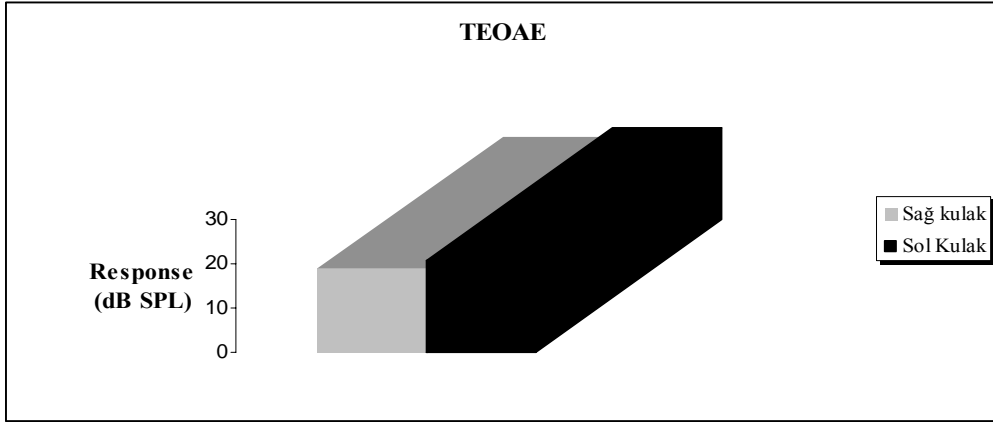
ortalama sağ kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; 21,4±3,8 dB, 2000Hz; 25,7±1,5 dB, 3000Hz; 23,3±2,1 dB, 4000Hz; 16,3±3,8 dB 5000Hz; 8,5±7,3 dB, S/N-R ortalama sol kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; 22,4±2,1 dB, 2000Hz; 29,6±4,1 dB, 3000Hz; 21,8±4,8 dB, 4000Hz; 18,6±5,5 dB 5000Hz; 18,2±2 dB saptandı (Şekil 56). DPOAE ölçümlerinde sağ kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 5,8±16,3 dB, 1000Hz; 17,6±3,7 dB, 1500Hz; 22,4±4,4 dB, 2000Hz; 19,3±8,2 dB, 3000Hz; 26,6±1 dB, 4000Hz; 26±8,3 dB, 6000Hz; 31,3±6,1 dB, 8000Hz; 45,3±5,2 dB; sol kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 13,6±1,1 dB, 1000Hz; 11,8±4,3 dB, 1500Hz; 18,1±2,7 dB, 2000Hz; 22,8±6,5 dB, 3000Hz; 19,2±1,5 dB, 4000Hz; 30,3±2 dB, 6000Hz; 29,1±5 dB, 8000Hz; 39,6±2,2 dB (Şekil 57) saptandı. SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz; 16,3±0,2 dB, 9714 Hz; 16,9±0,2 dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz; 16,6±0,7 dB, 9714 Hz; 17,2±0,8 dB (Şekil 58), ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi 10 dB nHL idi (Şekil 59). Tablo 12-19 arasında emisyon parametrelerinin ortalama değerleri verilmiştir.



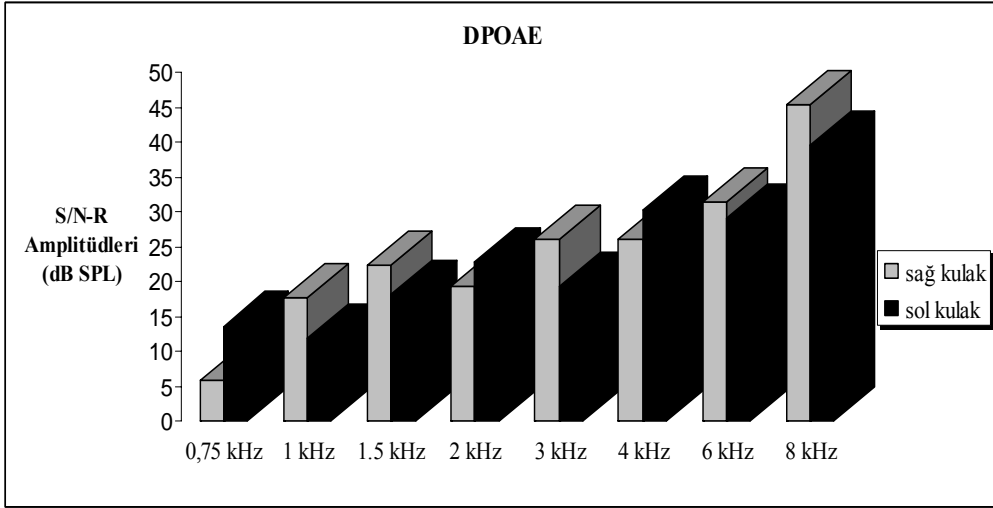
Şekil 54. Kontrol grubu ortalama Reproduktibilite oranları



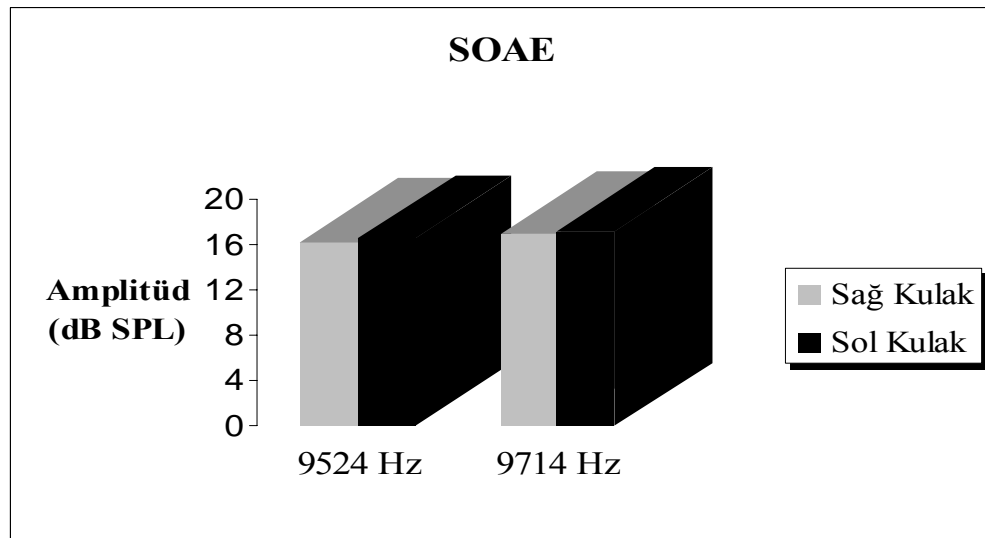
Şekil 55. Kontrol grubu ortalama TEOAE S/N-R Amplitüdüleri



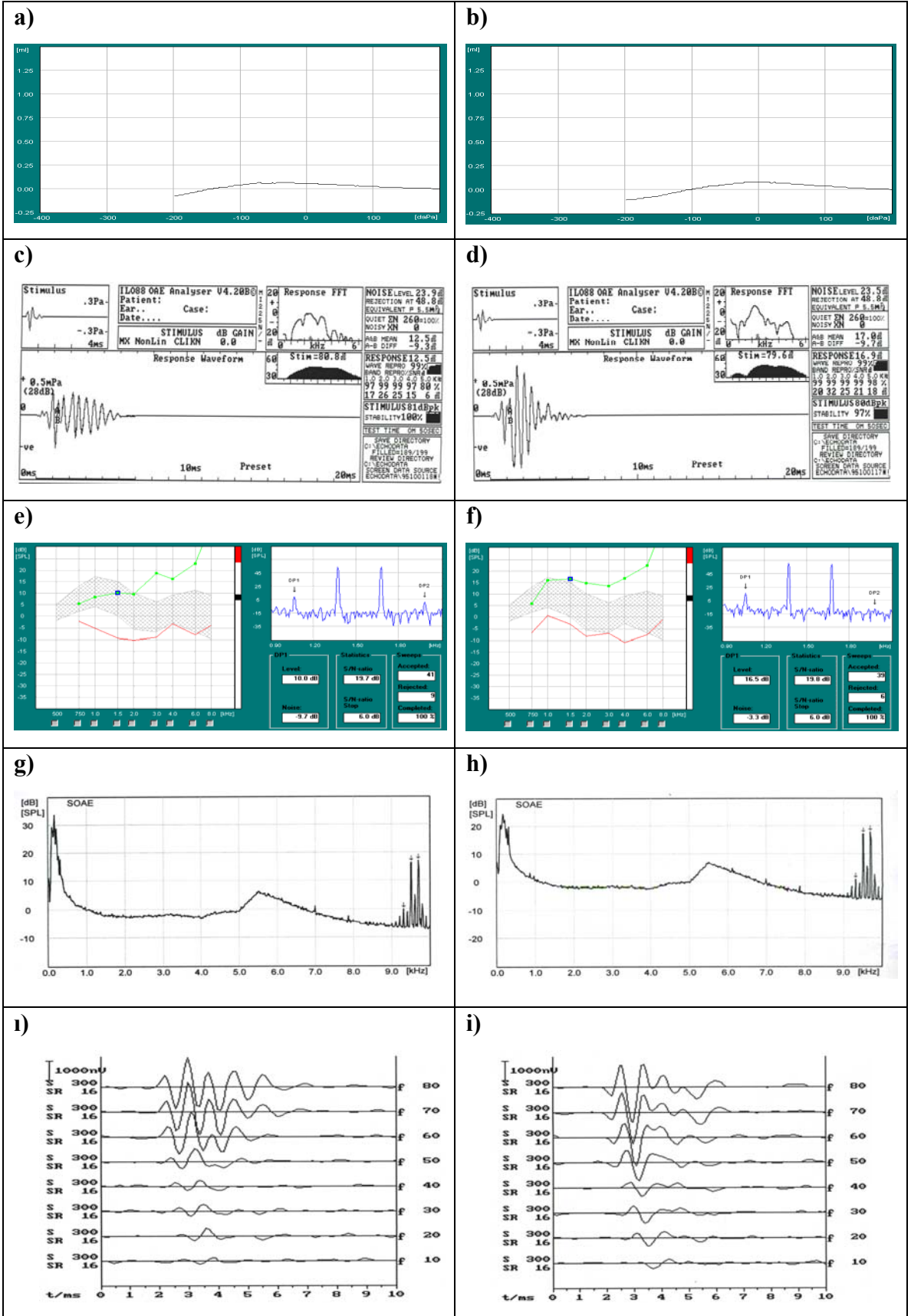
Şekil 56. Kontrol grubu ortalama response değerleri



Şekil 57. Kontrol grubu ortalama DPOAE S/N-R Amplitüdüleri



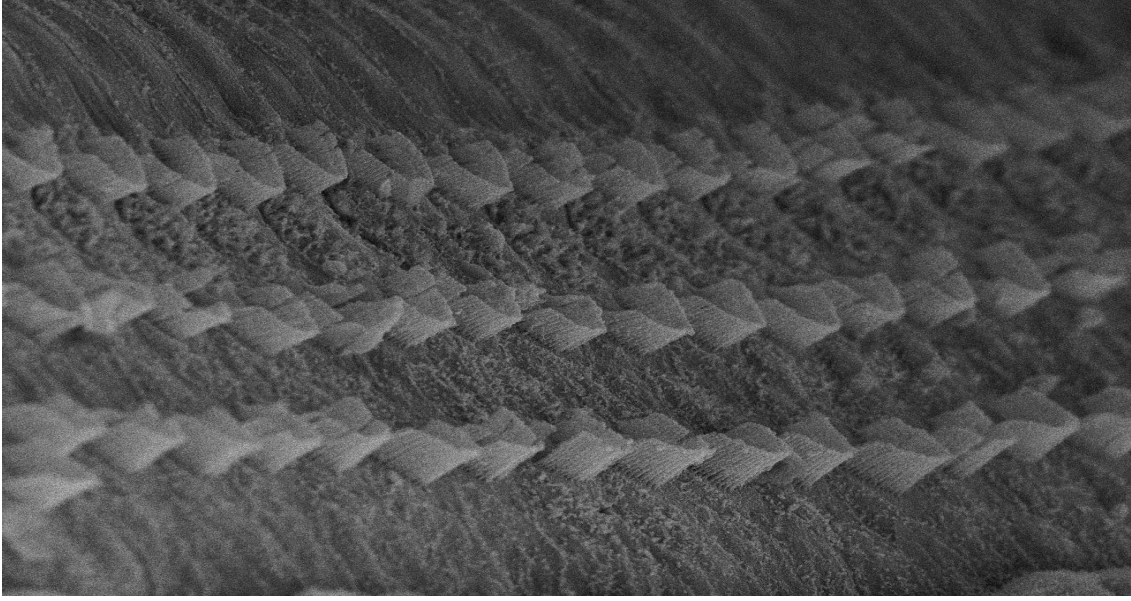
Şekil 58. Kontrol grubu ortalama SOAE Amplitüdüleri



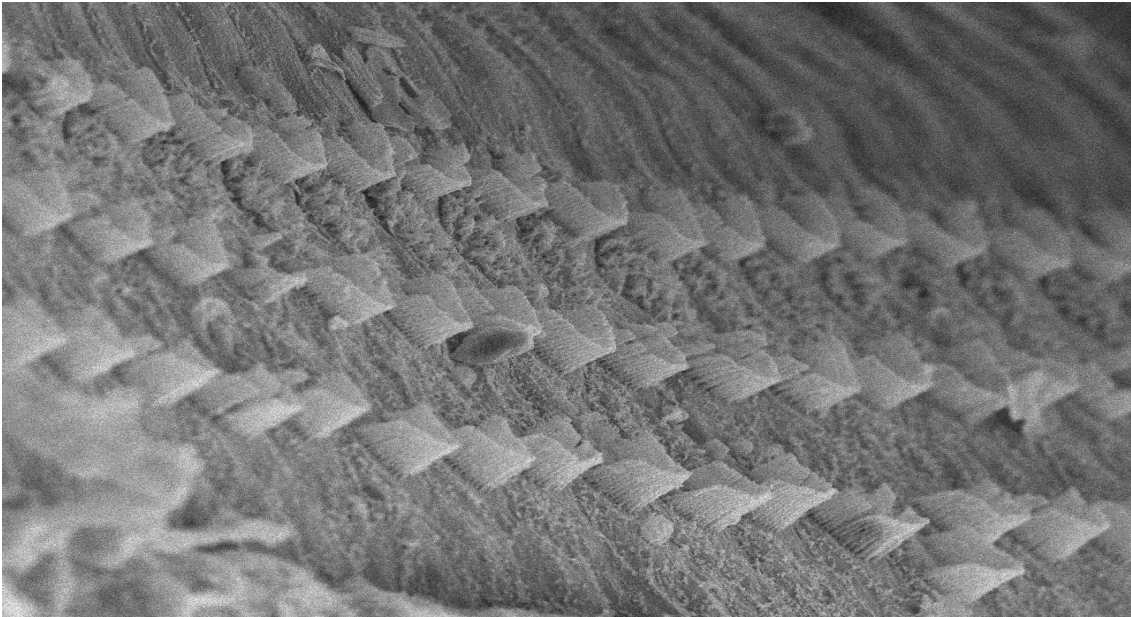
Şekil 59. Kontrol grubu örnek bir kobayın Timpanometri (a,b), TEOAE (c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (i,j) kayıtları. Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır.

Scanning Elektron Mikroskopi Değerlendirmeleri

Kontrol grubu Corti organı yzey anatomisi incelemesinde; uç deneğimizin kulağında tım kohlea boyunca hcreler normal olarak değerlendirildi. Bir kulakta DTH stereosilyalarında dzensizlik mevcut idi. Histolojik skortlama sonucunda; uç kohlea 0 puan ve bir kohlea 1 puan (ortalama=0.25) ile değerlendirildi. DTH stereosilya morfolojisi dizilimi değerlendirildiğinde dejenerasyon tespit edilmedi (Şekil 60,61).



Şekil 60. Kontrol grubuna ait bir kobayın Corti organı yzeyinin SEM gortntüsü X3000



Şekil 61. SEM'de elde edilen kontrol grubuna ait bir kobayın Corti organı yzeyi X3000

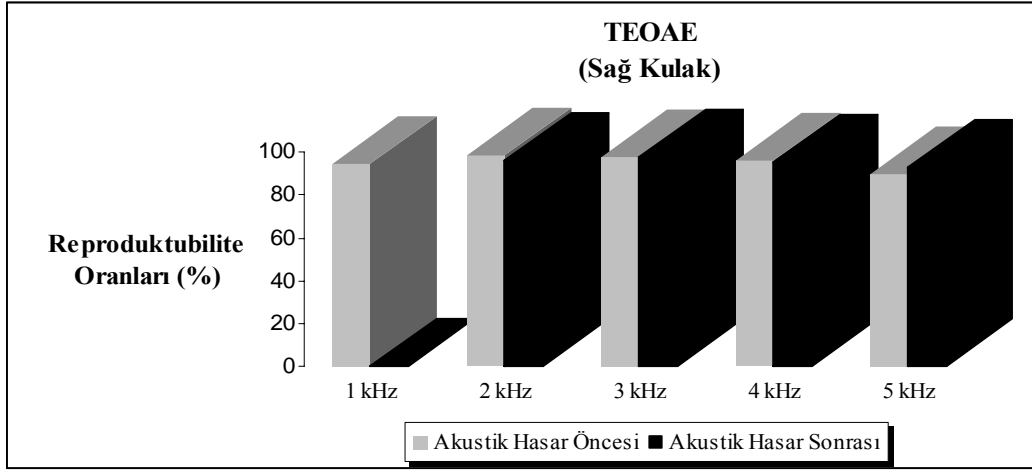
Grup G1

Elektrofizyoloji: G1 grubunda toplam 8 kulakta frekansa özgü (1000Hz) akustik hasar öncesinde TEOAE ölçümlerinde sağ kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %94,5±1,7, 2000Hz; %99, 3000Hz; %98,2±1,5, 4000Hz; %96,5±1,9, 5000Hz; %89,7±12,5 (Şekil 62); sol kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %91,2±8,9, 2000Hz; %99, 3000Hz; %98,7±0,5, 4000Hz; %97,7±0,9, 5000Hz; %97±1,4 (Şekil 63), response değerleri sağ kulakta ortalama 17,2±2,6 dB, sol kulakta ortalama 15,6±1 dB (Şekil 64), S/N-R ortalamaları sağ kulakta her frekans için sırası ile 1000Hz; 13,5±1,7 dB, 2000Hz; 31±4 dB, 3000Hz; 26±8,4 dB, 4000Hz; 17±5,6 dB 5000Hz; 13,5±9,1 dB (Şekil 65), S/N-R ortalama sol kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; 13,7±6,8 dB, 2000Hz; 26,7±0,9 dB, 3000Hz; 29±1,6 dB, 4000Hz; 18,7±3,7 dB 5000Hz; 15,7±1,8 dB saptandı (Şekil 66). DPOAE ölçümlerinde sağ kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile 750Hz; 6,1±5,5 dB, 1000Hz; 14,1±4 dB, 1500Hz; 14,1±2,9 dB, 2000Hz; 16,3±6,4 dB, 3000Hz; 21,7±3,7 dB, 4000Hz; 24,5±1,5 dB, 6000Hz; 26,1±5,8 dB, 8000Hz; 36,9±5,4 dB (Şekil 67); sol kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile 750Hz; 11,9±3,6 dB, 1000Hz; 11,4±4,6 dB, 1500Hz; 19,8±5,3 dB, 2000Hz; 22,3±3,1 dB, 3000Hz; 26,2±3,5 dB, 4000Hz; 19±7,1 dB, 6000Hz; 28,3±6,8 dB, 8000Hz; 37,1±6,3 dB saptandı (Şekil 68). SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz; 16,5±0,8 dB, 9714 Hz; 16,7±1 dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz; 16,6±0,6 dB, 9714 Hz; 17,1±0,7 dB (Şekil 69) , ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi 10 dB nHL idi (Şekil 70).

