

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**GÜRÜLTÜYE MARUZ BIRAKILAN SIÇANLARDA
İNTRATİMPANİK
DEKSAMETAZON, N-ASETİL SİSTEİN, PİRASETAM'IN
KOKLEAYI KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Efser CAN

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Kocaeli-2009

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÜRÜLTÜYE MARUZ BIRAKILAN SIÇANLARDA
İNTRATİMPANİK
DEKSAMETAZON, N-ASETİL SİSTEİN, PİRASETAM'IN
KOKLEAYI KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Efser CAN

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gürkan Keskin
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet Almaç

Etik Kurul Onayı:

Karar Sayısı: HAEK 12/3, Proje No: 26, 23/08/2008

HADYEK 12/7, Proje No: 26, 07/07/2009

Kocaeli-2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Almaç, öğretim üyeleri Prof. Dr. Ömer Aydın, Prof. Dr. Emre Üstündağ, Prof. Dr. Gürkan Keskin, Doç. Dr. Mete İşeri, Yrd. Doç. Dr. Arif Ulubil'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım olan, her zaman destek ve yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Gürkan Keskin'e, çalışmamda bana yardımcı olan Prof.Dr.Melda Yardımoğlu Yılmaz , Dr.Yusufhan Yazır, Yrd.Doç.Dr.Cavit Yavuz Işık, Dr.Murat Topdağ, Biyolog Elif Gelenli, Dr.Rukiye Sevinç, Dr.Selçuk Uçar ve DETAB çalışanlarına,

Klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatın tüm zorluklarına rağmen bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan ve beni hayata hazırlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Efser Can

İÇİNDEKİLER

1. SİMGELER VE KISALTMALAR	III
2. ŞEKİLLER	V
3. RESİMLER	VI
4. TABLOLAR	VIII
5. GİRİŞ VE AMAÇ	1
6. GENEL BİLGİLER	
6.1. Histoloji	2
6.2. Anatomi	5
6.3. Kobay Kulağı Anatomisi	9
6.4. İşitme Fizyolojisi	10
6.5. Akustik Travma	16
6.6. N-Asetil Sistein, Piresetam ve Steroid Bileşiklerinin Etki Mekanizmaları	17
7. GEREÇ-YÖNTEM	
7.1. Hayvan Deneyleri	21
7.2. Laboratuar Çalışmaları	23
7.3. Işık Mikroskopik Ölçümler ve Sayımlar	24
7.4. İstatistiki Değerlendirmeler	24
8. BULGULAR	25
9. TARTIŞMA	36
10. SONUÇ	41
11. ÖZET	42
12. ABSTRACT	43
13. KAYNAKLAR	44

1. SİMGELER VE KISALTMALAR

EP	: Endolenfatik potansiyel
KM	: Koklear mikrofonik
SP	: Sumasyon potansiyeli
TSAP	: Tüm sinir aksiyon potansiyeli
AC	: Anyonik katyonik
RM	: Reisner membranı
SV	: Stria vaskularis
SG	: Spiral ganglion
SL	: Spiral ligament
SM	: Skala media
ST	: Skala timpani
İST	: İnternal spiral tunel
İTH	: İç tüylü hücreler
İT	: İç tünel
DT	: Dış tünel
DTH	: Dış tüylü hücreler
BM	: Basiller membran
NAC	: N-Asetil sistein
GSH	: Glutatyon
A.	: Arteria
V.	: Vena
N.	: Nervus
TM	: Tektoryal membrane
IS	: İç sulkus hücreleri
H&E	: Hematoxylen and Eosin
Mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre

μl : Mikrolitre

mv : Milivolt

$\text{NF-}\kappa\beta$: Nükleer faktör kappa-beta

dB : Desibel

AMPA : Amino-Hidroksi-Metilsaksazol Propionik Asit

NMDA : N-Metil, D-Aspartat

RT : Radyoterapi

SF : Serum fizyolojik

2. ŞEKİLLER

Şekil 1. Kokleanın genel topografisi	2
Şekil 2. Kokleanın histolojik kesiti	3
Şekil 3. Korti organı	4
Şekil 4. Membranöz labirent	7
Őekil 5. Ses iletiminin dıŐ, orta ve ić kulak boyunca iŐitme sinirine iletilmesi	11

3.RESİMLER

Resim 1 : Desibelmetre	22
Resim 2 : Sıçanlara akustik travma uygulanan düzenek	22
Resim 3 : Otomikroskopik İntratimpanik uygulama	22
Resim 4a : Diseksiyon uygulanişı	23
Resim 4b : Sıçan kokleası	23
Resim 5 : Kontrol grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), striya vaskülaris (sv), basiler membran (bm), spiral ganglion (sg) ve korti organı	30
Resim 6 : Kontrol grubu sıçan kokleası büyük büyütme	30
Resim 7 : Kontrol grubu sıçan koklea'sında spiral gangli-yonda anti-ss DNA (+) boyanmış nöronlar	31
Resim 8 : Pirasetam grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), internal spiral tunel (ist), iç tüy hücreleri (ith)	31
Resim 9 : Pirasetam grubu sıçan spiral ganglionunda anti- ssDNA(+)nöronlar	32
Resim 10 : N-Asetil sisteine grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), tektoriyal membran (tm), internal spiral tunel (ist), iç tunel (it), dış tunel (dt)	32
Resim 11 : N-Asetil sisteine grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), tektoriyal membran (tm)	33
Resim 12 : N-Asetil sisteine grubu sıçan koklea'sında skala media (sm),skala timpani (st), spiral limbus (sl), internal spiral tunel (ist), basiler membran (bm)	33
Resim 13 : N-Asetil sisteine grubu sıçan spiral ganglionunda anti-ss DNA (+) boyanan nöron	34

Resim 14 : N-Asetil sisteine grubu sıçanda korti organının anti-ss DNA boyama bilateral simetrik görüntüsü	34
Resim 15 : N-Asetil sisteine grubu sıçanda spiral ligament (spl) ve striya vaskülaris	35
Resim 16 : Deksametazon grubu sıçanda anti-ss DNA boyama ile korti organının görüntüsü	35

4. TABLOLAR

Tablo 1. Kontrol ve steroid grubu koklealardaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.	26
Tablo 2. Kontrol ve pirasetam grubu koklealardaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.	26
Tablo 3. Kontrol ve N-asetil sistein grubu koklealardaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.	27
Tablo 4. Deney gruplarında koklea'nın farklı bölümlerindeki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.	28

5. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek gürültüye maruz kalma geçici veya kalıcı işitme kaybına neden olabilen bir durum olup akustik travma endüstriyel ülkelerde işitme kayıplarının ana nedenidir.¹

ABD’ de gürültüye bağlı işitme kayıpları en sık rastlanılan mesleki hastalıktır.² Dünya çapında ise erişkin işitme kayıplarının ortalama %16’ sı mesleki yüksek gürültüye maruz kalma ile ilişkilidir.³ Bugün ümit vadeden tedaviler tanımlanmış ve klinik uygulamaya girmişse de; akustik travmadan farmakolojik korunma ve tedavi son 20 yılda daha çok preklinik aşamada kalmıştır.⁴

Deneysel olarak gürültüye maruz kalma sırasında dopamin agonisti⁵ veya glutamat antagonisti (kynurenate)⁶ uygulamanın dentrit hasarını engellediği gösterilse de akustik travmaya maruz kalmış kişilerin tedavisinde etkin ilaçlar bulma gerekliliği devam etmektedir. Akustik travmanın tedavisi için deneysel olarak glutamat nörotransmisyonunu engelleyen rilulazole,⁷ asetil-L-karnitin, N-asetil sistein⁸ ve edarovane⁹ gibi antioksidanlar, src-protein tirozin kinaz inhibitörleri, retinoik asit¹ gibi ilaçlar kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Ancak işitme kaybının değişken olması, gürültü öncesi işitme durumunun bilinmemesi, maruz kalınan gürültünün parametrelerinin bilinmemesi nedeniyle yapılacak bir medikal tedavinin etkinliğinin tahmini insanda oldukça zor bir durumdur. Ayrıca verilen medikal tedavinin işitsel fonksiyonları sağlayan yapıların hangisinde iyileşmeye yol açtığı bilinmesi zordur. Ayrıca insanlarda korti organının yapısının morfolojik olarak incelenmesi imkânsızdır.⁵

Şiddetli gürültünün iç kulakta yarattığı olumsuz etkileri azaltacak medikal tedavilerde en iyi seçeneği bulma araştırmalarına katkı sağlamak amacı ile yapılan bu çalışmada, şiddetli gürültüye maruz bırakılan sıçanlarda intratimpanik deksametazon, N-Asetil sistein ve pirasetam uygulanmıştır. Bu uygulamalardan sonra sakrifiye edilen sıçanların koklealarında oluşan apoptozis düzeyleri değerlendirilmiş ve üç ajanın koklear patolojiyi nasıl etkiledikleri görülmeye çalışılmıştır.

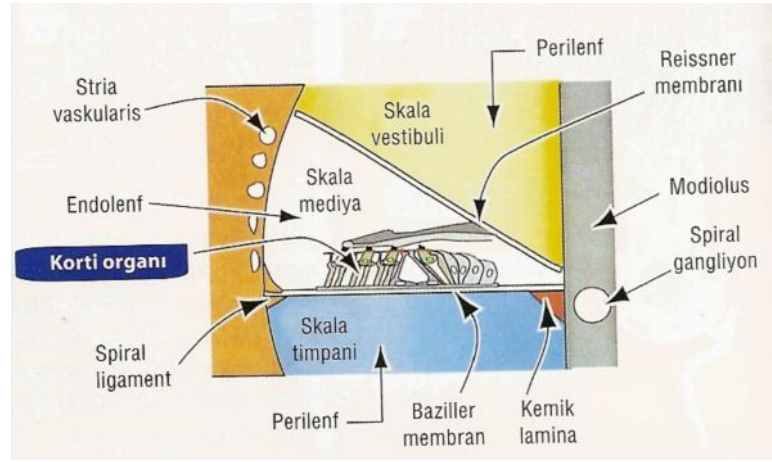
6. GENEL BİLGİLER

6.1. HİSTOLOJİ

Koklea:

Koklear kanallar kemik koklea içine yerleşmiş kıvrılmış membranöz kanallardır. Apeksi ve tabanı vardır. Kıvrılmış kanal iki tam ve 2/3 ü kadar kıvrım yapar ve uzunluğu 34 mm dir.

Kokleanın üç spiral kanalı vardır.



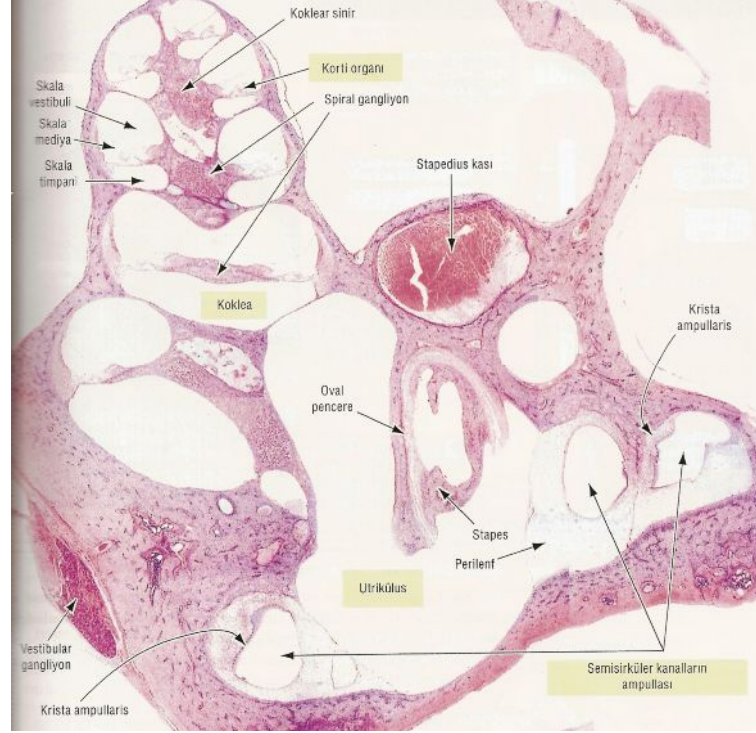
Şekil 1: Kokleanın genel topografisi (Kieszenbaum A.L.: *Histology and Cell Biology*, 9. Sensory Organs: vision and hearing, 2002; pp:259-264.)

1. Koklear kanal (skala media da denir) orta odayı oluşturur ve endolenf içerir.
2. Koklear kanalın üzerinde skala vestibuli vardır ve oval pencereden başlar.
3. Altta ise skala timpani vardır ve yuvarlak pencerede sonlanır.

Skala vestibuli ve timpani perilinf ile doludur ve helikotremada birbirleri ile ilişkidirler.

Enine kesitinde skala medianın sınırları; tabanda baziller membran, üstte vestibüler veya reisner membranı ve dışta stria vaskularisdir. Stria vaskularisteki hücreler ve kapiller, endolenf üretir. Kokleanın spiralleşen kemik merkezine modiolus denir. İç yüzde spiral kemik lamina, modiolusa doğru uzanır ve baziller membranla birleşir. Dış yüzde baziller membran spiral ligaman ile devamlıdır.

Skala vestibuli kokleanın apeksindeki açıklıkta skala timpani ile birleşir. Birleşme bölgesine helikotrema denilir.



