



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK, BURUN ve BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Timokinon Tedavisinin Akustik Travmaya Bağlı İç Kulak Hasarı Üzerine Protektif Etkisi

Uzmanlık Tezi

Dr. Alper YENİGÜN

Tez Danışmanı
Doç.Dr.M.Fadlullah AKSOY

İSTANBUL- 2012



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK, BURUN ve BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Timokinon Tedavisinin Akustik Travmaya Bağlı İç Kulak Hasarı Üzerine Protektif Etkisi

Uzmanlık Tezi

Dr. Alper YENİGÜN

Tez Danışmanı
Doç.Dr.M.Fadlullah AKSOY

İSTANBUL- 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapan meslek ahlakı ve bilgisiyle hepimize yol gösteren, önce insan olmanın gereğini öğreten, bilgi ve deneyimlerini daima ve sabırla bizimle paylaşan Hocam Sayın Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bana öncü fikir sağlayan, her konuda emeğini ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Fadlullah AKSOY'a, ayrıca eğitimime sağladıkları katkılardan dolayı Sayın Doç. Dr. Fahrettin YILMAZ'a, Sayın Doç. Dr. Bayram VEYSELLER'e, Sayın Doç. Dr. Ayşenur MERİÇ'e, Sayın Op. Dr. Sabri Baki EREN'e bir dönem beraber çalıştığım Sayın Doç. Dr. Haluk ÖZKUL'a, Doç. Dr. Hüsamettin YAŞAR'a ve Op. Dr. Ayşegül VERİM'e teşekkür ederim.

Klinik içi çalışmalarımda yakın dostluk kurduğum çalışma arkadaşlarım Op. Dr. Ömer Faruk ÇALIM, Op. Dr. Dinçer KADIOĞLU, Op. Dr. Volkan KAHYA, Op. Dr. G.Didem KOCAGÖZ, Op. Dr. Yalçın YILDIRIM, Op.Dr. Engin BAŞER, Op.Dr.Cemil YÜCEPUR, Dr. Remzi DOĞAN, Dr. İlker Koçak, Dr. Nazan DEĞİRMENCİ, Dr. Berke ÖZÜCER'e, Dr. Erol ŞENTÜRK'e, Dr. Hasan N.H. HASSOUNA'ya ve ana bilim dalı sekreterimiz Gökhan AKGÜL'e teşekkür ederim.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Adnan YÜKSEL'e, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli anne ve babama, kardeşlerim Gülfer ve Ali Taner'e ve tanıştığım günden beri bana her konuda destek olan sevgili eşim Betül'e ve ailemizin mutluluk kaynağı sevgili kızım Nilüfer'e çok teşekkür ederim.

Dr. Alper YENİGÜN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
RESİMLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. SIÇAN KULAĞI ANATOMİSİ.....	8
2.1.1. Denge Organı.....	9
2.1.2. İşitme Organı	10
2.2. SIÇAN KOKLEASININ IŞIK MİKROSKOBİK ANATOMİSİ	11
2.3. SIÇAN KOKLEASININ ELEKTRON MİKROSKOBİK YAPISI	12
2.3.1. Limbus Spiralis	13
2.3.2. Bazal Membran	13
2.3.3. Corti Organı	13
2.3.3.1. İç saçlı hücreler	15
2.3.3.2. Dış saçlı hücreler	15
2.3.3.3. Corti organının inervasyonu	17
2.3.4. Hensen Hücreleri	18
2.3.5. Claudius Hücreleri.....	18
2.3.6. Dış Sulkus Hücreleri.....	18
2.3.7. Spiral Prominens	19
2.3.8. Stria Vaskülaris	19
2.3.9. Reissner Membran'ı	20
2.4. SIÇAN ve İNSAN KULAĞI FARKLILIKLARI	21

2.5. İÇ KULAK METABOLİZMASI	21
2.6. GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI.....	22
2.6.1. Patogenez.....	22
2.6.2. Akut Ses Travması	24
2.6.3. Kronik Ses Travması.....	24
2.6.4. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybına Bireysel Yatkınlık.....	24
2.7. TİMOKİNON (<i>NİGELLA SATİVA</i>)	27
2.7.1. <i>Nigella Sativa</i> ' nın Etki Mekanizması	29
2.7.1.1. Anti-oksidan özellik	30
2.7.1.2. Anti-inflamatuar özellik.....	31
2.7.1.3. Bağışıklık sistemini kuvvetlendirici etki	31
2.7.1.4. Anti-histaminik özellik	32
2.7.1.5. Anti-viral özellik	32
2.7.1.6. Anti-helmintik özellik.....	32
2.7.1.7. Anti-bakteriyel özellik	32
2.7.1.8. Anti-tümör özellik.....	33
2.7.1.9. Hematolojik etkiler	34
2.7.2. <i>Nigella Sativa</i> ' nın Yan Etkisi.....	34
2.8. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR.....	35
2.8.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar.....	35
2.8.2. Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyonlar	36
2.8.2.1. Stimulus Frekansı OAE (SFOAE)	36
2.8.2.2. Geçici Uyarılmış OAE (TEOAE)	36
2.8.2.3. Distorsiyon Ürünü OAE (DPOAE).....	37
2.8.3. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları.....	38
2.8.4. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları.....	38
2.8.5. Otoakustik Ölçüm Tekniği.....	38
2.9. İŞİTSEL BEYİNSAPI ODYOMETRİSİ (ABR)	39
2.9.1. ABR Dalgalarının Kaynakları	40
2.9.2. Kayıt Sistemleri.....	41
2.9.2.1. Elektrodlar ve Yükseltici	41

2.9.2.2. Filtreler.....	42
2.9.2.3. Averajlama	42
2.9.2.4. Artefakt Temizleme	42
2.9.3. Cevabın Yorumlanması.....	43
2.9.4. ABR nin Klinik Uygulamaları.....	45
2.9.5. ABR yi Etkileyen Faktörler	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
3.1. DENEY HAYVANLARI	48
3.1.1. Akustik Travma Verilen Grup (1. Grup)	49
3.1.2. Akustik Travma ile Timokinon Tedavisi Verilen Grup (2. Grup).....	50
3.1.3. Timokinon Tedavisi Verilen Grup (3. Grup).....	50
3.1.4. Kontrol Grubu (4. Grup).....	51
3.2. DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLA ÖLÇÜM METODU .	51
3.3. İŞİTSEL BEYİNSAPI ODYOMETRİSİ İLE ÖLÇÜM METODU	52
3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM.....	53
4. BULGULAR ve İSTATİKSEL SONUÇLAR	54
4.1. GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	54
4.1.1. Akustik Travma Verilen Grup (1. Grup)	54
4.1.2. Akustik Travma ile Timokinon Tedavisi Verilen Grup (2. Grup).....	55
4.1.3. Timokinon Tedavisi Verilen Grup (3. Grup).....	56
4.1.4. Kontrol Grubu (4. Grup).....	57
4.2. BİYOKİMYA SONUÇLARI.....	58
4.3. ABR SONUÇLARI.....	60
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR.....	73
8. ÖZGEÇMİŞ.....	85

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. Sıçan Kulağı Kokleası.....	12
Resim 2.2. Stereosilyalar	14
Resim 2.3. Nigella sativa bitkisi ve tohumları	26
Resim 2.4. Nigella sativa'ya ait bazı fotoğraflar	29
Resim 2.6. Nigella sativa preparatlarına ait bazı fotoğraflar	29
Resim 3.1. Akustik travma düzeneği, sessiz kabin ve desibelmetre	49
Resim 3.2. OAE uygulaması	52
Resim 3.3. Ölçüm probu	52
Resim 3.4. OAE ölçüm düzeneği	52
Resim 3.5. Sıçanlara iğne elektrot uygulanması ve ABR ölçüm düzeneği.	53

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Deney grupları	49
Tablo 4.1. AT`nın ort DPOAE değerleri	54
Tablo 4.2. AT`nın ort ABR değerleri	55
Tablo 4.3. AT+TQ`nun ort DPOAE değerleri	55
Tablo 4.4. AT+TQ`nun ort ABR değerleri	56
Tablo 4.5. TQ`nun ort DPOAE değerleri	56
Tablo 4.6. TQ`nun ort ABR değerleri	57
Tablo 4.7. Kontrol grubu DPOAE ort.	57
Tablo 4.8. Kontrol grubu ABR ort.	58
Tablo 4.9. Kan antioksidan ortalama sonuçları	58
Tablo 4.10. Grupların AOPP, MDA, SOD değerlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.11. ABR Sonuçları	60

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1. AT`nın DPOAE üzerine etkisi	54
Grafik 4.2. AT`nın ABR üzerine etkisi	55
Grafik 4.3. AT+TQ`nun DPOAE üzerine etkisi	55
Grafik 4.4. AT+TQ`nun ABR üzerine etkisi	56
Grafik 4.5. TQ`nun DPOAE üzerine etkisi	56
Grafik 4.6. TQ`nun ABR üzerine etkisi	57
Grafik 4.7. Kontrol grubu DPOAE	57
Grafik 4.8. Kontrol grubu ABR	58
Grafik 4.9. Kan antioksidan dağılımı	58
Grafik 4.10. ABR Sonuçları	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sıçan orta kulağı	8
Şekil 2.2. Koklea kesitinde Corti organı	12
Şekil 2.3. Corti organı	14
Şekil 2.4. Timokinon'un kimyasal yapısı	28
Şekil 2.5. Timokinon'un etki mekanizması.....	30
Şekil 2.6. İşitme yolları anatomisi	41

KISALTMALAR LİSTESİ

- A°: Armstrong
ABR: İşitsel beyinsapı odyometrisi
ADP: Adenozin difosfat
AIF: Apoptoz indükleyen faktör
ALT: Alanin amino transferaz
AOPP: İleri okside protein ürünleri
AP: Alkali fosfataz
AR: Androjen reseptörü
AT: Akustik travma
Bcl2: B hücreli lenfoma 2
CAT: Katalaz
COX: Siklooksijenaz
dB: Desibel
DPOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon
DSH: Dış saçlı hücre
EEG: Elektro ensefalografi
EOAE: Uyarılmış otoakustik emisyonlar
GADD: Büyüme duraklaması ve DNA hasarı
GBİK: Gürültüye bağlı işitme kaybı
GGT: Gama glutamat transferaz
GSH: Glutathion Peroksidaz
IL: İnterlökin
Ig: İmmunoglobulin
İPL: Pikler arası latans
JNK: C-Jun N-terminal Kinaz
kHz: Kilo hertz
KM: Koklear mikrofonik
LPD: Lipid peroksidasyon
MAPK: Mitojen ile aktive olan protein kinaz

MDA: Malonildialdehit
MCMV: Mürine sitomegalovirus
MS: Multiple skleroz
NKC: Doğal öldürücü hücreleri
NO: Nitrik Oksit
OAE: Otoakustik emisyon
PC: Protein Karbonil
PKB: Protein kinaz B
Rb: Retinoblastom
SNİK: Sensörinöral işitme kaybı
SFOAE: Stimulus frekansı otoakustik emisyon
SOAE: Spontan otoakustik emisyon
SOD: Süperoksit dismutaz
SP: Sumasyon potansiyel
SPL: Ses basınç seviyesi
TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon
TQ: Timokinon
ÖT: Östaki tüpü

ÖZET

TİMOKİNON TEDAVİSİNİN AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI İÇ KULAK HASARI ÜZERİNE PROTEKTİF ETKİSİ

YENİGÜN A, Akustik travmaya bağlı iç kulak hasarı oluşturulan sıçanlarda Timokinon tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2012.

Amaç:

Akustik travmaya maruz kalma ile oluşan iç kulak hasarına karşı Timokinon'un tedavi edici etkisi olup olmadığını araştırmak.

Gereç- Yöntem:

Ocak 2012- Şubat 2012 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 32 adet erkek Wistar Albino sıçan üzerinde yapılan çalışmada sıçanlar 4 gruba ayrıldı.

1.grup: yalnız akustik travma verilen grup (105 dB SPL, beyaz gürültü, 4 saat)

2.grup: akustik travma ile Timokinon tedavisi verilen grup (10 mg/kg i.p.)

3.grup: yalnız Timokinon tedavisi verilen grup (10 mg/kg i.p.)

4.grup: kontrol grubu (10 mg/kg i.p. Salin).

Sıçanların işitmelerinin bazal değerleri Distorsiyon product otoakustik emisyon (DPOAE) ve Odituar beyin sapı cevabı (ABR) ölçümleri ile yapıldı. Sonrasında akustik travma verilecek grup sıçanlar 4 saat süreyle 105 dB SPL beyaz gürültü ile akustik travmaya maruz bırakıldı. Akustik travma + Timokinon uygulanan grupta Timokinon akustik travmadan 24 saat önce uygulanmaya başlanarak akustik travmadan sonra 10 gün boyunca uygulandı. Çalışmadaki sıçanlara 1, 5 ve 10 gün sonraki DPOAE ve ABR testleri uygulandı. Çalışma sonunda tüm hayvanlar kurban edilerek alınan kan örneklerinden AOPP, SOD, MDA değerlerine bakıldı.

Bulgular:

Çalışmamızda akustik travma uyguladığımız 1. grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında travma uygulanmasından 1, 5 ve 10 gün sonra travmanın etkisinin devam ettiği izlendi. Akustik travma ile Timokinon uygulanan 2.grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında travma sonrası 5. ve 10. günlerde Timokinon'un olumlu etkisiyle tüm frekanslarda travma öncesindeki bazal ölçümler kadar anlamlı bir düzelme izlendi. Timokinon uygulanan 3. grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında

Timokinon'un işitme üzerine herhangi bir negatif etkisi olmadığı izlendi. Kontrol grubu olan 4. grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında stabil bir seyir izledik. Akustik travma + Timokinon uygulanan grupta MDA ($\mu\text{mol/L}$) değerleri sadece akustik travma uygulanan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Akustik travma + Timokinon uygulanan grupta SOD (U/ml) değerleri sadece akustik travma uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Gruplar arasında AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,06$).

Sonuç:

Akustik travma günümüzde oldukça sık karşılaşılan maliyet ve sağlık açısından önemli problemler oluşturan bir patolojidir. Timokinon akustik travmayı önlemede ve tedavide kullanılabilir yaygın, kolay erişilebilir ve uygulanabilir otoprotektif bir maddedir.

Anahtar Kelimeler:

Akustik travma, Timokinon, Otoakustik emisyon, Odituar beyin sapı refleksi

ABSTRACT

THE PROTECTIVE EFFECT OF THYMOQUINONE TREATMENT TO THE INNER EAR DAMAGE CAUSED BY ACOUSTIC TRAUMA

YENİGÜN A, The effect of thymoquinone treatment on the rats with inner ear damage caused by acoustic trauma, Bezmialem Medical School, Department of Ear, Nose, and Throat, İstanbul, 2012.

Objective:

The goal of the study was to investigate whether thymoquinone has any protective effect against to inner ear damage due to acoustic trauma.

Material and Methods:

This study was performed during January and February in 2012 at Bezmialem Medical School Department of Ear, Nose, and Throat. 32 male Wistar Albino rats were used in this study. The rats were divided into four groups. The 1st group was only exposed to acoustic trauma (105 dB SPL white band for 4 hour). The 2nd group was exposed to acoustic trauma then treated with thymoquinone (10 mg/kg i.p.). The 3rd group was only treated with thymoquinone (10 mg/kg i.p.), and The 4th group was the control group that was only treated with intra peritoneal saline injection. The basal hearing measurements of the rats were measured by Distortion-product otoacoustic emission (DPOAE) and Auditory brainstem response (ABR) methods. Then, two groups were exposed to acoustic trauma with 105 dB SPL white band noise for 4 hour. Thymoquinone was started to be given to the rats 24 hr before the trauma and continued to be given during 10 days after trauma. DPOAE and ABR tests were employed to all groups at 1st, 5th, and 10th days of the study. At the end of the study, all rats were sacrificed and blood samples were evaluated for AOPP, SOD, and MDA values.

Outcomes:

In our study, it was observed that the effect of acoustic trauma was still lasting when the trauma applied group was tested with DPOAE and ABR after the 1, 5 and 10 days of trauma application. Conversely, DPOAE and ABR results of the 2nd group that had trauma and treated with thymoquinone showed positive effect of thymoquinone at 5th and 10th days of application with test values close to pretrauma. When the 3rd group which only given thymoquinone was investigated, we observed that thymoquinone did not have any negative effect on hearing. Besides, control group's

DPOAE and ABR tests showed stable results during the study. Moreover, MDA values ($\mu\text{mol/L}$) of trauma applied and thymoquinone treated group were significantly lower than the values of only trauma exposed group ($p < 0,05$). SOD values (U/ml) of trauma applied and thymoquinone given group were significantly higher ($p < 0,05$) compared to only trauma exposed group. A significant difference was not detected between the groups for the AOPP ($\mu\text{mol/L}$) values ($p = 0,06$).

Conclusion:

Acoustic trauma is a pathology that is experienced frequently and comprises many problems in terms of health and cost. Thymoquinone was demonstrated to be an otoprotective substance that can be used to prevent and acoustic trauma as well as it can be supplied and applied easily.

Key Words:

Acoustic trauma, Thymoquinone, Otoacoustic emission, Auditory brainstem response.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İşitme, insanların çevresiyle iletişimlerinin sağlanmasında en önemli duyu fonksiyonlarından biridir. Çeşitli sebeplerle gelişen işitme kayıpları, insan yaşamında iletişim bozukluklarına yol açarak sosyal ve psikolojik problemlere neden olmaktadır. Gürültüye bağlı olarak oluşan işitme kayıpları (GBİK) giderek artan endüstrileşmenin yaşandığı çağımızda, karşımıza çıkan önemli sorunlardan biri haline gelmiştir.

Gürültünün işitme fonksiyonu üzerine olan etkileri çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. GBİK'larının bronz çağında eşya ve silahların metallerden yapılmaya başlaması ile ortaya çıktığı kabul edilir. Eski Yunan'da insanların gürültüden hoşlanmadıkları, M.Ö. 600 yılında Sybaritler'in şehir içinde metal ile ilgili işleri yasakladıkları bilinmektedir. Konuyla ilgili ilk yazılı kaynak, Pliny'nin M.S. I. yüzyılda Nil Şelalesi yakınlarında yaşayanlarda ani olarak gelişen işitme kayıplarıyla ilgili gözlemleridir. Askerler içinde top atışlarına bağlı sağırılık geliştiği ilk olarak 1700'lü yıllarda Amiral Lord Rodney, 1801'de Lord Nelson tarafından bildirilmiştir. 19. yüzyıldan itibaren endüstrinin gelişmesi ile insanlar kitleler halinde gürültülü ortamlarda çalışmaya başlamış ve 20. yüzyılda GBİK'ları sosyal ve yasal bir problem haline gelmiştir.

Günümüzde, insan sağlığı ve iş gücünü yakından ilgilendiren bu konu üzerinde araştırmalara hız verilmiş, gürültünün odyolojik ve histopatolojik sonuçlarını saptama çalışmaları dışında, GBİK'dan korunma yöntemlerini geliştirme çabası ön plana çıkmıştır. Diğer taraftan bazı araştırmacılar, aynı ortamda, aynı süre ve şiddette gürültüye maruz kalanlar arasında oluşan işitme kayıplarının bireylere göre farklı olabileceği görüşünden hareketle, GBİK'na yatkınlık oluşturan sebepler konusuna yönelmişlerdir. İşitme kayıplarının derecesi arasındaki bu farklılık kişisel duyarlılık olarak tanımlanmaktadır (1).

Kişisel duyarlılığı etkileyen birçok faktör tarif edilmiştir. Genel bilgiler bölümünde ayrıntıları ile bahsedilecek olan bu faktörler arasında, yaş, daha önceden varolan GBİK, orta kulak hastalıkları, genel sağlık durumu, koklear vasküler yapıların özelliği, sigara, alkol, ototoksik ilaç ve kimyasal madde kullanımı bulunmaktadır (2,3).

GBİK genellikle bilateral, yüksek frekansları tutan sensörinöral tipte bir işitme kaybıdır. SNİK, sıklıkla Corti organındaki tüylü hücrelerin kaybına bağlı olarak kokleadaki yapıların bozulması sonucunda meydana gelir. GBİK iletim, sensörinöral veya mikst tipte; parsiyel veya total; unilateral veya bilateral tipte olabilir (4). Yüksek frekanslı sensörinöral işitme kayıpları, kafa travması veya kontüzyonu ile de ilişkili olabilir. Gürültülü ortamlarda çalışanlarda ototoksik ilaç kullanımı sensörinöral işitme kaybını kolaylaştırabilir, ancak tek başına gürültünün etkisi çok daha fazladır (4). Sigara içenlerde (5), kan gurubu "0" olanlarda (6) ve hipertermik çalışma ortamlarında (7) da GBİK daha fazla görülmektedir.

Nigella Sativa siyah tohum veya siyah kimyon olarak bilinmektedir. Halk tıbbında uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Nigella Sativa % 36-38 fixed oil, protein, alkaloid, saponin ve % 0,4-2,5 essential oil içerir. Yüksek performanslı sıvı kromatografisinde essential oil kısmı analiz edilince içeriğinde; Timokinon, diTimokinon, timohidrokinon ve timol olduğu saptandı (8). Nigella Sativa'nın yapılan birçok çalışmada antinflamatuar, immünmodülatör ve antineoplastik etkileri olduğu saptanmıştır (9, 10). Bu etkilerini inhibe ettiği etkenler aracılığıyla yapar. Bunlar; eicosanoid üretimi, tromboksan A2 (siklooksijenazları inhibe ederek), Lökotrien B4 (5-Lipooksijenaz inhibisyonu ile) ve membran lipit peroksidasyonu inhibisyonudur (11).

Timokinon ve sentetik yapısal ilişkili terbutilhidrokinon demir bağlı mikrozomal lipit peroksidasyonunu inhibe ederler. Bu etkiyi invitro çalışmalarda konsantrasyon bağımlı biçimde gerçekleştirirler (12). Timokinon'un, polimorf lökositleri uyararak oksijen radikallerinin hasar verici etkilerinden koruduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda serbest oksijen radikalleri (SOR) için güçlü bir çöpçü aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (13).

GBİK'nın medikal veya cerrahi tedavisi olmadığı için riskli ortamlarda çalışanların korunması önem kazanmaktadır. GBİK'nın fizyopatolojisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Yeni tedavi yöntemlerinin ya da işitme kaybının gelişmesini engelleyecek ajanların bulunması amacı ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla, başta antioksidanlar olmak üzere birçok ilaç deneysel olarak kullanılsa da günlük pratikte kullanılan herhangi bir ilaç yoktur.