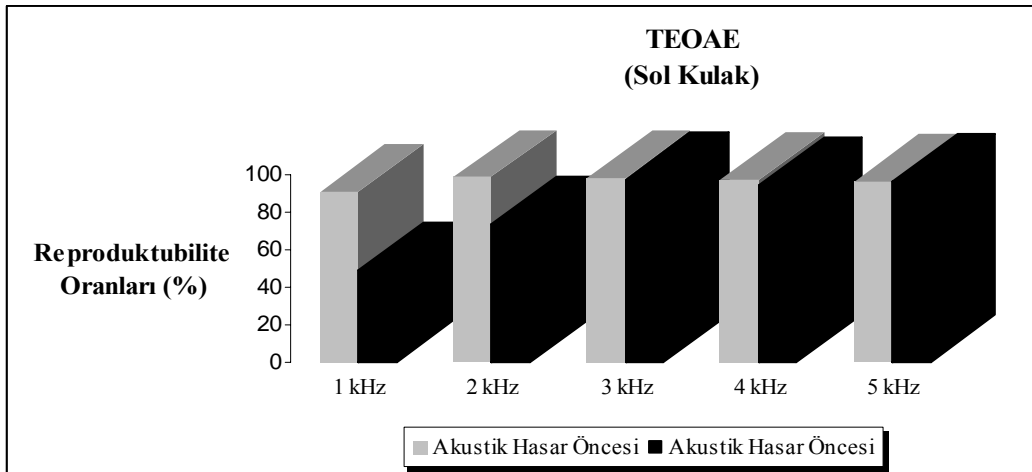
Akustik hasar öncesi, frekansa özgü (1000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **1017Hz 8,7±10,4 dB**; 9524 Hz; 15,9±1,1dB, 9714 Hz; 16,7±0,9 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 71), akustik hasar sonrası, frekansa özgü kontralateral akustik uyarı sonrası SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **1017 Hz 13,5±19,8dB**; 9524 Hz; 16,3±0,9dB, 9714 Hz; 16,6±0,9 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 72).

G1 grubunda toplam 8 kulakta frekansa özgü (1000Hz) akustik hasar sonrasında, TEOAE ölçümlerinde sağ kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile 1000Hz; %0, 2000Hz; %96,2±3,5, 3000Hz; %98,2±0,9, 4000Hz; %95,5±2,6, 5000Hz; %93,2±4,8, sol kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %49±56,5, 2000Hz; %73,7±49,1, 3000Hz; %97,5±1,9, 4000Hz; %95±3,5, 5000Hz; %96,7±1,2, response değerleri sağ kulakta ortalama 8,6±3,4 dB, sol kulakta ortalama 10,1±6

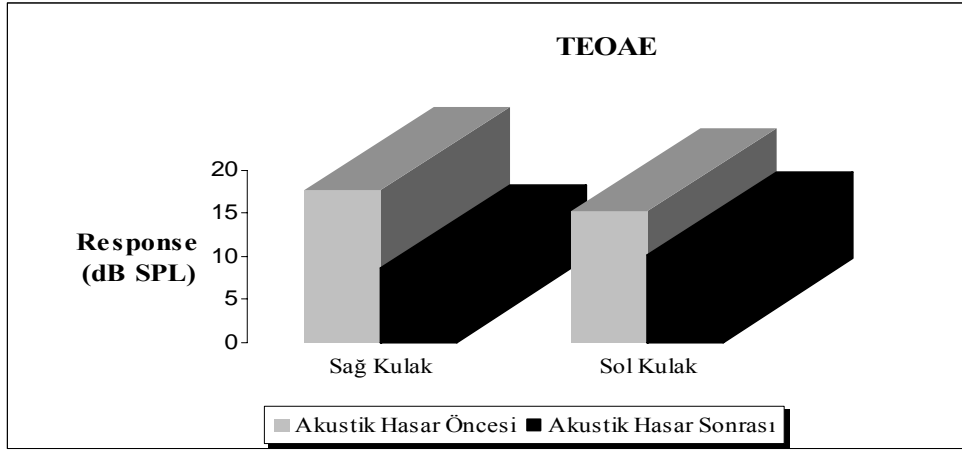
dB; S/N-R ortalama sağ kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; $1\pm1,4$ dB, 2000Hz; $18\pm7,2$ dB, 3000Hz; $19,2\pm3,4$ dB, 4000Hz; $14\pm2,4$ dB 5000Hz; $13,7\pm4,1$ dB, S/N-R ortalama sol kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; $9,2\pm10,4$ dB, 2000Hz; $16,7\pm12,9$ dB, 3000Hz; $19\pm6,9$ dB, 4000Hz; $15\pm5,2$ dB 5000Hz; $15,7\pm1,2$ dB bulundu (Şekil 73). DPOAE ölçümlerinde sağ kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile 750Hz; $5,3\pm5,5$ dB, 1000Hz; $-4\pm6,6$ dB, 1500Hz; $10,2\pm9,8$ dB, 2000Hz; $11,6\pm8,5$ dB, 3000Hz; $15,5\pm9,1$ dB, 4000Hz; $17,3\pm2,2$ dB, 6000Hz; $19,2\pm12,2$ dB, 8000Hz; $26,8\pm16,7$ dB; sol kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; $11\pm1,5$ dB, 1000Hz; $14,8\pm3,5$ dB, 1500Hz; $20,4\pm4,8$ dB, 2000Hz; $17,4\pm5,2$ dB, 3000Hz; $24,4\pm8,5$ dB, 4000Hz; $29,3\pm5,3$ dB, 6000Hz; $34,8\pm5,2$ dB, 8000Hz; $40,8\pm2,5$ dB saptandı (Şekil 74). Tablo 12-19 arasında emisyon parametrelerinin ortalama değerleri verilmiştir.



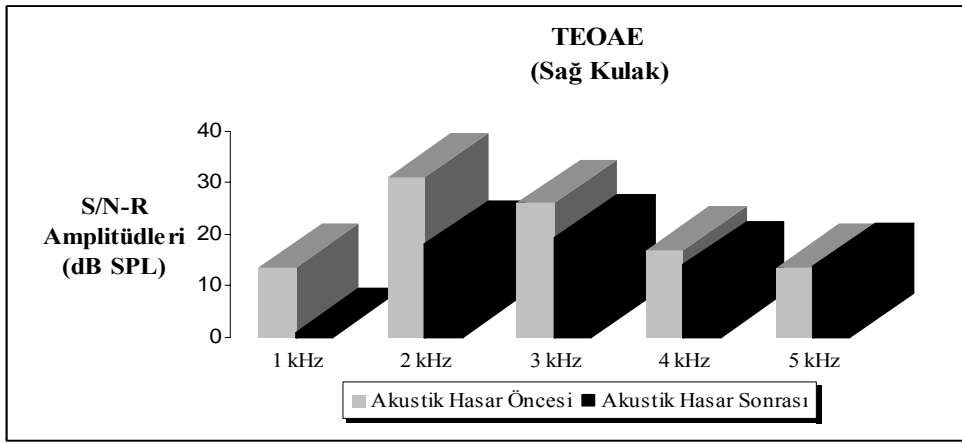
Şekil 62. G1 grubu sağ kulak akustik hasar öncesi-sonrası ortalama TEOAE, Reproductibilite oranları



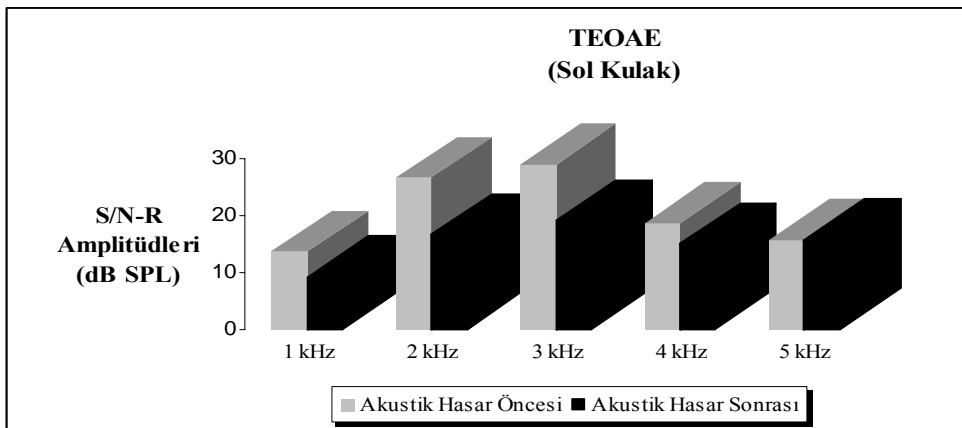
Şekil 63. G1 grubu sol kulak akustik hasar öncesi-sonrası ortalama TEOAE, Reproductibilite oranları



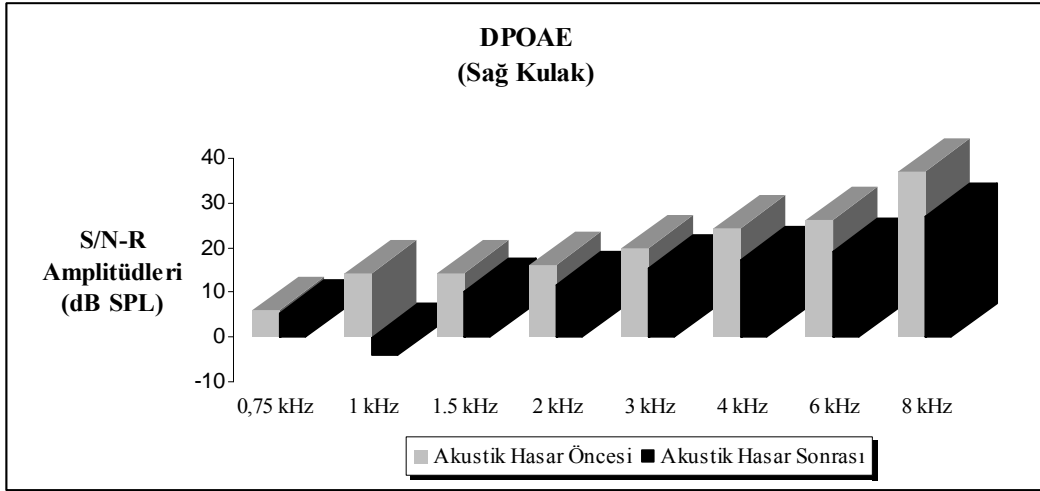
Şekil 64. G1 grubu akustik hasar öncesi-sonrası ortalama TEOAE, response değerleri



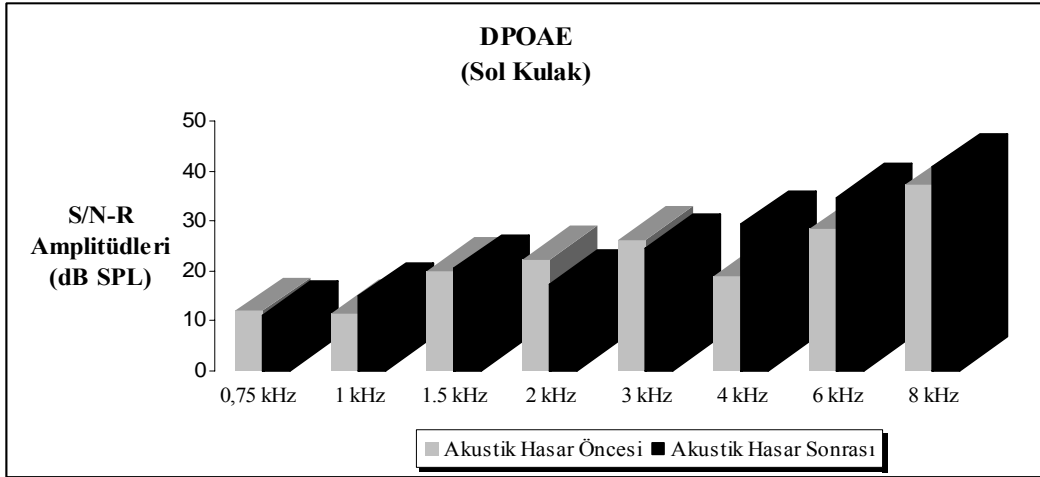
Şekil 65. G1 grubu sağ kulak akustik hasar öncesi-sonrası ortalama TEOAE, S/N-R amplitüdüleri



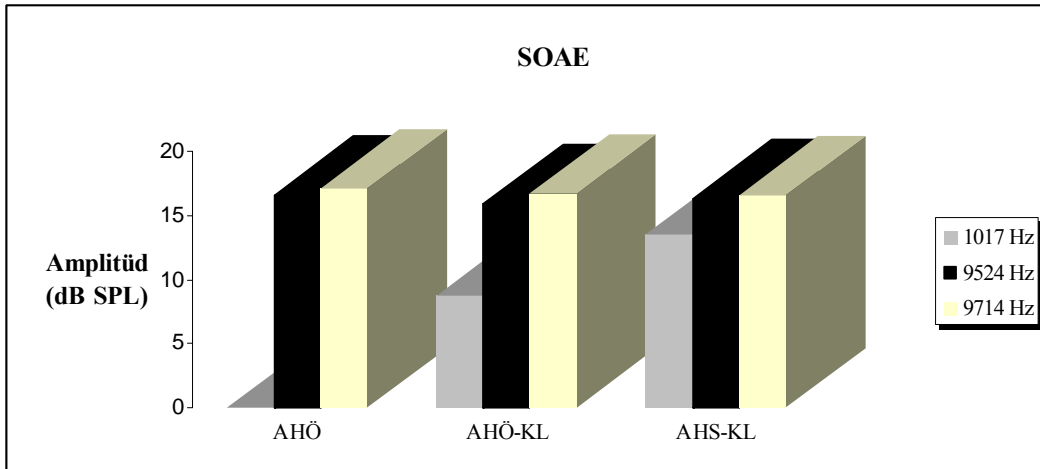
Şekil 66. G1 grubu sol kulak akustik hasar öncesi-sonrası ortalama TEOAE, S/N-R amplitüdüleri



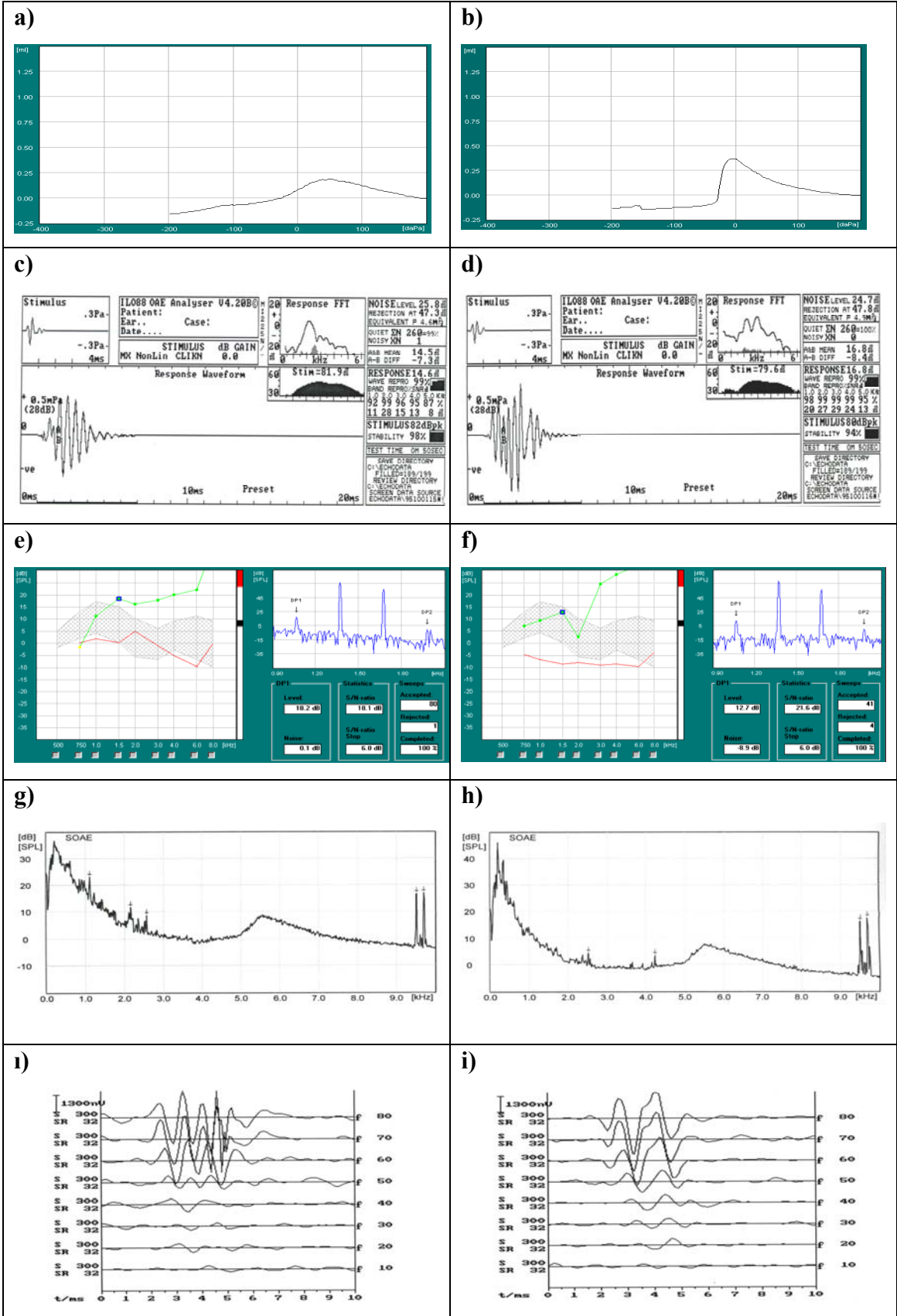
Şekil 67. G1 grubu sağ kulak akustik hasar öncesi-sonrası ortalama DPOAE, S/N-R amplitüdüleri