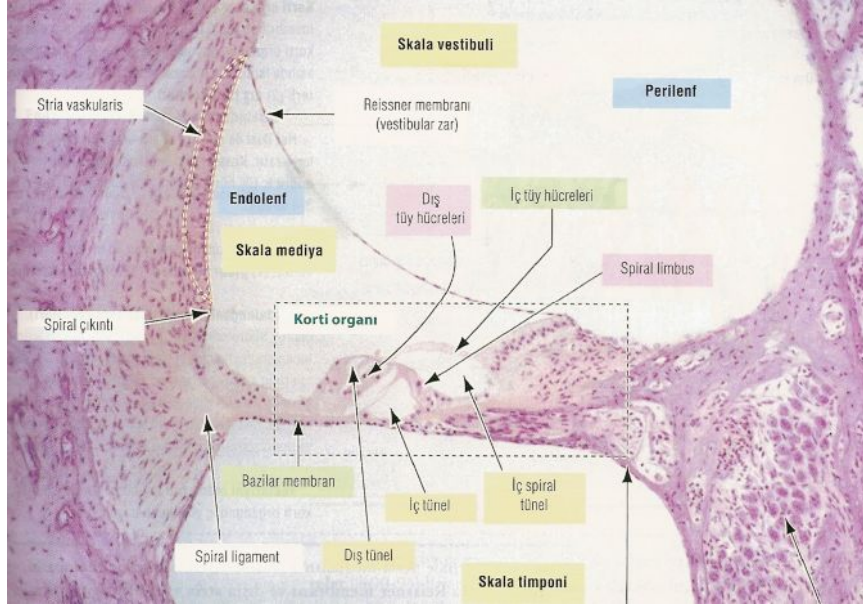
Şekil 2: Kokleanın histolojik kesiti (Kieszenbaum A.L.: *Histology and Cell Biology*, 9. Sensory Organs: vision and hearing, 2002; pp:259-264.)

Korti organı (şekil 3) kokleada sensoriyal epitelyumun yerleştiği en önemli bölgedir.

Korti organı;

1. İç ve dış tüylü hücreleri,
2. Destekleyici hücreler,
3. Spiral limbustan uzanan tektoriyal membran,
4. İç tüy hücrelerini dış tüy hücrelerinden ayıran iç ve dış pillar hücrelerle döşeli iç tünelden oluşmuştur.

İç tüy hücrelerinin tek tabakası kokleanın tabanından apeksine doğru uzanır. Dış tüy hücreleri üç paralel dizi şeklinde düzenlenmiştir ve kokleanın tabanından apeksine doğru uzanır. Her bir tüy hücrelerinin apikalinden uzundan kısaya doğru düzenlenmiş 50-150 stereosilyanın oluşturduğu tüy demeti çıkar. Kokleanın tüy demetleri içinde kinosilyum yoktur.



Şekil 3: Korti organı (Kieszenbaum A.L.: *Histology and Cell Biology*, 9. Sensory Organs: vision and hearing, 2002; pp:259-264.)

Tektoriyal membran α ve β – tektorin proteinleri içerir ve kemik spiral laminanın spiral limbusundan sensoriyal epitel üzerinden dışa doğru uzanır. Tektoriyal membran tüy demetlerinin uzun sterosilyaları ile yakın ilişkidir. Baziller membran ve korti organı yer değiştirdiğinde sterosilyalar tektoriyal membrana çarpar ve tüy hücrelerinin depolarizasyonu oluşur.

Spiral gangliyon modiolus içindedir. Spirial gangliyonun bipolar sensoriyal nöronlarının uzantıları kemik spiral laminaya uzanır, miyelinlerini kaybederler, bazal membranı delerek girerler, iç ve dış tüylü hücrelerin bazal bölgeleri ile sinaps yaparlar.

Spiral gangliyon içinde iki tip bipolar sensoriyal nöron vardır.

1. Tip I hücreler (%90-95) lifleri iç tüylü hücreler ile temastadır.
2. Tip II hücreler (%5-10) dış tüylü hücreleri ile sinaps yaparlar.

Tip I ve II hücrelerinin nöronal çıkıntıları, vestibulokoklear sinirin koklear dalını oluşturur. Olivokoklear efferent lifler baziller membran boyunca ilerleyerek iç ve dış tüylü hücreleri ile birleşir. Auditor ve vestibular gangliyon nöronlarının, nörogenin I geni eksikliğinde gelişmeleri durur.¹⁰

6.2. ANATOMİ

İşitme organı olan kulak temporal kemik içerisinde yer alır. Kafatasının yan ve alt duvarını oluşturan temporal kemiğin skuamoz, mastoid, timpanik ve petroz olmak üzere 4 parçası vardır.

Kulak yapı ve fonksiyonları bakımından ise dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur.

İç kulak; temporal kemiğin petroz parçası içinde yer alır. İşitme ve denge duyusu ile ilgili spesifik duyu hücrelerini içerir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak ile, koklear ve vestibüler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır.^{11,12}

Morfolojik olarak ikiye ayrılır;

1. Kemik (osseöz) labirent
2. Zar (membranöz) labirent

Kemik (osseöz) labirent:

Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Aralarında perilenf denen sıvı bulunur.¹²

Kemik labirent şu kısımlardan oluşur.

1. Vestibulum
2. Kemik semisirküler kanallar
3. Koklea
4. Aquaduktus vestibuli
5. Aquaduktus koklea

Vestibulum: Yaklaşık 4mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye; ön duvar kokleaya komşudur. Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda ise ön altta sakkulusun yerleştiği sferikal resess, arka üstte ise utrikulusun yerleştiği eliptikal resess bulunur.^{12,13}

Kemik semisirküler kanallar: Superior, posterior, lateral olmak üzere üç semisirküler kanal uzayın üç düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar vestibulumu açılır.^{12,13,14}

Koklea: İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. Modiulus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis osseadan oluşur.

Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar, sekizinci kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthal kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen Korti ganglionu bulunur.

Kanalis spiralis koklea, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlar ve zirve veya kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır.

Lamina spiralis ossea, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalis spiralis kokleayı ikiye böler. Vestibulumu açılan üst parçaya skala vestibuli, fenestra koklea aracılığıyla kavum timpaniye açılan alt parçaya skala timpani denir. İki skala; kokleanın tepesinde helikotrema denilen delikle birleşir. Lamina osseanın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasındaki baziler membranın üzerinde, korti organı (organum spirale) adı verilen işitme organı bulunur.^{12,13}

Aquaduktus vestibuli: Vestibulumun iç yan duvarından başlayıp petroz kemiğin fossa subarkuata denilen çukurunda sonlanır. Bu kanalın içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus vardır.^{12,13}

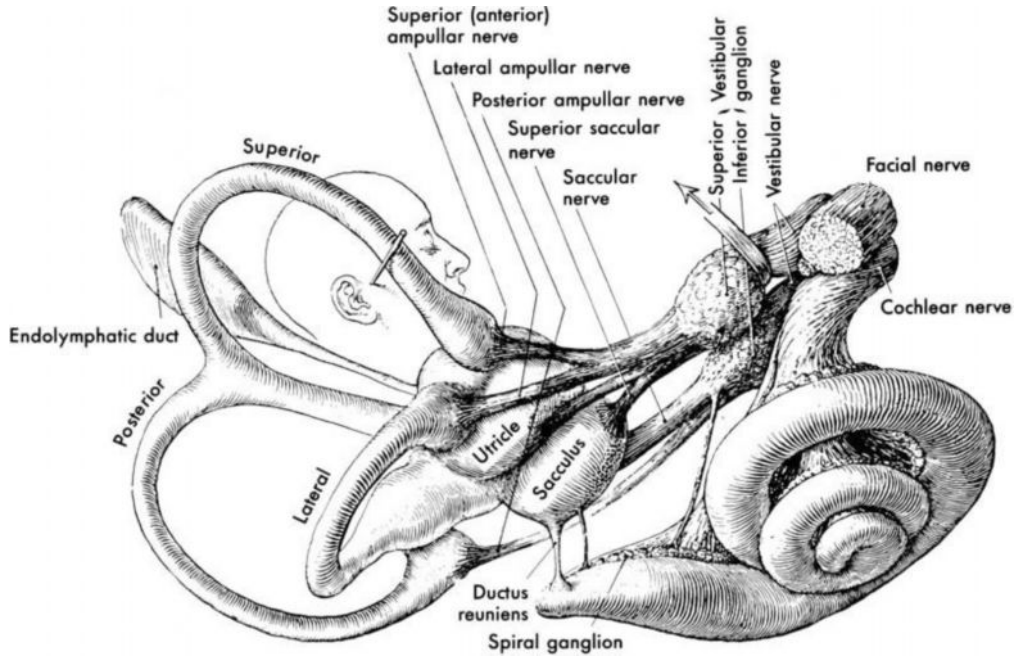
Aquaduktus koklea: Skala timpaniden başlayıp petroz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanaldır. Bu kanal içinde duktus perilenfatikus ve vena kanalikuli koklea vardır.^{12,13}

Zar labirent:

1. Utrikulus
2. Sakkulus
3. Duktus semisirkularis
4. Duktus endolenfatikus
5. Duktus perilenfatikus
6. Duktus koklearis
7. Korti organı

Utrikulus: Vestibulumun içyan duvarındaki eliptikal resesste bulunur. İç yan duvarında makula utrikulu adı verilen kısmında denge hücreleri bulunur ve buradan n.

utrikularis başlar. Utrikulusta duktus semisirkularislerin açıldığı beş ve duktus utrikulosakkularisin açıldığı bir adet delik bulunur.^{12,13}



Şekil 4. Membranöz Labirent

(*Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book*)

Sakkulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki sferikal resseste bulunur. Bunun da iç yan duvarında makula sakkuli adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan n.sakkularis başlar. Sakkulusta bir tane duktus utrikulosakularise ait, bir tane de sakkulusu duktus koklearise bağlayan duktus reuniense ait iki delik vardır.^{12,13}

Duktus semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz kanalların ampullaları içerisinde krista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde duyu epiteli mevcuttur. Buralardan n. ampullaris anterior, n. Ampullaris posterior ve n. ampullaris lateralis başlar. Her üç n. ampullaris daha sonra n.utrikularis ve n.sakkularis ile birleşerek n. vestibularisi oluşturur.^{12,13}

Duktus endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularis adlı borucuktan doğar. Aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler. Fossa subarkuatadaki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte dura mater altında sonlanır.^{12,13}

Duktus perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoidal boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur.^{12,13}

Duktus koklearis: İki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklinde olan duktus koklearisin tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır. ^{12,13,14} Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak görülür.

a. Reissner membranı (membrana vestibularis): Duktus koklearisin üst duvarını oluşturur. Skala vestibuli ve skala mediaı (duktus koklearis) birbirinden ayırır.

b. Ligamentum spirale koklea: Duktus koklearisin dış duvarını oluşturur. Lamina bazillarisin tutunduğu yerdeki çıkıntılı kenarına krista bazillaris; hemen yukarıdaki oluğa sulkus spiralis eksternus; bu oluşumu yukarıdan sınırlayan çıkıntıya prominenta spiralis denir. Dış duvar iç yüzünde stria vaskularis denilen damardan çok zengin bir tabaka mevcuttur.

c. Korti organı (organum spirale): Duktus koklearisin içinde ve alt duvarını oluşturan lamina bazalisin iç üst bölümü üzerine oturur. Çekum kupulaya kadar uzanır. ^{12,13}

İç kulak damarları: İç kulak arteria labirentika (a. basillaristen direkt olarak veya a. basillarisin dalı olan a. serebellaris anterior inferioradan kaynaklanır.) ve a. stilomastoidea'dan (a. occipitalis veya a. aurikularis posteriorun dalı) beslenir. A. labirentika iç kulak yolundan girer vestibuler ve koklear dallarına ayrılır. Vestibuler dalı utrikulus, sakkulus, kanalis semisirkularisi besler. Koklear dalı ise kokleanın geri kalan kısmını besler. İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan vena labirentika ile olur. Bu da sinüs petrosus superior ve inferior, sinüs transversus ve v. jugularis internaya dökülür. Lenfatik sistem endolenf ve perilenf olarak kabul edilir. Bunlarda beyin omurilik sıvısına (BOS) dökülürler. ¹³

İç kulak sinirleri: Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalındaki spiral ganglionu oluşturur. 2 tip nöron vardır. Tip 1 nöronlar myelinlidir, tüm popülasyonun %95'ini oluşturur ve iç tüylü hücelere dağılırlar. Tip 2 nöronlar myelinsizdir, toplamın %5'ini oluştururlar ve dış tüylü hücelere dağılırlar. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettikleri yer olan habenula perforata yoluyla kemik spiral laminadan corti organına geçerler. Dış tüy hüceleri için olan lifler, Deiter's

hücreleri arasındaki üç grup içerisinde olan spiral ve baziller membran boyunca kortinin tüneline geçerler. Terminal dallar spiral liflerden kaynaklanırlar ve çok sayıda dış tüy hücrelerini innerve ederler. Bunun tersine her bir iç tüy hücresi çok sayıda tip1 lifler ile innerve edilirler. Tüm sinir sonlanmaları kadeh şeklinde ve vezikülsüzdür.

Granülsüz sonları ile birlikte bu afferent liflere ilaveten granüle olmuş birçok sonlanımlar hem dış tüy hücreleri ile hem de afferent liflerin terminal sonlanımları ile kontakt yaptığı gözlenmiştir. Bu granüle olmuş sonlar Rasmussen'in olivokoklear demetindeki beyin kökünden kaynaklanan efferent liflerdir. Hücre gövdeleri superior olivar kompleks içerisinde yerleşmiştir. Lifler inferior vestibuler sinir ile birlikte ilk olarak beyin kökünde ilerler fakat vestibulokoklear anastamoz şeklinde kokleaya girerler. İntraganglionik spiral demetlerde lifler, internal spinal demetler ile iç tüy hücrelerini innerve eden afferent liflere dağılırlar. Alternatif olarak lifler korti tüneline ortasından geçerler ve iç tüy hücrelerinin gövdelerine dağılırlar. Bu liflerin baskılayıcı olduğu düşünülmektedir.¹⁴

6.3. KOBAY KULAĞI ANATOMİSİ

Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü yapar. Koklea mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior olarak uzanır. Göksu ve ark. Kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark. ise 4.25 kez döndüğünü bildirmişlerdir.¹⁵ İç kulak kavitesi geniştir ve iç kulak ince bir duvarla sarılmıştır. Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanınabilirler.¹⁶ Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartımandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilenf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine korti organı yerleşmiştir. Sıçan ve insan kulağı morfolojisi birçok yönden benzerlikler göstermesine rağmen bazı farklılıklar mevcuttur.¹⁷

Bu farklılıklar şunlardır.

1. Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.

2. Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.

3. Sıçanlarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.

4. Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.

5. İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.

6. Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.

7. Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.

8. Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir.^{15,17}

Thorne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1.04 µl ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 µl ve uzunluğunu 6.32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 ve uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur.¹⁸

6.4. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Ses Dalgası ve Özellikleri:

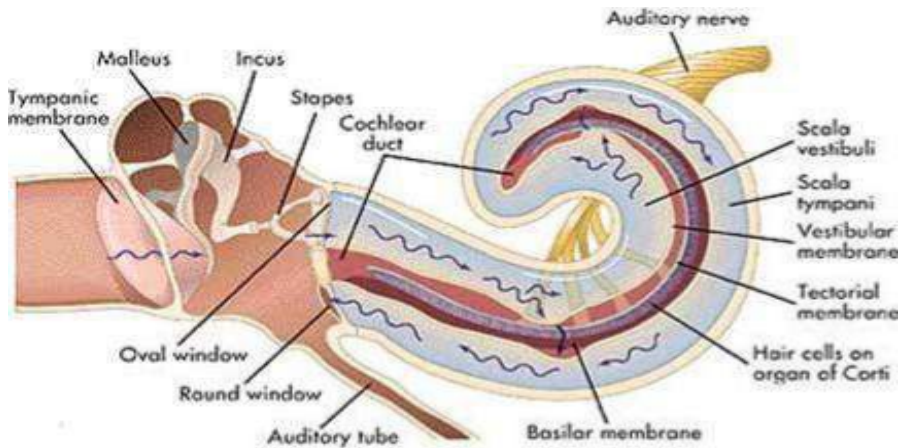
Ses maddesel bir ortamdan dalgalar halinde yayılan titreşim enerjisidir. Katı, sıvı ve gaz ortamlardan geçtiği halde boşluktan geçmez. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20 derecelik bir sıcaklıktaki bir hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı saniyedeki titreşim sayısı, Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16–20000 Hz aralarındaki sesleri duyar. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir. İnsan kulağı her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri en geniş olarak 500–4000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği sesin

fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20 dB olarak tanımlanır. Örneğin fısıltı sesinin şiddeti 30 dB, hafif konuşma sesi 40 dB, ortalama bir konuşma sesi 60 dB, yüksek sesle konuşma 80 dB, elektrik süpürgesi 90 dB, uçağın kalkışı 120–140 dB, yakın mesafede silah patlama sesinin şiddeti 130 dB'dir.

Bir ses dalgasının iki özelliği vardır: İntertia ve esneklik. Diapozon bu iki özelliğe en güzel örnektir. Titreştirildiği zaman deforme olur fakat esnekliği nedeniyle istirahat konumuna geri döner. Ancak "İntertia" nedeniyle ters yönde de hareket eder. Buna titreşim siklusu denir. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denmektedir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.^{19,20}

İşitme:

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.²⁰



Şekil 5. Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi
(*Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book*)

A. İletim (conduction) Fazı: İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığıyla korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisiyle sağlanır. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar.²¹ Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve dış kulak yoluna yönlendirmeye yarar. Konka bir megafon gibi ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetinin 6dB arttığı sanılır. Dış kulak yolunun girişi ve kanalın kendisi akustik rezonatör gibi rol oynar ve kulak zarındaki ses basıncını etkiler.²¹ Ses dalgasının atmosferdeki yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda 1000-8000 Hz frekanslarında ses şiddetinin arttığı saptanmıştır.^{11,21} Bu şiddet artışı 3500-4000 Hz frekansı çevresinde en yüksek değerine ulaşmaktadır.^{11,21,22} 3500 Hz frekansındaki bir ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık 15-20dB kuvvetlenmektedir.^{11,22}

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Bu geçiş iki yolla olmaktadır: Ses titreşimleri ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile oval perilenfe geçer; ya da ses titreşimleri kulak zarı ve orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yolu ile perilenfe aktarılır. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken (rezistans farkından dolayı) ortalama 30dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacıyla empedans (direnc) adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen akustik enerji amplifiye olur.^{21,23,24,25} Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizma ile olmaktadır.

1. Kulak zarının tahtarevalli etkisi (catenary lever): Kulak zarının titreşim bakımından iki sabit noktası vardır. Kemik anulus ve manubrium mallei. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşmez. Ancak ince olan orta kısımda titreşir. Böylece ses enerjisi kısmen hareketli manubriuma büyüterek geçer. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar. Buna “catenary lever” denilmektedir.

2. Kemikçik zincirinin yükseltici etkisi (ossiküler lever): Kemikçikler bir kaldıraç gibi hareket eder. Bu kaldıraçta manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıraçın kollarını, malleus başı da destek noktalarını oluşturur. Ses dalgası ile

inkodomalleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1.3 kat güçlenerek ulaşmış olur.^{20,22}

3. Kulak zarı ve stapes yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (hidrolik lever): Orta kulağın amlifikatör etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından kaynaklanmaktadır.^{20,21} Kulak zarının titreşen bölümü yüzölçümü ile oval pencere yüzölçümü arasındaki oran 17/1'dir ve kemikçiklerin kuvvetlendirici etkisinde hesaba katıldığında, ses kulak zarından stapes tabanına 22 kez kuvvetlenerek geçer.^{20,21,24,26} Orta kulak kaslarının da ses iletimine etkisi vardır. M. Stapedius ve M. Tensor timpani kaslarının kontraksiyonu şiddetli sesleri söndürme etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir.^{20,21} Orta kulak genel olarak bakıldığında sesleri iç kulağa geçiren pasif bir mekanik sistemdir. Orta kulak mekanik bakımdan lineer bir özelliğe sahiptir. Yani sesin şiddeti yükselince, iç kulağa iletilen enerji miktarı da yükselir. Orta kulağın bu görevine transfer fonksiyonu adı verilir. Alçak frekanslarda kulak zarı değişmese bile yüksek frekanslarda kulak zarı düzensiz bir şekil alır ve şiddet yükselmesi ile paralel olmayan bir enerji iç kulağa iletilir.^{20,21,22}

B. Dönüşüm (transduction): İç kulakta frekansların periferik analizleri yapılır ve korti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüşür.²⁴ Kemikçik zinciri ile ses kokleadaki iç kulak sıvısına oval pencere yolu ile girer. Normal koşullarda, kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi, hem hızlı hem de yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden fazladır. Pencerele ulaşan ayrı ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu olaya defazaj denir. Bu faz farkı sonucu ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura uzanır. 1960 yılında Bekesy kobaylarda ve insan kadavralarında ses uyarını vererek stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziler membranda meydana getirdiği bu değişikliklere gezinen dalga (traveling wave) adını vermiştir.^{20,21} Bazal turda baziler membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Diğer bir nokta da baziler membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziler membranın amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek

frekanslı sesler baziler membran amplitüdüleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.^{21,22,26,27,28} Orta kulaktaki özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri nonlineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir. Baziler membranın hareketi titreşim tüy hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim tüylerinin titreşim amplitüdüleri arttıkça baziler membran amplitüdüleri de artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim tüylerinin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Her titreşim tüyünün titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır.^{20,21,22}

Kokleada yaklaşık 3500 iç tüylü hücre (İTH) ve 13000 dış tüylü hücre (DTH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde rol oynarlar.^{20,21} En uzun dış tüylü hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır, muhtemelen daha kısa siliyalar ve iç tüylü hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlı değildir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DTH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İTH'leri hareketlendirir. Böylece, İTH hız, DTH yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür.^{21,24,29,30}

Kokleada dört tane ekstrasellüler elektriksel potansiyel vardır:

Endolenfatik potansiyel (EP); Stria vaskularis tarafından oluşturulur.²⁹ Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır. EP dışındaki diğer potansiyeller akustik uyarıya bağlıdır. EP transdüksiyon için mutlaka gereklidir. Meydana gelişinde Na^+K^+ ATPaz'ın rolü vardır. ATPaz bazı koklea hücrelerinde ve stria vaskularisin kenar hücrelerinde vardır.²⁰ Endolenfin yapım bozukluğu mekanik presbiakuzi denen tabloyu yapar.

Koklear Mikrofonik (KM); Koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen AC akımdır. Büyük ölçüde dış titreşim tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği K^+ iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarımları ile direkt ilişkilidir. Dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titreşim tüylü hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket K^+ iyon hareketlerini ters

yönde etkiler. EP' de bu hareketlerden etkilenir. Dış titrekleme tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır.

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

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP); TSAP yada BAP (bileşik aksiyon potansiyeli) işitme siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna yada sinirin kendisine konan elektrodla ile ölçülür. Son zamanlarda SP/TSAP amplitüdlerinin karşılaştırılması ile Meniere Hastalığı tanısının desteklenmesi hedeflenmiştir. Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titrekleme tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektrikli yük bulunur. Bu yük iç titrekleme tüylü hücrelerde -45 mv, dış titrekleme tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K^+ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K^+ akımı bir elektrikli polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektrikli akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektrikli potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilemfe aktarıldıktan sonra titrekleme tüylü hücrelerde elektrikli akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sinir lifleri ilgili oldukları titrekleme tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Karakteristik frekans ve non-lineer özellikler aynen sinir liflerinde de görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur.^{20,22}

C. Sinir Şifresi (neural coding): İç ve dış tüylü hücrelerde meydana gelen elektrikli akım, kendi ile ilgili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur.^{20,24} İnsanlarda işitme siniri 30000 liften yapılmıştır. Bu liflerin %90-95'i myelinli, bipolar ve İTH'de sonlanan tip1 nöron şeklindedir. Buna karşılık %5-10'u myelinsiz, unipolar ve DTH'de sonlanan tip2 nöron şeklindedir. Tıpkı tüylü hücrelerde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır.^{21,29}

D. Algi (cognition)-Birleştirme (association) Fazı: Tek tek gelen bu sinir iletimleri, işitme merkezinde birleştirilir ve çözülr. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelir.²⁶ Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları n. koklearis adını alarak poststaki koklear nukleuslara ulaşırlar. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nukleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan dorsal nukleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giderler. İnfior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nukleus aracılığıyla temporal lobdaki Sylvian fissürüne yerleşmiş işitme merkezine gelirler.^{21,24}

6.5. AKUSTİK TRAVMA

Akut akustik travmanın patogenezinde mekanik travma ve biyokimyasal hasar olduğu kabul edilmektedir. Histolojik olarak gürültüye maruz kalmış koklea'da iki major permanent morfolojik değişiklik saptanmıştır. Bunlar hücre kaybı ve stereocilia yaralanmasıdır.³¹ Bu nedenle yüksek sese maruz kalma sonucu gelişen akustik travma sonucunda ortaya çıkan sensörinöral işitme kaybının iç kulakta tüylü hücre hasarı ve hipoksi sonucu geliştiği ileri sürülmektedir.^{32,33} Hipoksi gelişiminden sonra aşırı aktiviteye bağlı olarak hasarlı hücrelerden açığa çıkan ve bozulmuş kan dolaşımı nedeniyle uzaklaştırılamayıp ortamda biriken reaktif oksijen metabolitlerinin hücre hasarını arttırdığı ve şiddetli gürültü sonrasında hücre hasarının progresyonuna neden olduğu ifade edilmektedir.^{34,35} Mediatörlerin etkileri sonucunda postravmatik koklear iskemi artmakta ve hipoksi progressif bir özellik kazanmaktadır.

Kokleanın yapısı gereği; yüksek frekanslar bazal kısmında alçak frekanslar apikal kısımda yer alır. Akustik travmaya yol açan yüksek şiddetli ses ilk önce ve ağırlıklı olarak yüksek frekanslarda zarar verdiğinde yüksek frekans işitme kaybı meydana gelir.

Pek çok insan bir süre yüksek şiddete maruz kaldığında geçici olarak bir işitme kaybı hissedilebilir ancak bir süre sonra normal sınırlara döner. Eğer şiddetli sese maruziyet süresi uzarsa bu geçici işitme kaybı kalıcı hale döner.

Hastada akustik travmanın derecesine göre işitme azlığı, söylenenleri anlamama, tinnitus şikayetleri olabilir. 120dB ve üstündeki şiddetli sesler kalıcı olarak ve hemen zarar verir. 120dB altındaki şiddetteki seslerin zarar derecesi ise sese maruz kalma süresine göre değişir. Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yöneliktir. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedavide H1-reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, vazodilatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen tedavisi kullanılır.^{36,37}

6.6. N-ASETİLSİSTEİN, PİRASETAM VE STERÖİD BİLEŞİKLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

N-Asetil sistein:

N-Asetil sistein (NAC) antioksidan aktiviteye sahip bir sistin analogudur. Glutasyon sentezini indükleyerek uzun süreli koruma sağlar. İn vitro ortamda guinea piglerinden alınan dış tüylü hücreleri üzerinde koruma sağladığı rapor edilmiştir.

NAC klinik çalışmalarda 15 yıldır güvenle kullanılmaktadır. Uzun yıllardır da asetaminofen zehirlenmelerine karşı antidot olarak kullanılmıştır. Hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve hipoklorite karşı etkinliği gösterilmiştir.³⁸

Akustik travma çalışmalarında NAC ın akut gürültü maruziyetinin öncesinde ya da sonrasında verildiğinde tüylü hücre kaybı ve işitme kaybını azalttığı gösterilmiştir.^{39,40}

NAC koklear hasarı değişik mekanizmalar yoluyla engelleyebilir. Serbest radikal temizleyici, ve koklear glutasyon sentezi için substrat sağlayarak hücre ölüm yolunu ve nekrozisi inhibe etmektedir.⁴¹

Pirasetam:

Pirasetam geniş etki spektrumuna sahip bir ilaçtır. Epilepsi, serebrovasküler hastalıklar, motor afazi, amnezi ve ani işitme kaybı tedavisinde kullanılmış ve bu tedavilerde iyi sonuçlar alınmıştır.⁴²

Pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamine) düşük moleküler ağırlıklı gama amino bütirik asit türevidir. Kognitif fonksiyon üzerine etkileri, trombosit

antiagregasyonu, reolojik ve antioksidan mekanizmalar gibi farklı ama tamamlayıcı etkileri tanımlanmıştır.⁴²

Nootropik (kognitif) etkileri ilk olarak görülmüştür. Bu; kan beyin bariyerini geçebilmesi , lokal vazomotor etkisi, oksijen ve glukoz kullanımını arttırmak, laktat/prüvat oranını düşürmek, ATP yoluyla rejyonel metabolizmayı düzeltmek gibi metabolik etkilerle ilgilidir.⁴² Trombosit antiagregan etkileri; trombosit prostoglandinlerinin sentez zincirindeki tromboxane A2 sentetaz yada tromboxane A2 nin inhibisyonuna bağlıdır.