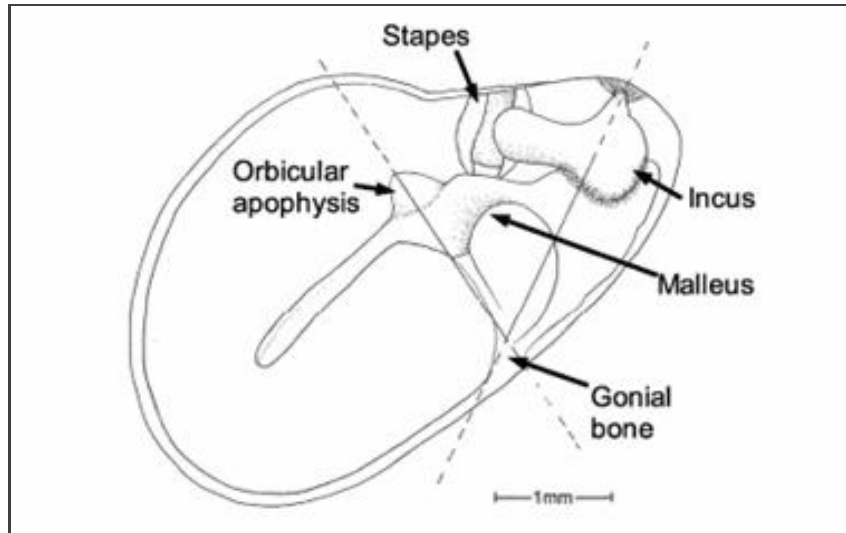
Çalışmamızda oksidatif stresin işitme kaybı patogenezindeki rolünü açıklayabilmek ve bir antioksidan ajan olan Timokinon tedavisinin deneysel olarak oluşturulan akustik travma etkisine karşı olası koruyucu etkisini araştırmak amaçlandı. Uygulama öncesinde ve sonrasında sıçanların iç kulak fonksiyonları ve işitmelerini değerlendirmek için DPOAE ve ABR testleri yapıldı. Çalışmanın sonunda sıçanların kan antioksidan enzim düzeylerine de bakıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIÇAN KULAĞI ANATOMİSİ

Sıçan orta kulağı insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Tahmin edileceği üzere, sıçandaki kemikçikler insandakilere göre çok daha küçük olup yaklaşık çeyrek boydadır. Sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer tarafından 1978 yılında tanımlanmıştır (14). Bu dizaynın iki ayırt edici özelliği vardır:

- 1) Malleus, gonial kemik bölgesinde timpanik anulusa yapışıktır.
- 2) Malleus başı üzerinde orbiküler apofiz olarak adlandırılan geniş bir kütle vardır.



Şekil 2.1. Sıçan orta kulağı. Lateralden, timpanik membran kaldırılmış halde. Sıçanlar, burada gösterildiği gibi iki adet rotasyon aksına sahiptir.

İnsanlarda, timpanik membran alanı 66 mm^2 'dir. Oysa sıçanlarda yalnızca 11 mm^2 'dir. Pars tensa ve pars flaksidanın rölatif boyutları da tamamen farklıdır. İnsanlar, timpanik membranın total büyüklüğü ile kıyaslandığında çok küçük bir pars flaksidaya sahip iken, sıçanlarda pars flaksida timpanik membranın 1/4 ile 1/3'ünü oluşturur. Sıçan orta kulağının küçük bullası ve genellikle kapalı olan, horizontale yakın östaki tüpü (ÖT) vardır. ÖT mukozası, büyük yoğunlukta

goblet hücreleri, daha az miktarda da müköz glandlar içerir. Sıçan ÖT açılma basıncı insandakine benzerdir. ÖT iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpaniuma bağlıdır. Sıçan ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir. Sıçan orta kulağı temporal kemikte yerleşmiş ve iyi korunmuştur. Timpanik membran muayenesi ise sıradan bir otomikroskop ile kolayca yapılabilir. Sıçan orta kulağının üç boyutlu yapısı insaninkine benzer. Ancak mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur. Pars tensa ve geniş pars flaksidası ile timpanik membran, lateral duvarın büyük kısmını oluşturur. Medial duvarda promontoryum, yuvarlak pencere, stapes ile birlikte oval pencere ve ÖT'nün timpanik ağzı yerleşmiştir. Silyalı ve sekretuar iki kanal dışında timpanik kavite, basit, küboidal, silyasız epitel ile döşelidir. Patolojik koşullar esnasında bu basit epitel değişip, silyalı ve sekretuar hücreler olarak kanallar dışında da yüksek sayıda görülür. İnsanlarda, malleus-inkus kompleksi genellikle, en azından düşük frekanslarda, iki asıcı ligaman doğrultusunda olan rotasyonel aksa sahiptir. Bu iki ligaman; anterior malleolar ve posterior inkudal ligamanlardır. Fleischer'a (1978) göre, malleus timpanik anulusa belirgin fiksasyonuna rağmen kompleks halde rotasyon yapabilir (14). Bu ilişki ve inkus kısa kolunun bağlantısı insandakine benzer rotasyonel aks oluşturur. Sıçanlar ile insanlar arasındaki farklardan bir tanesi, sıçanlarda manubriumun, rotasyon aksına paralele yakın yerleşmesidir. Fleischer (1978), genişletilmiş model üzerinde yaptığı çalışmalarda orbiküler apofizin meydana getirdiği ek kitlenin, malleus-inkus kompleksinin yerini değiştirdiğini bulmuştur. Bu da yüksek frekanslarda malleusun transvers bölümü doğrultusunda ikinci bir rotasyon aksı oluşturmaktadır. Bunlara dayanarak, mikrotip kulakların iki tane rotasyon aksı olduğu ve malleusların iki adet net olarak tanımlanmış vibrasyon modu olduğu sonucuna varmıştır.

2.1.1. Denge Organı

Diğer memelilerde olduğu gibi, denge organı osseöz labirentle çevrelenen membranöz labirenti içerir. Anterior semisirküler labirentin dorsolaterali gösteren verteksi 7.0 mm uzunluğa (crus commune 1,3 mm) ve 0,21 mm genişliğe sahiptir. Ampullası 0,83 mm uzunluk, 0,61 mm genişliğindedir. Kanal sagittal düzlemde 27,2°, transvers düzlemde 52,7° açı yapar. Kanalı laterale yönelen posterior semisirküler kanalın verteksi 6,0 mm uzunluğunda ve 0,22 mm genişliğindedir. Ampullası 0,83 mm uzunluğunda ve 0,6 mm genişliğindedir. Krista ampullarisin

serbest kenarı kaudodorsal yönündedir. Kanalin düzlemi sagittal düzlemde $27,6^\circ$ ve transvers düzlemle $60,7^\circ$ açı yapar. Lateral semisirküler kanal laterale kıvrılır; uzunluğu 6,1 mm, genişliği 0,22 mm'dir. Ampullası 0,79 mm uzunluğunda, 0,55 mm genişliğindedir. Kristanın serbest kenarı kaudale yönelir. Horizontal düzlemle (oksipital kemiğin pars horizontalisi) kanal $28,4^\circ$ açı yapar. Lateral semisirküler kanalın nonampuller ucu kommunikasyonu sağlamak için posterior kanalın ampuller ucuna ulaşır ve birleşir.

Anterior ve posterior semisirküler kanallar $102,3^\circ$ lik bir açı oluştururlar, bu açı anterior ve lateral kanallar arasında $89,7^\circ$, posterior ve lateral kanal arasında $89,8^\circ$ 'dir. Utrikulus, bir tarafta anterior ve lateral kanalın ampullasının diğer tarafta ortak krusun ve posterior kanalın ampullasının arasında iç şeklinde vesikül (kese) gibi yerleşmiştir. Onun uzun eksenini 1,3 mm, vertikal çapı 0,71 mm, horizontal çapı 0,4 mm'dir. Kaudal bölümün medial duvarından (makula utrikulusun yaklaşık 120-150 μ arkasından), endolenfatik kanal (endolenfatik kese ile birlikte 3,3 mm uzunluğunda) çıkar. Aquaduktus vestibüli dorsale ve mediale ilerler. Bir valfle desteklenen orjine yakın bölgeden, sakkulusa doğru ventromedial yönde ilerleyen duktus utrikulosakkularisi oluşturur. Makula utrikuli 0,6 mm uzunluğu ve 0,51 mm genişliğiyle neredeyse sferik (küre) şeklindedir. Utrikulusun ventrolateral duvarında lokalizedir. Yüzeyi dorsomediale yönelmiştir. Sakkulus, laterale doğru yassılaştırılmıştır ve kross kesitte üçgen şeklindedir. Yüksekliği 0,95 mm, horizontal uzunluğu 0,44 mm'dir. Duktus reuniens 1 mm uzunluğundadır. Kıvrık yüzeyi esasen laterale yönelir. Uzunluğu 0,6 mm, genişliği 0,48 mm'dir.

2.1.2. İşitme Organı

Kokleanın eksenini dairesel olarak sagittal ve horizontal düzleme yerleşmiştir. Koklea tarafından yapılan dönüş sayısı 3 tam $1/4$ veya 4 tam $1/4$ olarak belirlenmiştir. Koklear kanalın uzunluğu 12,16 mm'dir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir.

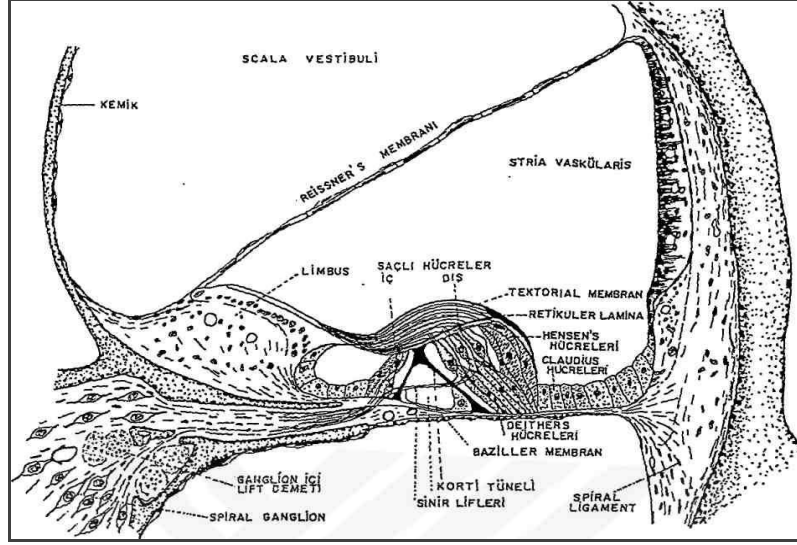
2.2. SIÇAN KOKLEASININ IŞIK MİKROSKOBİK ANATOMİSİ

İç kulak, karmaşık anatomik ve fonksiyonel yapısı nedeniyle aynı zamanda labirent olarak da adlandırılır. Labirent yapısal olarak membranöz ve kemik labirent olarak iki bölümde incele-

nirken, fonksiyonel açıdan koklear ve vestibüler bölümlerden oluşur. Mamelilerin kokleası salyangoz şeklindedir. Sıçan kokleası insanlardakinin aksine yaklaşık 4.5 kıvrımdan oluşur. Kokleanın santral aksı boyunca yerleşik olan modiulus, koklear sinir ve spiral ganglionu içerir. Kokleanın her bir kıvrımında Corti organını saran skala media (koklear duktus) bulunur. Koklear duktus her bir kıvrımı, apikalde skala vestibüli, bazalde skala timpani olacak şekilde böler.

Koklear duktus lateralde dış kısımda spiral ligament ile çevrilidir. Modiulus tarafında kemik spiral lamina ve spiral limbus vardır. Üst kısmı Reissner membran tarafından oluşturulur. Reissner membran spiral limbustan spiral ligamente kadar uzanır. Koklear duktusun alt kısmını, spiral ligamentten kemik spiral laminaya kadar uzanan bazal membran yapar.

Corti organı bazal membranın üzerinde yerleşiktir ve hafif spiral şeklindedir. Spiral limbus Corti organına doğru iki ayrı uzantı ile sonlanan vestibüler ve timpanik dudaklardan oluşur. Bu iki uzantı iç sulkusun etrafını çevirir. Spiral limbusun vestibüler dudağı tektoriyel membrana doğru uzanır ve Corti organının sensöriyel ve destek hücrelerine kısmen tutunur. İç sulkusta vestibüler ve timpanik dudakların iç kısmında, küboidal yapılı iç sulkus hücreleri yer alır. İç saçlı hücrelerin daha iç kısmında tek sıra halinde border hücreler vardır. İç saçlı hücreler iç falangeal ve iç Sütun hücreleri (pillar cell) tarafından desteklenir. İç falangeal hücrelerin uzantıları yukarıda iç saçlı hücrelerin apikal kısmına kadar uzanır. İç Sütun hücreleri Corti tünelinin iç duvarını oluştururken, dış Sütun hücreleri ve dış falangeal hücreler (Deiter hücreleri) ise dış kısmını yapar. Deiter hücrelerinin üst kısmında yer alır. Her bir Deiter hücresinin falangeal uzantısı Corti organının üst yüzeyine kadar uzanır.



Şekil 2.2. Koklea kesitinde Corti organı ve diğer anatomik yapıların ışık mikroskopik görünümü
(15)

Dış ve iç falangeal hücreler ile beraber iç Sütun hücreleri Corti organına destek görevi görür. Her bir sensöriyel hücre, üst yüzeylerinde, Sütun hücrelerinin üst kısmı ve Deiter hücrelerinin falangeal uzantıları ile beraber retiküler lamina denen ince bir tabaka oluşturur. Dış saçlı hücrelerin daha lateralinde yine bir destek hücresi olan Hensen hücre dizisi ile karşılaşılır. Hensen hücrelerinin lateralinde epitel tekrar kübikleşir. Bu hücreler Claudius hücreleridir. Claudius hücreleri dış sulkusu döşerler ve spiral ligamente kadar devam ederler. Corti organının üst yüzeyini orjinini spiral limbustan alan tektoriyel membran örter. Tektoriyel membran ile sensöriyel hücrelerin sterosilyaların arasındaki ilişki tam aydınlatılamamıştır.

2.3. SIÇAN KOKLEASININ ELEKTRON MİKROSKOBİK YAPISI

Koklea boyunca endolenfi çepeçevre saran epitelin etrafındaki bazal lamina (bazal membran), sinir liflerinin girdiği kısım ve stria vaskularis dışında devamlılık gösterir. Epitelin endolenfatik yüzeyi üzerinde mikrovillüslerin bulunduğu üç katlı bir plazma membranı yapısındadır. Kalınlığı 130 Å'dır. Her bir hücre birbirine "tight junctional complex" denen dezmozomlarla (zonula occludens, zonula adherens, macula adherens) tutunur (16). Nöral elemanlar, skala media içine Corti organının saçlı hücrelerinden daha fazla uzanmaz.



Resim 2.1. Sıçan kulağı kokleası

2.3.1. Limbus Spiralis

Spiral limbus, esas olarak bazal membranın konnektif dokusu ile devamlılık gösteren bir yapıdır. Üst yüzeyinde T şeklindeki hücreler (interdental hücreler) yer alır. Bu hücrelerin üstünde aselüler tektoryal membran vardır. İç sulkus hücreleri, spiral limbusun lateral vertikal yüzeyini, yukarıda Huschke'nin "auditory teeth" hücrelerinden, aşağıda iç destek hücrelerine kadar örter. İç sulkus hücreleri görünüş olarak dış sulkus hücrelerine benzer.

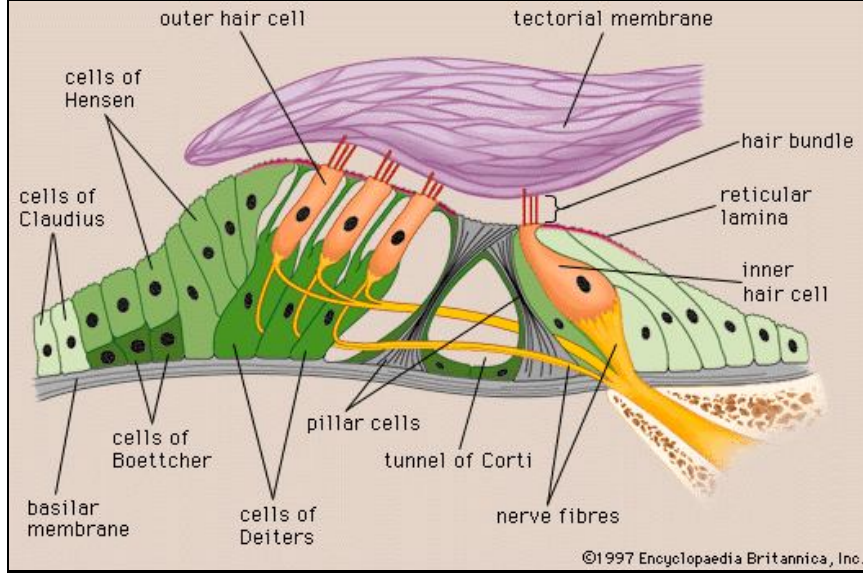
2.3.2. Bazal Membran

Bazal membran ekstraselüler amorf bir substans ve radial filamanlardan oluşmuştur. Elektron mikroskopik olarak içte pars tekta, dışta pars pektinata olarak ayrılır. Filamanlar pars tekta içinde yanyana dizili iken, pars pektinatada çapları 0.5-1.5 um. arasında olan fibriller şeklinde gruplanmışlardır. Bunlar hem spiral limbus hem de spiral ligament ile devamlılık gösterirler. Bazal membranın timpanik yüzeyi skala timpani ile devam eder ve Corti organının alt kısmındaki kapillerleri içerir.

2.3.3. Corti Organı

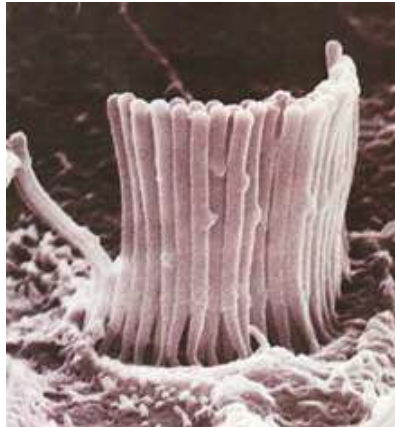
Baziller membran ve perilenfteki mekanik titreşimleri, sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür. Corti organı baziller membran, üzerine dayanmış destek hücreleri, spiral şek-

linde dizilmiş çeşitli duysal hücreler ve bunların üzerini örten tektorial membrandan oluşur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Corti organı

Corti organı, beraberinde nöral elemanlar da olmak üzere, tek sıra iç saçlı hücreler, üç sıra dış saçlı hücreler ve değişik tipte destek hücrelerden oluşur. Bazen üç sıra olan dış saçlı hücrelere, bir sıra daha eklenir.



Resim 2.2: Sterosilyalar

2.3.3.1. İç saçlı hücreler

Dış saçlı hücrelere oranla daha az diferansiye görünür. İç saçlı hücreler oblik olarak yerleşmiş Tip-I vestibüler saçlı hücrelere benzerler. İlginç olarak, embriyolojik gelişim esnasında dış saçlı hücreler de görünüşleri açısından bu hücreleri andırırlar. Ancak embriyolojik olarak dış saçlı hücrelerin daha iyi gelişimi sonucu daha yüksek fonksiyonlar taşıması nedeniyle frekans analizini daha iyi yaptıkları ileri sürülmektedir (17).

2.3.3.2. Dış saçlı hücreler

Silendirik şekilleriyle, kokleanın apikal kıvrımında, bazal kıvrıma oranla daha uzundur. Vertikal duvarlarının döşemesini yassılaştırmış sisterna tabakası yapar. Mitokondriler subkütiküler bölgede ve infranükleer uçta toplanmışlardır. Hücrenin vertikal duvarları boyunca dağılık olarak bulunurlar. Saçlı hücrelerin yüzeyinde, kısmen tektoryal membran içine gömülmüş olarak bulunan sterosilyaları taşıyan kütiküler tabaka yer alır. Sterosilyalar oluşturdukları diziler ile karakteristik görünüm arzederler (Resim 2.2). Dış saçlı hüclere ait sterosilyalar, çıkıntılı kısımları stria vaskülarise gelecek şekilde, "W" şeklinde dizilmişlerdir. Bunlar aktin filamanlar içerirler. Kütiküler tabakanın afilamentöz kısmında stria vaskülarise doğru ve apekte bazal cisimcik (basal body) yer alır. İç saçlı hücrelerdeki sterosilyalar uçan bir kuşun kanatlarını andıracak biçimde, basık "M" şeklinde dizilmişlerdir. Bazal cisimcik (sentrion) sterosilyaların ön kısmında bulunur ve kinosilyalardan oluşur. Bu organizasyon vestibüler sistemdekine benzer. Embriyonik kokleada bu kinosilyalar, bazal cisimcikten yukarıya doğru uzanım gösterirken, erişkin kokleada bulunmazlar. Kokleadaki bu anatomik yapının önemi henüz anlaşılamamıştır.

İç ve dış saçlı hücreler, hücre içi organizasyonları, innervasyon özellikleri, metabolik aktiviteleri ve tektoryal membranla olan ilişkileri açısından farklılıklar gösterirler (18). Bunlardan ilki, dış saçlı hücrelerde motilite aktivitesi varken, iç saçlı hücrelerde bu fonksiyonun olmamasıdır (19). Bu nedenle iç saçlı hücreler pasif bir transduser olarak düşünülür (18). Dış saçlı hücrelerdeki motilite aktivitesi, hücre içinde sitoskeletal ve kontraktıl proteinlerin bulunmasıyla immunohistokimyasal açıdan desteklenmiştir (20). Dış saçlı hücrelerin hücre içi organizasyonu apeks ve bazalde olmak üzere, farklı özellik gösterir. Daha önce belirtildiği gibi apikal taraftaki kütiküler tabaka sterosilyaları içerir. Sterosilya-kütiküler membran kompleksi

akustik travma için önemli olan sterosilyaların sertliğini temin eder. Bu sterosilyaların eksitatuvar yönde (bazal cisimciğe doğru) hareketi, hücrenin bazal kısmında yer alan nörotransmitterlerin salınımını sağlar. Dış saçlı hücrelerde, yüzeyaltı sisterna (subsurface cistern) olarak bilinen ve hücrenin yan taraflarına yerleşik, iyi gelişmiş bir endoplazmik retikulum sistemi bulunur. Bu yüzeyaltı sisterna, hücrenin alt kısmında sinir sonlanma yerinde subsinaptik sistemaya dönüşür (21). Hücrenin apikal tarafında kütiküler tabakanın olmadığı kısımda ise, yüzeyaltı sistem ile bağlantılı tubüloveziküler bir endoplazmik retikulum olan Hensen cisimciği ve apikal sisterna bulunur. Yüzeyaltı sisterna hücre çekirdeğinin dış membranı ile devam eder. Böylece membranöz devamlılık sterosilyalardan hücrenin sinir sonlanmasına kadar devam etmiş olur. Membrano-veziküler sistemin akustik travmada aktivite artışı gösterdiği, hatta vakuolizasyon göstererek genişlediği kabul edilir (22). Hücrenin bazal kısmına doğru yerleşik olan hücre çekirdeği akustik travmada etkilenerek dislokasyon, kromatin agregasyonu ve ödem oluşur (23). Hücre içinde yüzeyaltı sisterna ve Hensen cisimciği ile irtibatta olan bir supranükleer mitokondri sistemi ile; çekirdek ve hücrenin en bazal kısmı arasında yerleşik bir infranükleer mitokondri sistemi olmak üzere; iki grup mitokondriyal sistem bulunur. Akustik travmada çoğu zaman, hücrenin daha çok afferent sinir sonlanma kısmında mitokondriyal ödem görülür (22). Bu durum akustik travmada hücrenin enerji metabolizmasının etkilendiğini göstermektedir. Hücrenin bazal tarafında bir kısmı membrano-veziküler sistemle irtibatta olan ve nörotransmitter içerdiği tahmin edilen veziküller bulunur. Hücrenin yine alt taraftaki membranı ile irtibatta olan endositik ve ekzositik vezikülleri de vardır. Tüm bu veziküller ve lizozomal vakuoler sistem, akustik travmada artış gösterir. Bu da hücrenin akustik travma esnasında lipid sentezini artırdığını göstermektedir (23).