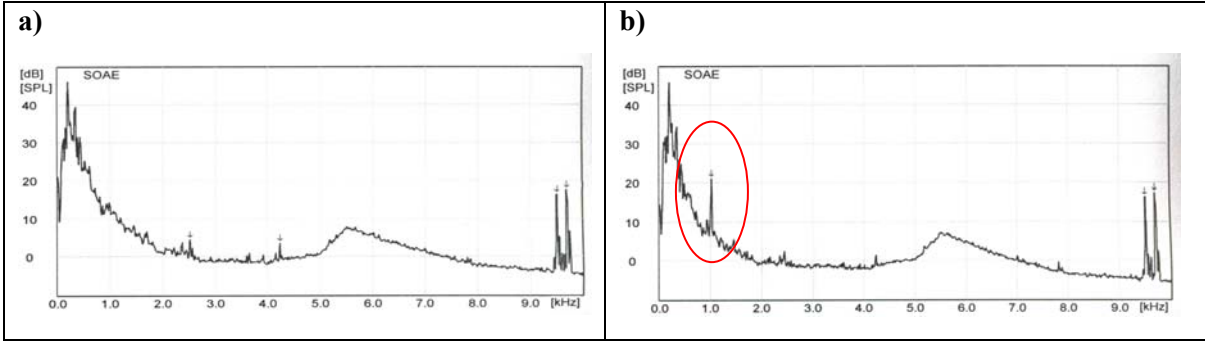
Şekil 68. G1 grubu sol kulak akustik hasar öncesi-sonrası ortalama DPOAE, S/N-R amplitüdüleri



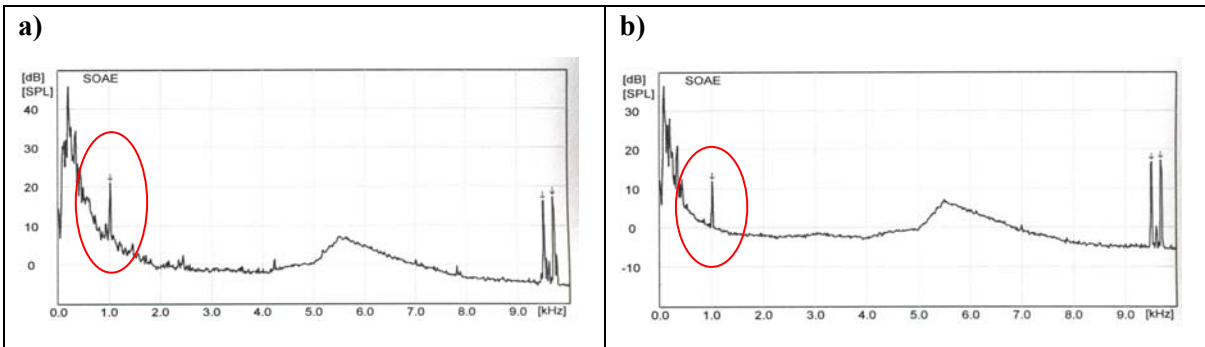
Şekil 69. G1 grubu SOAE amplitüdüleri. AHÖ: Akustik Hasar Öncesi Kontralateral Uyarı Yok; AHÖ-KL: Akustik Hasar Öncesi Kontralateral Uyarı (1000Hz) Var; AHS-KL: Akustik Hasar Sonrası Kontralateral Uyarı (1000Hz) Var



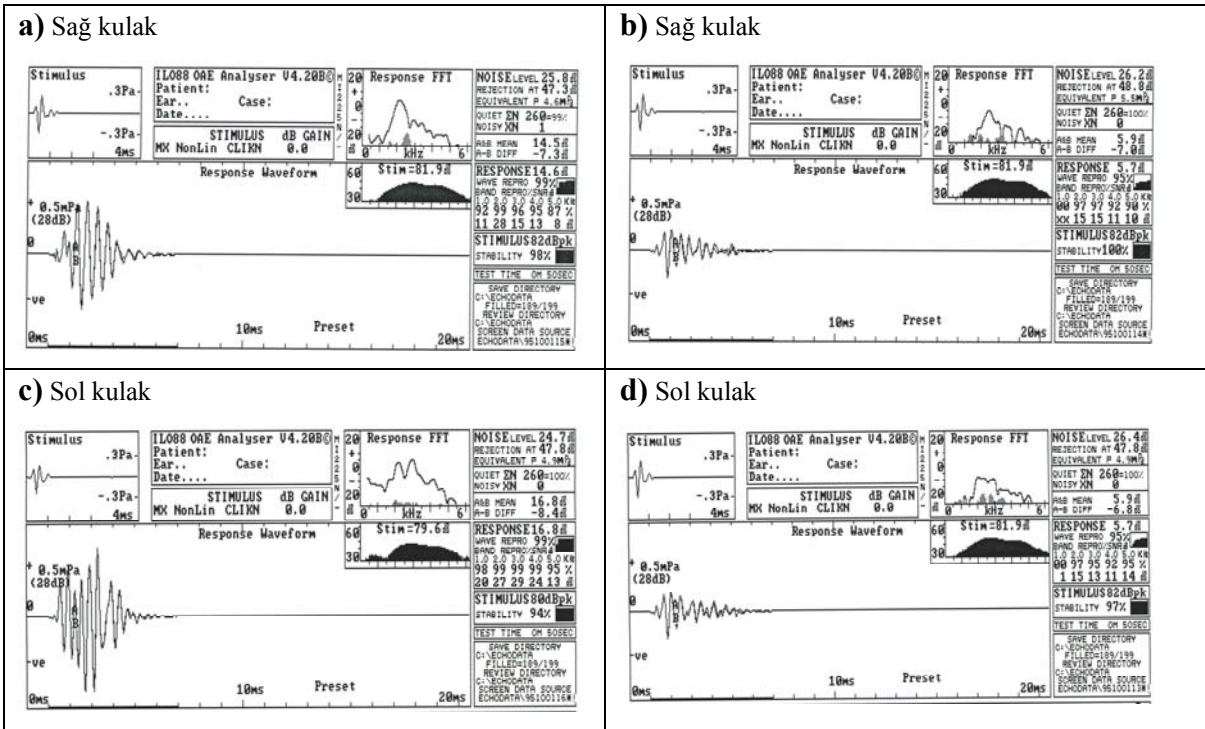
Şekil 70. G1 grubu örnek bir kobayın frekansa özgü (1000Hz) akustik hasar öncesi Timpanometri (a,b), TEOAE (c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (i,j) kayıtları Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır.



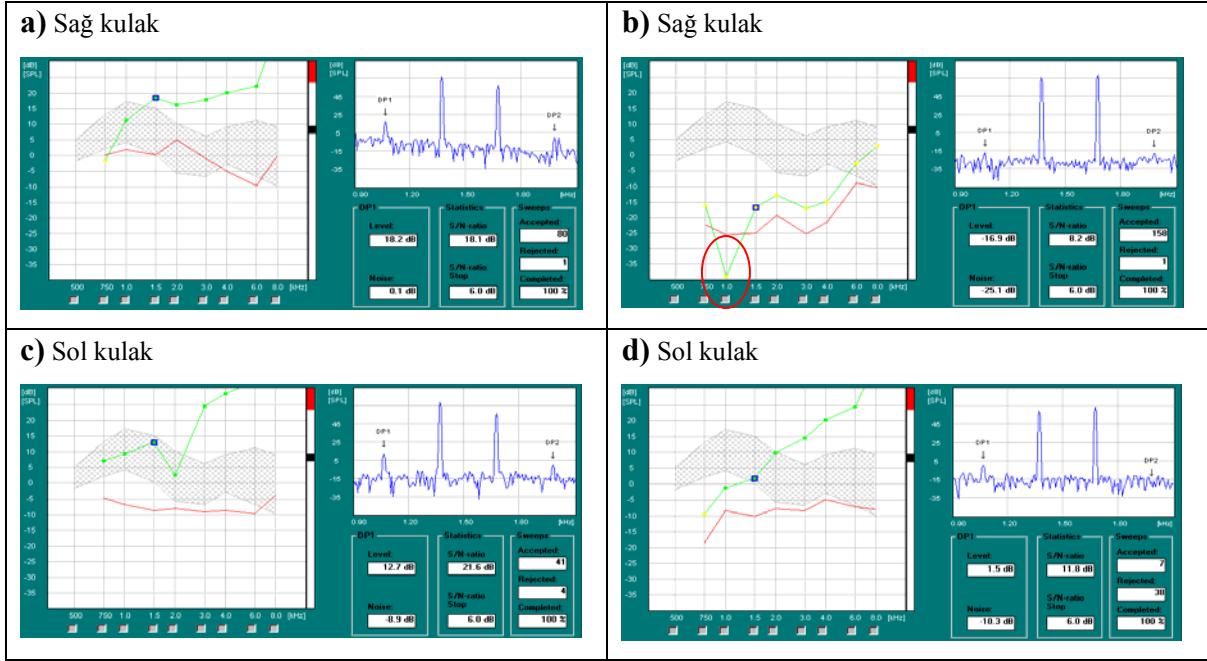
Şekil 71. G1 grubu örnek bir kobaya ait kontralateral (1000Hz) uyarı öncesi (a) ve uyarı sonrası (b) SOAE kayıtları



Şekil 72. G1 grubu örnek bir kobaya akustik (1000Hz) hasar öncesi (a)-sonrası (b) SOAE kayıtları



Şekil 73. G1 grubu örnek bir kobaya frekansa özgü (1000Hz) akustik hasar öncesi (a,c)-sonrası (b,d) TEOAE kayıtları



Şekil 74. G1 grubu örnek bir kobaya frekansa özgü (1000Hz) akustik hasar öncesi (a,c)-sonrası (b,d) DPOAE kayıtları

Grup içi ve kontrol grubu karşılaştırmalarında; frekansa özgü olarak akustik hasar öncesi ve sonrası TEOAE, DPOAE ve SOAE yanıtları karşılaştırıldığında 1000Hz’ de TEOAE reprodüktibilite oranları, response, S/N-R amplitüdüleri ve DPOAE S/N-R amplitüdülerinde sağ kulak için istatistiksel olarak belirgin bir düşüş saptanır iken ($p \leq 0.05$) sol kulakta belirgin bir düşüş saptanmadı ($p > 0.05$). Sol kulakta SOAE amplitüdülerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).

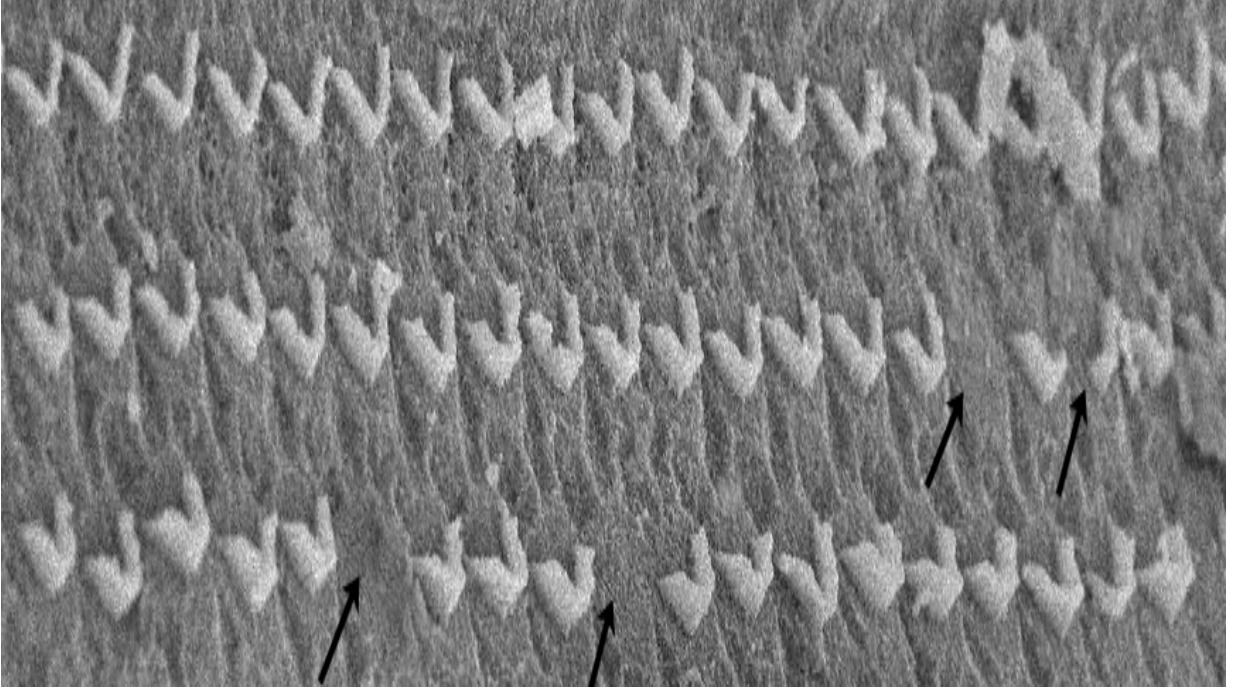
Scanning Elektron Mikroskop Diğ erlendirmeleri

G1 grubunda Corti organı yüzeyi incelemesinde; üç kobayın kohlealarında yan yüzey bağlantılarında düzensizlikler, bir kohleada kollaps ve düzenli ayrılmalar gözlemlendi. Bir kulakta kohleanın 1/3 orta bölgesinde düzensizlik, yapışıklık ve parsiyal kayıplar, diğ er bir kohleada ise DTH stereosilyalarında düzensizlik ve yapışıklıklara rastlandı. İki kulakta ise kohleanın 1/3 orta bölgesinde DTH stereosilyalarında düzensizlik, parsiyal kayıplar ve yer yer tam kayıplar mevcut idi (Şekil 75).

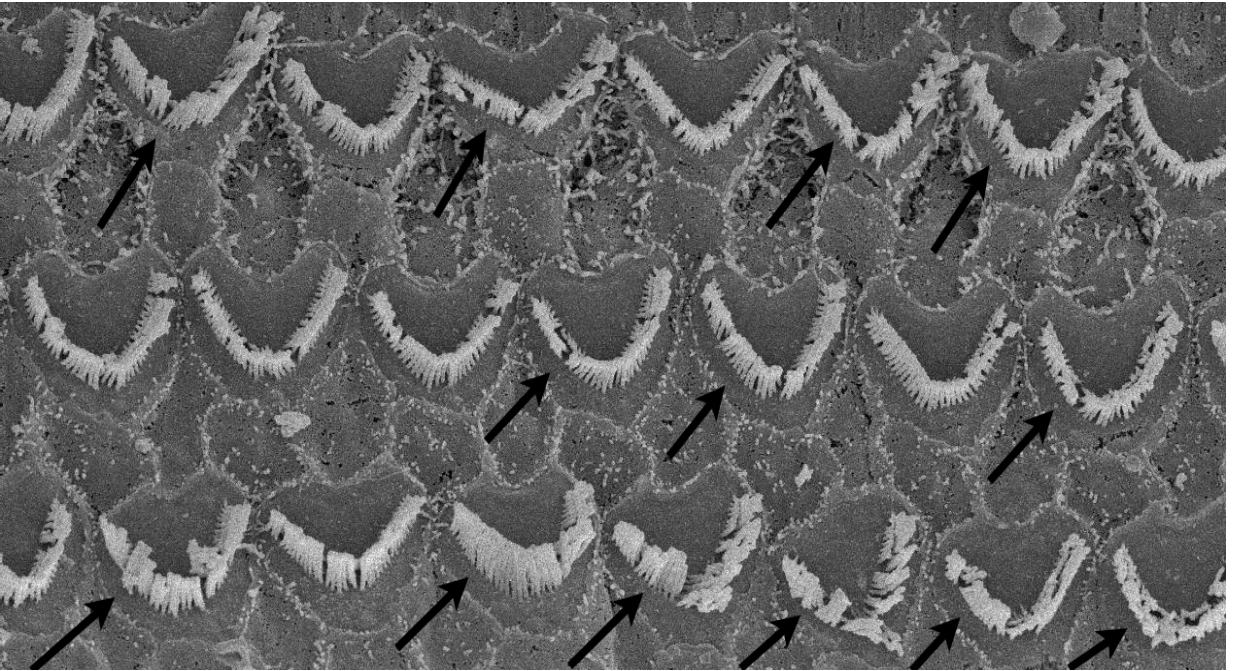
Böylece iki kohlea 4, bir kohlea 6, bir kohlea ise 5 puan ile (ortalama= 4.75) değ erlendirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$)

DTH stereosilya morfolojisi dizilimi değ erlendirildiğinde ise dejenerasyonun longitudinal olarak farklı DTH sıralarında olduğu göze çarpmaktaydı. Aynı DTH sırasındaki

hasar, longitudinal olarak değerlendirilemedi. Dejenerasyon yoğun olarak kohleanın orta segmentinde gözlendi (Şekil 76).