Reolojik etkileri alyuvar hücre membranında yaptığı değişikliklere bağlıdır. Aynı zamanda fibrinojen, makroglobinler ve von Willebrand faktör gibi plazma proteinlerinde kalitatif değişikliklere neden olmaktadır.⁴² Pirasetam; antioksidan, trombosit antiagreganı , reolojik, antienflamatuar ve immün modülatör etkileri olan bir ilaçtır.⁴³

Gersdorff ve Francheschi 10 vakalılık ani SNİK olan hasta serisinde pirasetam tedavisiyle olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir.⁴³ 8 vakada tam iyileşme, 1 hastada parsiyel iyileşme, 1 hastada başarısızlık izlenmiştir.

Steroidler:

Glukokortikoidler (prednizon, deksametazon, metilprednizolon) geleneksel olarak birçok işitme hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.⁴⁴ Glukokortikoidlerin etkinliğinin yanında ciddi yan etkileri iç kulak disfonksiyonlarında uzun süreli kullanıma engel olmaktadır.^{44,45,46} Bu yan etkiler; artmış enfeksiyona meyil, Na ve su retansiyonu, kas güçsüzlüğü, osteoporozis, artmış oküler basınç, cushing, sinirlilik ve uykusuzluktur.

Orta kulak enjeksiyonunun avantajları; steroid tedavisinin sistemik etkilerinden kaçınmak ve sistemik kullanıma göre daha fazla steroidin iç kulağa ulaşımını sağlamaktır.^{47,48}

İnatrimpanik steroid uygulamasının etkileri hakkında bilgilerimiz henüz oldukça azdır. Örneğin steroidin iç kulak sıvı kompartmanları arasında izlediği rol, iç kulakta steroidin kaldığı zaman ve miktar, koklear dokular üzerindeki gen ekspresyonuna etkileri tam olarak bilinmemektedir. Deksametazon intratimpanik uygulamalar için kullanılan steroidlerden biridir. Normal klinik uygulamada

Deksametazon sodyumfosfat kullanılmaktadır ve karaciğerde aktif formu olan deksametazona dönüşmektedir.⁴⁹

Yapılan çalışmalarda enjeksiyon sonrası deksametazonun çok hızlı bir şekilde aktif formuna dönüştüğü gösterilmiştir.⁵⁰

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda; deksametazon yüksek konsantrasyonlarda spiral ligaman, baziller membran, korti organı ve spiral ganglionda işaretlenmiştir. Steroid reseptörlerine karşı yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ise spiral ligaman ve korti organında daha güçlü boyamalar, stria vaskulariste ise daha zayıf boyama saptanmıştır. Aynı zamanda utrikulun makulasında, sakkulada, otokoniyal membranda, semisürküler kanal kriptasında ve vestibüler gangliyon nöronlarında da reseptörler saptanmıştır.⁵⁰

Guinea piglerinde yapılan transtimpanik deksametazon enjeksiyonu çalışmalarında; skala timpani ve skala vestibüldeki steroid seviyeleri belirlenmiş ve endolenf seviyelerinin belirgin olarak perilenfdeki seviyeden yüksek olduğu bulunmuştur. Sistemik uygulamalarda ise perilenfteki steroid seviyesinin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{47,51,52}

Glukokortikoidlerin koklear dokuların üzerinde çok sayıda fizyolojik etkileri vardır. Glukokortikoidlerin otolojideki ortak kullanımı onların kokleadaki immün supresyon ve antiinflamatuvar fonksiyonları ile ilgilidir.^{45,53,54}

Örneğin transkripsiyon faktör-nükleer faktör- $\kappa\beta$ gibi genel immün cevabı oluşturan birçok sitokin sentezini regüle eder.⁵⁵

Bu nükleer faktör $\kappa\beta$ nın spesifik iç kulak kompartmanları içerisinde glukokortikoidler tarafından inhibisyonunun işitme kaybının geri dönüşünden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Aynı zamanda kortikosteroidler, karbonhidrat ve protein metabolizması ile elektrolit ve su dengesi üzerinden belirgin kontrol edici etkiye sahiptir. Örneğin; disfonksiyonel otoimmün fare stria vaskularisinde iyon transportu üzerine onarıcı etkisi gösterilmiştir.⁵⁵

Spiral ligamanda çok sayıda glukokortikoid reseptörünün bulunması K^+ iyon hemotazındaki potansiyel rolünü desteklemektedir. Aynı zamanda glukokortikoidlerin ototoksik ilaçlar⁵⁶, iskemi⁵⁷, mekanik hasar⁵⁸, ve gürültüden⁵⁹ sonra oluşan koklear hasarı azalttığı gösterilmiştir.

Trenuma ve arkadaşları⁶⁰ akustik travma sonrasında glukokortikoid reseptörlerin mRNA seviyelerinde belirgin düşüş olduğunu göstermişlerdir.

7. GEREÇ VE YÖNTEM

7.1. Hayvan Deneyi:

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarında (DETAB) 10-24 Nisan 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma esnasında Helsinki Nihai Senedi (1986)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu. Çalışmanın 60 adet çalışma kriterlerine uyan sağlıklı erişkin dişi Wistar albino sıçan üzerinde yapılması planlandı. Fakat takip sırasında ölen/otit olan sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda otoskopik muayene ile orta kulağın durumu değerlendirilerek dış kulak yolunda buşonu olmayanlar ve kulak zarı normal görülen sıçanlar çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma sağlıklı kalan 30 adet erişkin dişi albino sıçan üzerinde yapıldı. Sıçanların ağırlıkları 200-230 gr'dı (ortalama 210 gr) . Denekler 10'arlı 3 gruba ayrılarak; her grubtaki sıçanların sol kulakları intratimpanik uygulamanın yapılacağı kulak, sağ kulakları ise salin solüsyonunun verildiği kontrol kulak olarak belirlendi. 1-12kHz arasında beyaz gürültü elde edilen güç ünitesi kullanılarak desibelmetre ile gürültünün etrafında 110 dB ölçülerek 24 saat boyunca tüm sıçanlar 6'şarlı gruplar halinde kesintisiz, homojen karakterde gürültüye maruz bırakıldı. Akustik travma oluşturulan Wistar Albino sıçanlara intramuskuler ketamin hidroklorür 65 mg/kg ve xylacine 12,5 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra gürültü verilen günden itibaren 1, 3, 5 ve 7. günlerde gruplara; deksametazon, pirasetam, ve N-Asetil Sistein uygulandı. İntratimpanik uygulama sedatize edilen hayvanların timpanik membranları cerrahi otomikroskopi eşliğinde gözlenerek dental enjektörle 0,2 cc hacimde yapıldı.



Resim 1: Desibelmetre



Resim 2: Farelere akustik travma uygulanan düzenek



Resim 3: Otomikroskopi ile İntratimpanik uygulama

7.2. Laboratuvar Çalışmaları:

Son intratimpanik uygulamadan 5 gün sonra tüm hayvanlar ketamin anestezisi altında uyutularak, iç kulaklar çıkarıldı ve temporal kemik diseksiyonları yapıldıktan sonra dokular fiksasyon için % 4 nötral formalin solüsyonuna alındı. Fiksasyonu tamamlanan dokular dekalsifikasyon için 2 saat süreyle Dekal solusyonunda bekletilerek histolojik doku takip işlemleri uygulandı ve parafin bloklara gömüldü. Leica marka mikrotom ile 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Seri kesitlere H&E boyama ve “Mouse anti-single-stranded DNA Monoklonal Antibody” (Millipore, MAB 3299) immunohistokimya protokolü uygulandı (Millipore corporation, MAB 3299; LV1505484, 2002-2007).



Resim 4a: Diseksiyon uygulanişı



Resim 4b: Sıçan kokleası

7.3. Işık Mikroskopik Ölçümler ve Sayımlar:

İncelemeler, seri olarak alınmış koklea kesitleri, Histoloji kitapları ve Atlasları referans alınarak yapıldı (Di Fiore, 2001; Kieszenbaum, 2002; Juncueira and Carneiro, 2006; Gartner and Hiatt, 2009). Hücre sayımları, mikrometrik oküler yardımıyla hesaplanan görüntü alanında (0.0255 mm^2) semi-kantitatif olarak yapıldı (Kon ve ark., 1998; Manesse ve ark., 1998).

Mikroskopik görüntü alanı; $S = \pi \cdot r^2$ formülüyle ($r=0.09 \text{ mm}$ olarak ölçüldü) $S = 3.1416 \cdot (0.09)^2$ $S = 0.0255 \text{ mm}^2$ olarak hesaplandı.

Sayımlar, tüm gruplardaki sıçana ait koklea kesitlerinde 100X objektif ile mikrometrik oküler yardımıyla hesaplanan bir görüntü alanında (0.0255 mm^2 'de) yapıldı. Bir görüntü alanı 0.0255 mm^2 olmak üzere 10 görüntü alanında yapıldı.

7.4. İstatistiki Değerlendirmeler:

Çalışmada ss DNA (+) apoptotik hücre sayıları ile ilgili olarak verilerin değerlendirilmesinde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 For Windows paket programı kullanıldı. Apoptotik hücre sayılarının istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) normal dağılım göstermeyen parametreleri gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sayısal veriler, % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

ss DNA (+) apoptotik hücre sayıları ile ilgili olarak "Mann-Whitney-U testi" ile kontrol ve deney grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı hesaplandı.

8. BULGULAR

8.1 H&E Gözlemleri:

Akustik travmaya maruz kalan sıçanların kontrol ve tedavi edilen kulak kesitlerinde koklea'da, H&E boyama yöntemiyle dokuların genel görünümleri ve oryantasyonu incelendi (Resim 5-6). Bu boyama yöntemiyle kontrol ve tedavi grupları arasında dikkati çeken bir bulguya rastlanmadı.

8.2. "Mouse anti-single-stranded DNA Monoklonal Antikor" Gözlemleri:

Tüm gruplarda yapılan mikroskopik incelemeler ve apoptotik hücre sayımları, seri olarak alınmış koklea kesitlerinde; stria vaskülariste, spiral ganglionda ve korti organında apoptotik hücreler koyu boyanmış nükleuslarıyla ayırt edildi. Apoptotik olmayan hücre nükleusları sadece fon boyası olarak uyguladığımız Mayer Hematoksilen ile mavi renkte boyandı (Resim 7-16). Sayımlar, 10 görüntü alanında ($0.0255 \text{ mm}^2 \times 10$) yapıldı ve ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Bazı kesitlerde korti organının bilateral sağlı sollu simetrik düzende olduğu izlendi (Resim 14). Kesitlerde aynı sıçana ait yapılarda ve korti organının büyük büyütmelerinde (10X100) apoptotik hücreler ss DNA (+) boyanmış olarak görüldü. Mikroskopik incelemelerde akustik travma kontrol grubu sağ kulakta spiral ganglionda ssDNA (+) boyanmış nöronlar dikkati çekmekteydi (Resim7). Apoptotik (+) boyanma farklı doku bölgelerinden en fazla korti organında olduğu izlendi.

Akustik travmaya maruz bırakılan sıçanlarda, kontrol sağ kulak ve tedavi edilen sol kulakların koklea kesitlerinde stria vaskülaris, korti organı ve spiral ganglionda ortalama apoptotik hücre sayımları ve P değerleri Tablo 1-3'de görülmektedir.

Tablo 1: Kontrol ve deksametazon grubu koklealardaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.

Dokular/Gruplar (ort.±SS)	Kontrol	Deney	p
Stria vaskülaris	1,89 ± 0,60	0,67 ± 0,50	0,001*
Korti organı	2,56 ± 0,52	1,33 ± 0,86	0,005*
Spiral ganglion	0,34 ± 0,03	0,21 ± 0,02	0,000*

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

(Ort. ortalama; SS: Standart sapma)

Stria vaskülariste apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $1,89 \pm 0,60$ iken deksametazon uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,67 \pm 0,50$ idi (Tablo 1). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Korti organında apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $2,56 \pm 0,52$ iken deksametazon uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $1,33 \pm 0,86$ idi (Tablo 1). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Spiral ganglionda apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,34 \pm 0,03$ iken deksametazon uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,21 \pm 0,02$ idi (Tablo 1). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 2: Kontrol ve pirasetam grubu koklealardaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.

Dokular/Gruplar (ort.±SS)	Kontrol	Deney	p
Stria vaskülaris	1,60 ± 0,69	0,80 ± 0,63	0,019*
Korti organı	2,50 ± 0,52	1,70 ± 0,67	0,013*
Spiral ganglion	0,33 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,878

$p < 0,05$ düzeyinde anlamlı (Ort. ortalama; SS: Standart sapma)

Stria vaskulariste apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $1,60 \pm 0,69$ iken pirasetam uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,80 \pm 0,63$ idi (Tablo 2). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Korti organında apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $2,50 \pm 0,52$ iken pirasetam uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $1,70 \pm 0,67$ idi (Tablo 2). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Spiral ganglionda apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,33 \pm 0,02$ iken pirasetam uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,33 \pm 0,02$ idi (Tablo 2). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$).

Tablo 3: Kontrol ve N-Asetil sistein grubu koklealardaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.