İç saçlı hücreler dış saçlı hücrelerden şekilleri itibarıyla ayrılırlar. Çekirdekleri hücre ortasına yerleşmiştir. Yüzeyaltı sistemaları daha az gelişmiştir. Apikal kısımda sayıca fazla Golgi aparatı ile apikal sistemayı ve dağınık durumdaki mitokondrileri içeren tubüloveziküler sistem yer alır. Akustik travmada veziküler sistemdeki artış, sıklıkla görülen bir bulgudur. İç saçlı hücrelerin nispeten daha az efferent inervasyonu nedeniyle, subsinaptik sistemaları da iyi gelişmemiştir, infranükleer zonda yerleşik veziküler sistem akustik travmada travmanın safhasına göre artma veya azalma gösterebilir (23). Corti organının majör mekanik desteğini, Sütun hücreleri ve Deiter hücrelerinin tonofibrillerinin birleşmesinden meydana gelen retiküler lamina sağlar.

2.3.3.3. Corti organının inervasyonu

Afferent ve efferent tüm sinir lifleri kokleaya modiolustan girer. Spiral ganglion, büyük oranda afferent ve efferent miyelinli sinir lifleri ve iki tip bipolar sinir hücrelerinin gövdelerinden oluşur. Tip-I hücreler ganglionda daha çoktur ve iç saçlı hücreleri inerve ettikleri kabul edilir. Büyük sferik nükleusları vardır ve çok katlı miyelin kılıfı ile sarılıdır. Tip-II hücreler ise sayı olarak daha az ve daha küçüktür. Lobüle bir görünüm arzederler. Sitoplazmaları bol miktarda mikrofilament, düz endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği içerir. Etraflarında miyelin kılıfı bulunmaz. Tip-II hücrelerinin de dış saçlı hücreleri inerve ettikleri kabul edilir. Afferent ve efferent sinir lifleri osseöz spiral laminada ve bazal membranın altında miyelinli iken, bazal membranın üstüne çıktıklarında miyelinlerini kaybederler. Ancak burada da sarkolemmal kılıf tarafından sarılırlar. Bu sinir lifleri birleşerek spiral veya radial olarak uzanan sinir demetlerini oluştururlar. Hem dış hem de iç saçlı hücrelerin afferent ve efferent inervasyonu söz konusudur. İç saçlı hücrelerin altında yer alan iç spiral demet, yapı olarak büyük çoğunlukla, koklea boyunca spiral şeklinde uzanan efferent sinir liflerinden oluşur. Bazı fibriller iç Sütun hücreleri arasından geçerler ve bu fibrillerden sonuçta tünel spiral demet (tunnel spiral bundle) oluşur. Tünel spiral demetin bazı fibrilleri belli aralıklarla ve dik açılar ile dönerek tüneli geçerler ve dış saçlı hücreleri inerve ederler.

Corti organına giden afferent fibrillerin büyük bir kısmı direk olarak iç saçlı hücrelerle sinaps yaparlar. Bir kısmı da iç spiral demette helezonvari bir seyir sonunda dış saçlı hücrelere uzanırlar ve bazalde yer alan üç tane dış spiral demete katılırlar. Dış saçlı hücrelerdeki afferent sinir uçlarının büyük sayıya oranla, tüneldeki afferent fibril sayısının azlığı, yoğun olarak sinir dallanmasının olduğunun göstergesidir. Afferent ve efferent sinir uçları saçlı hücrelerin alt ucunda gruplar halinde toplanır ve birbirlerinden ultrastrüktürel olarak ayrılır. Efferent sinir uçları bazal kıvrımdaki dış saçlı hücrelerde, özellikle en iç dizide, sayı olarak daha fazladır. Yine bu sinir uçları tüneli geçen efferent sinir fibrillerinden daha fazladır. Bu durum efferent sinir dallanmasının yoğunluğunun göstergesidir.

Afferent ve efferent sinir uçlarının sayısal fazlalığı, bir dış saçlı hücrenin birden fazla sinir ucu tarafından inervasyonuna olanak sağlar. Efferent sinir uçlarının ve dış saçlı hücrelerin birbirlerine yakınlaşan kısımları nispeten büyüktür ve basık bir görünüm arzeder. Hem sinir

ucunun hem de dış saçlı hücrenin bu kısmına sinaptik membran adı verilir. Sinaptik membranlar birbirlerinden sinaptik aralıklarla ayrılır. Sıçanlarda bu sinaptik aralık yaklaşık 200 Å'dır. Saçlı hücre sinaptik membranın hemen üstünde postsinaptik sisterna adını alan yassı bir vezikül bulunur. Sinir ucunun sitoplazması çok sayıda büyük mitokondri ve üniform büyüklükte sinaptik vezikül içerir. Afferent sinir uçları nispeten daha küçüktür. Postsinaptik membranları ve mitokondrileri küçüktür. Sinaptik veziküller değişik büyüklüktedir. Saçlı hücrelerin alt ucunda presinaptik membrana tutunan ve hücre sitoplazmasının içine uzanan elektrodens çubuksu yapılar (sinaptik bar) vardır. Sinaptik barların etrafı veziküller tarafından sarılıdır. İç saçlı hücrelerin büyük kısmı afferent sinir fibrilleri tarafından inerve edilir. Sinir uçları küçüktür ve sinaptik barlar içerir. Sinaptik aralıkta kalınlaşmış pre ve postsinaptik membranlar bulunur.

2.3.4. Hensen Hücreleri

Corti organının lateralinde, özellikle apikal kıvrımda, rozet şeklinde toplanmış hücreler topluluğudur. Bu hücreler, endolenfatik yüzeylerinde, uzun ve çok sayıda mikrovillus içerirler. Hücre çekirdeği hücrenin ortasına lokalizedir. Hensen hücreleri sitoplazmik lipid inklüzyon cisimcikleri içerirler.

2.3.5. Claudius Hücreleri

Küboid şeklindeki Claudius hücreleri, dış sulkusun tabanının, Hensen hücrelerinden dış sulkus hücrelerine kadar kısmının döşemesini yaparlar. Bu hücrelerin fonksiyonları uzun yıllar araştırmacıların gözünden kaçmıştır. Nisbeten boş görünen sitoplazmaları, fonksiyonları hakkında bilgi edinilmesini önlemiştir. Duvall ve Quick (1969), bu hücrelerin özel durumlarda depo görevi gören hücreler olduklarını belirtmişlerdir (24).

2.3.6. Dış Sulkus Hücreleri

Dış sulkus hücreleri spiral prominens ve Claudius hücrelerinin arkasında yer alan ve koklear duktus boyunca band şeklinde dizili olan hücrelerdir. Apikal kıvrımda, Claudius hücrelerinin arasından ortaya çıkarak, endolenfatik yüzeyle karşılaştıktan sonra görülür. Oluşturdukları bandın

derin kısmında çok katlı görünüm verir ve çıkıntıları spiral ligament içine uzanır. Bu çıkıntıların sayısı apekse doğru azalır. Çıkıntıların etrafındaki spiral ligament konnektif doku boyunca kapiller damarlar ile bir ağ oluştururlar.

2.3.7. Spiral Prominens

Spiral prominens, lateral koklear duvarda stria vaskülarisin altında ve bazal membrana yakın lokalizasyonda bir kabarıklık şeklindedir. Tek katlı basık küboidal hücrelerle örtülüdür. Nükleusu iki lobludur ve hücrenin büyük kısmını işgal eder. Subepitelyal konnektif doku, spiral prominensin kabarıklığını oluşturur. Spiral prominensin merkezine yakın lokalizasyonda her zaman için bir veya daha fazla kapiller ağ bulunur.

2.3.8. Stria Vaskülaris

Stria vaskülaris vasküler bir epitel yapısındadır. Spiral prominensden Reissner membranının tutunduğu yere kadar uzanarak lateral koklear duvarın büyük kısmını oluşturur. Üç tip hücreden oluşur: marjinal veya kromofil hücreler (dark cell), intermediate veya kromofob hücreler (light cell) ve bazal hücreler. Stria vaskülarisin içindeki kapiller ağ, striadan iki katlı bir bazal lamina ile ayrılır. Marjinal hücreler endolenfatik yüzeyi döşerler ve otokistlerden orjin alan tek hücre tipi oldukları kabul edilir. Parsiyel atrofileri durumunda, vestibüler labirentin dark cell olarak adlandırılan hücrelerine benzerler. Skala media tarafındaki yüzeylerinde kısa mikrovillüsler içerirler. Hücrenin bazal kısmındaki ince ve uzun uzantılar, hücreye gövdesine oranla daha büyük bir yüzey sağlar. Benzer uzantılar intermediate hücrelerde de vardır. Her iki tip hücredeki bu uzantılar, kapillerlerin bazal membranına yakın yerleşimlidir. Marjinal hücrelerin sitoplazmaları, uzantılarında çok sayıda büyük mitokondri içerir. Endolenfatik yüzeylerinde de bol miktarda vezikül taşırlar (17). Bazolateral taraflarında yer alan membranöz yapılarda ise ATP-az, adenilat siklaz ve karbonik anhidraz bulunduğu sanılmaktadır. Marjinal hücrelerin bu hücresel organizasyonları itibariyle, endolenfin üretimi ve iyonik kompozisyonunun idamesinden sorumlu oldukları kabul edilmektedir (23). Marjinal hücrelerin arkasında yer alan intermediate hücreler ise soluk bir sitoplazmaya sahiptir. Az sayıda mitokondri içerirler. Marjinal hücrelerin arasından endolenfatik yüzeye doğru uzanım gösterirler. Fagositozda rol aldıkları sanılmaktadır (25). Bazal

hücreler uzun ve düz hücrelerdir. Birbirlerine dezmozomlarla bağlıdır. İçerdikleri çok sayıdaki sıkı bağlantı noktaları ile stria vaskülarisin, alttaki spiral ligamentin perilenfatik dokusuna sıkıca tutunmasını sağlarlar. Böylece endolenfle perilenf arasındaki iyonik geçişlere de engel olurlar. Sitoplazmaları soluktur ve lipid inklüzyonları içerir. Kapillerlere yakın lokalizasyonlu olup onları çepeçevre sararlar. Bazal hücre grupları belli aralıklarla endolenfatik yüzeye doğru uzanım gösterirler. Ancak sadece stria vaskülarisin üst ve alt ucunda yüzeye ulaşırlar. Stria vaskülarisi spiral ligamentten ayıran bir membran yoktur. Sıçanlarda intermediate ve bazal hücreler, melanin granülleri de içerirler. Melanositler stria içine dağılmış da olabilir. Stria vaskülarise ait üç tip hücre de glikojen granülü içerir. Ancak bu granüller en fazla marjinal hücrelerde bulunur. Akustik travmada stria vaskülarisin marjinal ve intermediate hücreleri bariz patoloji gösterirken, bazal hücreler akustik travmaya dirençlidir (23). Stria vaskülarisin bazı morfolojik özellikleri onun fonksiyonu hakkında bilgi verebilir. Anatomik görünüm olarak sekresyon veya absorpsiyona uygundur. Mitokondrilerden zengin olması, stria vaskülaris içinde yüksek metabolik aktivite bulunduğunu gösterir. Aynı şekilde mikrovillüslerle yüzeyi genişleyen hücre, iyonik transporta da uygundur.

2.3.9. Reissner Membranı

Sıçanlarda Reissner membranı, skala media ve skala vestibüli denilen iki hücre tabakasından meydana gelir. Skala vestibüli tabakası incedir ve basık hücrelerden oluşur. Komşu hücreler arasında porlar mevcuttur (26). Skala media tabakasına ait basık küboidal hücrelerin skala vestibüli tabakasının hücreleri ile herhangi bir bağlantısı yoktur. Ancak bu iki tabaka arasında, özellikle skala media tabakasına yakın lokalizasyonda bir bazal lamina bulunur. Yapısı itibarıyla skala vestibüli tabakası, sıvı, elektrolit ve diğer bazı maddelerin geçişine direnç gösterir (27). Ancak bazal laminanın da Reissner membrandan geçen maddelerin seçiciliğinde rol oynadığı sanılmaktadır (16). Skala media tabakasının mikroveziküllerinin proteinöz madde transferinde rol aldığı bildirilmiştir. Skala media tabakasındaki transport mikropinositoz ile gerçekleşir. Bu da Reissner membranının bir bariyer olduğunu gösterir (17).

2.4. SIÇAN VE İNSAN KULAĞI FARKLILIKLARI

Sıçan ve insan kulağı morfolojisi birçok yönden benzerlikler göstermesine rağmen bazı farklılıklar mevcuttur (28). Bu farklılıklar şunlardır.

1. Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür.
2. Sıçanlarda insandakine oranla pars flaksida daha büyük olup timpanik membranın 1/4 ile 1/3'ünü oluşturur.
3. Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.
4. Sıçanlarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.
5. Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.
6. İnsan embriyosunda bulunan krista stapedius sıçanda kalıcı olarak bulunur.
7. Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
8. Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.
9. Sıçanlarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5 veya 2.75'dir.

2.5. İÇ KULAK METABOLİZMASI

Metabolik olarak aktif bir organ olan kokleanın fonksiyonu, mekanik uyarıları elektriksel impulslara çevirmektir. Bu fonksiyon oksidasyon ile sağlanabilen bir enerji gerektirir. Enerji, elektriksel potansiyelin idamesinde gerekli olan iyonların transportunda ve hücre bütünlüğünün korunmasında kullanılır. Corti organı mekanik enerjinin elektriksel enerjiye çevrildiği yer olmasına rağmen, koklea içinde metabolik açıdan en aktif yapı değildir. Ancak Corti organı karbohidrat depoları ve glikolitik enzim yolu açısından zengindir ve stria vaskularisten daha düşük oksijen ihtiyacı söz konusudur (29). Stria vaskularis koklea içinde metabolik açıdan en aktif yapıdır (30). Stria vaskularisin yüksek oranda içerdiği ATP-az, enerji temin etmek için ATP'yi yıkar. Bu enzim spiral ligament, Reissner membranı ve Corti organının endolenfle temas eden yüzeyinde de bulunurken, saçlı hücrelerde yer almaz. Reissner membranında belli seviyede ade-

nilat siklaz aktivitesi de mevcuttur (31). Stria vaskularis iyon konsantrasyonunu ve elektriksel potansiyelleri korumak için gerekli olan enerjiyi oksidatif mekanizma ile sağlar (32). Corti organını direk olarak besleyen bir kan desteği yoktur. Bu nedenle oksijen ve metabolik madde ihtiyacının endolenf tarafından karşılandığı ileri sürülmüştür. Buna karşın bazal membran altındaki kapillerlerin deneysel oklüzyonu, stria vaskulariste patolojiye yol açmazken, saçlı hücre kaybına neden olmuştur (33). Kokleada izole oksidatif metabolizma ile ilgili patolojiler nadirdir. Ancak işitme kaybına neden olabilirler. Örneğin biotinidaz eksikliğinde, endojen biotin tekrar sıklüse sokulamaz ve sonuçta biotin eksikliği meydana gelir (34). Bu da işitme sisteminin gelişim ve fonksiyonunu etkiler (35).

2.6. GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI

Gürültü ile işitme kaybı arasındaki ilişki binlerce yıldan beri bilinmektedir. Konuyla ilgili ilk yazılı kaynak, Pliny'nin M.S. ilk yüzyılda Nil şelalesi yakınlarında yaşayanlarda ani olarak gelişen işitme kayıplarıyla ilgili gözlemleridir. Askerler içinde top atışlarına bağlı sağırılık geliştiği ise, ilk olarak 1700'lü yıllarda Amiral Lord Rodney, takiben de 1801'de Lord Nelson tarafından bildirilmiştir (36). 19. yüzyıldan itibaren gelişen endüstri sonucu insanlar kitleler halinde gürültülü ortamlarda çalışmaya başlamış ve günümüzde GBİK sık karşılaşılan bir problem haline gelmiştir. Bugün ABD'de 6-10 milyon insanın iş ortamlarında kritik seviyede gürültüye maruz kaldıkları, bunların da yaklaşık 1 milyonunda gürültüye bağlı işitme kaybı bulunduğu tahmin edilmektedir (37). Ülkemizde ise bu konuda epidemiyolojik bir araştırmaya rastlanmamıştır.

2.6.1. Patogenez

Akustik travma ile ilgili ilk ciddi laboratuvar çalışmaları İkinci Dünya Savaşı esnasında ve takip eden yıllarda başlamıştır (38). GBİK'na neden olan primer faktör Corti organındaki hücrelerin apoptotik ölümüdür (39). Hücre ölümüne neden olan durumlar ise akustik travma sonucu; iç kulakta kan akımının azalması (40), artan metabolik aktiviteye bağlı serbest radikal üretimi (41,42), direk olarak mekanik travmanın indüklediği dış tüylü hücrelerde oluşan hücresel nekrozdur (43).

Akustik travma sonucunda iç kulakta serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur (44). SOR leri hücrel DNA yı değiştirerek (45), lipit peroksidasyonuna yol açıp hücre membranına hasar vererek (46) ve koklear kan akımını azaltarak (47) hücreye zarar verirler.

SOR üretimi birçok nörodejeneratif sendromun patogeneğinde yer almakla birlikte antioksidan ajanlar nörodejeneratif süreçde terapötik etkiye sahiptirler (48). Bu bilgiler nörodejeneratif bir süreç olan GBİK'da antioksidanların kullanımının gerekliliğini göstermektedir.

Gürültü sonrasında SOR'nin artışa geçme süresi gürültü parametrelerinin türüne ve çeşidine göre değişebilmekte ve 7-10 gün boyunca SOR üretimi devam edebilmektedir (49). Gürültüye maruziyet sonrası hidroksil radikalleri ve süperoksitler erken dönemde (1-2 saat sonra) artmaktadır (50). SOR'leri gürültüden 15-30 dk sonra lipit peroksidasyonu ve peroksinitrit formasyonu oluşturmaktadır (51) ve lipit peroksidasyon ürünleri gürültü maruziyetinden sonraki 1-5 saat arasında artmaktadır (46).

GBİK'nın histopatolojik ve biyokimyasal yönü ile ilgili bilgilerimizin insan temporal kemiğinin incelenmesi ile elde edilmesi gerekirken; kadavra çalışmalarında presbiakuzinin, ototoksisitenin, diğer sekel bırakmış kulak hastalıklarının ekarte edilmesinin güçlüğü ve ölümden hemen önce odyometrik incelemenin yapılamaması gibi sebeplerle; daha çok deney hayvanlarında oluşturulan GBİK'nın araştırılması ile yetinilmiştir. Ancak canlılar arasında GBİK'na olan yatkınlığın, farklı olduğunu unutmamak gerekir. Miller ve ark. aynı seviyede GBİK oluşturabilmek için, kedilerde insandakinden 18 dB daha az şiddetteki bir gürültünün yetebileceğini iddia etmişlerdir (52). Aynı durum chinchilla'lar için de geçerli iken, sıçanların insanlardan daha hassas olduğuna dair bir bulgu saptanmamıştır (53).

GBİK iki şekilde meydana gelebilmektedir. Birincisi, çok kısa süre ile ani bir patlama ya da yüksek şiddetteki bir gürültüye yakın mesafeden maruz kalma ile oluşan tiptir. Diğeri, orta şiddetteki gürültüye çok uzun süre ile maruz kalma ile meydana gelir.

2.6.2. Akut Ses Travması

Burada yüksek şiddetteki gürültüden hemen sonra oluşan anatomik değişiklikler; iç ve dış saçlı hücrelerdeki sterosilyaların orta derecede düzensizliklerinden, Corti organının tamamen ortadan kalkmasına ve Reissner membranının rüptürüne kadar değişebilmektedir. Böyle bir durumda endolenf, hasarlanmış saçlı hücre ve diğer yapılardan dökülen debris içerebilir. Ancak kemik yapı, sinirler, kan damarları, stria vaskularis, spiral ligament ve limbusta herhangi bir değişiklik olmayabilir (53). Dakikalar sonra bu yapılarda ödem gelişmeye başlar (54). Stria vaskularisteki ödem günlerce devam edebilir (55). Ödemın sebebi olarak Reissner membranının rüptürü ile endolenfin perilenfatik boşluğu invaze etmesi ve sonuçta perilenfte artan potasyum seviyesinin olduğu iddia edilmiştir (56). Genel olarak oluşan doku hasarı, hem gürültünün seviyesine hem de gürültüye maruz kalma süresine bağlıdır.

2.6.3. Kronik Ses Travması

Kronik ses travmasında oluşan hasarla, maruz kalınan orta derecedeki gürültünün şiddeti arasında, akut ses travmasındaki kadar net bir ilişki yoktur. Hasarı meydana getiren mikromekanik ve biyokimyasal olmak üzere iki mekanizma vardır. Mikromekanik mekanizmada saçlı hücre ve destek hücrelerine olan direkt mekanik etki söz konusudur. Hatta uzun süren ses mikrotravmalarında akümülyasyon olduğu bilinmektedir (57). Biyokimyasal mekanizmada söz konusu olan ise, kronik gürültü ile sitokimyasal ve enzim düzeyinde metabolitlerdeki tükenmedir (58). Gerçekte bu iki mekanizma, daha önceleri iddia edildiği gibi, birbirine karşıt değildir. Kronik ses travmasında, sonuçta akut ses travmasında olduğu gibi, önce dış, sonra iç saçlı hücre ve destek hücresi hasarı, takiben de sinir lifleri ve spiral ganglionun dejenerasyonu söz konusudur.