Şekil 75. G1 grubuna ait Corti organı yüzeyindeki DTH stereosilyalarının yer yer tamamen kaybolduğu (→) gözlenmektedir. Bu kayıplar longitudinal olarak farklı DTH segmentlerindedir X1000



Şekil 76. G1 grubuna ait Corti organı SEM görüntüsünde DTH stereosilyalarında yapışıklıklar, yer yer parsiyal kayıplar (→) gözlenmektedir. Hasar longitudinal olarak farklı DTH segmentlerindedir X3000

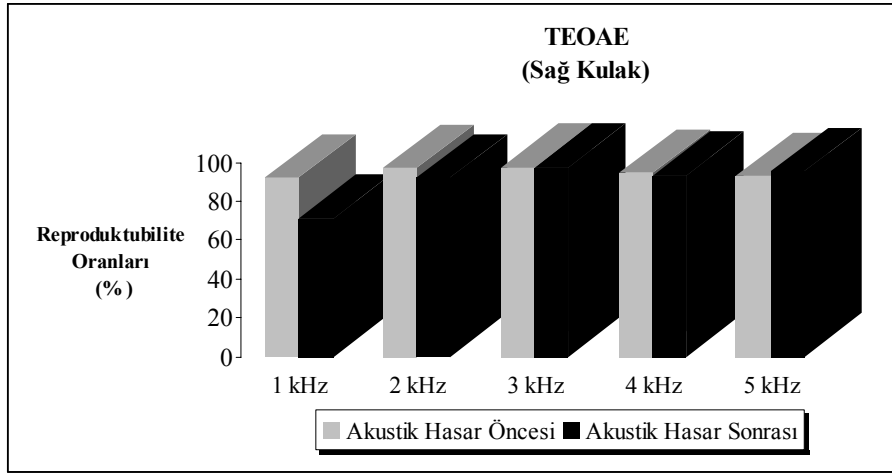
Grup G8

Elektrofizyoloji: G8 grubunda toplam 8 kulakta frekansa özgü (8000Hz) akustik hasar öncesinde TEOAE ölçümlerinde sağ kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %92,2±7,8, 2000Hz; %97,5±2,3, 3000Hz; %97,7±1,9, 4000Hz; %94,5±5,2, 5000Hz; %93±6,6 (Şekil 77), sol kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %96,5±4,3, 2000Hz; %98±0,8, 3000Hz; %98±1,1, 4000Hz; %91,5±8,7, 5000Hz; %87,5±9,2 bulundu (Şekil 78). Response değerleri sağ kulakta ortalama 10,8±5,1 dB, sol kulakta ortalama 11,6±6 dB saptandı (Şekil 79). S/N-R ortalama sağ kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; 14±8 dB, 2000Hz; 20,2±5,4 dB, 3000Hz; 21±7,3 dB, 4000Hz; 14,7±5,7 dB 5000Hz; 12,7±4,7 dB (Şekil 80), S/N-R ortalama sol kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; 17,2±5 dB, 2000Hz; 19,5±5 dB, 3000Hz; 19,7±4,5 dB, 4000Hz; 12,7±5,3 dB 5000Hz; 14,2±8,5 dB saptandı (Şekil 81). DPOAE ölçümlerinde sağ kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 9,6±5,4 dB, 1000Hz; 16,9±4,7 dB, 1500Hz; 11,2±10,6 dB, 2000Hz; 17,1±10,7 dB, 3000Hz; 20±9 dB, 4000Hz; 23,2±8,2 dB, 6000Hz; 24,4±5,5 dB, 8000Hz; 42,6±8,1 dB (Şekil 82), sol kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 8,5±4,2 dB, 1000Hz; 11,1±7,6 dB, 1500Hz; 12,4±6,2 dB, 2000Hz; 23,2±3,7 dB, 3000Hz; 23,6±3,6 dB, 4000Hz; 22,9±3,5 dB, 6000Hz; 26,4±4 dB, 8000Hz; 39,1±2,6 dB saptandı (Şekil 83). SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sağ kulak için ortalama 9524 Hz; 17,4±0,2 dB, 9714 Hz; 17,5±0,4 dB, sol kulak için ortalama 9524 Hz; 16,4±1,1 dB, 9714 Hz; 16,5±1,6 dB (Şekil 84), ABR ölçümlerinde ise işitme seviyesi 20 dB nHL idi (Şekil 85).

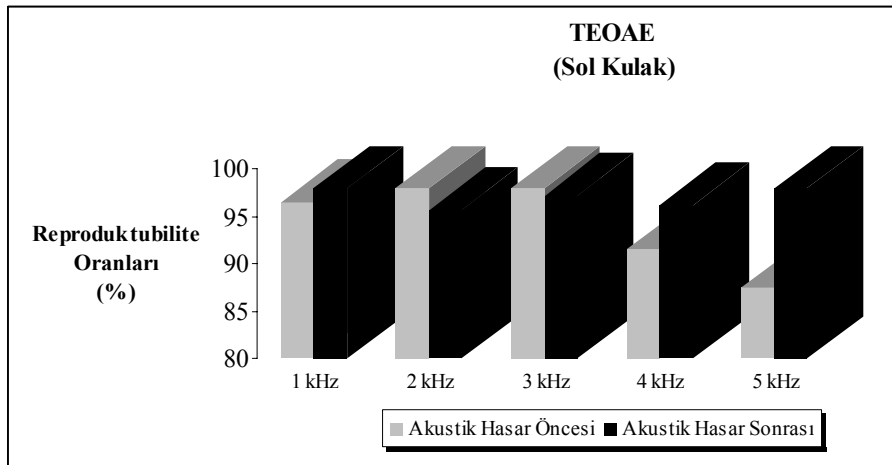
Akustik hasar öncesi, frekansa özgü (8000Hz) kontralateral akustik uyarı sonrası sol kulak SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **8010Hz 17,1±11,7dB**; 9524 Hz; 16,3±1,2dB, 9714 Hz; 13±8,7 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil86). Akustik hasar sonrası, frekansa özgü kontralateral akustik uyarı sonrası SOAE ölçümlerinde frekans bandı spektral analizinde sol kulak için ortalama **8010Hz 10,6±11,8dB**; 9524 Hz; 16,6±1,2dB, 9714 Hz; 16,4±1,6 dB emisyon yanıtları saptandı (Şekil 87).

G8 grubunda toplam 8 kulakta frekansa özgü (8000Hz) akustik hasar sonrasında, TEOAE ölçümlerinde sağ kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %71,2±47,6, 2000Hz; %92,5±11, 3000Hz; %97,7±1,2, 4000Hz; %93,5±7,1, 5000Hz; %95,7±3,3; sol kulakta reprodüktibilite oranları ortalama her frekans için sırası ile, 1000Hz; %98±1,4, 2000Hz; %95,7±5,2, 3000Hz; %97,2±2,3, 4000Hz; %96,2±2,9, 5000Hz; %98±2 saptandı. Response değerleri sağ kulakta ortalama 9,4±5,9 dB, sol kulakta ortalama

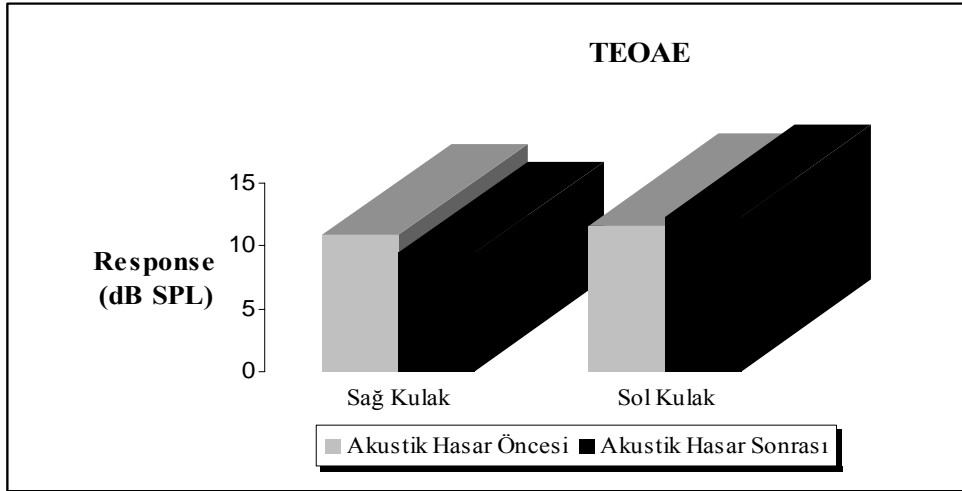
12,3±6,1 dB bulundu. S/N-R ortalama sağ kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; 12±9,4 dB, 2000Hz; 16,2±8,6 dB, 3000Hz; 19±3,7 dB, 4000Hz; 14,7±6,3 dB 5000Hz; 15,5±4,2 dB, S/N-R ortalama sol kulakta her frekans için sırası ile, 1000Hz; 18,7±3,4 dB, 2000Hz; 17,7±10,3 dB, 3000Hz; 21,7±8 dB, 4000Hz; 15,5±2 dB 5000Hz; 16±8,1 dB bulundu. DPOAE ölçümlerinde sağ kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 10,2±2,8 dB, 1000Hz; 10,1±6,9 dB, 1500Hz; 19,1±2,3 dB, 2000Hz; 17,4±10,2 dB, 3000Hz; 18,6±9,7 dB, 4000Hz; 20,8±8,9 dB, 6000Hz; 25,2±14,8 dB, 8000Hz; 5±4,4 dB; sol kulakta S/N-R ortalamaları her frekans için sırası ile, 750Hz; 4,9±13 dB, 1000Hz; 13,2±6,8 dB, 1500Hz; 18±7,7 dB, 2000Hz; 21,4±2,4 dB, 3000Hz; 24,8±3,9 dB, 4000Hz; 22,2±5,8 dB, 6000Hz; 29,1±4,4 dB, 8000Hz; 39,5±3,4 dB saptandı (Şekil 88). Tablo 12-19 arasında emisyon parametrelerinin ortalama değerleri verilmiştir.



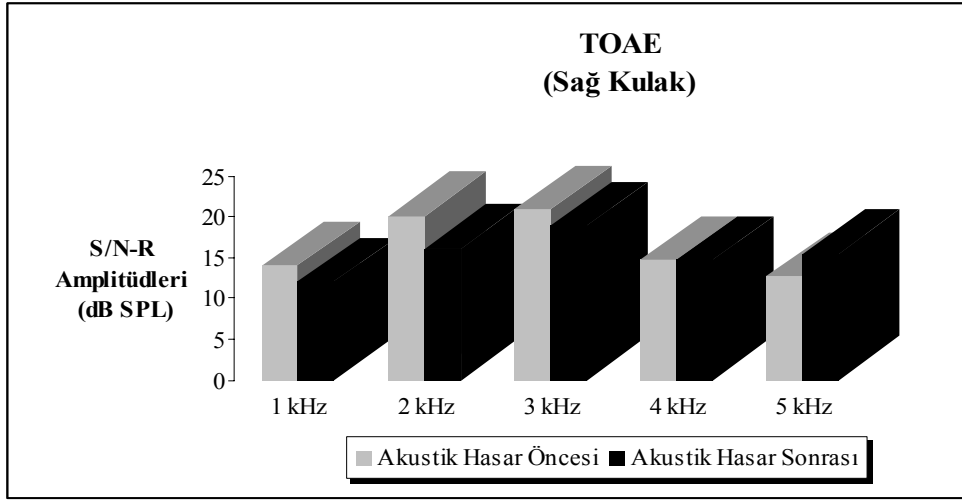
Şekil 77. G8 grubu (8000Hz) sağ kulak akustik hasar öncesi-sonrası TEOAE, Reproductibilite oranları



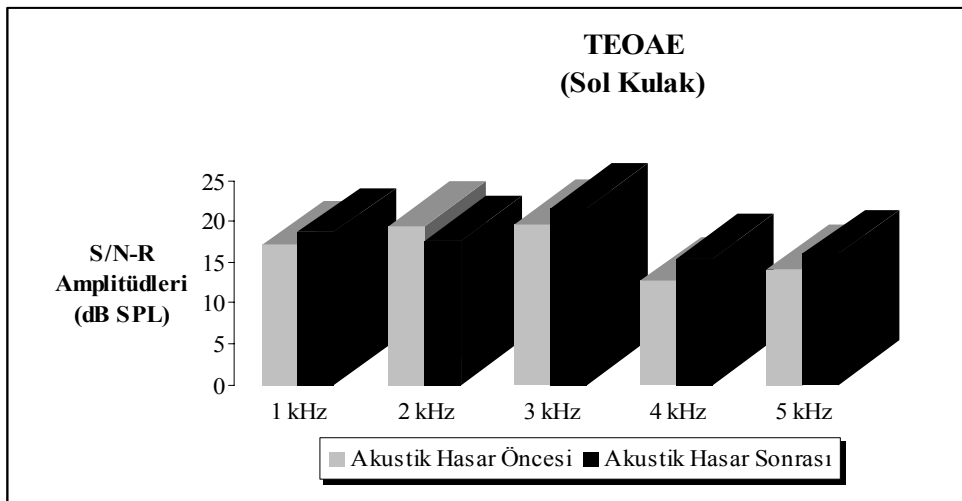
Şekil 78. G8 grubu (8000Hz) sol kulak akustik hasar öncesi-sonrası TEOAE, Reproductibilite oranları



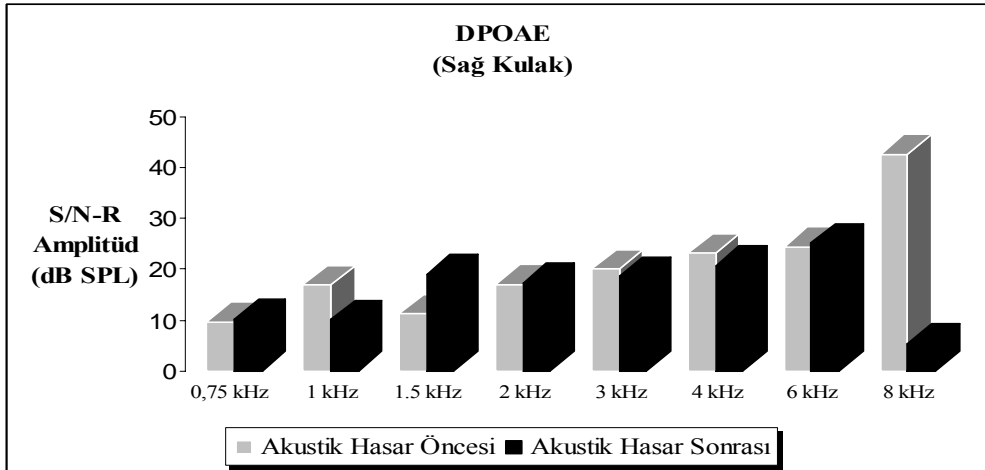
Şekil 79. G8 grubu (8000Hz) akustik hasar öncesi-sonrası TEOAE, Response değerleri



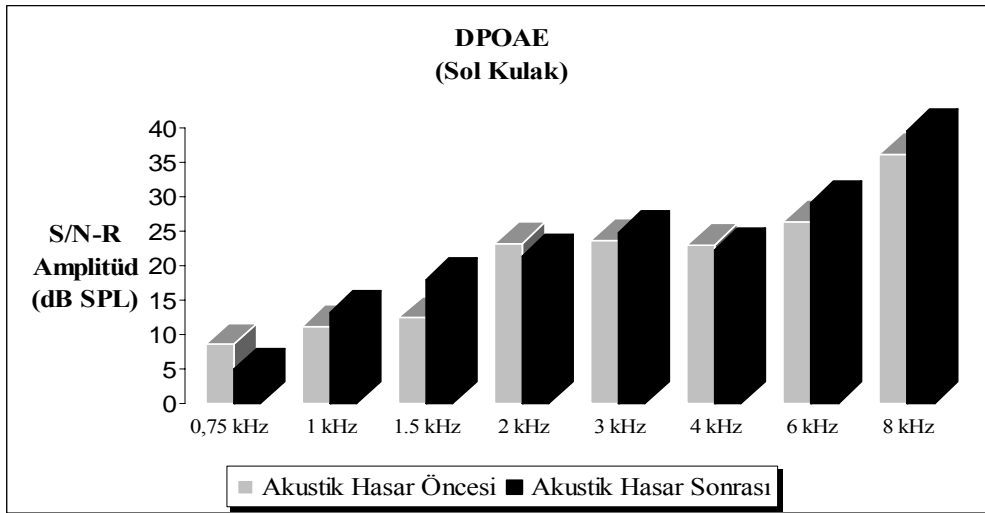
Şekil 80. G8 grubu (8000Hz) sağ kulak akustik hasar öncesi-sonrası TEOAE, S/N-R amplitüdüleri



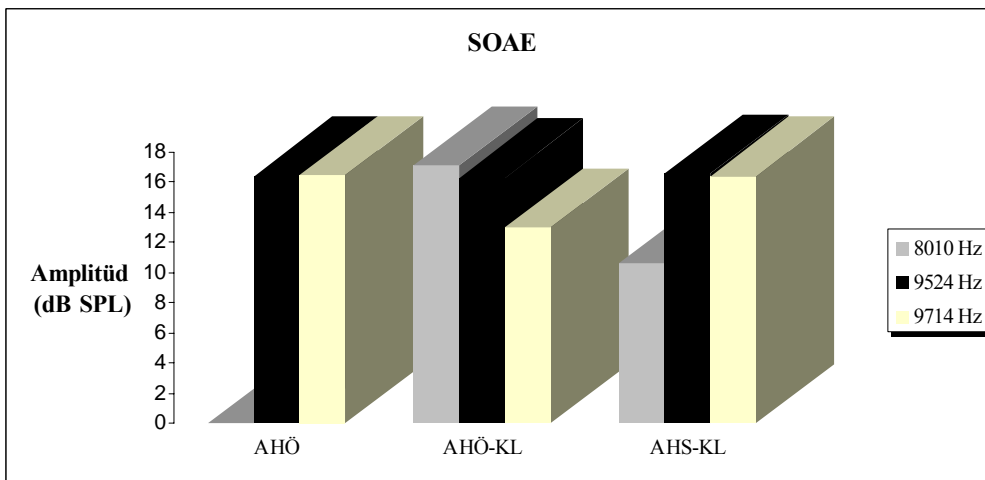
Şekil 81. G8 grubu (8000Hz) sol kulak akustik hasar öncesi-sonrası TEOAE, S/N-R amplitüdüleri