Dokular/Gruplar (ort. \pm SS)	Kontrol	Deney	p
Stria vaskularis	$1,80 \pm 0,78$	$0,80 \pm 0,63$	0,006*
Korti organı	$2,20 \pm 0,919$	$1,40 \pm 0,51$	0,043*
Spiral ganglion	$0,33 \pm 0,0033$	$0,32 \pm 0,05$	0,704

p < 0,05 düzeyinde anlamlı

(Ort. ortalama; SS: Standart sapma)

Stria vaskulariste apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $1,80 \pm 0,78$ iken NAC uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,80 \pm 0,63$ idi (Tablo 3). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Korti organında apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $2,20 \pm 0,919$ iken NAC uygulanan tedavi grubu

sol kulaklarda $1,40 \pm 0,51$ idi (Tablo 3). Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Spiral ganglionda apoptotik hücre ortalamaları, akustik travmaya maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,33 \pm 0,0033$ iken NAC uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,32 \pm 0,05$ idi (Tablo 3). Bu farklılık istatistiki olarak anlamsız şekilde izah edilecek $p > 0,05$ değerleriyle gösterildi.

Deksametazon (Resim 16) uygulanan grupta stria vaskularis, korti organı ve spiral gangliyonda apoptozise uğrayan hücrelerde kontrol kulağa göre anlamlı bir azalma gözlenirken, Pirasetam (Resim 8,9) ve N-Asetyl Sisteine (Resim 10-15) uygulanan tedavi grubu sıçanlarda spiral gangliyonda apoptotik hücrelerde anlamlı bir fark gözlenmedi. Fakat bu gruplarda da stria vaskularis ve korti organı tedavi gruplarında apoptotik hücre sayısındaki azalma anlamlı fark gösterdi.

Tablo 4: Deney gruplarında koklea'nın farklı bölümlerindeki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.

Gruplar/ Dokular (ort.±SS)	stria vaskularis	spiral ganglion	korti organı
Deksametazon	0,66±0,50	0,21±0,02	1,33±0,86
Pirasetam	0,80±0,63	0,33±0,02	1,70±0,67
N-Asetyl Sisteine	0,80±0,63	0,32±0,05	1,40±0,51
p		0,000*	
Chi-Square Tests	0,915		1,651

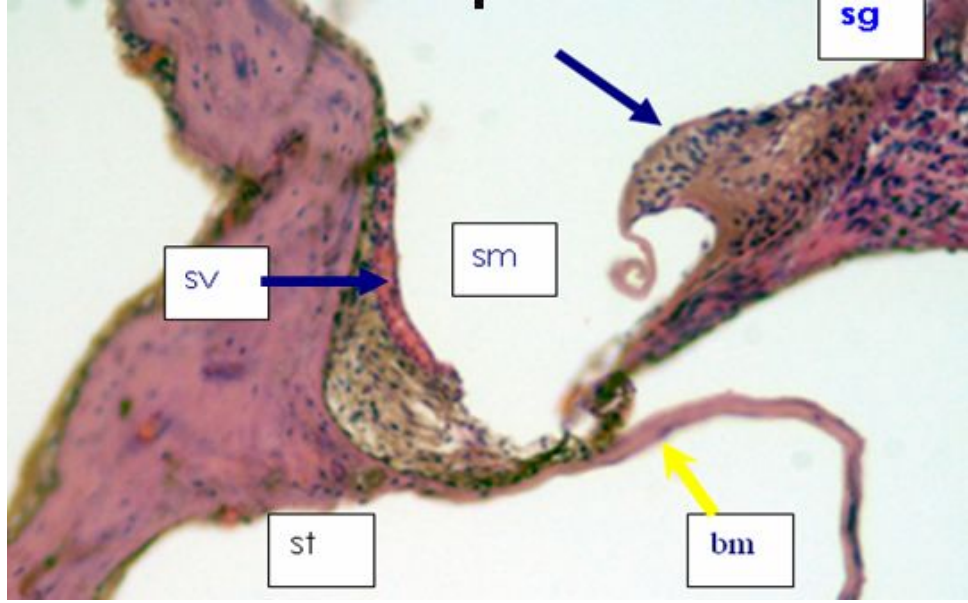
* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Ort. (ortalama; SS: Standart sapma)

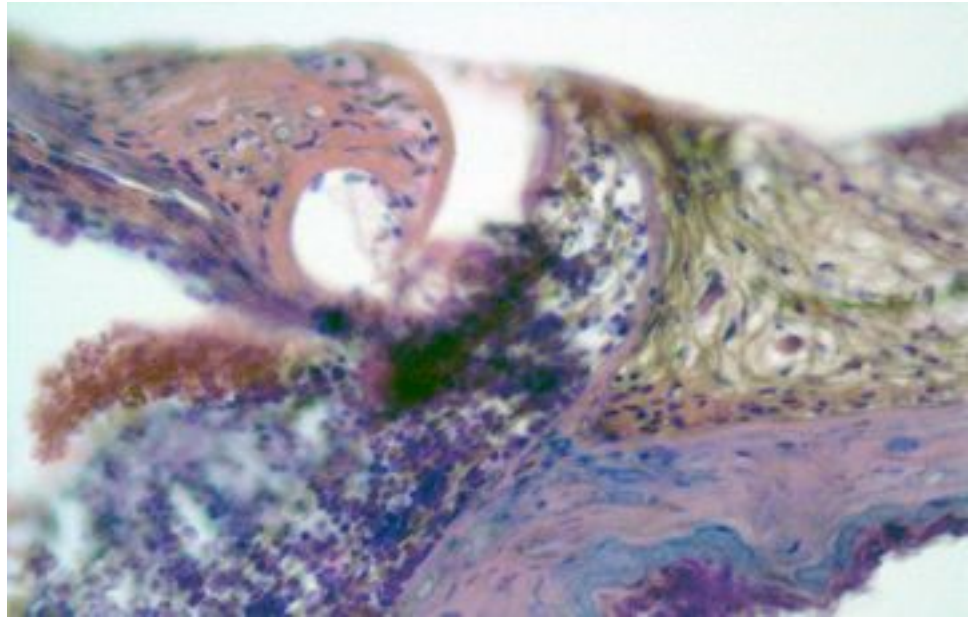
Tedavi uygulanmış koklealar için; Stria vaskularisinde apoptotik hücre ortalamaları, deksametazon için $0,66 \pm 0,50$, pirasetam için $0,80 \pm 0,63$, NAC için

0,80±0,63 idi. Spiral ganglionda apoptotik hücre ortalamaları,deksametazon için 0,21±0,02 , pirasetam için, 0,33±0,02 , NAC için 0,32±0,05 idi. Korti organında apoptotik hücre ortalamaları ise deksametazon için, 1,33±0,86 , pirasetam için 1,70±0,67 , NAC için, 1,40±0,51 olarak bulundu.

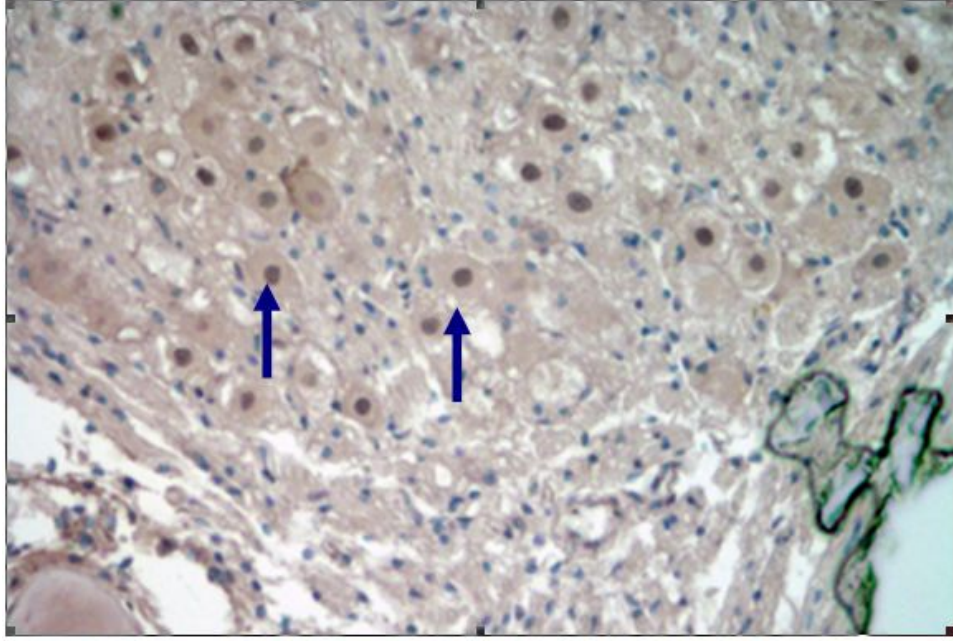
Deney grupları ilaç etkinlikleri açısından birbirleriyle kıyaslandığında Spiral ganglion üzerine olan etkide p değeri 0,000 olarak bulunup istatistiki olarak anlamlı fark elde edilmiştir ve deksametazonun Spiral ganglion üzerinde daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu anlamlı farklılık deksametazon grubunda spiral gangliondaki apopitozis indeks ortalamasının pirasetam ve NAC grubuna göre çok daha düşük olmasından kaynaklanmıştır. Bu ilaçların Stria vaskülaris ve korti organı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak için rakamsal veriler birbirine çok yakın olduğundan Mann Whitney U testi yerine Chi-Square testi uygulanmıştır. Chi-Square testiyle alınan sonuçlarda korti organı ve SV üzerinde her üç ilacın apopitozis indeksleri birbirlerine çok yakın olduğundan etkinlik açısından aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.



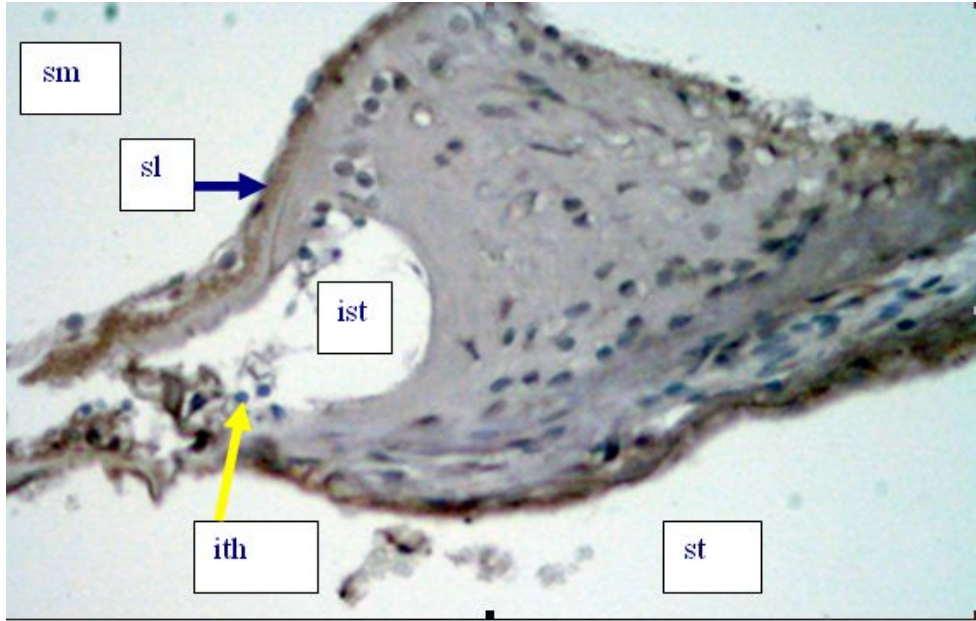
Resim 5: Kontrol grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), striya vaskülaris (sv), basiler membran (bm), spiral ganglion (sg) ve korti organı (mavi ok) görülüyor, H&E, 20X.



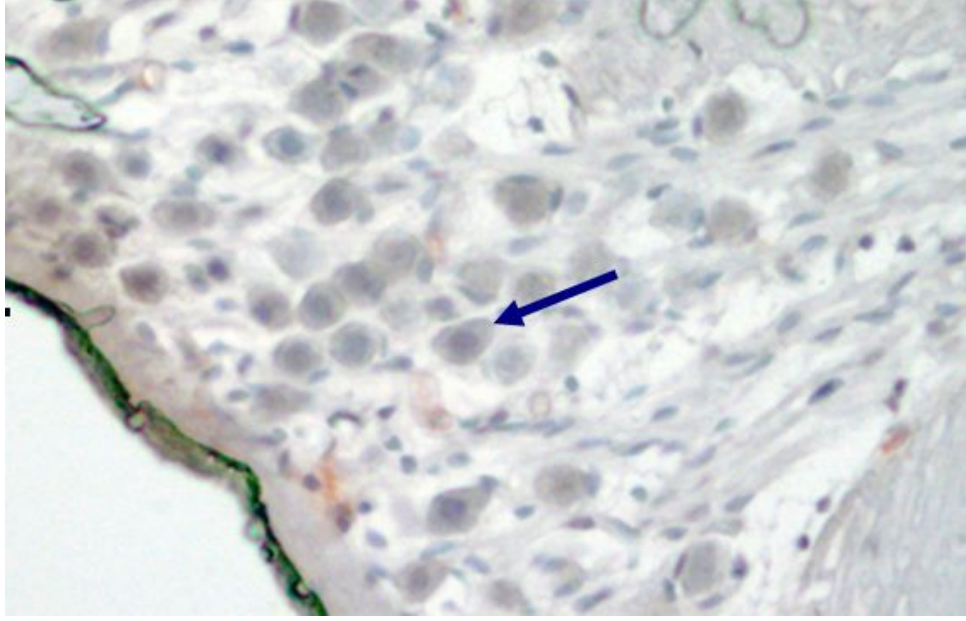
Resim 6 : Kontrol grubu sıçan koklea'sında Korti organının yakın görüntüsü H&E, 40X.