2.6.4. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybına Bireysel Yatkınlık

Bireylerin GBİK'na olan yatkınlıklarının aynı olmadığı ilk olarak Fosbroke (1830) tarafından ileri sürülmüştür (59). GBİK'na ait ilk geniş incelemeyi hazırlayan Fosbroke, hemofili gibi bünyesel faktörlere değinmiştir. GBİK'na yatkınlık konusunda, bireyden bireye değişebilen orta ve iç kulağın mekanik ve dinamik özellikleri, bazal ve tektoryal membranların kalınlıkları,

kokleanın kan-oksijen desteği, oksijen metabolizması, afferent ve efferent inervasyon özellikleri bugün dahi tartışılmaktadır. Ancak ne yazık ki, bu özelliklerin GBİK'na yatkınlıktaki rollerinin, insanlarda araştırılması mümkün değildir. Bu nedenle hayvan deneyleri ile bu konu aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Hali hazırda GBİK'na yatkınlık, en iyi işitsel yorgunluk testleri ile değerlendirilebilmektedir (59). Ancak işitsel yorgunluk testleri kullanım olarak pratik değildir. Düşük, orta ve yüksek frekanslı seslerle oluşturulan işitsel yorgunlukta, bireysel farklılıklar arasında saptanan korelasyon yeterli değildir (60). GBİK'na yatkınlık oluşturan sebepler şunlardır:

Cinsiyet: GBİK'nın gelişmesinde bireysel farklılıklar açısından önemli olan fonksiyonel karakteristiklerin ölçülmesi mümkün değilken, daha kolay değerlendirilebilen faktörler önem kazanmaktadır. Örneğin, aynı iş yerinde aynı seviyedeki gürültüye maruz kalanlar arasında, kadınlarda daha az işitme kaybı gelişmesi buna bir örnektir (61). Ancak bu, kadınların GBİK'na erkeklerden daha dirençli olduklarını ve bu nedenle daha gürültülü işlerde çalıştırılabileceklerini göstermez. Genel olarak kadınlar, günlük hayatta erkeklerden daha az gürültüye maruz kalırlar ve erkeklere göre gürültülü iş yerlerinde daha az çalışırlar. Bu özellikler erkeklerle kadınlar arasındaki farkı izah edebilir.

Yaş: Gençlerin, orta ve ileri yaştakilerden GBİK'na daha yatkın olduklarını ileri sürenlerin yanısıra, aksini iddia edenler de vardır. Literatürde bu iki iddiayı destekleyenlerin oranı yaklaşık olarak aynıdır. Ancak sıçanlarda yapılan çalışmalarda, henüz tam matür olmamış işitme sisteminin daha kolay dejenere olduğu gösterilmiştir (62). Fakat bu konudaki çalışmalar henüz kesin bir bilgi vermekten uzaktır. Aynı şekilde yaş ilerledikçe işitme sisteminin direnç kazandığını gösteren çalışmada yoktur. Kup adlı araştırmacının, odyogramları en son maruz kaldıkları gürültüden 16 saat sonra alınmak üzere, 1198 demir işçisini 35 yaşından önce ve sonra işe başlayanlar olarak iki gruba, sonra da gürültüye maruz kalma sürelerine göre alt gruplara ayırdığı çalışmasında; gürültüye 6-15 yıl maruz kalan erkeklerdeki (işe 35 yaşından önce başlayan grup) işitme kaybının, işe 35 yaşından sonra başlayanlara göre hafifçe daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçtan hareketle, yaşlılarda kokleanın gürültüye daha hassas olduğunu ileri sürmüştür. Buna karşın aynı çalışmada 35 yaşından önce ve sonra işe başlayan ve gürültüye 1-5 yıl maruz kalan iki alt grup arasında, işitme seviyeleri açısından fark bulunamamıştır (63). Bu durum muhtemel başka faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir.

Mevcut GBİK: Daha önce GBİK'na maruz kalmış bir kulağın daha sonraki dejenerasyonlara daha hassas olup olmadığı konusunda; Howell'in herhangi bir koruma olmaksızın 100 dB gürültüye maruz kalan çelik işçileri üzerinde yaptığı çalışmada elde edilen sonuçlar, ilk bakışta bu soruya olumsuz cevap vermek gerektiğini düşündürmektedir. Çünkü 7 yılın sonunda, mevcut işitme kaybına ilave olan işitme kaybı derecesi ile başlangıçta işitmesi normal olanlarda eklenen işitme kaybı derecesi, aynıdır (64). Bu durumda, işitme kaybının 40 dB'den 50 dB'e kayması ile normal bir kulakta 0 dB'den 10 dB'e kaymasının aynı olduğu sonucu çıkmaktadır. Gerçekte ise işitme kaybının 40 dB'den 50 dB'e kayması muhtemelen konuşmanın algılanmasını bile etkileyecekken, 0'dan 10 dB'e kaymanın böyle bir etkisi olmayacaktır. Diğer taraftan hasarlanmış kulağın daha az hassas olduğunu gösteren bulgular da vardır. Pye, bir frekans bölgesinde varolan işitme kaybının, gürültü ile diğer frekans bölgesinde hasar oluşmasına etkisi olmadığını iddia etmiştir (65). Örneğin GBİK'da işitme kaybı ilk yıllarda daha fazladır. Daha sonra işitme kaybının artışında bir yavaşlama olur. Yani sabit hızla bir artış görülmez. Buradan, dejenerasyonun olduğu iç kulağın gürültüye daha dirençli olduğu anlamı çıkabilir.

Orta Kulak Patolojileri: Çoğu orta kulak patolojisi ses enerjisinin orta kulaktan iç kulağa geçmesini engelleyerek oluşabilecek GBİK'nın derecesini azaltır. Tek taraflı iletim tipi işitme kaybı olan olgularda bu durum saptanmıştır (66). Ayrıca kulak zarı kronik perforasyonlarının da koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (67). Orta kulak kaslarının paralizilerinin, işitsel yorgunluğa yol açarak GBİK'na yatkınlığa neden olduğu genel olarak kabul edilen bir görüştür (68). Buna karşın orta kulak kasları cerrahi olarak kesilen chinchillalar'da GBİK'na yatkınlık saptanmadığı da iddia edilmiştir (69). Otoklerozlu ve kronik otitis medialı kulakların da iletim tipi kayıp nedeniyle ses enerjisini iç kulağa daha az ilettikleri kabul edilir (50).

Kimyasal Maddeler: Saçlı hücre hasarı yapan ilaçların GBİK'nı daha da artıracığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Normal bireylerde işitme kaybına neden olmayacak bir gürültü seviyesi, antihelmintikleri, salisilik asit, kinin ve dihidrostreptomisin, kanamisin veya neomisin toksik dozun altında kullananlarda dahi işitme kaybına neden olabilmektedir (70).

Genel Sağlık Durumu: Vitamin ve mineral eksiliklerinin ve iç kulağın kan akımını bozan patolojilerin, iç kulağın GBİK'na olan direncini bozabileceğini düşünmek mantıklı görünmesine rağmen, bu konuda henüz yeterli bilgi yoktur. Ancak bireyler arasında GBİK'na yatkınlıktaki farklar veya bir bireyde günden güne değişebilen hasarlanma oranı, işitme kaybının oluşmasında önemli rol oynar. Örneğin ani işitme kayıplı birçok olguda, genel olarak çok küçük etkisi olan bir gürültünün bile mevcut patolojiyi presipite edici etkisi olduğu bilinmektedir. Bu durum cep telefonuna maruz kalan bireylerde gelişen işitme kaybıyla gösterilmiştir. Sommer ve Nixon, otomobillerdeki 153 dB'lik airbag sisteminin, işitme üzerine muhtemel etkilerini incelemek için 10 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada, 0.4 saniye bu gürültüye maruz kalmanın ancak birkaç dakika süren geçici işitme kaybına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (71).

Diğer Nedenler: GBİK ile buna yatkınlığa neden olabilen tütün, uyarıcı ilaç alışkanlığı, suni yiyecekler, egzersiz eksikliği, aşırı egzersiz, aşırı yemek yeme alışkanlığı, vitamin eksiklikleri, seksüel inaktivite ve bunun gibi konular hala tartışma konusudur. Bunlardan sigara tüm vücudun olduğu gibi kulağın da dolaşım sistemini etkiler. Chung ve ark. 90 dB gürültüye maruz kalan 2720 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada, sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha fazla işitme kaybı oluştuğunu gözlemişlerdir (72). Bir başka çalışmada ise 8 ile 18 kHz arası frekanslarda işitme eşiği açısından sigara içenlerle içmeyenler arasında fark olmadığı ifade edilmiştir (73). Sonuç olarak, sigara alışkanlığının GBİK'na yatkınlıkta önemli bir faktör olmadığı yaygın bir görüştür (59).

2.7. TİMOKİNON (*Nigella Sativa*)

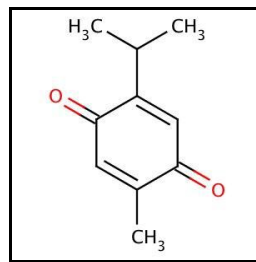
Nigella (*Nigella sativa* L.), *Ranunculaceae* familyasına mensup (74) ve çoğunlukla Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde yetişen otsu bir bitkidir (75). Halk arasında *çörekotu*, *kara tohum*, *siyah kimyon* veya *bereket tanesi* olarak da isimlendirilmektedir. *Nigella sativa* türü, bitkilerin kapsül içerisinde oluşan tohumudur (Resim 2-3). Yeni bir yemeklik yağ kaynağı olarak düşünülen *Nigella* tohumu yağının insan sağlığı ve beslenmesinde çok önemli bir yeri vardır.



Resim 2.3. *Nigella sativa* bitkisi ve tohumları.

Çörekotu tohumu ve tohumundan elde edilen preparatlar eskiden olduğu gibi günümüzde de hala Uzakdoğu ve bazı Asya ülkelerinde aile hekimliğinde, soğuk algınlığı, baş ağrısı, astım, gaz giderici, idrar söktürücü, sarılık, çeşitli romatizma ve iltihap hastalıkları ve benzeri pek çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (76). Bu tohum yağının anti-oksidan aktivitesi (77), anti-tümör aktivitesi (78) anti-inflamatuar aktivitesi (79), anti-bakteriyel aktivitesi (80) ve immün sistem üzerine uyarıcı etkisi (81) olduğu rapor edilmiştir. *Nigella sativa* tohumlarının kimyasal içerikleri ve tohum yağının fizikokimyasal özellikleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Çörekotu uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan Timokinon (C₁₀H₁₀O₂; 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon (Şekil 2.4.) 2000 yılı aşkın süredir antioksidan, anti-inflamatuar ve antineoplastik ilaç olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.4. Timokinon'un (TQ) kimyasal yapısı. (molekül ağırlığı 164.2 A°)



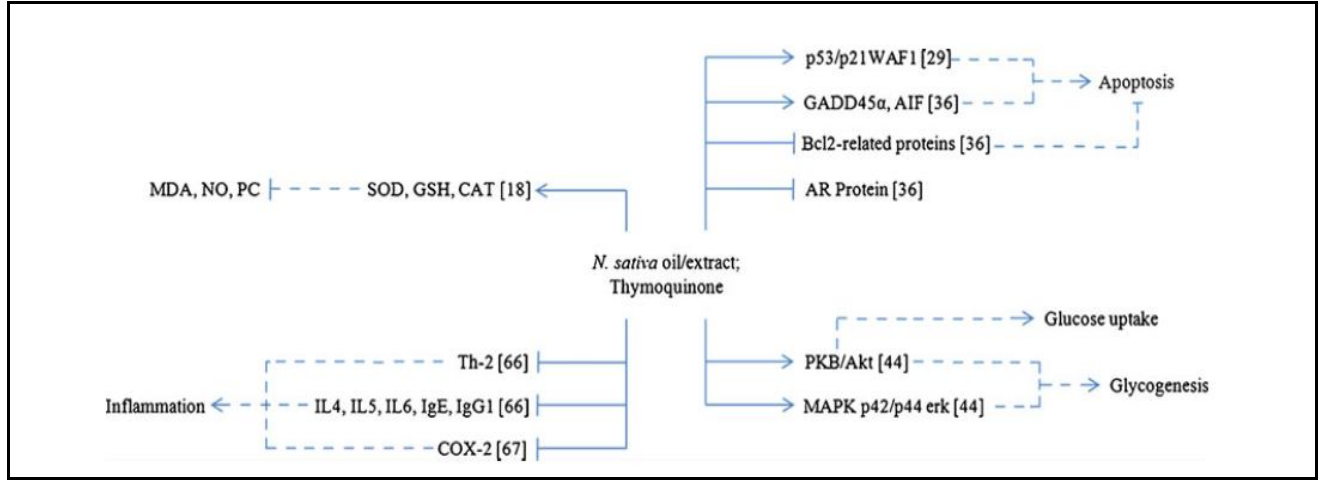
Resim 2.4. *Nigella sativa* ya ait bazı fotoğraflar



Resim 2.5. *Nigella sativa* preparatlarına ait bazı fotoğraflar

2.7.1. *Nigella sativa*'nın Etki Mekanizması

Bu bitkinin etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Bunun nedeni birçok hastalığı tedavi edebilmesi ve yapısında birden fazla etken madde bulundurmasıdır. 1959'dan bu yana, *Nigella sativa*'nın farmakolojik özelliklerinin bulunması için 150'den fazla çalışma yapılmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda *Nigella sativa*'nın birçok faydalı özelliği ortaya konulmuştur (77).



Şekil 2.5. Timokinon'un etki mekanizması

N. Sativa yağı ve/veya Timokinon'un fizyolojik etkisi şekil 2.5. te görülmektedir. Kesintisiz çizgiler bilinen ve klinik çalışmalarla kanıtlanmış etkilerini gösterirken kesik çizgiler bilinen ama kanıtlanmamış etkilerini gösterir.

2.7.1.1. Anti-oksidan özellik

Nigella sativa'nın yapısında bulunan yararlı birçok maddeden dolayı antioksidan veya anti-toksik özelliği vardır. İn vitro çalışmalarda *Nigella sativa* tohumlarının hücreyi osmotik basınca karşı koruduğu, larenks kanserine, kortizol ve lipopolisakkarite karşı da koruyucu olduğu, yılan ve akrep zehirlenmeleri sonucu oluşan iç kanamayı ve hemolizi önlediği saptanmıştır. *Nigella sativa*'nın etken maddelerinden biri olan Timokinon'un, sentetik olarak üretilen tert-bütül hidroperoksite karşı karaciğeri koruduğu ve Alanin amino transferaz (ALT), Aspartat amino transferaz (AST) düzeylerini düşürdüğü görülmüştür. *Nigella sativa* yağının farelerde nitrik oksit üretimi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, *Nigella sativa*'nın nitrik oksit üretimini düşürdüğü saptanmıştır. Yine Timokinon'un süperoksit serbest radikale karşı etkili olduğu ve Timokinon'nun doz ve zamana göre nitrat yapımını da önlediği gösterilmiştir (77). İn vivo çalışmalarda ise Tert-bütül hidroperoksit, sisplatin, karbon tetraklorür (CCl₄), gentamisin, metionin, potasyum-bromat (KBrO₃) ve Schistosoma mansoni gibi karaciğer ve böbrekte toksisiteye neden olan maddeler ve bakterilere karşı koruyucu etki göstermiştir. CCl₄'e karşı olan koruyucu etkinliğini saptamak için birçok çalışma yapılmış ve *Nigella sativa*'nın bütün bu

çalışmalarda koruyucu etkisi grlmştir. Tert-btile karşı da çörek otunun etkin maddesi olan Timokinon`nun koruyucu etkiye sahip olduğu ve intraselüler glutasyon üretimini arttırdığı kantitatif olarak saptanmıştır. Yüksek lipit proksidasyon (LPD) düzeyini ve karaciğer enzimlerini düşürdüğü, doğal olarak da antioksidan enzim düzeylerinin oranlarını arttırdığı saptanmıştır (77). Ayrıca *Nigella sativa* yağı tavşanlarda karaciğer fibrozisini, gentamisinden kaynaklanan böbrek toksisitesini azalttığı ve metionine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. KBrO₃ verilerek böbrek toksisitesi yaratılan bir çalışmada da *Nigella sativa* lipit peroksidasyon düzeyini büyük oranda dşrmştir. Bütün bu çalışmalarda *Nigella sativa*`nın etkisi incelenmiştir. Bir kısım çalışmada ise *Nigella sativa*`da bulunan etken maddelerden biri olan Timokinon izole edilerek sadece Timokinon`un etkisi araştırılmıştır (antioksidan özellik olarak). Böbrekten kaynaklanan hiperlipidemiye önlediği, idrardan yüksek miktarda protein kaybını önlediği (77), Timokinon`un homosisteini azalttığı, farelerde oluşan iskemiye *Nigella sativa* yağına göre daha çabuk ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. "Ifosfamide" glukoz ve organik asit oranını düşüren, serum kreatin ve üreyi yükselten, kreatin klirensini düşüren kanserde kullanılan güçlü bir ilaçtır. "Ifosfamide" deney hayvanlarına ilaç verilmeden önce ve sonra içme suyuna konularak verildiğinde, Timokinon`un ilacın neden olduğu etkileri ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (77).

2.7.1.2. Anti-inflamatuar zellik

Timokinon, doza bağlı olarak tromboksan A₂ ve lökotrien B₄, siklooksijenaz ve araşidonik asit düzeyini azaltarak ağrı kesici ve antiromatizmal etki göstermektedir (79). Beyinde gerçekleşen fosfolipit peroksidasyonunu nlemede, Timokinon 10 kat daha fazla başarı göstermiştir. Merkezi sinir sistemi (beyin), barsak ve bilek inflamasyonlarında anti-inflamatuar etkisini kanıtlamıştır. Barsaklarına asetik asit enjekte edilen farelere Timokinon verildiği zaman, tamamen düzelme grlmştir (79).

2.7.1.3. Bağışıklık sistemini kuvvetlendirici etki

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada CD4 (yardımcı lenfosit) / CD8 (baskılayıcı lenfosit) oranını %55, doğal öldürücü hücreleri ise (NKC) % 30 arttırdığı saptanmıştır (81). *Nigella Sativa* yağı direkt olarak yenildiğinde yaşlılarda immün direnci arttırır (81). Farelerde Sisplatin`in neden olduğu hemoglobin ve lökosit sayısındaki düşüşü önlemiştir. *Nigella sativa* verilen farelerde toplam lökosit sayısı %3.2 oranında artmıştır (81). *Nigella sativa*`nın, T hücrelerinin bağışıklık

sistemindeki etkisini arttırıcı özelliği vardır (77).

2.7.1.4. Anti-histaminik özellik

Vücut tarafından meydana getirilen bazı histaminik maddeler, astımda olduğu gibi bazen alerjik reaksiyonlar oluşturabilmektedir. 40 yıl önce *Nigella sativa* 'nın diğer bir etken maddesi olan nigellon, astımlılara ağızdan verildiğinde semptomları azalttığı gösterilmiştir (77). Yeni çalışmalarda kristalize nigellon kullanılmıştır. Çocuklar ve erişkinlerde yapılan bu çalışmalarda, nigellon etkili bulunmuş ve toksik etki göstermemiştir. Yine bir araştırmaya göre, alerjik hastalığı olan kişilerin tedavilerinde burun akıntısı, bronşite bağlı astım ve egzamada Ig (immunoglobulin)'i yükseltip hastalığı azalttığı saptanmıştır (77). Ayrıca ülser yaratılan farelerde de *Nigella sativa* toksisiteyi % 53-56 oranında düşürmüştür. Nigellon aktif maddesi kalsiyumu bloke ettiği için, özellikle kalp hastalıklarında damar tıkanıklığına karşı önerilmektedir. Bu nedenle yüksek tansiyonda da kullanılır.

2.7.1.5. Anti-viral özellik

Hayvanlarda Murine-cytomegalovirus (MCMV), öldürücü bir hastalığa neden olmaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada *Nigella sativa* verilen farelerde CD4 ve CD8 salınımını arttırarak virüsü büyük oranda yok etmektedir (80). *Nigella sativa* 'nın bu hastalıkta başarı göstermesi, virüslerin neden olduğu diğer hastalıkları yok etmek için umut doğurmuştur.

2.7.1.6. Anti-helmintik özellik

Schistosomiasis bir parazit hastalığıdır. Üçüncü dünya ülkelerinde görülen bu hastalık için birkaç tedavi yönteminin olması yanında, en etkili yöntemin kemoterapi olduğu görülmüştür (77). Bu hastalığı tedavi etmek için kullanılan *Nigella sativa* ve Timokinon büyük bir başarı sağlamıştır. Ayrıca kemoterapinin yan etkisini de azalttığı saptanmıştır. *S. mansoni* ile enfekte olan karaciğerdeki kurtların sayısını azaltmıştır. *Nigella sativa* yağı verilen bu farelerde ALT, Gama-glutamil transferaz (GGT), Alkali fosfataz (AP) düzeyleri normal seviyeye inmiştir (77).

2.7.1.7. Anti-bakteriyel özellik

Nigella sativa uçucu yağ asitlerinin bakterilere, mantarlara, tenyaya ve halk arasında şerit olarak bilinen sestodlara (bir tür bağırsak kurdu) karşı tesirli olduğu tespit edilmiştir (77).

Staphylococcus aureus'un gelişimini durdurduğu gözlemlenmiştir (80). Ayrıca *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve fungusların neden olduğu hastalıkları azaltmakta veya yok etmekte olduğu saptanmıştır (77). *V. colera*, *E. coli* ve antibiyotiklere dirençli olan “*shigella*” (“shigella disenteria” hariç) infeksiyonlarında da etkilidir.

2.7.1.8. Anti-tümör özellik

Hem in vivo hemde in vitro çalışmalarda *Nigella sativa* yağının çeşitli kanser hücrelerine karşı etkili olduğu saptanmıştır (77). *Nigella sativa*'nın tümörleri yok etme mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber metastaz yapan faktörleri inhibe ettiği düşünülmektedir. Bunların yanında *Nigella sativa* ekstraktının kanser hücrelerini öldürdüğü bildirilmiştir. Kemik iliğinin, *Nigella sativa* ekstraktı ile muamelesinden sonra bağışıklık sistemi ile ilgili hücrelerin sayılarında artışa rastlanmıştır. Ayrıca, myelopoezisi (kan ve ilik oluşumu) uyardığı gösterilmiştir (77). Tümör oluşumunu engellemek için hücre siklusundeki G1 fazını durdurduğu saptanmıştır (77).

(7,12-dimetilbenz) “anthracene/croton” yağı ile oluşturulan *Nigella sativa* yağı cilt kanserine karşı, dietilnitrozamin ile oluşturulan karaciğer kanserinde, metilnitrozüre tarafından oluşturulan kolon kanserine ve yine 1,2-dimetilhidrazin tarafından oluşturulan kolon kanserine karşı büyük başarı sağlamıştır (78). İçme suyuna konulan Timokinon'un, “benzo-pyrene” (benzopren) tarafından oluşturulan mide kanserini büyük oranda (% 67–70) azalttığı saptanmıştır. Çörek otu tohumunda bulunan β -sitosterol salgı aktivitesini artırma, kandaki kolesterol seviyesini düşürme gibi önemli özelliklerle donatılmış bir molekül olup, prostat büyümesinde tedavi edici ilaç olarak da kullanılmaktadır. Tümör baskılayıcı genler veya anti-onkogenler olarak adlandırılan koruyucu genlerin en çok incelenenleri, Retinoblastoma (Rb) geni ve p53 genidir. G1 fazı sırasında p53 geni tarafından şifrelenen p21 proteininin aktiflenerek siklin-CDK ile oluşturduğu kompleksin CDK aktivitesini durdurması, hücre siklusunun sentez (S) fazında ilerlemesini engellemektedir. P53 gen fonksiyon kaybının da insanda görülen kanserlerin yaklaşık yarısında etiyolojik bir faktör olduğu bilinmektedir. Hem Retinoblastoma hem de p53 proteini, hücrenin apoptozise girip girmeyeceğini kararlaştırmada, Rb inhibitörü ve p53 indükleyici olmak üzere temel rol oynarlar. *Nigella sativa* 'nın p53 yolunu inhibe ettiği saptanmıştır (77).