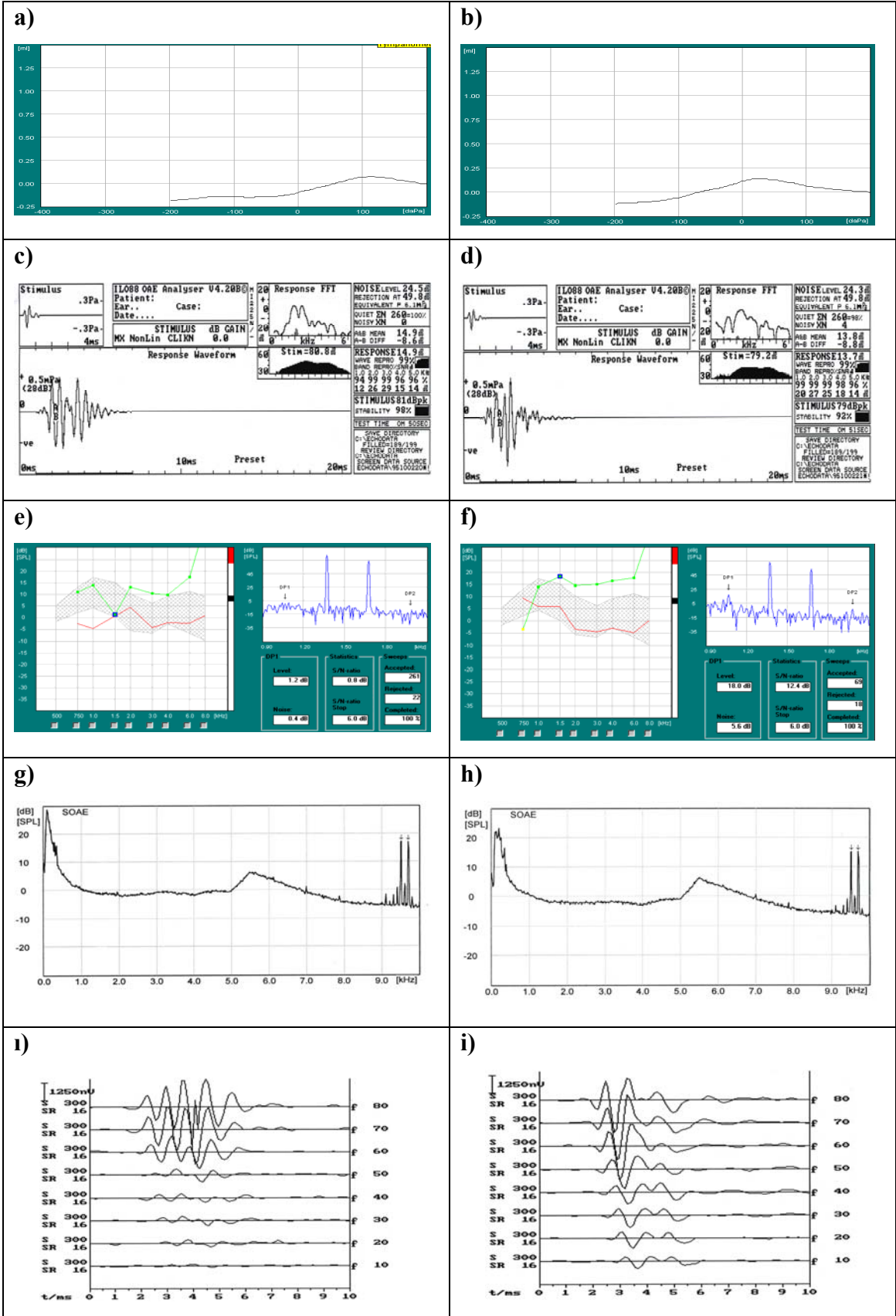
Şekil 82. G8 grubu (8000Hz) sağ kulak akustik hasar öncesi-sonrası DPOAE, S/N-R amplitüdüleri



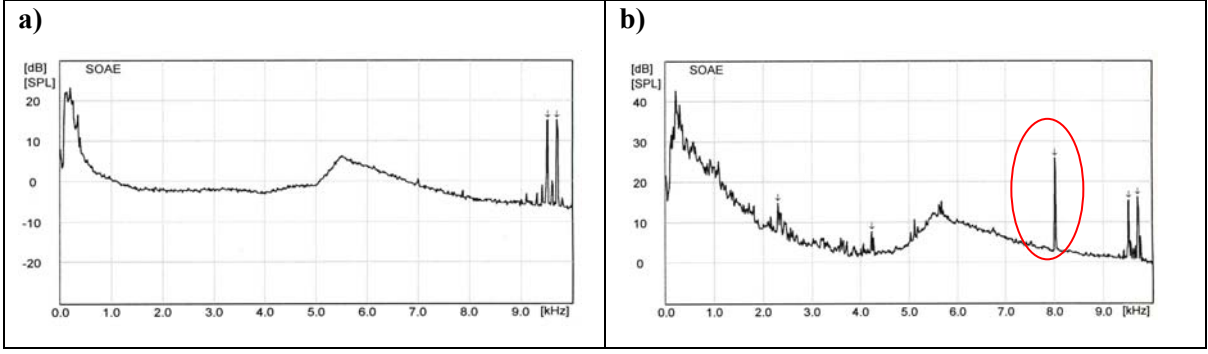
Şekil 83. G8 grubu (8000Hz) sol kulak akustik hasar öncesi-sonrası. DPOAE, S/N-R amplitüdüleri



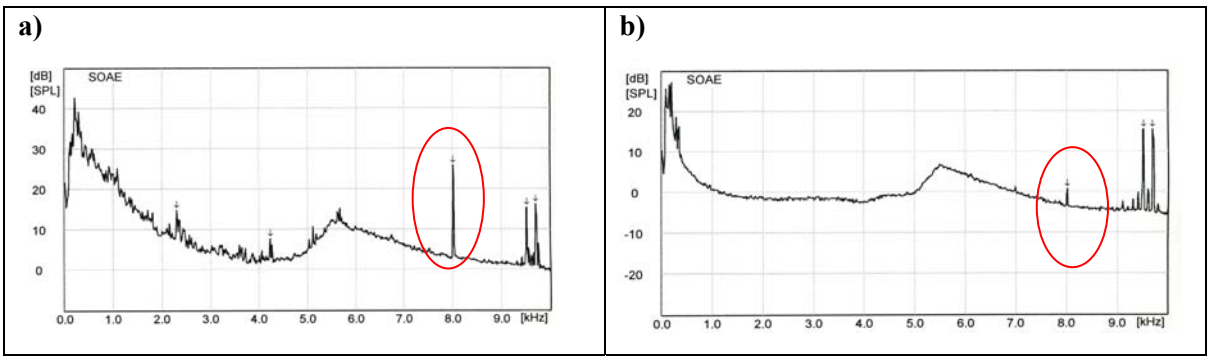
Şekil 84. G8 grubu SOAE amplitüdüleri. AHÖ: Akustik Hasar Öncesi Kontralateral Uyarı Yok; AHÖ-KL: Akustik Hasar Öncesi Kontralateral Uyarı (8000Hz) Var; AHS-KL: Akustik Hasar Sonrası Kontralateral Uyarı (8000Hz) Var



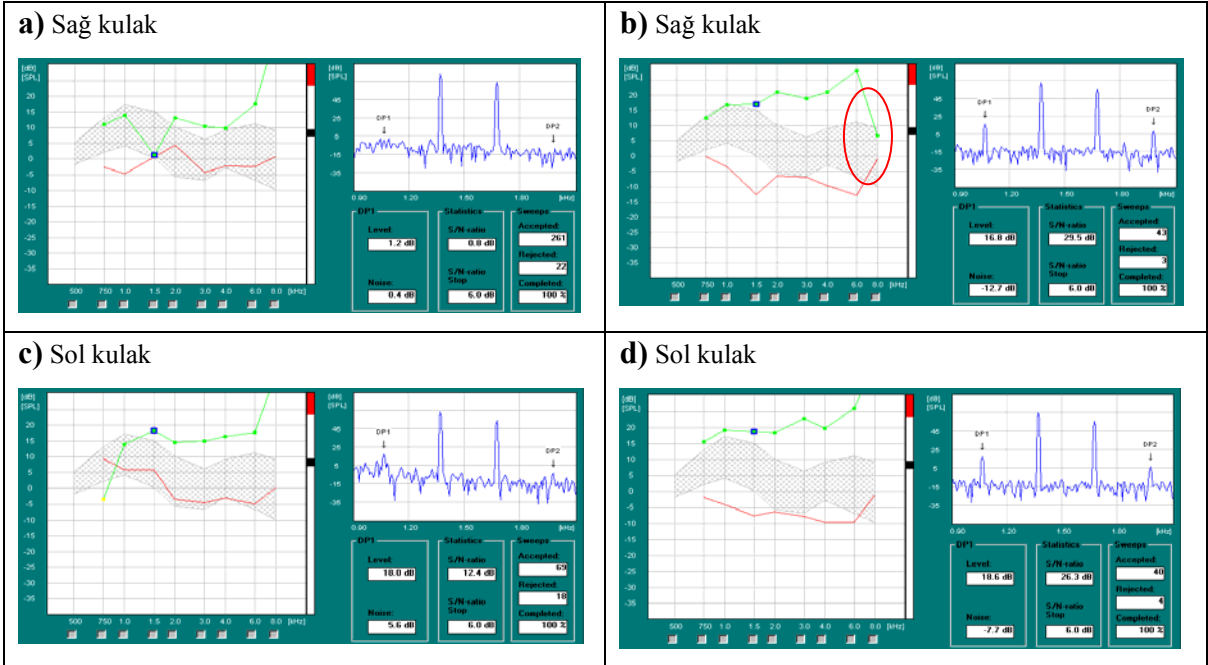
Şekil 85. G8 grubu frekansa özgü (8000Hz) akustik hasar öncesi Timpanometri (a,b), TEOAE (c,d), DPOAE (e,f), SOAE (g,h) ve ABR (ı,i) kayıtları. Sol sütundaki kayıtlar sol kulaktan, sağ sütundaki kayıtlar sağ kulaktan alınmıştır



Şekil 86. G8 grubu örnek bir kobayın kontralateral (8000Hz) uyarı öncesi (a) ve uyarı sonrası (b) SOAE kayıtları



Şekil 87. G8 grubu örnek bir kobayın akustik (8000Hz) hasar öncesi (a)-sonrası (b) SOAE kayıtları



Şekil 88. G8 grubu örnek bir kobayın frekansa özgü (8000Hz) akustik hasar öncesi (a,c)-sonrası (b,d) DPOAE kayıtları

Grup içi karşılaştırmalarda frekansa özgü olarak akustik hasar öncesi ve sonrası TEOAE, DPOAE ve SOAE yanıtları karşılaştırıldığında 8000Hz'de DPOAE S/N-R

amplitüdlerinde sağ kulak için istatistiksel olarak belirgin bir düşüş saptanır iken ($p \leq 0.05$) sol kulakta belirgin bir düşüş saptanmadı ($p > 0.05$). Sol kulakta SOAE amplitüdlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 12. Çalışma III'e ait tüm grupların sağ kulağa ait akustik hasar öncesi-sonrası reprodüktibilite değerleri

Grup	TEOAE Reprodüktibilite (%)									
	1 kHz		2 kHz		3 kHz		4kHz		5 k Hz	
	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS
Kontrol	98,3±1,1	--	99	--	98,6±0,5	--	95,3±3,7	--	69±32,9	--
G1	98,3±1,1	0	99	96,2	98,2±1,5	98,3±10,9	96,5±1,9	95,5±2,6	89,7±12,5	93,2±4,8
G8	92,2±7,8	71,2±47,6	97,5±2,3	98,3±1,1	97,7±1,9	97,7±1,2	94,5±5,2	92,5±7,1	87,5±9,2	95,7±3,3

AHÖ: Akustik Hasar Öncesi, AHS: Akustik Hasar Sonrası

Tablo 13. Çalışma III'e ait tüm grupların sol kulağa ait akustik hasar öncesi-sonrası reprodüktibilite değerleri

Grup	TEOAE Reprodüktibilite (%)									
	1 kHz		2 kHz		3 kHz		4kHz		5 k Hz	
	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS
Kontrol	99	--	99	--	97,6±4,9	--	95,6±4,9	--	84,3±21,9	--
G1	91,2±8,9	49±58,5	98,7±0,5	73,7±49,1	97,7±0,9	97,5±1,9	97±1,7	95±3,5	89,7±12,5	93,2±4,8
G8	96,5±4,3	98±1,4	98±0,8	95,7±5,2	98±1,1	97,2±2,3	91,5±8,7	96,2±2,9	87,5±9,2	98±2

AHÖ: Akustik Hasar Öncesi, AHS: Akustik Hasar Sonrası

Tablo 14. Çalışma III'e ait tüm grupların sağ ve sol kulağa ait akustik hasar öncesi-sonrası response değerleri

Grup	TEOAE Response (dB)			
	AHÖ-Sağ Kulak	AHS-Sağ Kulak	AHÖ-Sol Kulak	AHS-Sol Kulak
Kontrol	18,9±5,9	--	20,8±3,5	--
G1	17,2±2,6	8,6±3,4	15,6±1	10,1±6
G8	10,8±5,1	9,4±5,9	11,6±6	12,3±6,1

AHÖ: Akustik Hasar Öncesi, AHS: Akustik Hasar Sonrası

Tablo 15. Çalışma III'e ait çalışma gruplarının sol kulağa spontan otoakustik emisyon değerleri

Grup/Frekans	SOAE		
	AHÖ-KL (-)	AHÖ-KL (+)	AHS--KL (+)
G1/1000Hz	--	8,7±10,4	13,5±9,8
G1/9524Hz	16,6±0,6	15,9±1,1	16,3±0,9
G1/9714Hz	17,1±0,7	16,7±0,9	16,6±0,9
G8/8000Hz	--	17,1±11,7	10,6±11,8
G8/9524Hz	17,4±0,2	16,3±1,2	16,6±1,2
G8/9714Hz	17,5±0,2	13±8,7	16,4±1,6

AHÖ-KL (-): Akustik Hasar Öncesi Kontralateral Uyarı Yok; AHÖ-KL (+): Akustik Hasar Öncesi Kontralateral Uyarı (1000-8000Hz) Var; AHS-KL (+): Akustik Hasar Sonrası Kontralateral Uyarı (1000-8000Hz) Var.

Tablo 16. Çalışma III'e ait tüm grupların sağ kulağa ait akustik hasar öncesi-sonrası Signal/Noise-Ration değerleri

Grup	TEOAE Signal/Noise-Ration (dB)									
	1 kHz		2 kHz		3 kHz		4kHz		5 k Hz	
	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS
Kontrol	21,4±3,8	--	25,7±1,5	--	27,3±2,1	--	16,3±3,8	--	8,5±7,3	--
G1	13,5±1,7	1±1,4	31±4	18,4±7,2	26±8,6	19±3,4	17±5,6	14±2,4	13,5±8,1	13,7±4,1
G8	14±8	12±9,4	20,2±5,4	16,2±8,6	21±7,3	19±3,7	14,7±5,7	14,7±6,3	12,7±4,7	15,5±4,2

AHÖ: Akustik Hasar Öncesi, AHS: Akustik Hasar Sonrası

Tablo 17. Çalışma III'e ait tüm grupların sol kulağa ait akustik hasar öncesi-sonrası Signal/Noise-Ration değerleri

Grup	TEOAE Signal/Noise-Ration (dB)									
	1 kHz		2 kHz		3 kHz		4kHz		5 k Hz	
	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS
Kontrol	22,4±2,1	--	29,6±4,1	--	21,8±4,8	--	18,6±5,5	--	18,2±2	--
G1	13,7±6,8	9,2±10,4	26,7±0,9	16,7±12,9	29±1,6	19±6,9	18,7±3,7	15±5,2	15,7±1,8	15,7±1,2
G8	17,2±5	18,7±3,4	19,5±5	17,7±10,3	19,7±4,5	21,7±8	12,7±5,3	15,5±2	14,2±8,5	16±8,1

AHÖ: Akustik Hasar Öncesi, AHS: Akustik Hasar Sonrası

Tablo 18. Çalışma III' e ait tüm grupların sağ kulağa ait akustik hasar öncesi-sonrası Signal/Noise-Ration değerleri

DPOAE																
Signal/Noise-Ration (dB SPL)																
	0,75 kHz		1 kHz		1,5 kHz		2 kHz		3 kHz		4 Khz		6 kHz		8 kHz	
	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS
Kontrol	5,8±16,3	--	17,6±3,7	--	22,4±4,4	--	19,3±8,2	--	26,6±1	--	26±8,3	--	31,3±6,1	--	45,3±5,2	--
G1	6,1±5,5	5,3±5,5	14,1±4	-4±6,6	14,1±2,9	10,2±9,8	16,3±6,4	11,6±8,5	21,7±3,7	15,5±9,1	24,5±1,5	17,3±2,2	26,1±5,8	19,2±2,2	36,9±5,4	26,8±16,7
G8	9,6±5,4	10,2±2,8	16,9±4,7	10,1±6,9	11,2±10,6	19,1±2,3	17,1±10,7	17,4±10,2	20±9	18,6±9,7	23,2±8,2	20,8±8,9	24,4±5,5	25,2±14,8	42,6±8,1	5±4,4

AHÖ: Akustik Hasar Öncesi, AHS: Akustik Hasar Sonrası

Tablo 19. Çalışma III' e ait tüm grupların sol kulağa ait akustik hasar öncesi-sonrası Signal/Noise-Ration değerleri

DPOAE																
Signal/Noise-Ration (dB SPL)																
	0,75 kHz		1 kHz		1,5 kHz		2 kHz		3 kHz		4 Khz		6 kHz		8 kHz	
	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS	AHÖ	AHS
Kontrol	13,6±1,1	--	11,8±4,3	--	18,1±2,7	--	22,8±6,5	--	19,2±1,5	--	30,3±2	--	29,1±5	--	39,6±2,2	--
G1	11,9±3,6	11,4±4,6,5	14,8±3,5	-4±6,6	19,8±3,5	20,4±4,8	22,3±3,1	17,4±5,2	26,2±3,5	24,4±8,5	19±0,1	29,3±5,3	28,3±6,8	34,8±5,2	37,1±6,3	40,8±2,5
G8	8,5±4,2	4,9±13	11,1±3,6	13,2±6,8	12,4±6,2	18±7,7	23,2±3,7	21,4±2,4	23,6±3,6	24,8±3,9	22,9±3,5	22,2±5,8	26,4±4	29,1±4,4	39,1±2,6	39,5±3,4