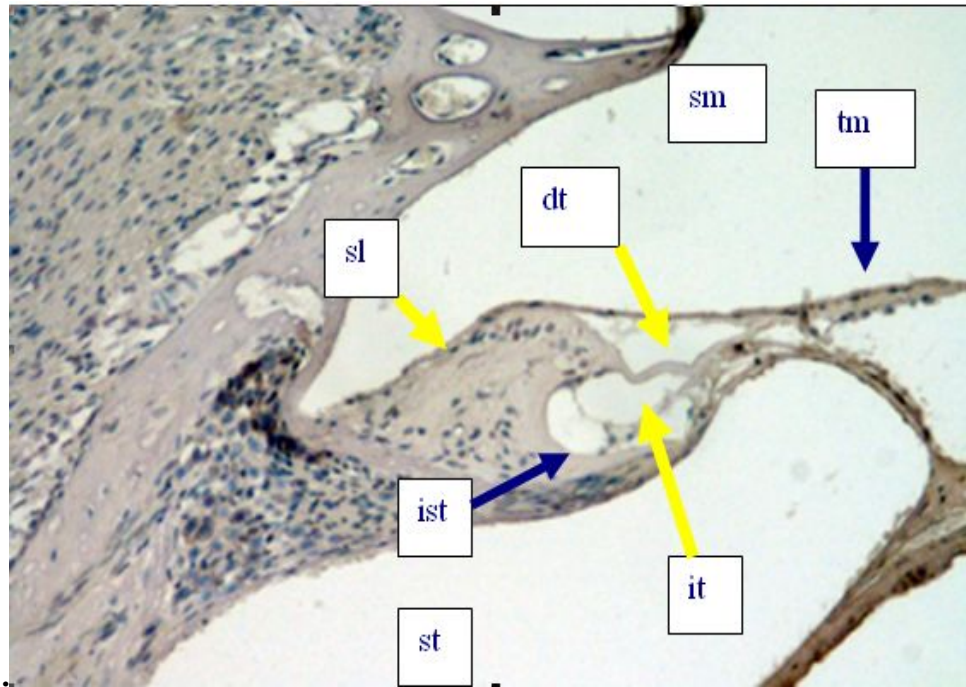
Resim 7: Kontrol grubu sıçan koklea'sında spiral ganglionda anti-ss DNA (+) boyanmış nöronlar (ok), 40X.



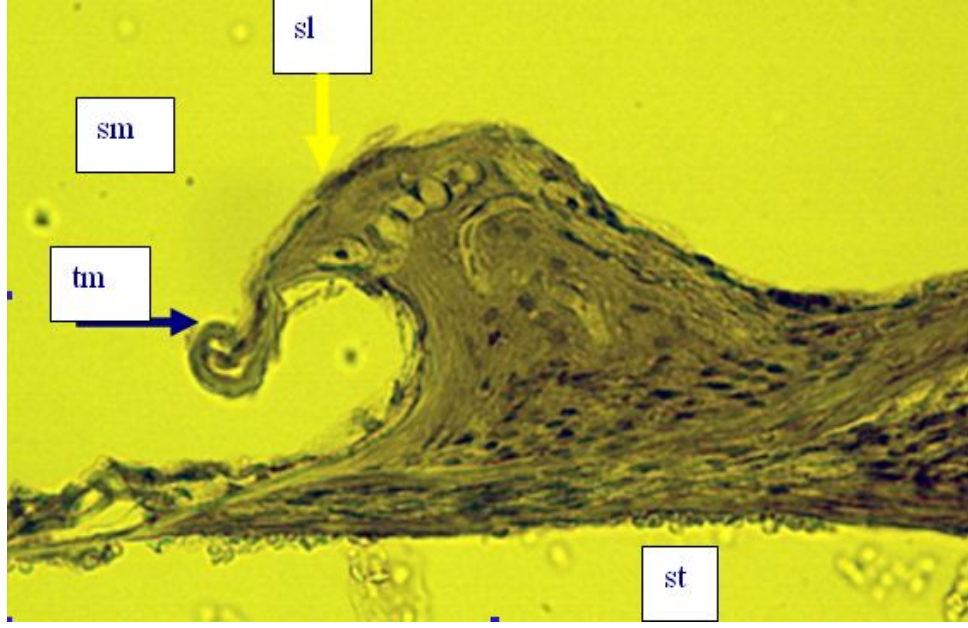
Resim 8 : Pirasetam grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), internal spiral tunel (ist), iç tüy hücreleri (ith) görülüyor. Anti-ss DNA boyama; 20X .



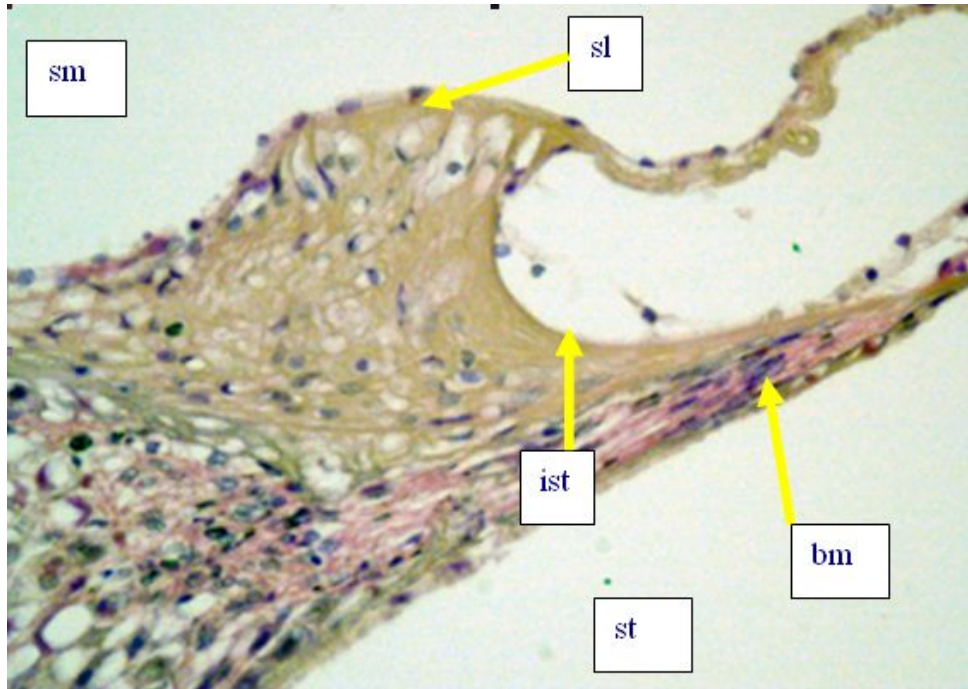
Resim 9 : Pirasetam grubu sıçan spiral ganglionunda anti-ss DNA(+) nöronlar; 40X.



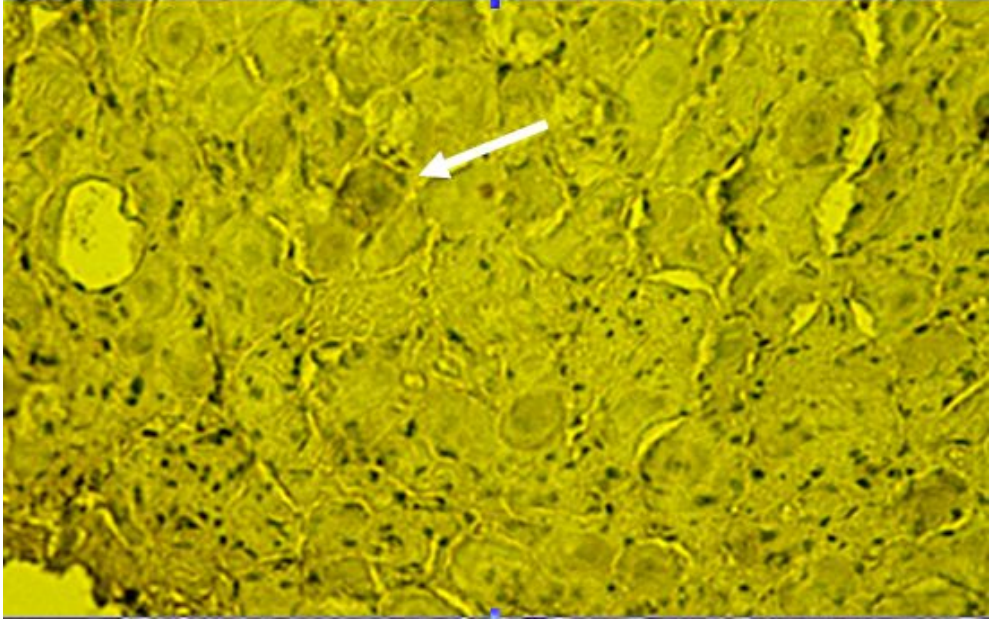
Resim 10: N-Asetyl sisteine grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), tektoriyal membran (tm), internal spiral tunel (ist), iç tunel (it), dış tunel (dt), görülüyor. Anti-ss DNA boyama; 20X .



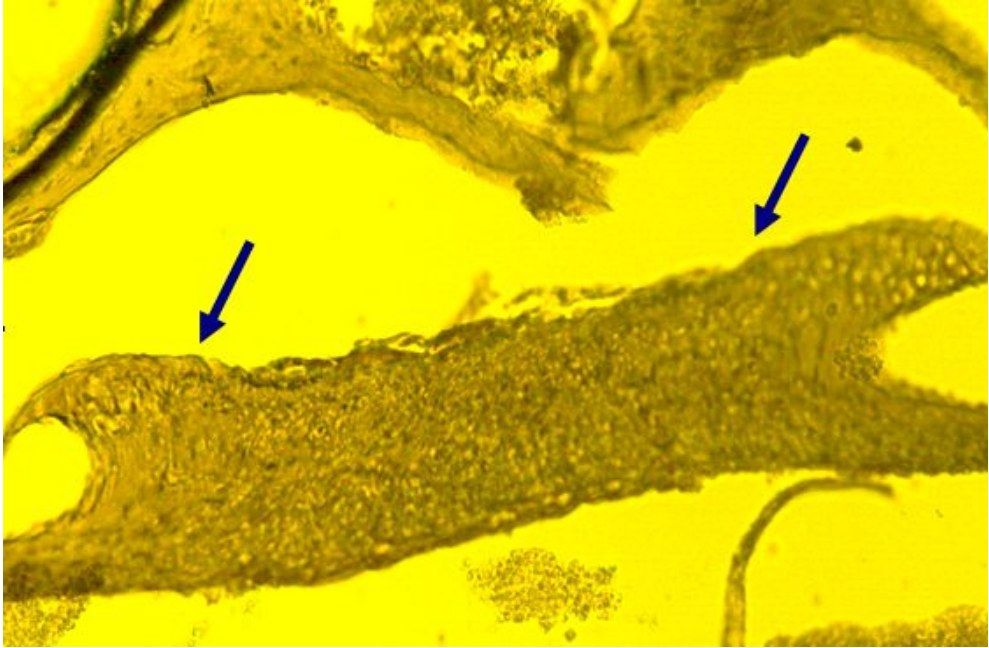
Resim 11: N-Asetyl sisteine grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), tektoriyal membran (tm) görülüyor. Anti-ss DNA boyama; 40X .



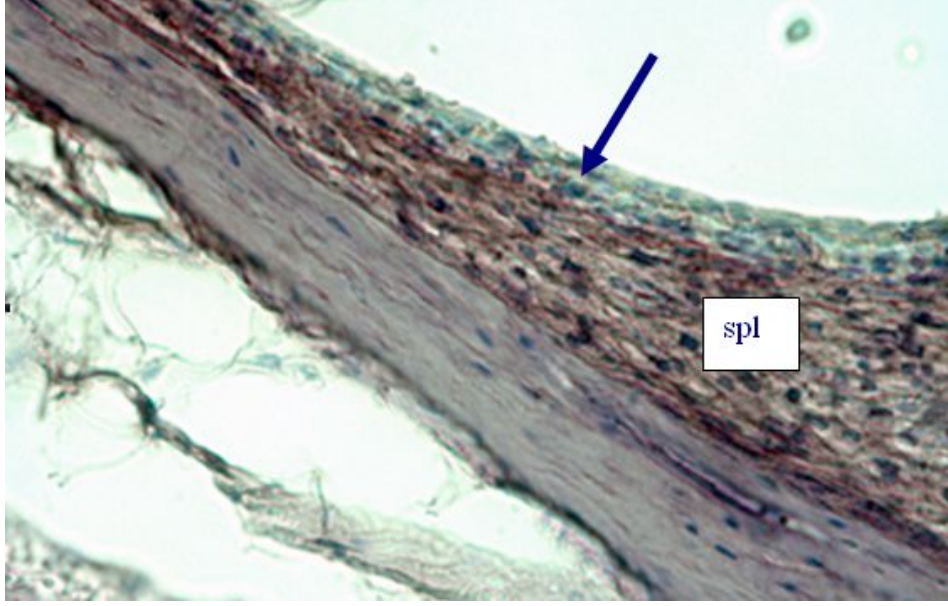
Resim 12: N-Asetyl sisteine grubu sıçan koklea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), internal spiral tunel (ist), basiler membran (bm); anti-ss DNA boyama; 40X .



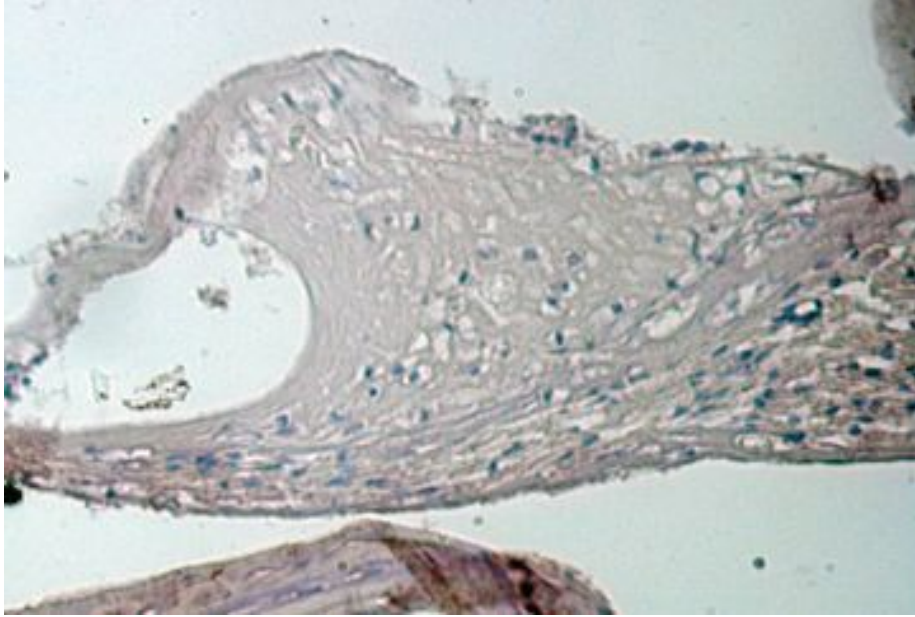
Resim 13: N-Asetyl sisteine grubu sıçan spiral ganglionunda anti-ss DNA (+) boyanan nöron (beyaz ok) , 20X .