2.7.1.9. Hematolojik etkiler

Pekçok doğal ürünün hematolojik etkileri ortaya çıkarılmıştır. Enomoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *Nigella sativa*'nın trombosit agregasyonu, kanın koagülasyonu ve fibrinoliz aktiviteleri üzerine etkileri araştırılmıştır (82).

Enomoto ve arkadaşları, öncelikle *Nigella sativa* yağını çözünürleştirmek için n-hekzan ve metanol ile muamele etmişler, tavşan kanı kullanarak *Nigella sativa* yağının trombosit agregasyonu ile koagülasyon üzerindeki inhibisyon ve fibrin tabaka yöntemiyle de fibrinoliz etkilerini araştırmışlardır. Araşidonik asit ve adenozin difosfat (ADP) bu çalışmada trombosit agregasyonunu indükleyici ajanlar olarak kullanılmıştır (82).

Bu çalışma ile *Nigella sativa* yağının kan pıhtılaşması üzerinde yüksek inhibisyon etkisi olduğu tespit edilmiştir. Sonrasında *Nigella sativa* yağının metanolde çözünen kısmının kan pıhtılaşması ve trombosit agregasyonu üzerindeki inhibisyon etkisinin diğer kısımlarına göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Timokinon'un, trombosizin çaresi olarak kabul edilen aspirinden 30 kat daha fazla inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir (82).

2.7.2. *Nigella sativa*'nın Yan Etkisi

Nigella sativa'nın yüksek dozlarda kullanımına dair bir yan etkisi olduğu rapor edilmemiştir. Bazen hemoglobinin metabolizmasını değiştirdiği, lökosit ve trombosit oranını düşürdüğü saptanmıştır. Bunun nedeninin *Nigella sativa*'nın yapısında bulunan Timokinon'dan kaynakladığı sanılmakla birlikte, henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. Ayrıca *Nigella sativa* yağının sıcaklıklara karşı gösterdiği tolerans hakkında yeterince bir bilgi olmadığından, bu yağın raf ömrü hakkındada bilgi sahibi değiliz. Kullanımı konusunda çok farklı uygulamalar bulunmaktadır. Bilimsel araştırmalar neticesinde, sabah-akşam 1gr çörek otunun daha etkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen bazı araştırmacılar tarafından 3x1 çorba kaşığı gibi çok yüksek dozlar önerilebildiğini görüyoruz. Yine bazı araştırmacılara göre bir tatlı kaşığı çörek otunun bal veya pekmeze karıştırılarak yenmesi tavsiye edilmektedir (77).

2.8. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar (OAE), insanların ve hayvanların dış kulak yolundan ölçülebilen, koklear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır. OAE'lar perinöral bir olay olup, stapes tabanı ile afferent koklear sinir liflerinin sinapsları arasında meydana gelir (64). Oluşumunda, dış tüylü hücrelerin önemli rolleri olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. İşitme kaybının olduğu frekanslarda emisyonların saptanmayıp, işitmenin normal olduğu frekanslarda emisyonun saptanması, OAE'ların koklear orjinli olduğunu gösteren bulgulardandır (83).

Bazal membran titreşimleri, uyarı şiddetindeki artışa paralel olarak orta kulaktaki lineer artışa karşın, nonlineer özellikler gösterir. Buna göre orta veya yüksek şiddette olan uyarılar, OAE amplitüdlerinde çok kısıtlı miktarda (nonlineer tarzda) artışa yol açar. OAE amplitüd gelişimi, çoğu kulakta düşük amplitüdü uyarılar için artan uyarı amplitüdü ile lineer artış gösterir. Ancak uyarı amplitüdü arttıkça, OAE oluşumunda non lineer olur. Bu da OAE'ların koklear orjinli olduğunu destekler (17).

Koklear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları ortaya çıkar. OAE'lar iki grupta tanımlanmaktadır (64).

2.8.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), dışarıda akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan koklear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyalleridir. SOAE'lar normal işiten kulakların % 40-50'sinde saptanabilen, amplitüdüleri -10 ile +20 dB SPL (Sound Pressure Level) civarında olan saf tonlardır (64). En yüksek 1-2 kHz arasında alınmasına karşın diğer OAE'lar daha yüksek frekanslarda saptanabilmektedir (64). SOAE'nun varlığı, emisyonun görüldüğü frekans bölgesinde işitmenin normal sınırlarda olduğunu destekler. Ancak sağlıklı bir popülasyonda, kulakların sadece bir kısmında spontan emisyon alındığı için klinik uygulamalarda fazla kullanılmamaktadır. Ayrıca şiddetli tinnitus vakalarının SOAE'lar ile bağlantısı olduğu varsayılmaktadır. SOAE'lar diüurnal ritim gösterir. Sabahtan akşama kadar ortalama frekans azalması 3 kHz'i bulur. Bu diüurnal ritim, vücut ısısının sabah en düşük olması ve akşama doğru

1°C artması ile vücuttaki hormonal değişikliklere bağlanabilir. SOAE frekansı menstruasyondan önce en az iken, ovulasyon sonrasında en fazla hale gelir. BOS basıncının yüksek olduğu yatar pozisyonda SOAE frekansının, dik oturur pozisyondakine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. BOS basıncı, koklear akuadukt yoluyla kokleada ki perilenfatik basıncı etkiler. Bu basınç değişikliği, SOAE'ların frekansını etkileyen önemli bir faktördür (64).

2.8.2. Uyarılmış (evoked) Otoakustik Emisyonlar (EOAE)

Stimulus frekansı, geçici uyarılmış ve distorsiyon ürünü olmak üzere üç tip uyarılmış otoakustik emisyon vardır.

2.8.2.1. Stimulus Frekansı OAE (SFOAE)

SFOAE, düşük seviyedeki uzun süreli sabit tonlarla akustik uyarı sonucu oluşan cevaplardır. Frekans spesifiktir, ancak uyarılar sürekli verildiği için cevaplarla uyarıların ayrı olarak algılanmasında güçlük vardır. Bu nedenle ve teknik zorluklardan dolayı klinik kullanımı kısıtlıdır.

2.8.2.2. Geçici Uyarılmış OAE (TEOAE)

TEOAE, kısa 'klik' gibi akustik uyarılarla elde edilir. Bu kısa akustik uyarılar sonrası, zaman averajlama yöntemi ile kayda geçmektedir. Uyarının özelliği ise geçici olmasıdır. Ölçüm için genellikle 80 dB SPL şiddetinde bir ses kaynağı ve 260 adet uyarı kullanılır. TEOAE'ların zayıf olması (30 dB'in altında) ve uyarı şiddetindeki artışla nonlineer olarak gelişmesi nedeniyle, sinyallerin incelenmesinde nonlineer metod için yazılımlar kullanılır. Oluşan cevaplar uyarılara göre gecikerek ortaya çıktığı için, 20 milisaniyelik kayıt aralığının ilk 2 milisaniyesi sıfırlanarak çizdirilir. TEOAE'lar tüm kokleayı uyaran ve geniş band sinyal olan klik şeklindeki uyarıya cevap olarak meydana geldikleri için, frekanslar hakkında DPOAE'lar kadar spesifik bilgi verememektedir. TEOAE'lar işitmesi normal olan vakaların % 98-100'ünde vardır. İşitme kaybı 25-30 dB'i geçerse saptanamaz (64, 73). Yaşlanma ile TEOAE cevabı istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmektedir. TEOAE, 60 yaşın üzerinde olan olguların ancak % 35'inde saptanabilir (64). Bu azalma, sadece yaşa bağlı değil, aynı zamanda kişilerin işitme düzeyleri ile de ilgilidir (84).

2.8.2.3. Distorsiyon Ürünü OAE (DPOAE)

Sağlıklı koklea, bitonal stimuluslar ile intermodülasyon ürünleri denen ek frekansların ortaya çıkması ile sonuçlanan pek çok farklı distorsiyon ürünlerine yol açar. Bu emisyonlar pek çok frekansta ortaya çıkmakla beraber en belirgin emisyon $2f_1-f_2$ frekansı, DPOAE'ların bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır (85). Oluşan DPOAE'nun amplitüdü, stimülasyonda kullanılan tonların şiddetleri ile yakın ilişki gösterir. DPOAE'nun teknik prosedürleri TEOAE'den çok daha kompleksdir. Kulak yoluna iki ayrı frekansta ses vermek için iki minyatür speaker ve bir minyatür mikrofon konması gerekir. Uyarıların frekans ve şiddet oranları ölçümlerin sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara rağmen DPOAE'lar periferik işitme sistemi ile ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir. Pek çok çalışmada, 1 kHz üzerindeki frekanslarda; pür ton odyogramla, DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stimulatör tonların f_2 şiddetleri düşürülerek DPOAE amplitüdünde ki değişiklikler kaydedilir. Bu durum bize cevapların non-lineer olduğunu yani kokleadan kaynaklandığını, enstrumantasyon artefaktı olmadığını kanıtlar. DPOAE ile kulağı test etmek için kısa bir geçici ses verilir, verilen uyarıdan kokleanın kendi sesini ayırt etmek için koklea içindeki tepki her bir geçici ses arasındaki sessiz periyotta ölçülür. Farklı frekanslarda iki sürekli ses ile DPOAE'nun bir parçasını ele geçirmek kolaydır. İç kulağın bu yan ürünü ya da DPOAE potansiyel olarak TEOAE ile aynı klinik değere sahiptir. 60 dB SPL seviyesinde ve daha üzerinde DPOAE testinin yüksek özelliği ve düşük hassasiyeti, TEOAE testinin düşük özelliği ve yüksek hassasiyetini tamamlar. 1 kHz altındaki frekanslarda kokleanın cevaplarını kaydetmede TEOAE daha başarılıdır. DPOAE sinyal çıkarma özelliği 4-5 kHz üzerindeki frekanslarda, TEOAE'dan daha üstündür ve konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı için belirleme yaparken önemlidir. DPOAE'ların yüksek hassasiyeti ve iyi frekans özelliği Dış saçlı hücreleri'nin normal duyma fonksiyonu olanları, ciddi lezyonu olan olgulardan ayırmaya imkân verir. Dış saçlı hücre lezyonu ciddi olduğunda, özellikle düşük frekanslar için DPOAE, 50 dB üzerinde duyma seviyesi değişimi olanları ayırmaya izin verir. Bununla birlikte, DPOAE'lar pür ton işitme eşiklerini değerlendirmek için uygun değildirler. DPOAE'lar normal ve normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını gösterir, fakat işitme eşiklerini yansıtmaz. Kemirgenlerde iki tonla uyaran verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur.

2.8.3. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları

1. Non invaziv: Anestezi gerektirmeyen ağrısız yöntem
2. Pasif kooperasyon gereksinimi: Çocuk ve mental retarde hastalarda kullanılır.
3. Güvenilirliği kesin
4. Duyarlı bir test
5. Koklea için spesifik: Dış saçlı hücrelerini değerlendirir.
6. Kısa test zamanı: geniş hasta grubu taranabilir.

2.8.4. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları

1. İşitme kaybının belirlenmesi için:
 - Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklar (tarama amacı ile)
 - Davranış odyometresinde zor karar verilen olgularda, psikojenik işitme kayıplarında
 - Erişkinlerde
2. Koklea fonksiyonunun moniterizasyonunda:
 - Ototoksisite: Aminoglikozidler, sisplatin, diüretikler vs.
 - Gürültüye bağlı işitme kaybı, prespiakuzide erken tanı
 - Ani işitme kaybı
3. Odyolojik ayırıcı tanı: Koklear lezyonların ayırıcı tanısında (86).

2.8.5. OAE Ölçüm Tekniği

OAE'ların elde edilmesi için dış kulak yolu, orta kulak ve kokleanın normal olması gerekmektedir. OAE'ların objektif ve noninvaziv olmasının yanı sıra kısa sürede yapılabilmesi odyolojide kullanımını arttırmıştır. Ölçüm sırasında sadece pasif kooperasyona ihtiyaç vardır. OAE ölçümü için, öncelikle otoskopik muayene yapılarak dış kulak yolu ve kulak zarının normal olup olmadığına bakılmalıdır. Dış kulak yolunu tıkayıcı lezyonlar ve orta kulak patolojilerine bağlı olarak gelişen orta kulaktaki basınç değişiklikleri, OAE cevabını büyük ölçüde etkilemektedir. OAE ölçümleri sessiz bir ortamda yapılmalıdır. Kulağa takılan prob içerisinde iki minyatür hoparlör ve bir mikrofon vardır. Hoparlörden verilen klik şeklindeki ses uyarılarına

alınan cevaplar, mikrofon aracılığı ile kayıt edilir. Kullanılan mikrofon, OAE'ların düşük seviyelerde olduğu hallerde önem kazanır. Mikrofon sensitif ve ortam gürültüsünden az etkilenir özelliğe sahip olmalıdır.

2.9. İŞİTSEL BEYİNSAPI ODYOMETRİSİ **(Auditory Brain-stem Response Audiometry=ABR)**

İşitsel uyarılmış cevaplar ses tarafından aktive olmuş, işitsel sistemden kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlardır. ABR'yi hem nörootolojik hem de odyolojik değerlendirmelerde uygulama imkanı vardır. ABR tarafından inceleme beyin sapına kadar olan bölgeyi içerir. Bu bölgede işitme organı, periferik işitme siniri ve intrakranial beyin sapına kadar olan lifler bulunur. Sese karşı oluşan bu averajlanmış uyarılmış potansiyeller, uyarımdan sonra, zaman ayarlı averajlama sonucunda görülebilen bir dizi dalgadan oluşur. Klasik odyometrik tetkiklerde işitmenin değerlendirilmesi büyük ölçüde hekim hasta işbirliğini gerektirdiği için bu testler subjektif yöntemlerdir. Bu yüzden hastaya bağlı olarak birçok kısıtlamalar vardır. Bu kısıtlamaları ortadan kaldırmak için objektif metodlara ihtiyaç vardır. Beyin sapı odyometresi ise bu konudaki en önemli methodtur (87).

ABR, işitme kayıplarının teşhisinde ve tiplerinin belirlenmesinde klinikte geniş bir uygulama alanına sahiptir (87). Ses uyaranları ile baziller membranın titreşmesi, Corti organında yer alan titreşimli hücreler tarafından elektriksel enerjiye çevrilir. Bu olaya "transdüksiyon" yani dönüşüm denir. Titreşimli hücreler tarafından meydana getirilen bu elektriksel aktivite sinir lifleri ile beyinsapı ve kortikal işitme merkezlerine kadar taşınır. Bu şekilde meydana gelen elektriksel aktivitenin saptanması ve kaydedilmesi ABR'nin esasını oluşturur. ABR, kulağın ses işittiği zaman ürettiği beyin dalgalarını ölçen kompüterize işitme testidir (87).

ABR gerçek anlamda bir işitme testi değildir. İşitme sinirindeki "time keeper" liflerin intakt olup olmadığını ya da hangi konaklarda sorun bulunduğunu ortaya koyar (87).

Ses uyarısından sonra meydana gelen elektriksel aktiviteler iki gruba ayrılarak incelenirler:

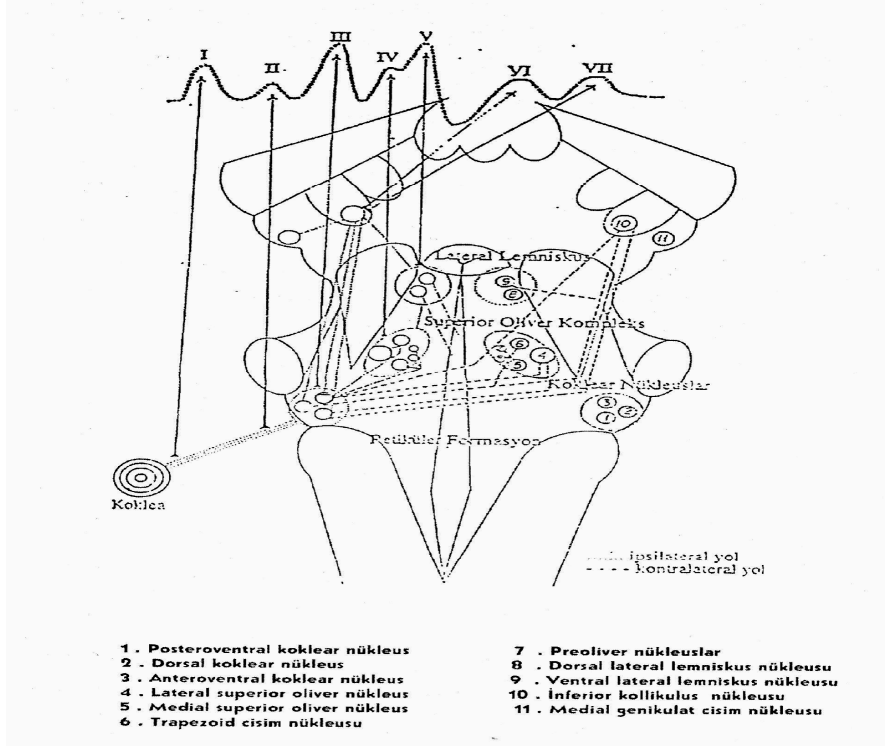
1. Koklea içinde meydana gelen elektriksel aktiviteler,
2. İşitme siniri, beyinsapı ve kortikal merkezlerde meydana gelen elektriksel aktiviteler.

Koklea içinde meydana gelenler reseptör, işitme siniri ve merkezlerden gelenler ise “nörojenik aktiviteler” diye adlandırılır. Reseptör aktiviteleri titrek tüylerin elektriksel aktivitelerini yansıtmaktadır. Bunlar koklear mikrofonic (KM) ve sumasyon potansiyeller (SP)’dir. Nörojenik aktiviteler ise işitme siniri, beyinsapı, kortikal işitme merkezlerinden elde edilen elektriksel aktivitelerdir. Kokleada meydana gelen elektriksel aktivite işitme siniri, beyinsapı ve üst merkezlere taşınır. Bu taşıma işini “time keeper” denilen sinir lifleri yapar. Sinir lifleri zaman ayarlıdır. Ses uyarısından sonra elektriksel aktivitenin belirli yerlere ulaşması için geçen süre normal kişilerde sabittir, değişmez. Buna “latent süre” adı verilir. Yani, ses uyarısından sonraki belirli sürelerde alınan elektriksel aktiviteler bize belli merkezlerin elektriksel aktivitelerini gösterir (87).

2.9.1. ABR Dalgalarının Kaynakları

ABR kaydında 7 dalga saptanır. ABR dalga komponentleri 8. sinirden ve işitme bölgesinde kodal ve rostral beyin sapından ortaya çıkmaktadır (19). Bu dalgaların nörojenik aktivite bölgeleri farklıdır (Şekil 2.6.).

- Dalga I, işitme sinirinin distal kısmına,
- Dalga II, işitme sinirinin proksimal kısmına,
- Dalga III, ponstaki işitme yolları ve yapılarına (koklear nukleus, trapezoid cisim),
- Dalga IV, süperior olivary kompleks’e,
- Dalga V, beyin sapının rostral bölgesindeki işitme yolları ve yapılarına (lateral lemniskus’un inferior kollikulus’a giriş kısmı).
- Dalga VI ve VII, inferior kollikulus’a ait elektriksel aktiviteleri gösterir.



Şekil 2.6. İşitme yolları anatomisi

I ve II. dalgalar, uyarının verildiği ipsilateral işitme sisteminden kaynaklanırken, III. dalga ve sonraki dalgalar bilateral hatta kontralateral işitme yollarından katılım gösterirler. I ve II. dalgalar aksiyon potansiyelleridir. Sonraki dalgalar ise beyin sapı işitme yollarındaki postsinaptik aktiviteyi gösterir (19).

2.9.2. Kayıt Sistemleri

ABR testinde kayıtları elde etmek için tekrarlayan uyarı, amplifikasyon, filtreleme ve averajlama işlemlerinin yapılması gerekmektedir (66).

2.9.2.1. Elektrodlar ve yükseltici

Bu elektriksel aktiviteleri kaydetmek için kullanılan elektrodlar yakın alan elektrodları ve uzak alan elektrodları olmak üzere iki gruba ayrılır. Reseptör organdaki elektriksel aktiviteler koklea yakınına yerleştirilmiş elektrodlarla saptanır. İşitme siniri ve beyin sapı kortikal

merkezlerindeki elektriksel aktiviteleri kaydetmek için uzak alan elektrodları kullanılır. Bunlar üç tanedir: Mastoid veya aurikula, verteks ve zemin elektrodlarıdır (66).

Elektrodların yerleştirilmesi için çeşitli öneriler vardır. Ancak mastoid veya aurikula ve verteks elektrodları rutin olarak kullanılmaktadır. Zemin elektrodu bir referans elektrodtur. Yerleşim yeri ölçen kişiye bağlı olarak opsiyoneldir. Ekstrakranial veya kraniumda altına yerleştirilebilir. Elektrodlar arası bölge büyürse dalgalar daha iyi izlenir. En çok uygun sinyal girişini sağlamak için azaltılmış deri dirençli (genellikle 5000 ohm'un altında) altın veya gümüş kloridli diskler kullanılır. Elektrodların yerleştirilmesi, cildin iyi temizlenmesi ve uygun iletken jel kullanılması impedansları etkiler (72).

2.9.2.2. Filtreler

Tanım olarak filtreleme işlemi, herhangi bir sinyalin istenmeyen frekans bant veya bantlarındaki enerjisinin azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaçla 3 tür filtre kullanılır.

- a- Alçak geçirgen filtre
- b- Yüksek geçirgen filtre
- c- Bant geçirgen filter

2.9.2.3. Averajlama

ABR dalgalarının sinyalleri mikrovolt düzeyinde, EEG ise milivolt düzeyindedir. Bu yüzden ABR dalgalarının düşük amplitüdü sinyalleri beyin ve diğer organların oluşturduğu gürültü içinde kaybolur. Gürültüden hedef sinyalin ayrıştırılması averajlama sistemiyle sağlanır. Sonuçta normal bir kişide Jewett'in tanımladığı 5 ile 7 dalga ortaya çıkar (72).

2.9.2.4. Artefakt temizleme

Kayıtlar sırasında hastanın ani hareketleri veya elektriksel artefaktlar o anda kaydedilmekte olan tek cevapları etkileyerek gürültülü bir kayda sebep olur. Tek cevaplardaki artefakt tüm son averajı da etkileyerek, kaydın kalitesini önemli ölçüde bozar. Bunu önlemek için artefakt dışlama kullanılır (72).