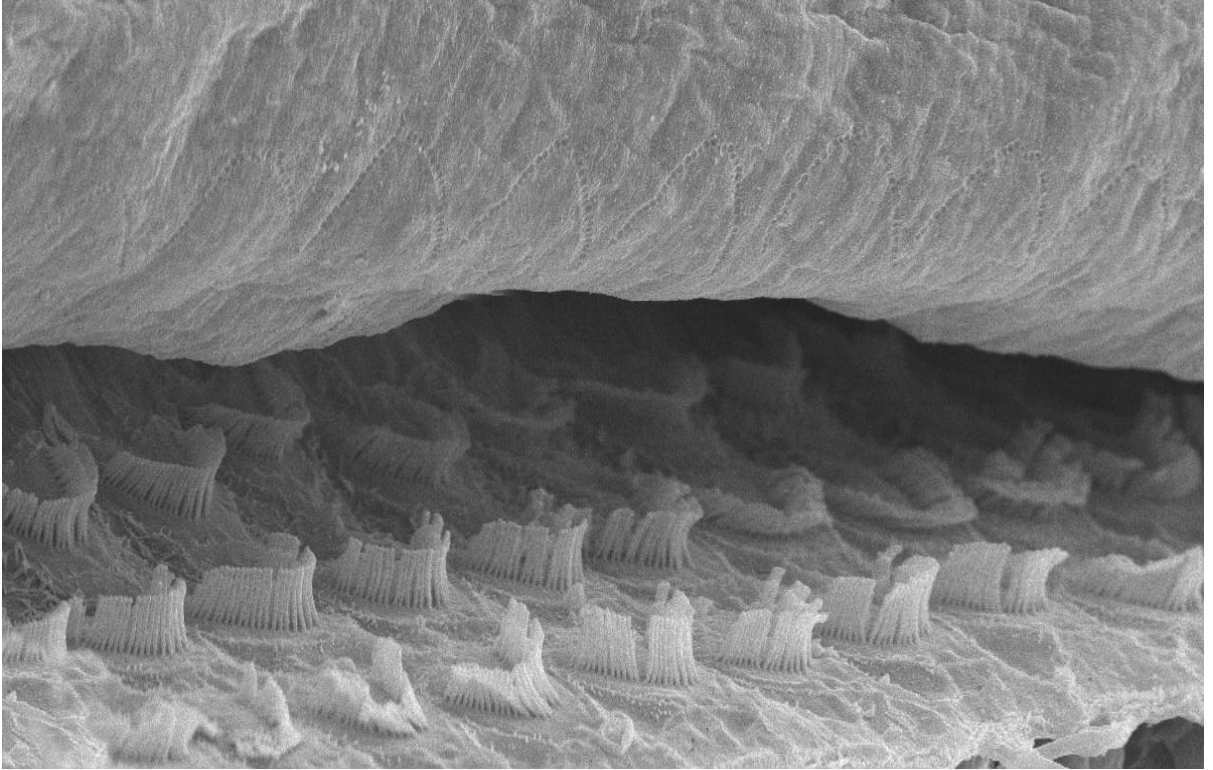
AHÖ: Akustik Hasar Öncesi, AHS: Akustik Hasar Sonrası

Scanning Elektron Mikroskopi Değerlendirmeleri

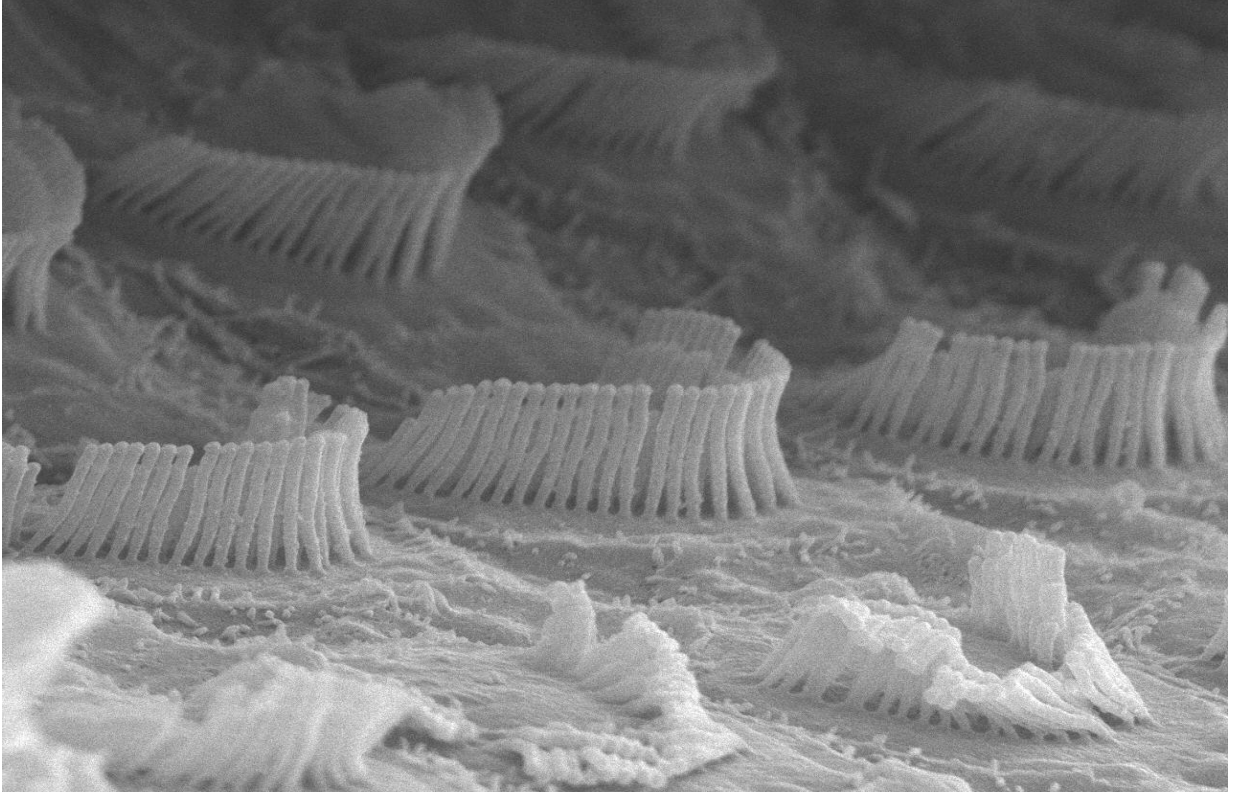
G8 grubu deneklerinde iki kulakta normal hücre görünümü, iki kohleada yan yüzey bağlantılarında düzenli ayrılma tespit edildi. İki kulakta kohleanın bazal (1/3) bölgesinde, DTH stereosilyalarında düzensizlik, yapışıklık ve parsiyal kayıplar gözlemlendi. İki kulakta ise kohleanın 1/3'ünde DTH stereosilyalarında düzensizlik ve parsiyal kayıplar mevcuttu (Şekil 89).

Böylece iki kohlea 4, bir kohlea 3, bir kohlea ise 5 puan ile (ortalama= 4) değerlendirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$)

DTH stereosilya dizilimi değerlendirildiğinde; dejenerasyonun longitudinal olarak farklı DTH sıralarında olduğu, ancak aynı DTH sırasında dejenerasyonun longitudinal olmadığı belirgindi. Dejenerasyon yoğun olarak kohleanın bazal segmentinde gözlemlendi (Şekil 90).



Şekil 89. G8 grubundaki bir kobayın Corti organı yüzeyinde DTH stereosilyalarında yapışıklık, kısmi ve tam kayıplar gözlenmektedir X3000



Şekil 90. G8 grubuna ait bir kobayda DTH stereosilyalarında oluşan akustik hasar göze çarpmaktadır X10000

TARTIŞMA

Bu çalışmada iç kulakta ses analizinde, diğer bir deyişle frekansların algılanmasında kohleada bulunan baziler membran hareketlerinden ziyade dış tüylü hücrelerin primer rol oynadığı yönünde önemli ipuçları elde ettik. Yöntem ve bulgular bölümünde izlediğimiz yolu tartışmada da izleyerek çalışmanın üç bölümüne ait bulguları tartışma bölümünde ayrı ayrı ele alacağız.

Çalışma I

Ses, etrafımızdaki havada oluşan sıkışma ve gevşeme, yani basınç azalması ve artması sonucunda meydana gelen titreşimlerden oluşmaktadır. Kohleanın sesi nasıl analiz ettiği ve frekansı ayırt ettiği, işitme fizyolojisi çalışanlarının ilk sordukları sorulardan biri olmuştur. Bu konuda öne çıkan ilk teorilerden biri yaklaşık 120 yıl önce fizikçi Georg Ohm tarafından ileri sürülmüştür. Ohm kulağın karmaşık sesleri, daha basit vibrasyonlara ayırdığını ve beyinin çözümlemesine sunduğunu ileri sürdü. Ohm tarafından önerilen model, ilk defa Fransız matematikçi Joseph Fourier tarafından tanımlanan bir çeşit spektral analizdi. Ancak, kohleada ses analizi çalışmalarını derinden etkileyen iki teori vardır. Bunlardan bir tanesi Hermann Helmholtz tarafından 1885 yılında ileri sürülen “sempatik rezonans” teorisi (81), diğeri ise 1960 yılında Georg Von Bekesy tarafından ileri sürülen “yayılan dalga” teorisidir. Helmholtz kohleanın organizasyonu ile ilgili iki ilginç özellik keşfetmişti. Birincisi, baziler membran üzerinde, aynı bir piyanonun telleri gibi, enine çizgilenmeler vardı. İkincisi, baziler membran kohleanın tabanından apeksine doğru farklılaşmaktaydı. Oval pencereye yakın olan bölümünde dar (100 µm) ve sert, kohleanın apeksine doğru ise geniş (500 µm) ve daha esnekti. Bu gözlemleri yapan Helmholtz, kohleaya gelen farklı frekanslardaki seslerle

kohleanın farklı bölümlerinin bağımsız olarak rezonansa girdiğini ileri sürdü. Bu bakış açısıyla, baziler membranın oval pencereye yakın bölümünde yani dar ve sert olan kısımdaki enine çizgilenmeler yüksek frekanslarla (20.000Hz) rezonansa girerken, geniş ve daha esnek bölümü yani apikal bölüm düşük frekanslı seslerle (20Hz) rezonansa girecekti. Helmholtz'un sempatik rezonans teorisine göre farklı frekanstaki sesler baziler membranın farklı bölgeleriyle rezonansa girmekte ve dolayısıyla farklı tüy hücrelerini etkilemektedir.

1930'lu yıllarda Georg Von Bekesy, kohleadaki mekanik vibrasyonların paternini doğrudan inceleyerek Helmholtz'un görüşlerini sınıdı. Baziler membran üzerine yansıtıcı kristaller serptikten sonra kohleanın kemik duvarına bir mikroskopun objektif lensini gömdü ve sese yanıt olarak baziler membran hareketlerini doğrudan gözlemleyebildi. Von Bekesy her sesin baziler membranın sadece dar bir segmentinde rezonans yapmadığını aynı zamanda oval pencereden başlayarak kohlea boyunca ilerleyen bir dalgaya da neden olduğunu gözlemledi. Bu dalga, bir ucu duvara bağlanmış bir ipi diğer ucundan sallar gibi, stapesden helikotremaya gidiyordu. Bu iki teori ile ilgili olarak da bazı çekinceler vardı. 1948 yılında Thomas Gold hem Helmholtz hem de Bekesy'nin aksine kulağın pasif olamayacağını iddia etti ve kulağın bir rejeneratif alıcı gibi davranarak sinyali amplifiye etmesi gerektiğini ileri sürdü (85). Gold'un çalışmaları, iç kulağın kendisinin ses ürettiğinin yani otoakustik emisyonların keşfedilmesine öncü oldu. Yukarıda sözü edilen iki önemli teori de kohleanın frekans analizinde baziler membran vibrasyonlarının temel mekanizma olduğunu kabul etmektedir. Bizim çalışmamızda ise kohleaya gelen sesin frekans analizinde primer rolü, baziler membranın değil dış tüylü hücrelerin oynadığına dair ipuçları elde ettik. Çalışmanın birinci bölümünde sağlıklı kobaylarda spontan otoakustik emisyon kayıtlarında 9 kHz civarında bir aktivite saptadık (Şekil 40a ve 43a). Aynı kobaya kayıt yapılan kulağın karşı kulağından saf ses (1 kHz veya 3 kHz) ses uyararı verirken SOAE kayıtlarını tekrarladığımızda 9 kHz yanısıra 1 kHz veya 3 kHz civarında da aktivite olduğunu gördük (Şekil 40b ve 43b). Sağ kulağa belli bir frekansta ses verildiği zaman, sol kulaktaki dış tüylü hücreler aynı frekansta ses üretiyorlardı. Diğer bir deyişle kontralateral saf ses akustik uyararla rezonansa giriyorlardı. Çalışmanın birinci bölümünden elde edilen temel ve yeni bulgu dış tüylü hücrelerin bu frekansa-spesifik aktivitelerinin kayıt edilmesidir. Bu sonuç üzerine, sağ kulaktaki frekans bilgisinin sol kulağa iletildiğini düşündük. Kohleadaki dış tüylü hücreler Corti organı içindeki sese bağlı vibrasyonların amplifikasyonundan sorumludur. Bunu akustik frekanslarda hücre içi potansiyellerinin değişmesiyle birlikte uzama ve kısalma yetenekleri ile sağlarlar (31,56). Dış tüylü hücrelerde aktin ve miyozin filamentlerinin varlığı gösterilmiştir. İzole edilmiş tek bir dış tüylü hücrenin elektriksel uyarıya yanıt olarak

kontraksiyon gösterdiği deneysel olarak ortaya konulmuştur (86). Dış tüylü hücrelerin gösterdiği ve ATP'den bağımsız bu hızlı tipte hücresel şekil değişiklikleri **elektromotilite** olarak bilinmektedir (87). Son dönemde klonlanan membran proteini prestin (1), dış tüylü hücrelerin lateral membranında yerleşmiştir ve doğrudan elektro-mekanik transdüser görevi görerek kohlear amplifikasyon için gerekli kuvveti sağlamaktadır. Aksine, iç tüylü hücreler işitme bilgisini beyine iletir (6). İç tüylü hücrelerin Corti organındaki hareketleri saptayan dedektörler olduğu ve işitme sinirini uyardığı iyi bilinmektedir (86). Bu nedenle iç tüylü hücreler kohleada primer duysal hücreler olarak düşünülürken dış tüylü hücreler efektör hücreler olarak adlandırılmıştır. Dış tüylü hücreler bir yandan olivokohlear demetin terminalleri ile innerve edilirler bu innervasyon kohlear amplifikatörün kazancını (gain) ayarlayan bir geri bildirim sistemi oluşturur. Diğer yandan tip II spiral ganglion hücrelerinin periferik terminalleriyle de innerve olurlar; bunlar da kohlear çekirdeğe merkez aksonunu gönderir. Tüm dış tüylü hücre sıralarında ve tüm kohlear frekans bölgelerinde resiprokal sinapslar bulunur (88). Bu noktada iç tüylü hücreler ile dış tüylü hücreler arasında frekans-spesifik bir refleks yolunun bulunduğunu düşündük. Bu refleks yolunun elemanlarını ise şöyle tanımladık: iç tüylü hücreler alıcı organ, iç tüylü hücrelerden superior olivar komplekse olan bağlantılar afferent yol, superior olivar kompleksteki sinaptik bağlantılar refleksin merkezi ve superior olivar kompleksten dış tüylü hücrelere gelen bağlantılar ise efferent yolu oluşturuyor olabilir.

Daha önceki çalışmalarda kontralateral akustik uyarın varlığında SOAE kayıtları yapılmıştır. Ancak, kullanılan kontralateral akustik uyarınlar geniş band gürültü veya beyaz gürültü şeklindeydi. Ulaşabildiğimiz kaynak bilgilerine göre ilk kez bizim çalışmamızda saf ses frekansta sesler kontralateral uyarın olarak kullanıldı. Önceki çalışmalarla (89,90) uyumlu olarak kontralateral uyarın, 9 kHz civarındaki spontan aktiviteyi bir miktar baskıladı. Diğer yandan verdiğimiz frekans bandı civarında daha önce görmediğimiz bir aktiviteyi de kayıt ettik. Frekansa-spesifik bu yanıtlar, mevcut bilgilerle iki şekilde açıklanabilirdi. Birincisi akustik refleks yollarının aktivasyonu ile bilginin karşı kulağa aktarılması, ikincisi ise ses dalgalarının bir kulaktan diğerine doğrudan kafatasındaki kemik ve yumuşak dokuları kullanarak iletilmesi. Kayıt ettiğimiz aktivite akustik refleks yayının aktivasyonuna bağlı olamazdı, çünkü verdiğimiz uyarının şiddeti bu refleks için belirlediğimiz eşik şiddetinin oldukça altındaydı. Ayrıca, daha önce yapılan birkaç çalışmada da kontralateral tonal uyarınların oluşturduğu benzer değişikliklerin akustik refleks aktivasyonuna bağlı olmadığı gösterilmiştir (91). Bu çalışmalarda kontralateral akustik refleks eşik ölçülmüş ve daha sonra eşik-üzeri düzeyler ve eşik-altı düzeylerde yanıtların latansları karşılaştırılmış ve eşik-üstü

düzeylelerde latansların daha uzun olduğu gösterilmiştir. Elde ettiğimiz frekansa spesifik SOAE yanıtlarının bir nedeni de ses vibrasyonlarının doğrudan kafatası kemikleri ve yumuşak dokularını iletken madde olarak kullanarak karşı kulağa geçmesi olabilir demiştik. Yine daha önceki çalışmalarda böyle bir geçişin bu ses şiddeti düzeylerinde mümkün olmadığı deneysel olarak gösterilmiştir (92). O halde sağ kulağa uyguladığımız akustik uyarının frekans bilgisi sol kulağa hipotetik bir refleks yoluyla iletilmiş olabilir. Çünkü, bizim sol kulaktan kayıt ettiğimiz frekans-spesifik SOAE aktivitesi, sol kulakta kohlea içindeki sıvının ya da baziler membranının vibrasyonuna bağlı olmadığını yukarıdaki bilgiler ışığında söyleyebiliriz.

Çalışma II

Araştırmamızı bir adım daha ileri götürmek için dış tüylü hücrelere gelen bilgiyi bloke ederek aynı deneyi tekrarlırsak ne gibi sonuçlar alacağımızı merak ettik. Çalışmanın bu bölümünde dış tüylü hücrelerin efferent innervasyonunu bloke etmek amacıyla **apamin** adlı maddeyi, kontralateral saf ses uyarınlar olarak da 1 kHz, 3 kHz ve 8 kHz frekans bandlarını kullandık. Apamin öncesi ve apaminden 30, 60 ve 90 dakika sonra emisyon kayıtlarını tekrarladık. Çalışmanın bu bölümünde elde ettiğimiz sonuçlar da oldukça dikkat çekiciydi. 1 kHz, 3 kHz ve 8 kHz kontralateral uyarın varlığında başlangıç kayıtlarında aynı birinci bölümde olduğu gibi frekansa spesifik SOAE yanıtları kayıt ettik (Şekil 46,49,52). Apamin verildikten sonraki 30. dakika kayıtlarında bu aktivite ortadan kalkmıştı. 60. dakika kayıtlarında da frekansa spesifik aktiviteyi gözlemleyemedik. Fakat apamin sonrası 90. dakika kayıtlarında frekansa spesifik aktivite yeniden ortaya çıktı. Bu sonuçlar bize daha önce çalışmanın birinci bölümünde ve ikinci bölümün başlangıç testlerinde kayıt ettiğimiz frekansa spesifik SOAE aktivitelerinin dış tüylü hücrelere efferent innervasyonları aracılığıyla gelen frekans bilgisine yanıt olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Diğer bir deyişle dış tüylü hücreler, karşı kulağa gelen ses uyarınının frekans bilgisini bir yolla almakta ve buna uygun bir vibrasyon/kontraktilite ortaya koyarak frekansa spesifik emisyon yanıtlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu noktada, frekans analizinde dış tüylü hücrelerin efferent innervasyonlarının da önemli olabileceği görülmektedir.