Resim 14: N-Asetyl sisteine grubu sıçanda korti organının bilateral simetrik görüntüsü; anti-ss DNA boyama; 20X .



Resim 15: N-Asetyl sisteine grubu sıçanda spiral ligament (spl) ve striya vaskularis (ok); anti-ss DNA boyama; 40X .



Resim 16 : Dexamethasone grubu sıçanda korti organının görüntüsü; anti-ss DNA boyama; 40X.

9.TARTIŞMA

Akustik travma sonrası intratimpanik ilaç uygulamaları hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Akustik travmanın patogeneğinde altta yatan nedenin mekanik travma ve biyokimyasal hasar olduğu düşünülür. Gürültüye maruz kalan kokleada histolojik çalışmalar iki belirgin değişiklik göstermektedir. Bunlar saçlı hücre kaybı ve stereosilya değişiklikleridir. Stereosilya değişiklikleri ile karşılaştırıldığında hücre kaybı daha azdır.⁶¹ Stereosilya hasarı baziller membranı, stereosilya boyunca kollezyonlara neden olan, aşırı hareketi sonucu oluşabilir. Korti organında pek çok hasarlanmış stereosilya dış saçlı hücrelerin ilk turunda ve iç saçlı hücrelerde en çok hasarlanan frekanslarda görülür. Bu yüzden tipik akustik travma mekanik etkiye bağlı olmalıdır.⁶¹ Ayrıca gürültü sırasında ve sonrasında oksijen basıncında azalmaya bağlı olarak oluşan koklear hipoksinin gürültüye bağlı işitme kayıplarının gelişimindeki mekanizmalardan biri olduğu düşünülür.⁶² Duval ve ark.⁶³ mekanik hasar, akustik travma ve otosik ilaçların stria kapillerlerde hasara yol açtığını göstermişlerdir. Hawkins,⁶⁴ akustik travma sonrası oluşan işitme kaybında; korti organının kanlanmasını sağlayan spiral damarlarda vazokonstriksiyon oluştuğunu göstermiştir.

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yönelik olmalıdır. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedavide H1-reseptör antogonistleri, kortikosteroidler, vazodilatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen günümüzde kullanılmaktadır.^{36,37}

Biz çalışmamızda glutatyon prekürsörü ve potent bir antioksidan olan NAC'ın, antiinflamatuvar etkinliği kanıtlanmış bir steroid olan deksametazonun ve antioksidan, trombosit antiagreganı ve nöroprotektif bir bileşik olan pirasetaminin akustik travma sonucu oluşan iç kulak hasarına karşı koruyucu etkilerini hayvan modelinde inceledik. Deneklerin kulaklarında, 24 saat boyunca, 1-12kHz arasında 110 dB beyaz gürültü vererek akustik travma oluşturduk. Literatüre bakıldığında bu

düzenekle uzun süreli ve yüksek şiddette gürültü uygulandığı çalışmalar mevcuttur.^{6,65} Çalışmamızda yüksek gürültü ile oluşturulan koklear hasar sonrası, intratimpanik enjeksiyonla uyguladığımız koruyucu bazı ajanların etkileri karşılaştırıldı ve sonuçlar histolojik olarak değerlendirildi.

Pirasetam; antioksidan, trombosit antiagreganı , reolojikal, antienflamatuar ve immün modülatör etkileri olan bir ilaçtır.⁴² Ani işitme kayıplarında kullanılan bu ilacın intratimpanik kullanımı konusunda bir bilgiye literatürde rastlanılmamıştır. Baş Boyun kanserlerinde guinea piglere verilen radyoterapinin meydana getirdiği koklear değişikliklere karşı intraperitoneal uygulanan piresetamın etkinliğinin araştırılmıştır. Bu çalışmada; 60 Gy kranial Radyoterapi (RT) uygulanan hayvanların koklealarında stria vaskularis (SV), spiral ganglion (SG), iç tüylü hücreler (İTH) ve dış tüylü hücrelerinde (DTH) oluşan hasar histopatolojik olarak gösterilmiştir. RT uygulanan grupta; SV de ciddi hidropik vakuolar dejenerasyon, DTH ve İTH de hidropik, vakuolar dejenerasyon, ve hücre kaybı, SG de dikkat çekmeyen sitoplazmik ve nükleer kondansasyon, nükleus ve nöron kaybı gözlenirken; RT ile beraber Pirasetam uygulanan grupta; SV de orta derecede hidropik ve vakuolar dejenerasyon, DTH ve İTH de hidropik dejenerasyon, ve SG de sitoplazmik ve nükleer kondansasyon, ve çok az nükleus ve nöron kaybı gözlenmiştir. Bu sonuçlarda piresetamın radyasyonun oluşturduğu koklear hasarı azalttığı gösterilmiştir.⁴²

Pirasetamın sisplatin-gentamisin kombinasyonunun kokleadan orta beyine kadar olan odituar yoldaki ototoksik etkilerini engellediği belirlenmiştir.⁶⁶ Bu çalışmalarda piresetamın reolojikal etkileriyle oksijenasyonu arttırdığı ve antiapoptotik özelliğiyle de sağlıklı hücrelerdeki apoptozisi önlediği ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda da piresetamın intratimpanik uygulamada iç kulağa geçerek özellikle stria vaskularis ve korti organında oluşan hücre ölümünde azalma yaparken yani etkili olurken, spiral gangliondaki apoptozis oranında kontrol kulağa anlamlı fark oluşturamamıştır. Pirasetam pek çok çalışma ile nöroprotektif etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Çalışmamızda bu etkinliğin zayıf bulunmasının çalışma koşulları ve yöntemi ile ilişkili olabileceği kanısındayız. Çalışmamızda denekler sakrifiye edildikten sonra koklear diseksiyon yapılmıştır. İşlem sırasında geçen sürede önce nöronal dokularda hipoksi gelişerek tedavi grubunda da apoptotik

hücrelerin artmış olabileceği ve bu nedenle histolojik değerlendirmede pirasetamin etkisinin zayıf olarak ortaya çıkabileceği görüşündeyiz.

NAC koklear hasarı değişik mekanizmalar yoluyla engelleyebilir. Serbest radikal temizleyici ve koklear glutatyon sentezi için substrat sağlayarak hücrel ölüm yolunu ve nekrozisi inhibe etmektedir.⁴¹ Ratlarda NAC'ın NO (nitrik oksit) ürünlerini ve indüklenebilir NO sentetaz (iNOS) aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir.⁶⁷ NO bir serbest radikal olup NO sentaz enzimi tarafından oluşturulur ve koklear patolojide rol oynar.⁴¹ iNOS tarafından üretilmiş yüksek seviyelerdeki nitrikoksit, süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit oluştuktan sonra reaktif hidroksil radikalleri oluşur ve meydana gelen lipid peroksidasyonu sonucu DNA ve protein hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir. Akustik travma çalışmalarında NAC'ın akut gürültü maruziyetinin öncesinde ya da sonrasında verildiğinde tüylü hücre kaybı ve işitme kaybını azalttığı gösterilmiştir.^{39,40} Bu çalışmalarda NAC intraperitoneal yoldan verilmiş olup NAC'ın intratimpanik uygulaması ile ilgili literatüre rastlanmamıştır.

Histolojik çalışmamızda NAC'ın da intratimpanik uygulanarak iç kulağa geçebileceğini stria vaskularis ve korti organında oluşan apoptozise karşı koruyucu olabileceğini göstermekle beraber spiral ganglion üzerinde kontrol kulak kokleasına göre anlamlı etki oluşturamamasını pirasetamla aynı şekilde dokuların diseksi edilmesi sırasında oluşan hipoksi sonucu nöranal dokunun daha fazla etkilenmesine bağlayabiliriz.

İnatimpanik, oral ve intravenöz verilen steroidin iç kulak sıvı kompartmanları arasında izlediği yol, iç kulakta steroidin kaldığı zaman ve miktar, koklear dokular üzerindeki gen ekspresyonuna etkileri tam olarak bilinmemektedir.⁴⁹ Glukokortikoidlerin koklear dokuların üzerinde çok sayıda fizyolojik etkileri vardır.⁶⁸ Glukokortikoidlerin otolojideki ortak kullanımı onların kokleadaki immün supresyon ve antienflamatuar fonksiyonları ile ilgilidir.^{45,53,54} Spiral ligamanda çok sayıda glukokortikoid reseptörünün bulunması K⁺ iyon hemostazındaki potansiyel rolünü desteklemektedir. Aynı zamanda glukokortikoidlerin ototoksik ilaçlar⁵⁶, iskemi⁵⁷, mekanik hasar⁵⁸, ve gürültüden⁵⁹ sonra oluşan koklear hasarı azalttığı gösterilmiştir.

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda; deksametazon yüksek konsantrasyonlarda spiral ligaman, baziller membran, korti organı ve spiral ganglionda işaretlenmiştir. Steroid reseptörlerine karşı yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ise spiral ligaman ve korti organında daha güçlü boyamalar, stria vaskulariste ise daha zayıf boyama saptanmıştır.⁵⁰ Aynı zamanda utrikülün makulasında, sakkülde, otokonyal membranda, semisürküler kanal kriptasında ve vestibüler gangliyon nöronlarında da reseptörler saptanmıştır.⁵⁰ Guinea piglerinde yapılan transtimpanik deksametazon enjeksiyonu çalışmalarında; skala timpani ve skala vestibüldeki steroid seviyeleri belirlenmiş ve endolenf seviyelerinin belirgin olarak perilenfdeki seviyeden yüksek olduğu bulunmuştur. Sistemik uygulamalarda ise perilenfdeki steroid seviyesinin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{47,51,52} Glukokortikoidlerin otolojideki ortak kullanımı onların kokleadaki immün supresyon ve antienflamatuar fonksiyonları ile ilgilidir.^{45,53,54} Gürültüye maruziyetin NF- κ B (nükleer faktör- κ B) nın nükleer transportunda belirgin bir artışa sebep olduğu saptanmıştır ve NF- κ B nın enflamatuar cevap ve apoptozis yanıtının regülasyonunda önemli bir rolü bulunmaktadır.⁶⁹ Aynı zamanda gürültüye maruziyet sonrası IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir.^{70,71,72} Steroidler transkripsiyon faktör-nükleer faktör- κ B gibi genel immün cevabı oluşturan birçok sitokinin sentezini regüle eder.⁵⁵ Bu nükleer faktör κ B nın spesifik iç kulak kompartmanları içerisinde glukokortikoidler tarafından inhibisyonunun işitme kaybının geri dönüşünden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Aynı zamanda kortikosteroidler, karbonhidrat ve protein metabolizması ile elektrolit ve su dengesi üzerinden belirgin kontrol edici etkiye sahiptir. Bunu destekleyen bir çalışmada; disfonksiyonel otoimmün fare stria vaskularisinde iyon transportu üzerine onarıcı etkisi gösterilmiştir.⁵⁵

Spiral ligamanda çok sayıda glukokortikoid reseptörünün bulunması K⁺ iyon hemotazındaki potansiyel rolünü desteklemektedir. Aynı zamanda glukokortikoidlerin ototoksik ilaçlar⁵⁶, iskemi⁵⁷, mekanik hasar⁵⁸, ve gürültüden⁵⁹ sonra oluşan koklear hasarı azalttığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da deksametazonun kokleada SV, SG ve korti organında akustik travmanın neden olduğu hasarı önlemede etkin olduğu gösterilerek daha önceki çalışmalar desteklenmektedir. Yine NAC ve pirasetamin kontrol grubuna göre

anlamli bir fark oluşturamadığı SG'da da deksametazon etkin bulunmuştur. SG'da steroidlerin daha fazla reseptör içermesi, elimine olmadan etkin dozlarda daha fazla kalması, daha potent antienflamatuar ve antiapoptotik etkilerinin olması bu olumlu sonucu doğurabilir. Çalışmamızda ilaçların ticari parenteral formları hacim esas alınarak (her bir uygulamada 0,2 cc) uygulanmış olup daha detaylı titrasyon, doz-etkinlik çalışmaları yapılmasına ihtiyaç vardır.

10. SONUÇ

Gürültüye bağlı işitme kaybı gelişen teknolojiler ile birlikte gittikçe artan bir sorun olmaktadır. Deneysel çalışmamızda glutasyon prekürsörü ve potent bir antioksidan olan NAC'ın, anienflamatuar etkinliği kanıtlanmış bir steroid olan deksametazonun ve antioksidan, trombosit antiagreganı ve nöroprotektif bir bileşik olan pirasetamın, akustik travma sonucu oluşan iç kulak hasarına karşı koruyucu etkileri hayvan modelinde incelendi. Çalışma sonuçlarına göre;

1. Pirasetam uygulanan deneklerin koklealarında, SV ve korti organı bölgelerinde pirasetamın akustik travmanın oluşturduğu apopitozisi azalttığı ve kontrol grubuna göre etkin olduğu bulundu ($p<0,05$),
2. NAC uygulanan deneklerin koklealarında SV ve korti organı bölgelerinde pirasetamın akustik travmanın oluşturduğu apopitozisi azalttığı ve kontrol grubuna göre etkin olduğu bulundu ($p<0,05$),
3. Deksametazonun ise denek koklealarında kontrol grubuna göre apopitozis oranını azaltmada SV ve korti organında etkili olduğu kadar SG da da anlamlı sonuçlar verdiği bulundu,
4. Bu üç bileşiğin etkinliklerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında ise; SV ve korti organındaki apopitozise uğramış hücre oranlarını azaltmadaki etkilerinin birbirine çok yakın olduğu dolayısıyla etkinlik açısından birbirlerine bir üstünlükleri olmadığı fakat SG lardaki apopitozise uğramış hücre oranlarını azaltmak açısından üç ilaç arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bunun sebebi; steroid grubunda spiral gangliondaki apopitozise uğramış hücre oranlarının pirasetam ve NAC grubuna göre çok daha düşük olmasından kaynaklanmıştır,
5. Bu sonuçlarla deksametazonun akustik travmada oluşan hasarı önlemede pirasetam ve NAC'a göre daha etkin olduğu sonucuna varıldı.