2.9.3. Cevabın Yorumlanması

ABR testinde beyin sapına kadar elde edilen 5 dalga araştırılır. Bu dalgalar içinde en belirgin olanları birinci, üçüncü ve beşinci dalgalardır. Dalgalar en iyi eşğin 70 - 80 dB üzerindeyken izlenir. Cevabın yorumlanması esas olarak dalgaların latans ve amplitüdlerinin değerlendirilmesine dayanır. Latans testin tekrarlanmasında amplitüde göre daha az değişkenlik gösterir. Klinisyenin cevapları doğru olarak yorumlayabilmesi için kendi teknik ve uyarana ait normal değer aralığını bilmesi gerekir (88). Öncelikle testin yorumu işlemin amacına göre şekillendirilmelidir. Eğer amaç eşik değerlendirmesi ise, dalga V latansındaki artışlar şiddet azaltılarak kontrol edilmelidir. Sıklıkla kayıt sırasında en düşük şiddette elde edilen görülebilir cevap, dalga V için eşik olarak tanımlanır. Sinyalin algılanması normal işiten erişkinlerde davranış eşğinin yaklaşık 10 dB üstündedir. Lezyon yerinin değerlendirilmesinde genellikle eşik üstü averajlar ve dalga I-V arasındaki latansın karşılaştırılması kullanılır. Santral iletim zamanı, teknik olarak dalga I'den V'e kadarki zamanı tam olarak karşılamamasına rağmen sonuçları değerlendirmede yararlı bir ölçüdür. Eğer santral iletim zamanı dikkate alınmazsa, dalga V latansındaki gecikmenin yorumlanmasında beyin sapı iletiminde olası bir gecikme, koklea cevap eşğinde bir yükselme veya orta kulak hastalığına bağlı azalma gözönünde bulundurulmalıdır. Santral iletim zamanı evrensel olarak rapor edilmemesine karşın, birçok araştırmacı tarafından hassas bir ölçüm olduğu gösterilmiştir. Mutlak latans karşılaştırmalarında, testi yapan kulaklar arasında asimetric bir periferik işitme kaybı olabileceği hesaba katılmalıdır. Eşik üstü uyarı şiddeti arttıkça dalga V latansı azaldığından, testi yapan latans-şiddet fonksiyonunu göz önünde bulundurulmalıdır. Cevapların değerlendirilmesinde kulaklar arası karşılaştırma da yararlı bilgiler verir. Cinsiyet, yaş ve diğer faktörlerin simetric etkileri olduğundan, kulaklar arasındaki herhangi bir fark işitsel yollarda daha fazla yavaşlama olan tarafta bir patoloji varlığını destekler. Latans şiddet fonksiyonu da lezyon yerinin değerlendirilmesinde yardımcı olur. İletim tipi kayıplardan kaynaklanan koklear yitimin ayrılması, latans-şiddet eğrisi ile sağlanabilir. İletim tipi kayıplarda kaybın derecesine göre yer değiştiren normale paralel bir eğri oluşur. Koklear lezyonlarda eğri dikleşir, böylece daha az şiddet artışı ile daha erken dalga V latansı elde edilir. Latans-şiddet fonksiyonunda lezyonun yerinin ortaya konmasında impedans odyometrisi gibi diğer test verilerine de ihtiyaç vardır. Karşılaştırıldıklarında amplitüdün latansa göre yorumlanması daha güçtür. Bunun nedeni normal kişilerde de dalgaların çeşitli amplitüd farklılıklarının olması ve test

tekrarında latansa göre çok daha fazla değişiklikler göstermesidir.

ABR kaydının karakter bakımından incelenmesi aşağıdaki gibidir.

Dalga Biçimi: ABR dalgalarının biçimsel yorumu daha çok latans ve morfolojik analizlerinin üzerine kuruludur (37). Lezyonun yerine ve büyüklüğüne göre trase her vakada elde edilemez. Amplitüdlere küçülür ve dalgaları her zaman saptamak olanak dahilinde değildir. ABR’de uyarı süresinin farklılığı değişikliğe sebep olmaz.

Latent Süre: “Time keeper” lifleri nedeni ile normal kişilerde latent süreler sabittir, değişmez. Latent süreyi etkileyen faktörlerin başında koklea ve beyinsapı arasındaki mesafe gelir. Bu mesafe uzadıkça latent süre artar. Sıçanlarda bu mesafe insanlara göre kısadır. Aynı şey kadın ve erkeklerden alınan latent süreler içinde geçerlidir. Baş çevresi küçük olan kimselerde latent süre kısaldır (37). I. dalganın latent süresi 2 msn olarak saptanır. Ancak bazı normal kişilerde bu süre 1.7 msn’ye inebilir. I. Dalganın latent süresi genellikle periferik organın durumunu yansıtır. Dış, orta ve iç kulak patolojilerinden etkilenir. I. ve V. Dalgalar arasındaki bölge retrokoklear ve beyin sapı patolojilerinden etkilenir. Bu bakımdan ABR kaydının daha çok retrokoklear patolojileri yansıttığı söylenebilir.

Pikler Arası Latans (İPL): Dalgalar arasındaki latent süre 1 msn’dir. Ancak II. ve IV. dalgalar her zaman bulunmadığı için I.-III. dalgalar III.-V. dalgalar arası latent süreler araştırma konusu yapılır. Her iki aralık için latent süreler 2 msn’dir. Aynı şekilde III. dalganın bulunmadığı vakalar için I.-V. dalgalar arası 4 msn olarak hesaplanır. Bazı lezyonlarda ise I ve III. dalga saptanamaz. Bu durumda sadece V. dalga vardır. Ses uyarısından V. dalganın pikine kadar olan latent süre gözönüne alınır. Buna V. dalga mutlak latent süresi denir. Bu süre normal kişilerde 6 msn’dir. Normal kişilerde latent süreler arasında 0.1 msn’den daha fazla fark saptanmaz. 0.2 msn’den fazla bir uzama patolojik olarak kabul edilir. Dalga latent süresinin uzaması genellikle periferik organa aittir. İletim tipi ve koklear işitme kayıplarında ortaya çıkar. I.-III. dalgalar arasındaki latent sürenin uzaması posterior fossa patolojilerinde görülür. Örneğin akustik nörinom, menenjiom ve vasküler bası sendromu gibi vakalarda bu süre artar. III.-V. dalga İPL’nin uzaması ise beyinsapı lezyonları lehinedir.

Pik Amplitud: Bir dalganın amplitüdü o dalganın pik yaptığı nokta ile dalgayı izleyen ilk çukurun dibi arasındaki mesafedir. Unutulmaması gereken bir nokta pik amplitüdünün sesin şiddeti ile yakından ilgili olduğudur. Ses şiddeti arttıkça amplitüd artar. Fakat buna karşılık latent süre kısalır ya da aksi söylenebilir. Bir ABR kaydında dalgaların en belirgin olarak ortaya çıktığı ses şiddeti, eşğin 80 dB üstündeki ses uyarımı ile elde edilir. Ses şiddeti 20 dB'lik azaltmalarla 60, 40, 20 traseler çizdirilir. Bir trasenin elde edilebildiği en düşük ses şiddeti ile hiç saptanamadığı ses şiddeti arasında hastanın işitme eşği bulunur. Yetişkinler için ABR'de elde edilen eşik normal eşğin 10 dB üstündedir. Çocuklar için eşik normal eşğin 20 dB üstünde saptanır. V. dalga amplitüdü en yüksek dalgadır. 70 dB'e kadar uyarımın şiddeti arttıkça latens yanıt değerlerinde azalma, amplitüd yanıt değerlerinde artma görülür. 70 dB'in üstündeki değerlerde latens yanıt sabit kalırken amplitüd artmaya devam etmektedir (89). Bu ilişkiye V. dalganın latens yoğunluğu adı verilir. V. dalga latansının grafiği iletim tipi işitme kayıplarının saptanmasında da kullanılabilir. V. dalga latans yoğunluğu eğrisinde iletim tipi işitme kayıplarında eğri sağa doğru kayar.

I.-V. Amplitüd Oranı: V. dalga her zaman en iyi saptanan dalgadır. Bu dalganın amplitüdü en yüksektir. I. dalganın amplitüdü ise V. dalganın amplitüdünden küçüktür. Eğer her iki dalganın amplitüdüleri birbirleri ile oranlanırsa normal kişilerde I/V amplitüd oranı daima 1'den küçüktür. Eğer bir trasede I/V amplitüd oranı 1'den büyük bulunursa bu retrokoklear bir patolojiyi gösterir.

2.9.4. ABR'nin Klinik Uygulamaları

Eşik tayini: ABR bir işitme testi değildir. Uyarı olarak klik stimulus seçildiğinde, genellikle 2000-4000 Hz bölgesinin davranış eşğinin bulunduğu düzey elde edilmektedir. Flat seyirli kayıplarda, bu düzey bize hastanın odyometrik konfigürasyonu hakkında yeterli bilgi sağlar.

Sinir ve alt beyin sapı lezyonlarında: ABR lezyon yerinin tanımlanmasında kullanıldığında, retrokoklear hastalığı kokleardan ayırdetme yeteneği en önemli tanı değerini oluşturur. Akustik tümör tanısı için kullanılan testlerin en hassas ve doğru olanıdır. Yalancı

negatiflik oranları düşüktür ve yalancı pozitifliği %10 'nun altındadır. Dalga V' in varlığı veya yokluğu, latansı veya santral iletim zamanlarının analizi en hayati belirleyicilerdir. VIII. sinir lezyonları arasında ilk sırayı en sık rastlanması bakımından akustik nörinomlar almaktadır. Beyin sapı tümörleri ise intraaksiyal ve ekstraaksiyal olmak üzere iki kısma ayrılır. İntraaksiyal tümörler beyin sapında ve ekstraaksiyel tümörler ise beyin sapı dokusunun dışında fakat hemen yanında yer alırlar. Tümörler dışında sık rastlanan patolojik lezyonlar vasküler bozukluklardır. Genellikle bu iki patolojik lezyon bu bölgede sinir liflerine baskı yaparak iletimi engelleyebilirler. Bunlara menenjiomlar ve gliomlar da eklenebilir. Bu lezyonlar sırasında elde edilen ABR traselerinde anormallikler saptanır. Bunun nedeni tümörlerin kitle etkilerine bağlı işitme sinirinin sıkışması, gerilmesi ve iskemisi nöral iletiyi etkiler. Sinirin anatomik yapısının da anormal ABR traseleri elde edilmesinde rol oynadığı bildirilmektedir. Sinirde alçak frekanslı ses uyarımlarını ileten lifler sinirin ortasında, yüksek frekansları ileten lifler ise çevrede bulunur. Saf ses odyometrik ölçümlerde, başlangıçta yüksek frekanslarda işitme kaybına raslanmasının nedeni budur. Ayrıca tümör siniri besleyen arteriyel kan akımını da etkiler. Hem sinirde ve hem de kokleada kayıplara yol açabilir.

Koklear işitme kayıplarında: Standart odyometrik yöntemlerle sensörinöral işitme kayıplarının etyolojisi ortaya konamadığı durumlarda ABR, lezyon yerinin tanımlanmasında, akustik tümörün ekarte edilmesinde ve kaybın derecesinin objektif tayininde doğru ve güvenilir bir yöntemdir.

Multiple skleroz (MS) ve diğer demyelinizasyon yapan hastalıklarda: Aksonların çevresini saran myelin kılıfın hasar görmesi ile karakterize hastalıklardır. Myelin kılıf glia hücreleri tarafından yapılır ve sinirin çevresini sarar. Ancak Ranvier nodülleri denilen düğümlerde kaybolurlar. Bu bölgelerde sinirdeki düşük rezistans nedeni ile iletim hızlanır. Myelin kılıfın harap olması, sinirdeki iletim hızını azaltır, hatta hasarın derecesine göre iletimi bloke edebilir. MS tanısı için spesifik bir test yoktur. ABR, MS için spesifik bir test değildir. MS, beyinsapına lokalize bir hastalık değildir. Periferik sinirler tutulmuşsa o zaman daha değişik ABR traseleri elde edilebilir. ABR ayrıca komadaki hastalarda, çocuklarda ve cerrahi girişim sırasında monitörizasyon amacıyla kullanılır.

2.9.5. ABR'yi Etkileyen Faktörler

Yaşın ABR'ye etkisi: Çocuklarda ABR 18 aydan sonra normal bir trase gibi alınabilir. Bundan küçük olan çocuklarda henüz işitme yolları tam olgun yapıya kavuşmadığı için her zaman normal cevap alınmaz. Yaşlı kişilerde ise sinir liflerindeki azalma ve yıpranmaya bağlı olarak latent süreler uzayabilir.

Cinsiyetin ABR'ye etkisi: Kadınlarda ABR V dalga latansı erkeklere göre hafifçe (0.2 msn) kadar daha kısadır ve V. dalga amplitüdü daha büyüktür.

Vücut ısısının ABR'ye etkisi: Vücut ısısı da latent süre üzerine etkili olabilir. Isının düşmesi ABR latanslarını uzatır. Özellikle geç dalgaları ve dalga I-V latans aralığını uzatır. Isının yükselmesi ABR latanslarını kısaltır. Vücut sıcaklığının ABR dalga I-V latans süresine etkisinin ayarlanması için hipotermide 37 C'nin altında her bir derece için dalga I-V latans değerinden 0.2 msn çıkarılır, hipertermide ise 37 C'nin üstünde her bir derece için dalga I-V latans değerine 0.2 msn eklenir.

Anestezinin ABR'ye etkisi: Genel anestezinin normal kişilerin latent süreleri üstüne etkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak barbitürat seviyesinin artması ile latent sürenin uzadığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Fentanil, ketamin, nitroz oksit ve antikolinerjiklerin ABR üzerinde etkisi yoktur. Alkol zehirlenmesinde, ABR traselerinde pikler arası latans (IPL) uzamaya meyil gösterir. Çınlama olan kulakta IPL'de uzama görüldüğü bildirilmiştir. ABR traselerinde teknik donanıma göre değişiklikler vardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Enstitüsü hayvan laboratuvarında Şubat-Mart 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma esnasında 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu” ve Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı’nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair yönetmeliğine uyuldu. Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulun’dan 2011/05 sayılı karar onayı alınarak yapılmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışma 32 adet sağlıklı erişkin erkek Wistar Albino sıçan üzerinde yapıldı. Otoakustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu mutlaka değerlendirilmesi gerektiğinden, sıçanların kulakları endoskopik muayene ile değerlendirildi ve dış kulak yolunda buşonu olmayan, akut otit ve adeziv otit gibi herhangi bir orta kulak patolojisi ve timpanik membran patolojisi olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Pinna refleksi (+) olan Wistar Albino sıçanlara intramüsküler Ketamin hidroklorür 45 mg/kg ve Xylacaine 5 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Emisyon elde edilemeyen sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Sıçanların ağırlıkları 200–240 gr arasında değişiyordu. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21C° ±1 sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB’nin altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma sırasında da arka plandaki ses seviyesi 50 dB’ in altında idi. Deneyde, 32 sıçan üzerinde yapılan çalışmada sıçanlar 4 gruba ayrıldı.

Grup	Uygulanan İşlem	Sıçan sayısı
1.grup	Akustik travma verilen grup	8
2.grup	Akustik travma ile Timokinon tedavisi verilen grup	8
3.grup	Timokinon tedavisi verilen grup	8
4.grup	Kontrol grubu	8

Tablo 3.1. Deney grupları



Resim 3.1. Akustik travma düzeneği, sessiz kabin ve desibelmetre

Ölçüm sessiz bir kabinde yapılmıştır. Sıçanlar 4 saat süreyle 105 dB SPL beyaz gürültü ile akustik travmaya maruz bırakıldı (90). Akustik travma desibelmetre ile ölçülerek kontrol edildi.

3.1.1. Akustik Travma Verilen Grup (1. grup)

Bu grup sıçanların işitmelerinin kontrolü çalışmanın başlangıcında Pinna refleksi ile yapıldı. İntramusküler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandı. Ardından endoskop ile kulak muayenesi yapılarak testleri engelleyebilecek buşon benzeri yapılar temizlenerek bazal olarak DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Bu grup sıçanlar 4 saat süreyle 105 dB SPL beyaz gürültü ile akustik travmaya maruz bırakıldı (Resim 3.1.). Çalışma süresi olan 10 gün boyunca bu

grup sıçanlara ek herhangi bir işlem uygulanmadı. Çalışmada bu grup sıçanlara intramuskuler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandıktan sonra akustik travmadan sonraki 1. 5. ve 10. gün DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Sıçanlar çalışmanın 10. gününde sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrasında alınan kan örneklerinden MDA ($\mu\text{mol/L}$), SOD (U/ml), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değerlerine bakıldı.

3.1.2. Akustik Travma ile Timokinon Tedavisi Verilen Grup (2. grup)

Bu grup sıçanların işitmelerinin kontrolü çalışmanın başlangıcında Pinna refleksi ile yapıldı. İntramusküler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandı. Ardından endoskop ile kulak muayenesi yapılarak DPOAE ve ABR ölçümlerini engelleyebilecek buşon benzeri yapılar temizlenerek bazal ölçümler yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Sıçanlar 4 saat süreyle 105 dB SPL beyaz gürültü ile akustik travmaya maruz bırakıldı (Resim 3.1.). Çalışmamızda Timokinon uygulamasına akustik travmadan 1 gün önce başlandı ve 10 gün boyunca uygulamaya devam edildi. Çalışma süresi olan 10 gün boyunca sıçanlara 10 mg/kg/gün i.p. Timokinon uygulandı. Çalışmanın sonunda bu grup sıçanlara intramuskuler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandıktan sonra akustik travmadan sonra 1. , 5. ve 10. gün DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Sıçanlar çalışmanın 10.gününde sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrasında alınan kan örneklerinden MDA ($\mu\text{mol/L}$), SOD (U/ml), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değerlerine bakıldı.

3.1.3. Timokinon Tedavisi Verilen Grup (3.grup)

Bu grup sıçanların işitmelerinin kontrolü çalışmanın başlangıcında Pinna refleksi ile yapıldı. İntramuskuler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandıktan sonra endoskop ile kulak muayenesi yapılarak DPOAE ve ABR ölçümlerini engelleyebilecek buşon benzeri yapılar temizlenerek bazal ölçümler yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma süresi olan 10 gün boyunca sıçanlara 10 mg/kg/gün i.p.

Timokinon uygulandı. Çalışmada bu grup sıçanlara intramuskuler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandıktan sonra çalışmanın 1. , 5. ve 10. gün DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Sıçanlar çalışmanın 10. günde sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrasında alınan kan örneklerinden MDA ($\mu\text{mol/L}$), SOD (U/ml), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değerlerine bakıldı.

3.1.4. Kontrol Grubu (4. grup)

Bu grup sıçanların işitmelerinin kontrolü çalışmanın başlangıcında Pinna refleksi ile yapıldı. İntramuskuler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandıktan sonra endoskop ile kulak muayenesi yapılarak ölçümleri engelleyebilecek buşon benzeri yapılar temizlenerek DPOAE ve ABR bazal ölçümleri yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma süresi olan 10 gün boyunca bu grup sıçanlara 10 mg/kg i.p. Salin uygulandı. Çalışmanın sonunda bu grup sıçanlara intramuskuler Ketamin 45 mg/kg dozunda verilerek sedasyon sağlandıktan sonra çalışmanın 1. , 5. ve 10. gün DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Sıçanlar çalışmanın 10. günde sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrasında alınan kan örneklerinden MDA ($\mu\text{mol/L}$), SOD (U/ml), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değerlerine bakıldı.

Dört grup arasında çalışma süresince ve sonunda Timokinon tedavisinin akustik travmaya maruziyette oluşan iç kulak hasarı üzerine etkisi; DPOAE ve ABR ölçümleri ve kan antioksidan seviyeleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında ANOVA ve TUKEY testi kullanıldı. 0.05 ve altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

3.2. DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLA ÖLÇÜM METODU

Bu çalışmada emisyonların incelenmesi için DPOAE kullanılmıştır. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar GSI Audera emisyon cihazıyla, cihazın probunun ucuna en küçük boy timpanometri kauçuk probu takılarak ölçüldü (Resim 3.2.) ve (Resim 3.3.). Sıçanın kafası yere

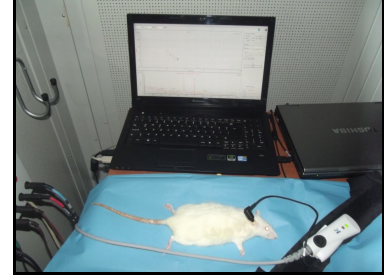
yatay pozisyona getirildikten sonra prob sıçanın kulağına iyice yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı (Resim 3.4.). Ölçüm sessiz bir kabinde yapıldı.



Resim 3.2. OAE uygulaması



Resim 3.3. Ölçüm probu

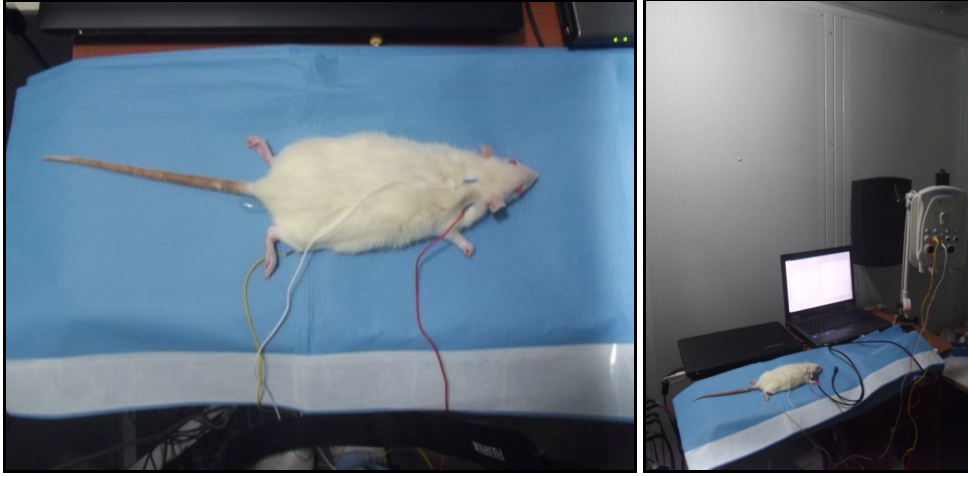


Resim 3.4. OAE ölçüm düzeni

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ile DPgram ölçümü yapıldı. DPOAE'lar farklı frekans ve şiddetlerdeki uyarılar kullanılarak ölçüldü. DPgram ölçümünde primer uyarı şiddetleri L1=65 dB, L2=55 dB olacak şekilde ayarlandı. İki ayrı frekans (f1 ve f2), en güçlü yanıtların alınabileceği $f2/f1 = 1.10$ olacak şekilde düzenlendi. DPgram ölçümü 2997, 4002, 5004, 6002, 7001, 8003, 9006, 10005, 11000 ve 12000 Hz frekanslarında f2'ye bağlı olarak yapıldı. Ölçüm sırasında $2f1-f2$ frekansında gürültü şiddetinden 6 dB ve üzerinde olan DPOAE'lar pozitif olarak kabul edildi. Her iki ölçümde de alınan yanıtlar en yüksek seviyesine kadar kaydedilerek test sonlandırıldı.