Olivokohlear efferentler merkez sinir sisteminin sesi kontrol ederek geri plandaki gürültüyü saptaması ve belli sinyallere seçici olarak dikkat göstermesine yardımcı olur. Memelilerde efferent nöronlar işlevsel ve anatomik olarak birbirinden farklı iki gruba ayrılır (93) lateral olivokohlear efferentler superior olivar kompleksin lateral bölgelerinden kaynaklanır ve kohleanın iç tüylü hücrelerinin altında primer afferent liflerin dendritlerinde

sonlanan ince miyelinsiz aksonlar gönderir. Medial olivokohlear efferentler ise superior olivar kompleksin daha medial ve rostral bölgelerinden kaynaklanır ve daha kalın ve miyelinli aksonları doğrudan dış tüylü hücrelerin üzerinde sonlanır. Lateral efferentlerin kohlea mekaniği üzerine bilinen bir etkileri yoktur (94). Aksine medial olivokohlear efferentler çok kısa zaman sürelerinde kohleanın sensitivitesini değiştirebilir ve kohlea mekaniği üzerine belirgin etkileri vardır (95). Bu efferent sistemin dış tüylü hücre kontraktıl özelliklerini düzenleyerek kohlear mikromekanikleri ayarladığına da inanılmaktadır. Medial efferent lifler dış tüylü hücrelerin bazal ucunda sinaps yaparlar ve ana nörotransmitter olarak asetilkolin kullanırlar (90). Çalışmamızda efferent blokaj yapmak için apamin kullandık. Apamin intraperitoneal yolla kobaylara verildi çünkü kan beyin bariyerini geçtiği iyi bilinmektedir (62). Kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları için seçici ve kuvvetli bir blokerdir. Bu kanallar, işitme sisteminde de bulunmaktadır. Apaminin tüy hücrelerinde kolinerjik olarak ortaya çıkarılan potasyum akımlarını bloke ettiği de önceki çalışmalarda gösterilmiştir (61, 96 97). Apamin uygulaması sonrasında 90. dakikaya kadar SOAE kayıtlarında, apaminsiz duruma göre gözlemlediğimiz frekansa spesifik aktivitenin ortadan kaybolması, bu aktivitelerin dış tüylü hücrelerin efferent innervasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmanın bu bölümü ile ilgili önemli bir kısıtlılık, apaminin bloke ettiği potasyum kanallarının merkez sinir sisteminin diğer bölgelerinde de olabilmesi olasılığı ve başka bölgelerdeki blokajın, bizim kayıt ettiğimiz aktiviteleri modifiye etme olasılığıdır. Bu kısıtlılığı ortadan kaldırmak için apaminin doğrudan iç kulağa verilebildiği araştırma modelleri tercih edilebilir. Ancak, oldukça küçük olan bir bölgeye, ve kemik yapı nedeniyle hacim artışının mümkün olmadığı bir boşluğa, dışarıdan belli bir hacimin enjeksiyonu birçok teknik zorluğu da beraberinde getirmektedir.

Çalışma III

Çalışmanın ilk iki bölümünde kohleada frekans analizinin dış tüylü hücreler tarafından yapıldığı ve frekans bilgisinin karşı kulağın dış tüylü hücrelerine de muhtemelen efferent innervasyonları aracılığıyla aktarıldığı yönünde önemli bilgiler elde ettik. Çalışmamızın son bölümünde, kohleada frekans analizinin baziler membran hareketine bağlı değil de dış tüylü hücre aktivitesine bağlı olduğunu göstermek için saf ses akustik travma ile frekansa özgü işitme kaybı oluşturduk. Amacımız sadece belli bir frekans bandına yanıt veren dış tüylü hücrelerde hasar meydana getirmek ve bunu ultrastrüktürel düzeyde görüntülemektir. Daha önceki işitme teorilerinde söylendiği gibi baziler membranın belli bir bölümündeki dış tüylü

hücreler belli bir frekansa yanıt olarak işlev görüyorsa, bu durumda hasarın da belli bir bölgedeki dış tüylü hücreleri kapsamaması gerekiyordu. Bu amaçla 1 kHz ve 8 kHz frekans bandlarında işitme kaybı oluşturduk. Kobayların frekansa spesifik olarak işitme kaybını emisyon ve diğer testlerle doğruladık. İşitme kaybı oluşan kobaylarda, çalışmanın birinci bölümünde tanımladığımız kontralateral saf ses akustik uyarın varlığında SOAE kayıtlarını gerçekleştirdik. Bu testlerde de akustik travmalı sağ kulaktan verilen kontralateral uyarının frekansına spesifik bir aktivasyonun sol kulaktan kayıt edildiğini ancak, bu aktivitelerin amplitüdlerinde artış ya da azalmaların da olduğunu gördük. Bu bulgular sağ kulakta dış tüylü hücreler hasarlanmış ancak iç tüylü hücreler hasarlanmamış olduğu için, buradaki iç tüylü hücrelerin, ses bilgisini sol kulaktaki dış tüylü hücreler aktardığını düşündürdü. Sağ kulaktaki dış tüylü hücrelerin hasarlandığını hem elektrofizyolojik olarak emisyon kayıtlarıyla hem de morfolojik olarak SEM görüntüleme ile doğruladık. Elektrofizyolojik testler tamamlandıktan sonra, kobayları sakrifiye ederek kohlealarını scanning elektron mikroskopi incelemesine aldık. Helmholtz veya Von Bekesy tarafından ileri sürüldüğü gibi frekans seçiciliği baziler membran tarafından gerçekleştiriliyorsa bu durumda yüksek şiddette (120 dB) verdiğimiz saf ses, baziler membranın sadece dar bir bölümünde pik vibrasyonlarını gösterecek ve o bölgedeki dış tüylü hücrelerin hasarlanmasına neden olacaktı. Böylece elektron mikroskopik incelemede baziler membran boyunca baktığımızda belli bir horizontal band içinde dış tüylü hücre hasarı görecekti, fakat verdiğimiz frekanslarla daha düşük ilgisi bulunan diğer bölgelerde dış tüylü hücre hasarını görmeyecektik. Bulgularımız bunun böyle olmadığını gösterdi. Örneğin 1 kHz hasar grubunda baziler membranın belli bir segmentine baktığımızda bir dış tüylü hücrenin akustik hasar nedeniyle tamamen silindiğini, aynı yatay sırada hemen önünde veya arkasındaki dış tüylü hücrelere değişiklik olmadığını gördük (Şekil 75,76). Diğer hasar grubu olan 8 kHz grubunda da elektron mikroskopi görüntüleme, bir dış tüylü hücrede stereosilya hasarı varken hemen yakınındaki hücrede böyle bir hasar olmadığını gösterdi (Şekil 89). Bu bulgular, belli frekanslardaki seslerin, Helmholtz'un dediği gibi baziler membranın belli bölgelerini titreştirmesi ve kulağa gelen sesin frekans çözümlemesinin baziler membranda zirve titreşim gösteren yerdeki dış tüylü hücrelerin uyarılmasıyla olduğu görüşünden bizi uzaklaştırmaktadır. Tartışmanın başında sözünü ettiğimiz Von Bekesy'nin yayılan dalga teorisinden de uzaklaştırmaktadır.

Bu çalışmada üç aşamada hem elektrofizyolojik olarak hem de ultrastrüktürel düzeyde morfolojik olarak, dış tüylü hücrelerin iç kulağa gelen sesin frekans çözümlemesinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar elde ettik. Dış tüylü hücreler, baziler membran boyunca tabandan apekse doğru farklı özellikler göstermektedir. Örneğin, apekse doğru gidildikçe boyları

uzamaktadır. Baziler membranın kendisine gelen sesin frekans özelliklerine göre belli bir bölgesinin zirve vibrasyon göstermesi ve o bölgedeki dış tüylü hücrelerin uyarılmasıyla frekans çözümlenmesi yapılıyor olsaydı, dış tüylü hücrelerin farklı özellikler göstermesine gerek kalmazdı. Membranın her bölgesinde aynı tip hücreler, vibrasyonla uyarılabilir ve frekans çözümlenmesi yapılabilirdi (işitmenin lineer teorisi). Ancak, bunların membran boyunca farklı özelliklerde olması, primer rol üstlendikleri yönünde düşündürmektedir. Bir diğer özellik de dış tüylü hücrelerin baziler membran üzerindeki dizilimleri ve yerleşimleridir. Oval pencereden iç kulağa girerek iç kulak sıvılarında vibrasyona neden olan sesin (Von Bekesy'ye göre) oluşturduğu dalganın ilerleme yönü, dış tüylü hücrelerin stereosilyalarının bükülme yönüyle 90° açı yapmaktadır. Bu durumda baziler membranda yayılan dalganın dış tüylü hücrelerin stereosilyasında bükülme oluşturması ve hücrenin depolarize olması görüşünde anlaşılamayan bir geometrik sorun bulunmaktadır. Dış tüylü hücreler baziler membran üzerinde üç sıra halinde dizilirken, uzamına arka arkaya gelen hücreler birbiri ile temas etmemektedir. Oysaki iç tüylü hücre sırasına baktığımız zaman bu hücrelerin lateral duvarlarının birbiriyle temas halinde olduğu görülmektedir. Uzamına dizilimde izole yerleşim, dış tüylü hücrelerin her birinin, Helmholtzun sempatik rezonans teorisinde ileri sürdüğü ancak yapı olarak belirleyemediği rezonatörler olabileceğini düşündürmektedir. Kendisine gelen sesin titreşim frekansına göre belli bir grup dış tüylü hücrenin rezonansa girebilmesi için bu izolasyon kaçınılmaz görünmektedir. Çalışmamızın üç bölümünde de elde ettiğimiz bulgular bu görüşleri desteklemektedir.

Özetle, ulaşabildiğimiz kaynak bilgilerine göre kontralateral uyarın olarak ilk defa saf ses kullanılmıştır. Bu seslerin varlığında SOAE kayıtlarının modifiye edildiği ve dış tüylü hücrelerin frekansa spesifik aktivite gösterdiği görülmüş ve bunlar kayıt edilebilmiştir. Bu aktivitenin dış tüylü hücrelerin efferent innervasyonu üzerinden karşı kulaktan aktarıldığı yönünde, efferent bloker kullanımı ile ipuçları elde edilmiştir. Efferent bloker olarak apamin kullanımı ve blokaj sonrasında kontralateral uyarının oluşturduğu SOAE aktivitesi geçici bir süreyle ortadan kalktı. Çalışmanın üçüncü bölümünde bu defa sağ kulaktan saf ses akustik uyarını işitme kaybı oluşturacak şiddette uyguladık. Saf ses sağırılık oluşturulması bize ilginç bir çalışma ortamı sağladı. Sağ kulakta, o frekansa özgü dış tüy hücreleri hasarlanmış olacak ancak, SOAE kayıdı yaptığımız sol kulakta sağlam kalacaktı. Böyle bir düzenekte sağ kulaktan verdiğimiz saf ses akustik uyarınlar, sol kulakta yine 1 kHz ve 8 kHz civarında aktiviteye neden oldu. Bu durumda, sağ kulağa verilen sesin sol kulağa taşınması, sağ kulaktaki dış tüylü hücrelerin aktivitesi ile değil, iç tüylü hücrelerin aktivitesiyle gerçekleşmesi gerekir. Yani, herhangi bir kulağa gelen ses öncelikle iç tüylü hücreler

tarafından alınmakta ve frekans çözümlenmesi için hem ipsilateral hem de kontralateral dış tüylü hücrelere aktarılmaktadır. Çalışmamızda, normal koşullarda bu tür çalışmalarda sıklıkla kullanılan dar band ya da gürültü şeklindeki akustik uyarılar yerine, saf ses akustik uyarılar kullanmamız, ilgili frekans bilgisinin aktarıldığını göstermemize olanak sağlamıştır. Son olarak travma sonrası yaptığımız ultrastrüktürel inceleme, saf sesle meydana getirilen hasarın belli bir baziler membran segmentine sınırlı ve homojen değil, heterojen bir görünüm oluşturduğunu göstermiştir. Her ne kadar akustik hasarın mekanizması konusunda bilgilerimiz tam olmasa da öncelikle dış tüylü hücrelerin şiddetli sestten etkilenerek hasarlandığı ve iç tüylü hücrelerin çok daha sonra hasarlandığı bilinmektedir. Baziler membranda oluşacak yayılan dalganın zirve noktasının belli bir bölgede olması ve bu bölgede en büyük amplitütte titreşimin ortaya çıkması ve bu bölgedeki dış tüylü hücrelerinin hasarlanması bizim beklentimizdi. Ancak, dış tüylü hücrelerin aynı horizontal sırada bile farklı hasarlanma düzeyleri göstermeleri, başlangıçta baziler membran titreşimini frekans analizinde pivot noktadan tali noktaya taşıyan hipotezimizle uyumluydu. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde sesin kohlear çözümlenmesinde baziler membran hareketinin primer önem taşımadığını ve dış tüylü hücrelere iç tüylü hücrelerden gelen nöral bilginin ve dış tüylü hücre elektromotilitesinin primer önem taşıdığını düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'nden alınan destekle Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiziyojji Anabilim Dalı yürütücülüğünde, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi olanakları kullanılarak elektrofizyolojik testler ve ultrastrüktürel incelemelerle yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz bulgular ışığında şu sonuçlara varılmıştır:

- 1- Kobaylarda saf ses kontralateral akustik uyaran varlığında yapılan spontan otoakustik emisyon kayıtlarında, uyaran frekansına spesifik aktivitelerin ortaya çıktığı ve bunların kayıt edilebildiği görüldü.
- 2- Kontralateral saf ses akustik uyaranların spontan otoakustik emisyon kayıtlarında oluşturdukları aktivitelerin efferent bloker olarak verilen apamin uygulaması ile ortadan kaldırılabilirdiği görüldü.
- 3- Bu çalışmada frekansa spesifik spontan emisyon yanıtlarının görülmesi, sesle ilişkili frekans bilgisinin karşı kulağa iletildiğini düşündürmektedir. Bu iletimde dış tüylü hücrelerin efferent innervasyonları rol oynamaktadır.
- 4- Scaning elektron mikroskopi görüntüleme sonuçları, saf ses akustik travma sonucunda oluşan işitme kaybında iç kulakta heterojen bir hasar olduğu ve dış tüylü hücre hasar bölgelerinin baziler membranın belli bir segmentine sınırlı olmadığını göstermiştir.
- 5- İç kulakta frekans seçiciliğinde dış tüylü hücre işlevinin, baziler membran vibrasyonundan daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

CORTİ ORGANININ FREKANS SEÇİCİLİĞİNDE DIŞ TÜY HÜCRELERİNİN ROLÜ

Erdoğan BULUT

ÖZET

Kohleanın frekans ayırımında baziler membran vibrasyonlarından ziyade dış tüylü hücre motilitesinin primer rol oynadığı hipotezini kurduk. Hayvan Çalışmaları Yerel Etik Komitesi onayı aldıktan sonra çalışmayı üç bölümde gerçekleştirdik. Bilateral normal işitmesi olan 22 kobay çalışmaya alındı. Birinci evrede (n=5) saf ses akustik (1 kHz ve 3 kHz) uyarın varlığında spontan otoakustik emisyon kayıtları yaptık. İkinci evrede (n=6) aynı işlemi dış tüylü hücre efferent blokeri olan intraperitoneal apamin uygulaması öncesi ve sonrasında tekrarladık. Son bölümde (n=11), saf ses akustik travma oluşturduk (1 kHz (G1, n=4) ve 8 kHz (G8, n=4) grupları ve bir kontrol grubu (kontrol, n=3). Tüm kobaylar bilateral otoskopik muayene ve timpanometri, işitsel beyinsapı yanıtları, spontan, transient ve distortion product otoakustik emisyon testleri de dahil olmak üzere odyolojik değerlendirmeye alındı. Sonra, eşzamanlı kontralateral saf ses uyarın varlığında spontan emisyon kayıtları yapıldı. Akustik travma için G1 ve G8 grupları 20 dakika süreyle 120 dB sese maruz bırakıldı. Kontrol grubunda akustik travma yapılmadı. Frekansa spesifik sağırılık distortion product emisyonları ile gösterildi (p<0.05). Sonra, sol kulakta tekrar spontan emisyon kayıtları alındı. Tüm işlemler genel anestezi altında yapıldı. Evre 1 ve 2'de, kontralateral saf ses uyarın, frekansa-spesifik aktivasyonla sonuçlandı (p<0.05). Ek olarak, evre 2'de apamin uygulaması frekansa-spesifik aktivasyonu ortadan kaldırdı. Evre 3'te, akustik travmayı takiben, kontralateral saf ses uyarın ile Spontan Otoakustik Emisyon tüm gruplarda farklı kuvvetlerde frekansa spesifik dış tüylü hücre aktivasyonuna yol açtı. Kontralateral saf ses akustik travma frekansa spesifik

yanıtı bozmadı. Bunun da ötesinde, scanning elektron mikroskopi kohlea boyunca dış tüylü hücrelerde heterojen hasar gösterdi. Kontralateral saf ses uyarının dış tüylü hücelere medial efferentler aracılığıyla iletildiği bunun da dış tüylü hücelerde primer motiliteye neden olduğu sonucuna vardık. Bu deney düzeneği baziler membran hareketini dışlamakta ve frekans seçiciliğinde dış tüylü hücre motilitesini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dış tüylü hüceler; baziler membran; otoakustik emisyon; kontralateral uyarın.