11. ÖZET

Amaç: Gürültünün kokleada yarattığı tahribatı önlemeye yönelik tedavi yaklaşımlarına katkı sağlamak.

Gereç ve yöntem: 30 rat, 24 saat süre ile 110 dB beyaz gürültüye maruz bırakılmış, daha sonra 3 gruba ayrılan ratlara intratimpanik steroid, pirasetam, ve N-asetil sistein ve kontrol kulak tarafına da SF uygulanmıştır. Sakrifiye edilen ratlarda, temporal kemik rezeksiyonu yapılmış, kokleaları histolojik olarak incelenmiştir. Korti organı, stria vaskularis ve spiral ganglionda apopitotik hücreler ışık mikroskobu ile belirlenmiş ve apopitotik hücre sayısı üzerinden tahriba düzeyleri saptanmıştır.

Bulgular: Steroid grubunda, kontrol grubuna göre korti organı, stria vaskularis ve spiral ganglionda apopitotik hücre sayıları önemli ölçüde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Pirasetam ve NAC grubunda da kontrol grubuna göre korti organı ve stria vaskularisinde apopitotik hücre sayısı önemli ölçüde düşük bulunurken ($p<0,05$) , spiral ganglionda ise önemli bir farklılık oluşturmamışlardır ($p>0,05$).

Sonuç: Steroid, pirasetam ve NAC gürültüye karşı korti organı ve stria vaskularisi koruma yönünden etkin bulunmuştur. Buna karşın steroidlerin, NAC ve pirasetama göre spiral ganglionu da önemli ölçüde koruyabildiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Akustik travma, koklear hasar, pirasetam, N-Asetil sistein, deksametazon

12.ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to contribute to the therapeutic approaches that prevent of noise created cochlear damage.

Materials and methods: 30 rats for a period of 24 hours were exposed to 110 dB white noise, then divided into 3 groups of rats and dexamethasone, N-acetyl cysteine, and piracetam applied via the intratympanic route and the SF was applied to control side. The rats were sacrificed, temporal bone resection was performed, and rats cochlea were examined histologically. Apoptotic cells in the stria vascularis, organ of Corti, and spiral ganglion were showed by light microscopy, and destruction levels were determined by the number of apoptotic cells.

Results: In the steroid group, compared to control group, the effect of dexamethasone on the stria vascularis, organ of Corti, and spiral ganglion was associated with significant results ($p < 0,05$). NAC and piracetam showed statistically significant results in reducing apoptosis in the organ of Corti and striae vascularis ($p < 0,05$), but not in the spiral ganglion ($p > 0,05$).

Conclusion: Dexamethasone, N-acetyl cysteine, and piracetam protection against noise have been found effective on the stria vascularis, and organ of Corti. However, dexamethasone was able to maintain the spiral ganglion significantly better than the NAC and piracetam.

Key words: Acoustic trauma, cochlear damage, piracetam, N-acetyl cysteine, dexamethasone

13.KAYNAKLAR:

1. Ahn JH, Kang HH, Kim YJ, et al. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;**335**:485-90.
2. Chen GD. Effect of hypoxia on noise-induced auditory impairment. *Hearing research*. 2002;**172**:186-95.
3. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, et al. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am Journal of Industrial Medicine* 2005;**48**:446-58.
4. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug discovery today* 2005;**10**:1291-8.
5. d'Aldin C, Puel JL, Leducq R, et al. Effects of a dopaminergic agonist in the guinea pig cochlea. *Hearing research*. 1995;**90**:202-11.
6. d'Aldin C, Cherny L, Devriere F, et al. Treatment of acoustic trauma. *Ann NY Acad Sci* 1999;**884**:328-44.
7. Ruel J, Wang J, Pujol R, et al. Neuroprotective effect of riluzole in acute noise induced hearing loss. *Neuroreport* 2005;**16**:1087-90.
8. Kopke R, Bielefeld E, Liu J, et al. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta oto-laryngologica* 2005;**125**:235-43.
9. Tanaka K, Takemoto T, Sugahara K, et al. Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *European Journal of Pharmacology* 2005;**522**:116-21.
10. Kieszenbaum A.L.: *Histology and Cell Biology*, 9. Sensory Organs: vision and hearing, 2002; pp:259-264.
11. Akyıldız N. *İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt: 49-61.
12. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&Neck Surgery*. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2803-2826.

13. Arıncı K, Elhan A. *Kulak, işitme ve denge organları anatomisi*. Anatomi. Güneş Kitapevi, 1997: 466-490
14. Donaldson JA, Duckert L. *Anatomy of the Ear*. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. *Otolaryngology*. WB Saunders Company, 1991; 1: 23-58.
15. Şehitoğlu M. Surgical Anatomy of the Guinea Pig. *Ear Nose and Throat Journal* 1990;**69**:91-97.
16. Sichel J PM, Cherny L, Elidian J, Sohmer H. A Unique Animal For Auditory Research. *J Bas Clin Phsy Pharm* 1997;**8**:208-10.
17. Gray H. *Organs of Sense-Ear*. London: Paragon Book Service Ltd; 1995.
18. Thorne ea. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. *Laryngoscope* 1990;**109**:1661-68.
19. PJ. A. *Physiology of the auditory system.*, 2. ed. St. Louis Missouri: Mosby YearBook Inc; 1993. p. 2566-603.
20. Akyıldız N. *İşitme Fizyolojisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cillt: 77-102.
21. Abbas PJ, Miller CA. *Physiology of the Auditory System*. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book*, 1998; 4: 2831-2874.
22. Mills JH, Adkins WY. *Anatomy and Physiology of Hearing* Ed: *Bailey BJ, Head&Neck Surgery –Otolaryngology*. Lippincott Company, Piladelphia, 1993; 1. Edition, Vol. 2: 1441-1461.
23. Bluestone CD. *Phiology of the Middle Ear and Eustachian Tube*. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. *Otolaryngology. WB Saunders Company*, 1991; 1: 163-197.
24. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK; Coats AC. *Physiology of the Auditory and Vestibular Systems*. In *Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck* . Lea&Febiger, 1991: 948-1005.
25. Lonsbory-Martin BL, Martin G. A review of otoacoustic emissionnns. *The Journal of the Acoustical Society of America* 89(5), May 1991:2027-2067.

26. Guyton AC. Hearing sense. *Textbook of Medical Physiology*. WBS Saunders Company, 1987; **2**: 1057-1072.
27. Rhode WS. Measurement of Vibration of the Basilar Membrane in the Squirrel Monkey. *Annals of otology, rhinology & laryngology* . 1974; **83**: 619-625.
28. Tonnoir J. Modern Methods for Measurement of Basilar Membrane Displacements. *Acta Otolaryngology*. 1997; **83**: 113-122.
29. Lee KJ: Anatomy of the Ear. *Essential Otolaryngology*. Appleton&Lange Company, 1999: 1-24.
30. Brownell WE, Bader CR, Bertrant D, Ribaupierre YD. Evoked Mechanical Responses of Isolated Cochlear Outer Hair Cells. *Science*. Vol: 227, June 1984:194-196.
31. Sato H, Takahashi H, Honjo I. Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surgery* 1988;**114(5)**:531-533.
32. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Target topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otology & neurotology* 2001;**22(4)**:475- 9. *Archives Otolaryngology Head Neck Surgery* 2001;**127(3)**:253-258.
33. Senneroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, Gursel B, Ozkan S. Transtympanic dexamethasone application in Meniere's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *Journal Laryngology Otology* 1999;**113(3)**:217-221.
34. Senneroglu L, Ozkul A, Gedikoglu G, Turan E. Effect of intratympanic steroid application on the development of experimental cholesteotoma. *Laryngoscope* 1998;**108**:543-547.
35. Shirwany Na, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *American journal of otology*. 1998;**19(2)**:230-235.
36. Müderris S, Öztürkcan S, Aykur M. Ani İşitme Kayıplarında Etiyoloji ve Tedavi. *KBB Postası* 1992; **1(6)**: 7-10.
37. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Archives Otolaryngology* 1980;**106(12)**:772-776.

38. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical Biology and Medicine* 1989;**6**:593–597.
39. Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: from the bench top to the clinic. *Hearing Research* 2007;**226**:114–125.
40. Coleman JK, Kopke RD, Liu J, et al. Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. *Hearing Research* 2007;**226**:104–113.
41. Erdogan Okur, MD; Metin Kilinc, MD; Ilhami Yildirim, MD; M. Akif Kilic, MD; Fatma Inanc Tolun, MD; Effect Of N-Acetylcysteine on Carboplatin-Induced Ototoxicity and Nitric Oxide Levels in a Rat Model. *Laryngoscope*. 2007; **117**:2183–2186.
42. Enver Altas, Mustafa Vecdi Ertekin, Ozan Kuduban, Cemal Gündoğdu, Elif Demirci and Yavuz Sütbeyaz. Effects of Piracetam Supplementation on Cochlear Damage Occuring in Guinea Pigs Exposed to Irradiation . *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2006;**29**(7): 1460—1465.
43. Gersdorff M, Franceschi D. Value of piracetam in the treatment of sudden idiopathic deafness. Preliminary report. *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervicofaciale*. 1986; **103**:283–285.
44. Nadel DM. The use of systemic steroids in otolaryngology. *Ear, nose, & throat journal* 1996;**75**:502-6.
45. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S, Lamm K. Sudden sensorineural hearing loss : does application of glucocorticoids make sense? *Archives Otolaryngology Head Neck Surgery* 2001;**127**:253-8.
46. Sismanis A, Wise CM, Johnson GD. Methotrexate management of immune-mediated cochleovestibular disorders. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 1997;**116**:146-52.
47. Parnes LS, Sun A-H, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;**109**:1-17.

48. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 2000;**122**:521-8.
49. Kroin JS, Schaefer RB, Penn RD. Chronic intrathecal administration of dexamethasone sodium phosphate: pharmacokinetics and neurotoxicity in an animal model. *Neurosurgery* 2000;**46**:178-83.
50. Christopher A. Hargunani, J. Beth Kempton, Jacqueline M. DeGagne, and Dennis R. Trune. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otology Neurotology* 2006;**27**:564-569.
51. Parnes LS, Sun A-H, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;**109**:1-17.
52. Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose and Throat Journal* 1996;**75**:468-88.
53. Chen C-Y, Halpin C, Rauch SD. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otology Neurotology* 2003;**24**:728-33
54. Eisenman DJ, Arts A. Effectiveness of treatment for suddensensorineural hearing loss. *Archives Otolaryngology Head Neck Surgery* 2000;**126**:1161-6.
55. Christopher A. Hargunani, J. Beth Kempton, Jacqueline M. DeGagne, and Dennis R. Trune. Intratympanic Injection of Dexamethasone: Time Course of Inner Ear Distribution and Conversion to Its Active Form. *Otology & Neurotology* 2006;**27**:564-569.
56. Himeno C, Komeda M, Izumikawa M, et al. Intra-cochlear administration of dexamethasone attenuates aminoglycoside ototoxicity in the guinea pig. *Hearing Research* 2002;**167**:61-70.
57. Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hearing Research* 2003;**180**:51-6.

58. Sekiya T, Shimamura N, Suzuki S, Hatayama T. Methylprednisolone ameliorates cochlear nerve degeneration following mechanical injury. *Hearing Research* 2001;**151**:125-32.
59. Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear. *Hearing Research* 1998;**115**:149-61.
60. Altan Yildirim, MD; Levent Coban, MD; Bulent Satar, MD; Sertac Yetiser, MD; Tanfer Kunt, MD. Effect Of Intratympanic Dexamethasone on Noise-Induced Temporary Threshold Shift. *Laryngoscope*, 2005; **115**:1219–1222.
61. Lataye R, Campo P, Loquet G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hearing Research* 2000;**139**:86-96.
62. Lamm K, Arnold W. Successful treatment of noise-induced cochlear ischemia, hypoxia, and hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1999;**884**:233-48.
63. Duvall Aj, Klinkner A: Macromolecular tracers in mammalian cochlea. *Am J Otolaryngol* 1983;**4**:400-410.
64. Hawkins Je jr: The role of vasoconstriction in noise induced hearing loss. *Ann otol rhinol Laryngol* 1971;**80**:903-913.
65. Davis B, Qiu W, Hamernik RP. Sensitivity of distortion product otoacoustic emissions in noise-exposed chinchillas. *J Am Acad Audiol* 2005;**16**:69-78.
66. Altas E., Ucuncu H., Aktan B., Selimoglu E., *Pain Clinic*, **16**, 427—435 (2004)
67. Bergamini S, Rota C, Canali R, et al. N-acetylcysteine inhibits in vivo nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 2001;**5**:349–360.
68. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 1996:1459-85.
69. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;**17**:3–9.
70. Hirose K, Discolo CM, Keasler JR, Ransohoff R. Mononuclear phagocytes migrate into the murine cochlea after acoustic trauma. *J Comp Neurol* 2005;**489**:180–194.

71. Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Masuda M, Ogawa K, Okano H. Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *J Neurosci Res* 2006;**83**:575–583.
72. Tornabene SV, Sato K, Pham L, Billings P, Keithley EM. Immune cell recruitment following acoustic trauma. *Hearing Research* 2006;**222**:115–124.