3.3. İŞİTSEL BEYİNSAPI ODYOMETRİSİ (AUDİTORY BRAİN STEM RESPONSE AUDIOMETRY-ABR) İLE ÖLÇÜM METODU

Bu çalışmada ABR ölçümleri için Viasys Healthcare Synergy cihazı kullanıldı. Anestezi uygulanan sıçanların her iki kulaklarına ABR ölçümleri sessiz bir kabinde yapıldı. ABR cevapları cilt altı iğne elektrotlarla kaydedildi. Elektrot yerleşimi, aktif elektrot verteks'te, toprak elektrot kontralateral mastoid üzerinde ve referans elektrot ipsilateral mastoid üzerinde olacak şekilde yapıldı (Resim 3.5). Uyarılar insert kulaklıklar vasıtasıyla 8 kHz'lik toneburst uyarın kullanılarak verildi. Uyarıcılar alterne polaritede sunuldu. Filtre 30-3000 Hz; tekrar oranı 21/sn; zaman penceresi 15 msn olarak ayarlandı. Sinyal averajlama için 1024 örnek alındı.



Resim 3.5. Sıçanlara iğne elektrot uygulanması ve ABR ölçüm düzeneği.

Eşik düzeyi, gözle saptanabilen, tekrarlanabilirliği olan en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlandı. Uyarıcı, 80 dB nHL düzeyinde verilmeye başlandı ve şiddet düzeyi eşiğe yaklaşıncaya kadar 20 dB'lik adımlarla azaltıldı. Eşiğe yaklaşıncaya 10 dB'lik şiddet artışları tercih edilerek, eşik saptandı. Her ölçüm için en az iki trase oluşturularak eşik tekrarlanabilirliği sınıandı ve eşik saptaması için sağlama yapıldı. 80 dB nHL düzeyinde davranım elde edilmediği durumlarda 90 dB nHL uyarıcı seviyesi kullanıldı. ABR eşiği, ABR'nin V. dalgasının gözlenebildiği en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlanmıştır.

Akustik travma sonrası yapılan bazal ABR ölçümleri travma sonrası 1. , 5. ve 10. gün ABR ölçümleri ile karşılaştırıldı.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Deney gruplarında normal dağılımda bilgileri karşılaştırmada ve gruplar arası farkları karşılaştırmak için ANOVA ve TUKEY testleri kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR ve İSTATİSTİKSEL SONUÇLAR

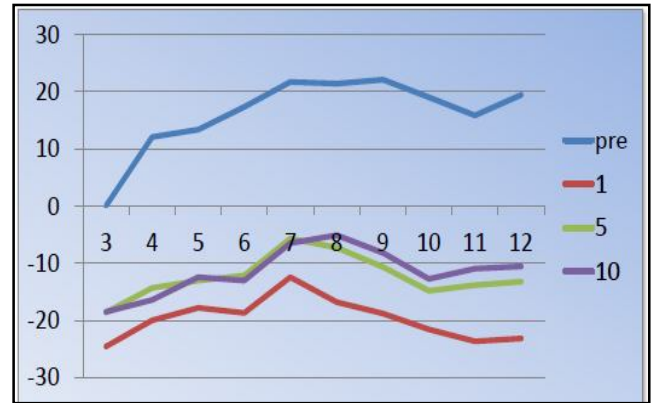
4.1. GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1. Akustik Travma Verilen Grup (AT) - 1. grup

Bu grupta 8 sıçanın her iki kulağı olmak üzere toplam 16 kulak değerlendirildi. 16 kulakta her frekans için DPOAE ortalama değerleri (Tablo 4.1 – Grafik 4.1) ve I. , III. ve V. dalgalarda ABR latans süreleri (Tablo 4.2- Grafik 4.2) hesaplandı. Akustik travma uygulama öncesi ile 1. , 5. ve 10. gün DPOAE ve ABR ölçümlerinin sonuçları gösterildi.

- ❖ Akustik travma sonrası ölçülen DPOAE ve ABR değerleri ile travma öncesi ölçülen DPOAE ve ABR değerleri arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,000$).
- ❖ Akustik travma sonrası ölçülen DPOAE ve ABR değerleri ile 5. ve 10.gün ölçülen DPOAE ve ABR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,546$ $p=0,612$).

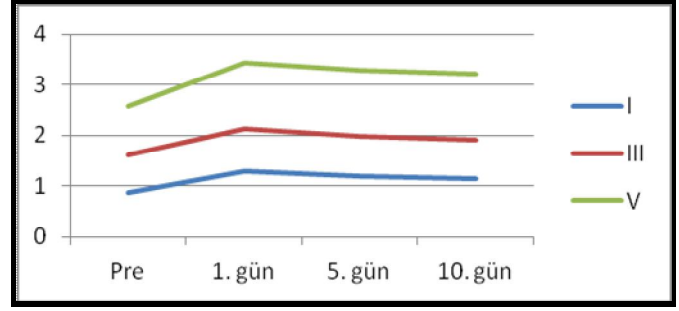
DPOAE	Pre	1. gün	5. gün	10. gün
3	0,01	-24,6	-18,6	-18,5
4	12,1	-20	-14,4	-16,4
5	13,4	-17,8	-13,1	-12,5
6	17,3	-18,7	-12,2	-13,1
7	21,7	-12,5	-5,7	-6,5
8	21,4	-16,8	-7,26	-5,09
9	22,1	-18,8	-10,7	-8,19
10	19	-21,6	-14,8	-12,8
11	15,8	-23,7	-13,9	-11
12	19,4	-23,2	-13,3	-10,6



Tablo 4.1. AT`nın DPOAE değerleri

Grafik 4.1. AT`nın DPOAE üzerine etkisi

ABR	Pre (dk)	1. gün (dk)	5. gün (dk)	10. gün (dk)
I	0.88	1.28	1.20	1.15
III	1.62	2.14	1.99	1.91
V	2.58	3.43	3.30	3.22



Tablo 4.2. AT'nın ABR değerleri

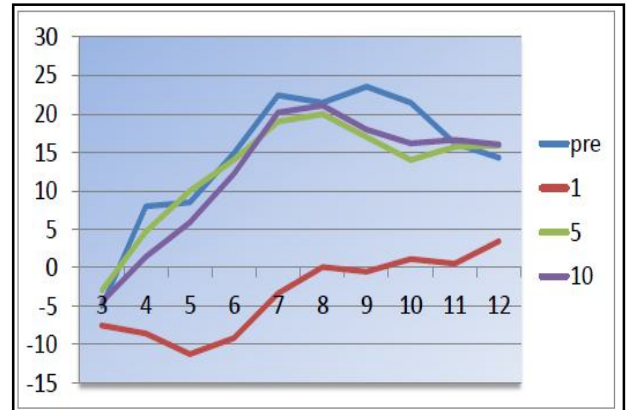
Grafik 4.2. AT'nın ABR üzerine etkisi

4.1.2. Akustik Travma ile Timokinon Tedavisi Verilen Grup (AT+TQ) - 2.grup

Bu grupta 1 sıçan anesteziye bağlı öldü. Kalan 7 sıçanın her iki kulağı olmak üzere 14 kulak değerlendirildi. 14 kulakta her frekans için DPOAE ortalama değerleri (Tablo 4.3 – Grafik 4.3) ve I, III ve V dalgalarında ABR latans süreleri (Tablo 4.4- Grafik 4.4) hesaplandı. Akustik travma uygulama öncesi ile 1., 5. ve 10. gün DPOAE ve ABR ölçümlerinin sonuçları gösterildi.

- ❖ Akustik travma sonrası alınan DPOAE ve ABR değerleri ile travma öncesi DPOAE ve ABR değerleri arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p=,000$).
- ❖ Akustik travma sonrasındaki DPOAE ve ABR değerleri ile Timokinon tedavisinin devamında 5. ve 10. gün DPOAE ve ABR değerleri arasında da anlamlı bir fark mevcuttu ($p=,000$).

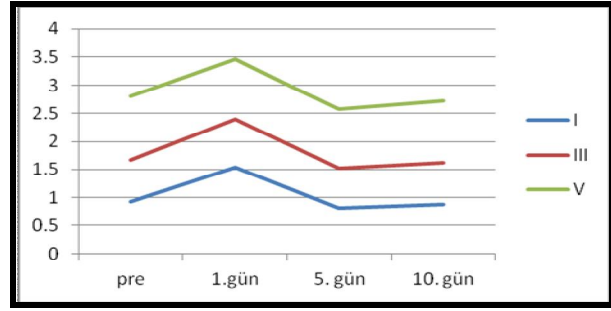
DPOAE	Pre	1. gün	5. gün	10. gün
3	-5,04	-7,49	-3	-4,45
4	7,97	-8,53	4,7	1,41
5	8,48	-11,21	10	5,9
6	14,9	-9,15	14	12,2
7	22,447	-3,37	19	20,2
8	21,43	0,06	20	21,1
9	23,52	-0,48	17	18
10	21,49	1,11	14	16,2
11	16,2	0,52	15,7	16,6
12	14,3	3,43	15,9	16



Tablo 4.3. AT+TQ'nun DPOAE değerleri

Grafik 4.3. AT+TQ'nun DPOAE üzerine etkisi

ABR (dalga)	Pre (dk)	1.gün (dk)	5. gün (dk)	10. gün (dk)
I	0.92	1.54	0.80	0.87
III	1.66	2.39	1.52	1.62
V	2.81	3.44	2.58	2.72



Tablo 4.4. AT+TQ'nun ABR değerleri

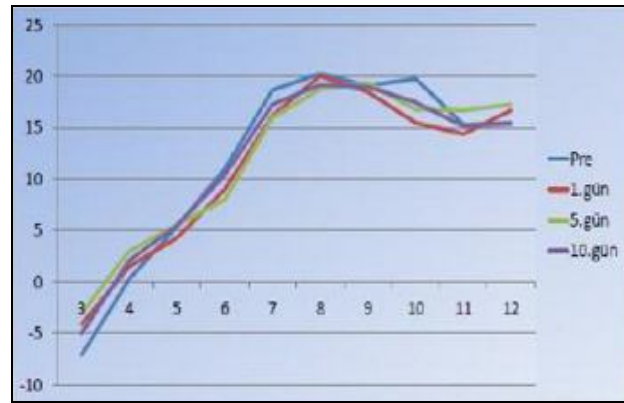
Grafik 4.4. AT+TQ'nun ABR üzerine etkisi

4.1.3. Timokinon Tedavisi Verilen Grup (TQ) -3. grup

Bu grupta 8 sıçanın her iki kulağı olmak üzere 16 kulak değerlendirildi. 16 kulakta her frekans için ortalama DPOAE değerleri (Tablo 4.5- Grafik 4.5) ve I. , III. ve V. dalgalarda ABR latans süreleri (Tablo 4.6- Grafik 4.6) hesaplandı. Timokinon uygulama öncesi ile 1. , 5. ve 10. gün ölçülen DPOAE ve ABR sonuçları gösterildi.

- ❖ Timokinon uygulanması öncesi DPOAE değerleri ile uygulama sonrası 1. , 5. ve 10. gün ölçülen DPOAE ve ABR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,482$ $p=0,985$ $p=0,502$).

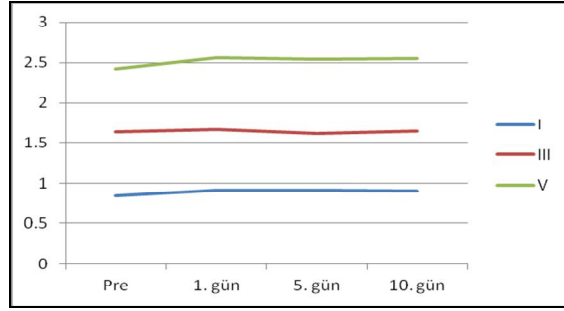
DPOAE	pre	1. gün	5. gün	10. gün
3	-7.15	-4.12	-3.07	-5.08
4	0.32	1.52	3.05	2.12
5	5.44	4.31	5.63	5.55
6	11	9.02	8.03	10.46
7	18.7	16.29	16	17.35
8	20.3	20.12	18.8	19.21
9	19.1	18.5	19.4	19.01
10	19.8	15.52	16.8	17.5
11	15.3	14.4	16.7	15.2
12	15.5	16.7	17.3	15.4



Tablo 4.5. TQ'nun DPOAE değerleri

Grafik 4.5. TQ'nun DPOAE üzerine etkisi

ABR	Pre	1. gün	5. gün	10. gün
I	0.85	0.92	0.92	0.91
III	1.64	1.67	1.62	1.65
V	2.42	2.56	2.54	2.55



Tablo 4.6. TQ'nun ABR değerleri

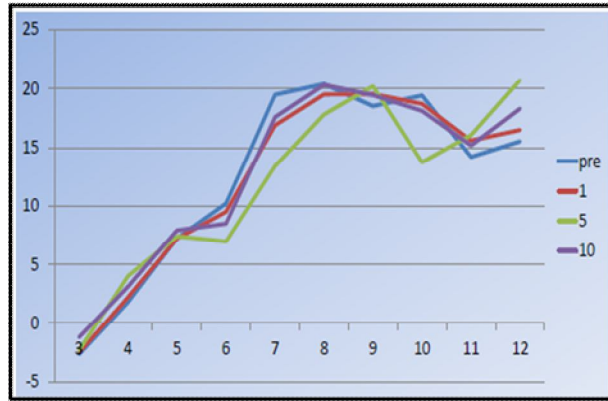
Grafik 4.6. TQ'nun ABR üzerine etkisi

4.1.4. Kontrol grubu (K) - 4.grup

Bu grupta 1 sıçan anestezide bağlı öldü. Kalan 7 sıçanın her iki kulağı olmak üzere toplam 14 kulak değerlendirildi. 14 kulakta her frekans için ortalama DPOAE değerleri (Tablo 4.7 - Grafik 4.7) ve I., III. ve V. dalgalarda ABR latans süreleri (Tablo 4.8 - Grafik 4.8) hesaplandı. Uygulama öncesi ile 1., 5. ve 10. gün ölçülen DPOAE ve ABR sonuçları gösterildi.

- ❖ Salin uygulanan kontrol grubundaki DPOAE ve ABR değerlerinde temel ölçümler ile 1., 5. ve 10. gün ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,922$, $p=0,987$, $p=0,762$, $p=0,472$)

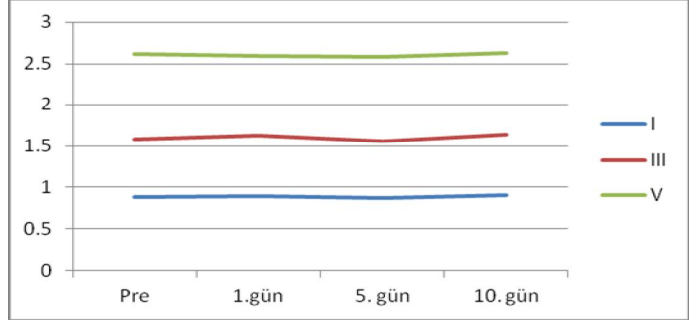
frekans	pre	1.gün	5.gün	10.gün
3	-1,45	-1,2	-1,6	-6,24
4	11,36	10,85	11,2	10,97
5	12,71	11,98	12,69	12,74
6	16,55	15,54	16,68	16,82
7	21,49	22,12	21,27	21,69
8	20,15	20,87	20,38	20,4
9	21,39	21,56	21,77	21,77
10	17,3	17,1	17	17
11	15,8	15,5	16,18	16,4
12	19	18,9	19,2	19,3



Tablo 4.7. Kontrol grubu DPOAE

Grafik 4.7. Kontrol grubu DPOAE

ABR	Pre	1.gün	5. gün	10. gün
I	0.89	0.9	0.88	0.91
III	1.58	1.62	1.56	1.64
V	2.61	2.59	2.58	2.63



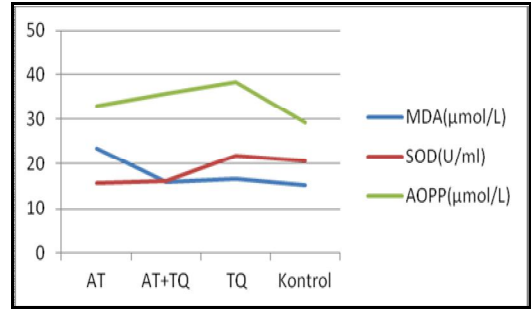
Tablo 4.8. Kontrol grubu ABR değerleri

Grafik 4.8. Kontrol grubu ABR

4.2. BİYOKİMYA SONUÇLARI

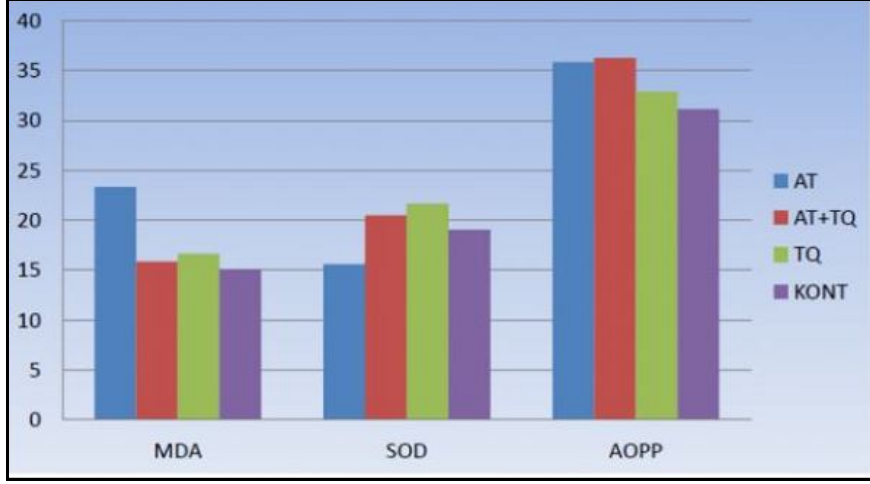
Kan antioksidan sonuçlarında dört grup arasında MDA ($\mu\text{mol/L}$), SOD (U/ml), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) değerlerine bakıldı ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 4.9 - 4.10, Grafik 4.9).

	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD(U/ml)	AOPP($\mu\text{mol/L}$)
AT	23.32	15.60	32.90
AT+TQ	15.85	16.04	35.82
TQ	16.63	21.68	38.25
Kontrol	15.07	20.49	29.14



Tablo 4.9. Kan antioksidan ortalama sonuçları

Grafik 4.9. Kan antioksidan dağılımı



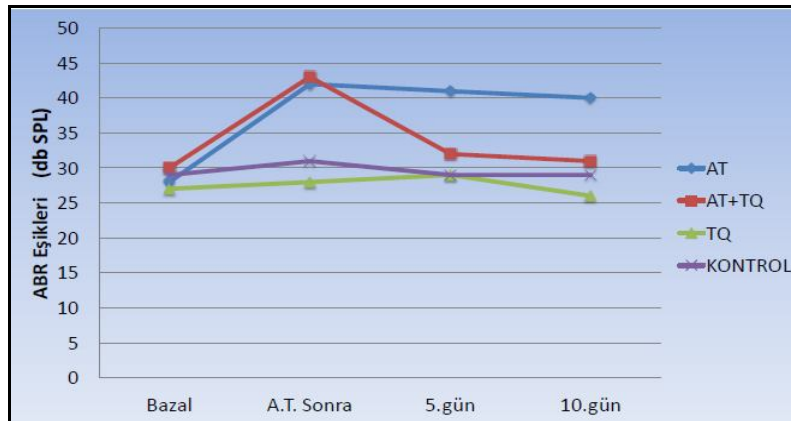
Tablo 4.10. Grupların AOPP, MDA, SOD değerlerinin karşılaştırılması

- ❖ Grup 2 nin MDA değerleri grup 1 e göre anlamlı derecede düşük iken SOD değerleri anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$).
- ❖ Grup 1 ve 2 arasında AOPP değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,06$).

4.3. ABR SONUÇLARI

DALGA	GRUP	MEDIAN	ST-SAP	DALGA	GRUP	MEDIAN	ST-SAP
Pre- I. dalga	AT+TQ	0,93	0,17	5.gün- I. dalga	AT+TQ	0,81	0,11
	AT	0,88	0,18		AT	1,21	0,25
	TQ	0,86	0,16		TQ	0,92	0,14
	KONTROL	0,89	0,12		KONTROL	0,89	0,12
Pre- III. dalga	AT+TQ	1,67	0,22	5.gün- III. dalga	AT+TQ	1,52	0,13
	AT	1,63	0,27		AT	1,99	0,33
	TQ	1,65	0,16		TQ	1,67	0,09
	KONTROL	1,59	0,11		KONTROL	1,59	0,11
Pre- V. dalga	AT+TQ	2,65	0,24	5.gün- V. dalga	AT+TQ	2,59	0,21
	AT	2,68	0,34		AT	3,30	0,40
	TQ	2,42	0,20		TQ	2,56	0,21
	KONTROL	2,62	0,10		KONTROL	2,62	0,16
1.gün- I. dalga	AT+TQ	1,54	0,65	10.gün- I. dalga	AT+TQ	0,88	0,15
	AT	1,29	0,14		AT	1,16	0,26
	TQ	0,91	0,18		TQ	0,93	0,16
	KONTROL	0,89	0,12		KONTROL	0,80	0,12
1.gün- III. dalga	AT+TQ	2,40	0,81	10.gün- III. dalga	AT+TQ	1,62	0,14
	AT	2,15	0,36		AT	1,92	0,33
	TQ	1,59	0,17		TQ	1,62	0,15
	KONTROL	1,59	0,11		KONTROL	1,59	0,11
1.gün- V. dalga	AT+TQ	3,45	0,73	10.gün- V. dalga	AT+TQ	2,73	0,16
	AT	3,43	0,26		AT	3,23	0,42
	TQ	2,52	0,22		TQ	2,55	0,17
	KONTROL	2,02	0,10		KONTROL	2,02	0,10

Tablo 4.11. ABR Sonuçları (ANOVA ve TUKEY testi kullanıldı)



Grafik 4.10. ABR Sonuçları

- ❖ PRE: Akustik travma öncesi I. , III. ve V. dalga latanslarında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,658$ $p=0,732$ $p=0,568$ sırasıyla).
- ❖ 1.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT+TQ - AT grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,182$ $p=0,423$ $p=0,999$). Ancak AT+TQ -TQ ve AT+TQ - KONTROL arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0,000$).
- ❖ 1.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT - TQ ve AT - KONTROL arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0,000$).
- ❖ 1.GÜN: Akustik travma uygulanmayan I. , III. ve V. dalga latanslarında TQ ile KONTROL grupları arasında 1. gün ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,999$ $p=0,999$ $p=0,895$).
- ❖ 5.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT+TQ - AT grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,000$).
- ❖ 5.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT grubuyla diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0,000$).
- ❖ 5.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT+TQ - TQ grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,204$ $p=0,123$ $p=0,994$).
- ❖ 5.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında TQ - KONTROL grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,950$ $p=0,593$ $p=0,946$).
- ❖ 10.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT+TQ - AT grupları arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0,000$).
- ❖ 10.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT grubuyla diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0,000$).
- ❖ 10.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında AT+TQ - TQ grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,872$ $p=0,999$ $p=0,213$).
- ❖ 10.GÜN: Akustik travma sonrasında I. , III. ve V. dalga latanslarında TQ - KONTROL grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,952$ $p=0,963$ $p=0,867$).