THE ROLE OF OUTER HAIR CELLS IN FREQUENCY SELECTIVITY OF THE ORGAN OF CORTI

Erdogan BULUT

SUMMARY

We hypothesized that outer hair cell motility rather than basilar membrane vibrations plays the primary role in frequency discrimination of cochlea. After obtaining approval of Local Ethics Committee for Animal Studies, we conducted our study in three sections. Twenty-two guinea pigs with normal bilateral hearing were included. In the first section (n=5) spontaneous otoacoustic emission recordings were performed in the presence of pure-tone acoustic (1 kHz and 3 kHz) stimuli. Second phase (n=6) included the same procedure before and after intraperitoneal apamin treatment, an efferent blocker of outer hair cells. In the last section (n=11), we conducted pure-tone acoustic trauma (1 kHz (G1,n=4) and 8 kHz (G8,n=4) groups and a control group (Control, n=3). All animals underwent to bilateral otoscopic examination and audiologic evaluation including 1000Hz probe-tone tympanometry, auditory brainstem response audiometry, spontaneous otoacoustic emission, transiently evoked otoacoustic emission and distortion product otoacoustic emission tests. Then, Spontaneous Otoacoustic Emissions recordings were performed in left ear in the presence of simultaneous contralateral pure tone stimuli. Right ears of G1 and G8 groups were exposed to acoustic trauma for 20 minutes at 120 dB HL and 1000Hz and 8000Hz pure-tone, respectively. Control group was not exposed to acoustic trauma. Frequency-specific deafness was confirmed by distortion product emissions ($p<0.05$). Then, spontaneous emission recordings were again performed in left ear. All procedures were performed under general anesthesia. In phase 1 and phase 2, contralateral pure-tone stimulus resulted in frequency-specific activation

($p < 0.05$). In addition, apamin treatment in phase 2 abolished frequency-specific activation. In phase 3, following acoustic trauma, Spontaneous otoacoustic emissions with contralateral pure-tone stimulation again resulted in frequency-specific outer hair cell activation in all groups in different strengths. Contralateral pure-tone acoustic trauma did not impair frequency-specific response. Furthermore, scanning electron microscopy showed heterogeneous damage of outer hair cells along the cochlea. We concluded that contralateral pure-tone stimulus conveyed to outer hair cells via medial efferents which in turn lead to primary motility of the outer hair cells. This setup excludes basilar membrane movement and bolus outer hair cell motility in frequency selectivity.

Key words: Auditory hair cell; basilar membrane; otoacoustic emissions, spontaneous, central stimulants

KAYNAKLAR

1. Zheng J, Shen W, He ZZD, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature* 2000;405:149-55.
2. Kemp D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 1978; 64(5): 1386-91.
3. Von Békésy G. Simplified model to demonstrate the energy flow and formation of traveling waves similar to those found in the cochlea. *Proc. N. A.S.* 1956;42:930-44.
4. Zheng J, Anderson CT, Miller KK, Cheatham M, Dallos P. Identifying components of the hair-cell interactome involved in cochlear amplification. *BMC Genomics.* 2009;10 (127):1-39.
5. Karavitaki KD, Mountain DC. Evidence for outer hair cell driven oscillatory fluid flow in the tunnel of Corti. *Biophysical Journal.* 2007;92:3284-93.
6. Dallos P, Falkner B. Prestin, a new type of motor protein. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002;3: 104-11.
7. Guinan JJ. Jr. Olivocochlear Efferents; Anatomy, Physiology, Function, and the Measurement of Efferent Effects in Humans. *Ear&Hearing.* 2006;27(6):589-607.
8. Frelenkov GI. Regulation of electromotility in the cochlear outer hair cell. *J Physiol* 2006;(576):43-8.
9. Dallos P. Overview; Cochlear Neurobiology. In; Dallos P, Popper AN, Fay RR (Eds.), *The Cochlea.* 1st ed. Newyork: Springer; 1996; ch 1, 1-44.
10. Patuzzi R. Cochlear Micromechanics and Macromechanics. In: P. Dallos, A.N. Popper, R.R. Fay. (Eds.), *The Cochlea.* 1st ed. Newyork: Springer; 1996; ch 4, 186-258.
11. Santi PA, Mancini P. (Çeviri: Karayel F). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2007:3373-97.
12. Santi PA, Tsuprun VL. Cochlear Microanatomy and Ultrastructure. In: AFJahn, JS-Sacchi (Eds.) *Physiology of the Ear.* 2nd ed. San Diego; Singular&Thomson Learning; 2001; ch 13, 257-81.

13. Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM. Hearing. In; J.P. Kelly (Eds.). Principles of Neural Science. 3rd ed. East Norwalk, Connecticut; Appleton& Lange; 1992; ch 32, 481-500.
14. Raphael Y, Altschuler R.A. Structure and innervation of the cochlea. Brain Research Bulletin. 2003;60: 397-422.
15. Salt AN. Dynamics of The Inner Ear Fluids. In; A. F. Jahn, J. S-Sacchi (Eds.), Physiology of the Ear. 2nd ed. San Diego; Singular&Thomson Learning; 2001; ch 17, 333-53.
16. Slepecky NB. The cochlear structure. In; P. Dallos, A.N. Popper, R.R. Fay. (Eds.), The Cochlea. 1st ed. Newyork: Springer; 1996; ch 2, 44-130.
17. Wangemann P, Schacht J. Homeostatic Mechanisms in the Cochlea. In; P. Dallos, A.N. Popper, R.R. Fay. (Eds.), The Cochlea. 1st ed. Newyork: Springer; 1996; ch 3, 130-86.
18. 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.
19. John HM, Waren YA. Anatomy and phsiology of hearing. In: Bailey BJ (Ed). Otolaryngol Head Neck Surgery Vol.2, Philedelphia: JB Lippincott Co; 1993:1441-61.
20. Harrison RV, Mount RJ. The Sensory Epithelium of The Normal and Pathological Cochlea. In; Jahn AF, S-Sacchi J. (Eds.) Physiology of the Ear. 2nd ed. San Diego; Singular&Thomson Learning; 2001; ch 14, 285-99.
21. 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.
22. Kros CJ. Physiology of Mammalian Cochlear Hair Cells. In; P. Dallos, A.N. Popper, R.R. Fay. (Eds.), The Cochlea. 1st ed. Newyork: Springer; 1996; ch 6, 318-86.
23. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the auditory and vestibuler systems. In: Ballenger JJ, Snow JB (Eds). Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 15th ed. Philedelphia: Williams and Wilkins; 1996:879-929.
24. 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.
25. JS-Sacchi. Cochlear Physiology. In: AF. Jahn, JS-Sacchi (Eds.), Physiology of the Ear. 2nd ed. San Diego; Singular&Thomson Learning; 2001; ch 18, 357-92.
26. Ryan AF. New Views of Cochlear Function. In; Robinette MS, Glatke TJ. (Eds), "Otoacoustics emissions" Clinical applications. 2nd ed. New York: Thieme Medical Press; 2002; ch 2, 49-94.
27. Wysocki J. Topographical anatomy of the guinea pig temporal bone. Hear Res 2005;199(1-2):103-10.
28. Sehitoglu MA, Uneri C, Celikoyar MM, Uneri A. Surgical anatomy of the guinea pig middle ear. Ear Nose Throat J 1990;69(2):91-7.
29. Goksu N, Haziroglu R, Kemaloglu Y, Karademir N, Bayramoglu İ, Akyildiz N. Anatomy of the guinea pig temporal bone. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101(8): 699-704.

30. Wever EG, Lawrence M, Von Bekesy G. A note recent developments in auditory theory. Proc. N.A.S.1954;40: 508-13.
31. Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 2001;81: 1305-52.
32. Lee KJ. Anatomy of the ear. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8 th ed. New York: Medical Publish Co; 2003:1-24.
33. Ashmore JF. Biophysics of the cochlea—biomechanics and ion channelopathies. British Medical Bulletin 2002; 63: 59–72.
34. Glueckert R, Pfaller K, Kinnefors A, Andersen HR, Fischer AS. Ultrastructure of the normal human organ of Corti. New anatomical findings in surgical specimens. Acta Oto-Laryngologica 2005;125:534-39.
35. Glueckert R, Pfaller K, Kinnefors A, Fischer AS, Andersen HR. High resolution scanning electron microscopy of the human organ of Corti. A study using freshly fixed surgical specimens. Hearing Research 2005;199:40-56.
36. Sacchi JS, Shen W, Zheng J, Dallos P. Effects of membrane potential and tension on prestin, the outer hair cell lateral membrane motor protein. Journal of Physiology. 2001;531(3):661–6.
37. Cooper NP, Guinan JJ JR. Efferent-Mediated Control of Basilar Membrane Motion. J. Physiol 2006; 1-18.
38. M.C. Brown, R.K. de Venecia, Guinan J.J. Jr. Responses of medial olivocochlear neurons: Specifying the central pathways of the medial olivocochlear reflex. Exp Brain Res 2003;153: 491–8.
39. Kierszenboum AL. (Çeviri: Demir R.) Hücre ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006:208-30.
40. Kachar B, Brownell WE, Altschuler R, Fex J. Electrokinetic shape changes of cochlear outer hair cells. Nature 1986; 322(6077):365-8.
41. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science 1985; 227(4683):194-6.
42. Dallos P. The active cochlea. J Neurosci 1992;12(12):4575-85.
43. Dallos P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. Current Opinion in Neurobiology 2008;18:370–6.
44. He DZZ, Dallos P. Somatic stiffness of cochlear outer hair cells is voltage-dependent. Proc Natl Acad Sci 1999;96: 8223–28.

45. Oliver D, He DZZ, Klocker N, Ludwig J, Schulte U, Waldegger S, Ruppertsberg JP, Dallos P, Fakler B. Intracellular Anions as the Voltage Sensor of Prestin, the Outer Hair Cell Motor Protein. *Science* 2001; 292: 2340-3.
46. Dallos P, He ZZZ, Lin X, Sziklai I, Mehta S, Burt NE. Acetylcholine, Outer Hair Cell Electromotility, and the Cochlear Amplifier. *The Journal of Neuroscience* 1996;17(6):2212-26.
47. Ashmore JF. Cochlear outer hair cell motility. *Physiol Rev* 2008;88:173-210.
48. Oghalai JS. The cochlear amplifier: augmentation of the traveling wave within the inner ear. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 12(5): 431–8.
49. Zheng J, Anderson C.T, Miller K.K, Cheatham M, Dallos P. Identifying components of the hair-cell interactome involved in cochlear amplification. *BMC Genomics* 2009;10(127):1-39.
50. Gold T. Hearing II. The physiological basis of the action of the cochlea. *Proc R Soc Edinb* 1948;135:492–498.
51. Russell IJ, Nilsen KE. The location of the cochlear amplifier: Spatial representation of a single tone on the guinea pig basilar membrane. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:2660-4.
52. Robert HW, Lauren AS David JL. What Drives Mechanical Amplification in the Mammalian Cochlea? *Ear&Hearing* 2002;23:49-57.
53. Guinan JJ. Jr. The Cochlea: In. *Physiology of Olivocochlear Efferents*. P. Dallos, A.N. Popper, R.R. Fay. Eds. Springer, Newyork. 1996:435-502.
54. Dallos P, et al: Prestin-based outer hair cell motility is necessary for mammalian cochlear amplification. *Neuron* 2008;58(3):333-9.
55. Ospeck M, Dong XX, Iwasa KH. Limiting Frequency of the Cochlear Amplifier Based on Electromotility of Outer Hair Cells. *Biophysical Journal* Volume 2003;84; 739–49.
56. Ashmore JF, Mammano F. Can you still hear the cochlea for the molecules? *Curr. Opin. Neurobiol* 2001;11: 449-54.
57. Ashmore JF: A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. *J Physiol* 1987; 388:323-47.
58. Costa DL, Chibois A, Erre JP, Blanchet C, Charlet RS, Aran JM. Fast, Slow, and Steady-State Effects of Contralateral Acoustic Activation of the Medial Olivocochlear Efferent System in Awake Guinea Pigs: Action of Gentamicin. *J Neurophysiol* 1997;78:1826-36.
59. Nie L, Song H, Chen MH, Chiamvimonvat N, Beisel KW, Yamoah EN, Vazquez AV. Cloning and Expression of a Small-Conductance Ca^{2+} -Activated K^{+} Channel From the Mouse Cochlea: Coexpression with $\alpha 9/\alpha 10$ Acetylcholine Receptors. *J Neurophysiol* 2004;91: 1536–44.

60. Yoshida N, Liberman MC, Brown MC, Sewell WF. Fast, But Not Slow, Effects of Olivocochlear Activation Are Resistant to Apamin. *J Neurophysiol* 2001;85:84-8.
61. Yamamoto T, Kakehata S, Yamada T, Saito T, Saito H, Akaike H. Effects of potassium channel blockers on the acetylcholine-induced currents in dissociated outer hair cells of guinea pig cochlea. *Neuroscience Letters* 1997; 236: 79–82
62. Van der Staay FJ, Fanelli RJ, Blokland A, Schmidt BH. Behavioral effects of apamin, a selective inhibitor of the SKCa-channel, in mice and rats. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews* 1999;23:1087-110.
63. Kemp DT. Exploring Cochlear Status with Otoacoustic Emissions. In: Robinette, MS., Glatke, TJ. (Eds). "Otoacoustics emissions" Clinical applications. 2nd ed. New York: Thieme Medical Press; 2002; ch 1, 1-45.
64. 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.
65. Hall JW, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993;14(1):11-22.
66. Plinkert PK, Bootz F, Vossiek T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustics emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(2):95-9.
67. Johnson KC. Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(4):711-32.
68. Plinkert PK, Bootz F, Vossiek T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustics emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(2):95-9.
69. Bright KE. Spontaneous Otoacoustics Emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ. (Eds), "Otoacoustics emissions" Clinical applications. 2nd ed. New York: Thieme Medical Press; 2002; ch 3, 75-93.
70. Lonsbury-Martin BL. Introduction to otoacoustic emissions. *Am J Otol* 1994;15 Suppl 1:1-3.
71. Lonsbury-Martin BL, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993;14(1):11-22.
72. Martin GK, Martin BLL. Distortion Product Evoked Otoacoustics Emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ (Eds). "Otoacoustics emissions" Clinical applications. 2nd ed. New York: Thieme Medical Press; 2002; ch 5, 116-41.
73. 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.

74. Glatcke TJ, Robinette MS . Transient Evoked Otoacoustics Emissions. In: Robinette MS, Glatcke TJ. (Eds), "Otoacoustics emissions" Clinical applications. 2nd ed. New York: Thieme Medical Press; 2002; ch 4, 95-115.
75. Özdamar Ö. İşitsel uyarılma potansiyellerinin tarihçesi. Muş N, Özdamar Ö (Editörler). İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları'nda, Ankara: 1996;31:35-55.
76. Sphelman R, Stoneham MA. Evoked potential primer. 2nd ed. London: Butterworth-Heinaman publish; 1985:194-232.
77. Northern JL, Roush J. Differential audiometry in otologic diagnosis. In: English Otolaryngology. Vol 1. PA, JB, Lippincott company 1998;1-28.
78. Muş N, Yenişehir S, Özkaptan Y. Retrokoklear ABR anormalliklerinin nörofizyolojik temeli. Kulak Burun Boğaz İhtis Derg 1991;1:65-70.
79. Saydam L, Özlüoğlu L. Gürsel B. Serebellopontin köşe tümörlerinin tanısında beyin sapı odyometrisinin kullanımı. Türk Otolaringoloji Arşivi 1994;32:69-73.
80. Rutherford W. The sense of hearing. J Anat Physiol 1886:21;166 p.
81. Helmholtz HLF. On the sensation of tone as a physiological basis for the theory of music. London: Longmans, 1885: 576 p.
82. Von Bekesy G. Experiments in hearing. New York: McGraw-Hill, 1960: 745 p.
83. Uzun C, Yağız R, Koten M, Adalı MK, Karasalihoğlu AR. Kobaylarda transient evoked otoakustik ölçüm yöntemi. KBB İht Derg 2000;7(2): 97-106.
84. Poyrazoğlu E, Güngör A, Uğur G, Okar İ, Candan H. Ototopikal Siprofloksasinin Koklear Etkilerinin Taramalı Elektron Mikroskopisi İle Gösterilmesi. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi. 1997;5: 116-21.
85. Gold T, Pumphrey RJ. Hearing I. The cochlea as a frequency analyzer. Proc R Soc Lond B 1948;135: 462-491
86. Bray PJ, 1989. Clicked evoked otoacoustic emissions and the development of a clinical otoacoustic hearing test instrument. PhD Dissertation, London. June pp. 18-19.
87. Frolenkov GI, Mammano F, Kachar B. Regulation of outer hair cell cytoskeletal stiffness by intracellular Ca²⁺: Underlying mechanism and implications for cochlear mechanics. Cell Calcium 2003;33: 185-95.
88. Thiers FA, Nadol JB, Liberman MC. Reciprocal synapses between outer hair cells and their afferent terminals: Evidence for a local neural network in the mammalian cochlea. J Assoc Res Otolaryngol 2008;doi:10.1007/s10162-008-0135-x
89. Collet L, Kemp DT, Veuillet E, Duclaux R, Moulin A, Morgon A. Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. Hear Res 1990;43: 251-62.

90. Kujawa S, Glatke TJ, Fallon M, Bobbin RP. Intracochlear application of acetylcholine alters sound-induced mechanical events within the cochlear partition. *Hear Res* 1992; 61: 106-16.
91. Mott JB, Norton SJ, Neely ST, Warr WB. Changes in spontaneous otoacoustic emissions produced by acoustic stimulation of the contralateral ear. *Hear Res* 1989; 38:229-42.
92. Kujawa SG, Glatke TJ, Fallon M, Bobbin RP. Contralateral sound suppresses distortion product otoacoustic emissions through cholinergic mechanisms. *Hear Res* 1993;68:97-106.
93. Warr WB, Guinan JJ Jr. Efferent innervation of the organ of Corti: two separate systems. *Brain Res* 1979;173: 152-155.
94. Groff JA & Liberman MC. Modulation of cochlear afferent response by the lateral olivocochlear system: activation via electrical stimulation of the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 2003;90: 3178-200.
95. Guinan JJ Jr, Gifford ML. Effects of electrical stimulation of efferent olivocochlear neurons on cat auditory-nerve fibers. III. Tuning curves and thresholds at CF. *Hear Res* 1988;37; 29-45.
96. Yoshida N, Shigemoto T, Sugai T, And Ohmori H. The role of inositol trisphosphate on ACh-induced outward currents in bullfrog saccular hair cells. *Brain Res* 1994;644: 90–100.
97. Fuchs PA, Murrow BW. Cholinergic inhibition of short (outer) hair cells of the chick's cochlea. *J Neurosci* 1992;12: 800–9.