5.TARTIŞMA

Akustik travmanın patogenezi multifaktöriyeldir. Akustik travma hücreler üzerinde çeşitli şekillerde yapısal ve metabolik hasarlara yol açar. Bunlar; saçlı hücrelerde kayıp, sterosilyalarda bozulma, destek hücrelerinde kollaps, dentritlerde rüptür ve strial ödemdir (90-93). Akustik travmaya bağlı işitme kaybını oluşturan hücresel düzeydeki kimyasal mekanizmalarda reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri anahtar rol oynamaktadırlar. Akustik travmaya maruz kalındıktan sonra bu radikaller artarak kokleada kan akımını azaltmakta ve apoptozisi tetikleyerek işitme kaybına neden olmaktadır. Bu çalışmada Timokinon'un antioksidan, serbest oksijen radikali toplayıcı, vazodilatasyon ile kan akımını artırıcı etkileri sayesinde akustik travmaya bağlı işitme kaybını önlemedeki protektif etkisinin DPOAE, ABR ve biyokimyasal analizlerle gösterilmesi amaçlandı.

Akustik travma uygulama modelleri birçok çalışmada farklı şekillerde tarif edilmiştir. Beagley ve ark. kobaylara 500 Hz'de 20 dakika boyunca 128 dB akustik travma uygulamışlar ve elektron mikroskopik incelemede Corti organındaki hücresel bağlantıların morfolojisini incelemişlerdir (94). Lipscomb ve Roettger ratlara 48 saat süreyle geniş band 110 dB akustik travma uygulamışlar ve travma sırasında koklea ve vestibüler dokulardaki kapiller konstrüksiyonları ortaya koymuşlardır (95). Ruan ve ark. kobaylara 6 gün süreyle, günde 45 dakika olmak üzere 115 dB akustik travma uygulamışlar ve elektron mikroskopik incelemede sinir büyüme faktörünün (Nerve growth factor) akustik travmaya karşı koruyucu etkisini ortaya koymuşlardır (96). Dereköy ve ark. tavşanlara bir saat süreyle 100 dB akustik travma uygulamışlar ve TEOAE kaydının travmanın ve antioksidan sistemin işitme üzerine etkisini ortaya çıkarmada mükemmel bir test olduğunu ifade etmişler, ayrıca gürültü esnasında kan Glutasyon düzeylerinde düşme olurken, Malonildialdehit düzeylerinde artma olduğunu göstermişlerdir (97). Ohinata ve ark. kobaylara 5 saat süreyle 4 kHz'de 115 dB akustik travma uygulamışlar ve travmaya bağlı kokleada lipid peroksidasyonu ile tüylü hücre kaybına karşı korunmada N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti, Nitrik oksid sentetaz (NOS) inhibitör, Nitroarginin metil ester (L-NAME) ve N-asetilsistein (NAC) tedavi yöntemlerini ve sonuçlarını karşılaştırmışlardır (98). Dengerink ve ark. kobaylara 30 dakika boyunca 4 kHz'de 120 dB akustik travma uygulamışlar ve travmayı takiben birkaç gün içerisinde vasküler değişikliklerin düzeldiğini göstermişlerdir (99). Friedman ve ark. ratlara ve tavşanlara 3 hafta

süreyile 24 saat geniş band 102 dB akustik travma uygulamışlar ve gürültü etkisiyle oluşan plazma lipid cevaplarını göstermişlerdir (20). Li ve ark. ratlara 6 saat süreyile 4 kHz'de 120 dB akustik travma uygulamışlar ve intrakoklear hidrojen sülfid (H_2S) infüzyonunun, koklear kan akımı regülasyonunda ve gürültüye karşı korunmada önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (100). Campbell ve ark. chinchilla'lara 6 saat süreyile 105 dB geniş band akustik travma uygulamışlar ve D-metionin tedavisinin gürültüye maruziyette kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde koruma sağladığını göstermişlerdir (101). Clifford ve ark. chinchilla'larda akustik travmaya bağlı işitme kaybında düşük doz D-metionin ve N-asetil-L-sistein kombinasyonunun etkili olabildiğini göstermişlerdir (102). Chi ve ark. kobaylara 2 saniye intervale 167 dB pik yapabilen yoğun akustik travma uygulamışlar ve yuvarlak pencere nişine uygulanan topikal Deksametazon uygulamasının yoğun akustik travma üzerinde tedavi edici etkisini ABR ve koklear morfolojik incelemelerle göstermişlerdir (103). Diao ve ark. kobaylara 5 saat süreyile 4 kHz'de 115 dB akustik travma uygulamışlar ve Nitrik oksit sentetaz inhibitörü kullanımının akustik travmanın kokleadaki hasarı üzerine koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir (104). Ohlemiller ve ark. farelere 2 saat süreyile 110 dB geniş band akustik travma uygulamışlar ve 10 gün süreyile düşük doz (300 mg / kg subkutan) Kanamisin tedavisinin gürültüye bağlı işitme kaybını ve tüylü hücre kaybını dramatik olarak azalttığını ortaya koymuşlardır (105). Fetoni ve ark. kobaylara 1 saat süreyile 6 kHz'de 120 dB akustik travma uygulamışlar ve doğal bir antioksidan olan Ferulik asidin (4-hydroxy 3-methoxycinnamic acid) 4 gün süreyile 150 mg/kg/gün şeklindeki tedavisinin gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu etkisini ABR ve immunohistokimyasal yöntemlerle göstermişlerdir (106). Minami ve ark. kobaylara 5 saat süreyile 4 kHz'de 120 dB akustik travma uygulamışlar ve Kalsinörin aktivasyonunun işitme kaybına katkısı ve Kalsinörin inhibitörlerinin akustik travmaya karşı Corti organında uzun vadeli korumada potansiyel bir tedavi metodu olduğunu göstermişlerdir (107). Wang ve ark. kobaylara 30 dakika süreyile 6 kHz'de 120 dB akustik travma uygulamışlar ve Riluzol (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole) kullanılmasının akustik travmanın iç kulak üzerindeki etkisini engellediğini göstermişlerdir (108). Bas ve ark. ratlara 4 saat süreyile geniş band 120 dB akustik travma uygulamışlar ve Deksametazon, Melatonin ve Takrolimus tedavilerinin deneysel çalışma ile karşılaştırmalı sonuçlarını göstermişlerdir (109).

Enerjisinin çoğu tek oktav bandeda olan dar band gürültülerde, daha çok lokalize hasarlar meydana gelir. Aynı durum saf sesler için de geçerlidir. Tüm frekanslarda eşit miktarda ses şiddeti

içeren geniş band gürültülerle (beyaz gürültü) tüm koklea boyunca homojen bir hasar meydana gelmektedir (36). Biz de çalışmamızdaki sıçanlara 4 saat süreyle 105 dB geniş band akustik travma uyguladık. Akustik travma sonrasındaki 1. günde Timokinon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda ABR I. , III. ve V. dalga latansları ve DPOAE ile yapılan ölçümler bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark oluşmuştur ($p=0,000$). Bu bulgular bize çalışma için başarılı bir akustik travma oluşturulduğunu göstermektedir.

Akustik travma sonrası 1. günde, Timokinon verilen akustik travmalı grup ile Timokinon verilmeyen akustik travmalı grup arasında ABR I. , III. ve V. dalga latansları ve DPOAE arasında anlamlı bir fark ($p>0.5$) saptanmaması Timokinon tedavisinin ilk gün açısından akustik travmadan etkilenmede bir fonksiyonu olmadığını göstermektedir. Ancak travma sonrası 5. ve 10. günde ise Timokinon verilen akustik travmalı grup ile Timokinon verilmeyen akustik travmalı grup arasında ABR I. , III. ve V. dalga latansları ve DPOAE ölçümleri arasında anlamlı bir fark ($p=0,000$) izlendi. Bu sonuç, 5. ve 10. günde Timokinon verilmeyen akustik travmalı grupta travma etkisi 1. günde ki kadar devam ederken, Timokinon verilen akustik travmalı grupta tedaviye devam edilmesinin ölçülen değerlerin travma verilmeden önceki bazal değerlere döndüğü ve oluşan akustik travmanın etkisinin tamamen düzeldiğini göstermektedir. Bu bulgular Timokinon'un akustik travma sonrası iç kulakta oluşan hasara karşı protektif bir rol oynadığını ispatlamaktadır. Çalışmamızda akustik travmanın verilmediği, yalnız Timokinon verilen grup ile kontrol grubu arasında tedavinin 1. , 5. ve 10. gününde ABR I. , III. ve V. dalga latansları ve DPOAE ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.5$). Bu sonuç, Timokinon tedavisinin işitme üzerine negatif bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu çalışma literatürde Timokinon ile ototoksisite arasındaki ilişkinin incelendiği ve Timokinon'un akustik travma üzerindeki protektif etkisini gösteren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda akustik travmaya bağlı oksidatif stresi göstermek amacı ile serum Malonildialdehit (MDA), Süperoksit dismutaz (SOD) ve ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP) seviyelerine bakıldı. Akustik travma ile Timokinon uygulanan grupta MDA değerleri sadece akustik travma uygulanan gruba göre anlamlı derecede düşük izlendi ($p<0,05$). Akustik travma ile Timokinon uygulanan grupta SOD değerleri sadece akustik travma uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksek izlendi ($p<0,05$). Akustik travma ile Timokinon uygulanan grup ile

sadece akustik travma uygulanan grup arasında AOPP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu literatürde akustik travma ile AOPP arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır. Travmaya maruz kalınan durumlarda oksidatif parametrelerin yükselmiş olarak bulunması ancak uzun vadede kalıcı işitme kaybının oluşmaması işitme kaybına neden olan veya oksidatif stresin etkilerini sınırlayan diğer faktörlerin (antioksidan enzim, ısı şok proteinleri ve trafik faktör seviyeleri) araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Akustik travma ile oluşan işitme kaybına yol açan faktörlerden bir tanesi kokleadaki tüylü hücrelerde oluşan apoptoz ve nekrozdur (110). Koklear duyu hücrelerinin apoptozise uğraması kompleks bir süreç olup burada iki major yol bulunur. Bunlar; hücre ölüm reseptör aracılı yol (TNF reseptör ailesi ile aktive olur) ve mitokondrial yoldur (genelde oksidatif stres ile başlar) (111). Serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumu bu aşamada kanıtlanmıştır. SOR oksidatif stres ve mitojenle aktive protein kinaz aktivasyonu tetiklerler (MAPK). Bunlar da c-Jun N-terminal Kinaz (JNK) ile ilgili sinyal iletimini artırarak proinflatuar sitokinlerin üretimini artırır. Bu da tümör nekrozis factor-alfa (TNF-A)'yı dış tüylü hücrelerde artırarak sonuçta apoptozisi tetikler (112). Apoptozis, gürültüye maruziyet sonrası ilk gün başlar (113). Bundan sonra oluşacak duyu hücre kaybına, nekroz ve apoptozis eşit oranda katkıda bulunur (114). Timokinon'un apoptozis üstüne olan etkisi hakkında farklı çalışmalar bulunmaktadır. Timokinon'un Bcl-2 related peptid ve AR protein deriverlerini inhibe ederek apoptozisi engellediğine dair bir çalışma mevcut olmakla birlikte ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (115). 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 (116).

Akustik travma ile kokleada mikrosirkülasyon ve doku oksijenasyonu da bozulmaktadır. Bu nedenle akustik travma tedavisindeki amaçlardan bir tanesi de öncelikle kokleada 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. Timokinon'un oksidatif stresi azalttığı ve mitokondrial disfonksiyonu iyileştirdiği çalışmalarda ortaya konmuştur (117-121). Stresli hücelere fazla oksijen sağlamak amacıyla kan akımı ve

metabolizma hızı artar, kan damarlarının çapı azalır, kırmızı kan hücresinin hızı azalır (122). Gürültü sonrası kokleada kan akımının azaldığı bir çok çalışmada ortaya konmuştur (39, 44). Gürültüye bağlı vazokonstriksiyon gürültüye bağlı serbest radikaller tarafından üretilen bir vazoaktif molekül olan 8-isoprostane-F-2-alfa'nın direkt bir sonucudur (47). Bir çok dokuda metabolizmadaki artış kan akımını artırır ve sonuç olarak oksijen, stres altındaki hücelere daha fazla gelir. Ancak kokleada yüksek seviyede gürültüye maruziyet kan akımını azaltır (44). Kokleada hücre metabolizması, oksijen ve gıda ürünlerinin alınmasına ve atıklarının atılmasına bağlı olarak devam eder (39). Bu bulgular şunu desteklemektedir: Yüksek seviyedeki gürültü SOR oluşumunu indükler, bunu da özellikle koklear damarlarla ilişkili dokularda yapar (lateral duvar). SOR koklear damarlarda, daha az olarak ta Corti organında, lipitleri perokside ederek 8-iso-PGF₂ α oluşturur. 8-iso-PGF-2 α vazokonstriksiyonu indükler. GBİK'da kullanılan antioksidanlar vazokonstriksiyonu, SOR oluşumunu azaltarak sağlarlar. GBİK'da kan akımının azalması iskemiye artırarak, SOR üretiminde artışa ve kan akımında azalmaya yol açar. Antioksidan tedavinin yokluğunda bu kısır döngü devam eder. Timokinon'un hem antioksidan hem vazodilatatör hem de endojen antioksidan sistemi harekete geçirebilecek etkisi olduğundan (123-126), bu döngüyü kırarak akustik travmada koruyucu etkiye sahip olduğunu düşünüyoruz. Antioksidan ajanlar serbest radikalleri azalttıklarından gürültüye bağlı vazokonstriksiyonu da azaltmış olurlar. Çalışmamızda akustik travmanın en önemli mekanizmalarından biri olarak kabul edilen koklear mikrosirkülasyonun etkilenmesiyle oluşan doku oksijenizasyonun bozulmasına karşı Timokinon'un protektif etkisini görmek istedik.

Akustik travma kokleada akustik bir enerji oluşturmakta ve bu enerji nöral sinyallere dönüşürken serbest oksijen radikalleri (SOR) ortaya çıkmaktadır. Kokleada oluşan SOR'ne karşı endojen koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Bunlar antioksidan sistemler, trafik faktörler ve ısı şok proteinleridir (HSPs) (127). Hücre içindeki SOR'ne karşı savunma mekanizmaları, iç kulağı korumaktadır. Ancak akustik travmada bu savunma mekanizmaları yetersiz kalır ve geri dönüşümsüz olarak işitme kaybı meydana gelir. Doğal antioksidan mekanizmalarının güçlendirilmesi işitme kaybı oluşmasını önlemekte veya azaltmaktadır (128, 129). UV radyasyon, X ray, ısı şoku, nörotropik faktörler, osmotik şok, proinflatuar sitokinler, aşırı ses, hipoksi, iskemi veya ototoksinler (130) gibi ekstraselüler stres kaynakları C-Jun N-terminal Kinaz (JNK) sinyal transdüksiyon yolunu aktive ederek hücre ölümüne yol açmaktadırlar (131).

Akustik travma ile oluşan lipid ve protein oksidasyon ürünleri de hücre ölümünü başlatan mekanizmalardandır. Kanter ve ark. CCL4 ile yaptıkları bir çalışmada karaciğer enzimlerini ve Malonildialdehit (MDA)'i artmış, antioksidanları (glutasyon, seruloplazmin, vit-E, vit-C, beta karoten ve retinol) azalmış olarak bulmuşlardır. Aynı anda Nigella Sativa ile tedavi edilenlerde bu toksik etkiler görülmemiştir (132). Ohinata ve ark. kobayları 5 saat, 4 kHz, 115 dB SPL'de akustik travmaya maruz bıraktıktan sonra lipid peroksidasyonunun arttığını göstermişlerdir. Bu artış gürültüye maruz kalınan süre ile doğru orantılıdır. Lipid peroksidasyonu sonucunda apoptoz uyarılır ve apoptotik hücre ölümü meydana gelir (98). Liu, akustik travmadan sonra oksidatif stresi göstermek amacı ile MDA değişikliklerini araştırmıştır. MDA düzeylerinin kokleada akustik travmadan sonraki ilk saatlerde yükselmeye başladığını ve 3. ile 6. günlerde pik yaptığını 8. günde normal seviyesine döndüğünü ve 12. günde ikinci bir pik yaptığını göstermiştir. Bu çalışma ile GBİK'larda MDA seviyelerinin arttığı sonucuna varılmıştır (133). Dereköy ve ark. kobaylara 1 saat, 100 dB SPL şiddette akustik travma uygulamışlar ve serum MDA seviyelerinin yükseldiğini, glutasyon seviyelerinin düştüğünü, gürültü ile vücudun antioksidan sistemi arasında bir ilişki olduğunu ve gürültünün sadece kokleada değil, tüm vücutta oksidatif strese neden olduğunu belirtmişlerdir (97). Bizim çalışmamızda da akustik travma grubunda MDA seviyeleri, Akustik travma + Timokinon grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Bu bulgu literatürle uyum göstermektedir.

Akustik travmada işitme kaybı ve tinnitus başlıca semptomlardır. Akustik travma daha çok işyerinde yüksek sese maruz kalma ya da yüksek sesli müzik dinleme şeklinde olmaktadır. Bu tür işitme kayıplarında çınlama, ısıklık, zil sesi veya kafanın içinden ses gelmesi gibi ek bulgular hastanın hayatı boyunca sürekli veya aralıklı olabilmektedir (109). Koruma programlarına rağmen her yıl yüzlerce gençte akustik travma nedeni ile tinnitus ve/veya işitme kaybı şikayetleri olmaktadır. Mrena ve ark. akustik travma nedeni ile tedavi edilen 163 acemi askerin 119'u üzerinde yapılan bir çalışmada akustik travmanın en çok piyade tüfeği atışları sırasında ve herhangi bir şekilde korunmayan kulakların % 87,5'inde olduğunu bulmuşlardır. Bunların da çoğu saldırı eğitimi sırasında meydana gelmiştir. Akustik travmadan hemen sonra olguların % 46,7'sinde işitme kaybı ve % 94,2'sinde tinnitus oluşmuştur. Son kontrollerinde işitme kaybı ve/veya tinnitusun acemilerin % 45'inde devam ettiği görülmüştür (134). Bray ve ark. GBİK ve bununla ilgili otolojik semp-

tomları incelemek amacı ile 23 disk jockeyi incelemiş, çalıştıkları ortamda ses miktarının en az 108 dB olduğu, %70'inde işitme kaybı ve %74'ünde tinnitus şikayetlerinin olduğunu tespit etmişlerdir (135).

GBİK'nın spontan iyileşme göstermesi, çok çeşitli tedavi yöntemlerinin olması ve tedavi konusunda fikir birliğinin olmaması, bu hastalığa çeşitli kliniklerin farklı yaklaşım göstermesi sonucunu getirmiştir. Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle koklea'da oluşan oksidatif stresin düzeltilmesine yöneliktir. Akustik travma tedavisinde H1-reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, vazodilatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, antioksidan ajanlar ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi bir çok ajan tek başına veya kombine olarak kullanılmıştır (136). Özellikle tek başına kullanımın yeterli etkinlikte olmayışı nedeniyle kombine ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Mesela vitamin A, C, E antioksidan olarak, Mg ise vazodilatör olarak kombine kullanılmış çalışmalara örnektir (137). Buradaki temel problem bir çok ajanın farklı dozlarda oluşturacağı yan etkilerdir. Ayrıca bu ajanların tek başına kullanımı klinik olarak anlamlı fayda sağlamamıştır ve etkili plazma konsantrasyonuna ulaşmaları için farklı sürelerle ihtiyaç göstermektedirler. Ancak bunlardan farklı olarak etkili ajanların kısa süreli tedavi sonrası büyük klinik yarar sağlayabileceğide açıklanmıştır (137). Yapılan bir başka çalışmada N-Asetilsistein (NAC)'in bifazik etkisi kullanılmıştır. NAC hem SOR toplayıcı hem de intraselüler GSH artışına neden olabilmektedir. Bu kombine etki ile Corti organındaki tüylü hücrelerde koruyucu etki oluşturduğu ortaya konulmuştur (89). Ancak NAC seviyelerinin yüksek olması ratlarda akciğer stresi oluşturarak sistemik toksisiteye yol açmakta ve ölümle sonuçlanmaktadır (138). Bizim çalışmamızda kullandığımız Timokinon'un; antioksidan, vazodilatör ve endojen antioksidan sistemi harekete geçiren trifazik etkisinden (123-126) dolayı, 5 gün gibi kısa bir süre içinde akustik travma üzerinde yarar sağladığını düşünüyoruz.

Akustik travmada antioksidan kullanımı tedavinin en önemli basamağıdır. SOR üretimi bir çok nörodejeneratif sendromun patogeneğinde yer almakla birlikte antioksidan ajanlar nörodejeneratif süreçte terapötik etkiye sahiptirler (48). Bu bilgiler nörodejeneratif bir süreç olan GBİK'da antioksidanların kullanımının gerekliliğini göstermektedir. Gürültünün indüklediği Corti organındaki hücre ölümü nörodejeneratif bir süreç olup diğer nörodejeneratif süreçlerde olduğu gibi antioksidan tedavisinden fayda göreceği gösterilmiştir (137). Eksojen antioksidan

ajanların sensöryal hücre ölümü ve GBİK'ni azalttığı çeşitli hayvan çalışmalarında kullanılan serbest radikal toplayıcıların etkisini artırdığı gösterilmiştir (139-144). Antioksidan ajanlar, serbest oksijeni yakalama (145), peroksit radikallerini azaltma (146) ve detoksifikasyon (147) şeklinde etki etmektedir. Timokinon, güçlü bir süperoksit anyon ve hidroksil çöpçüsüdür (148, 149). Yapılan çalışmalarda Timokinon, glutatyon ile reaksiyona girerek glutationil-timohidrokinon isimli çok güçlü bir serbest radikal yakalayıcısı oluşturur (150). Bourgo ve ark. tert-butyl peroksidin indüklediği oksidasyona karşı, Timokinon'dan zengin fraksiyonun etkisini araştırdıkları çalışmalarında; Timokinon'dan zengin fraksiyon SOD, Katalaz, Glutatyon Peroksidaz-2'nin RNA ekspresyonunu artırdığını saptamışlardır (151). Bu enzimler endojen defans mekanizmalarında kritik role sahiptirler. Timokinon direkt bir antioksidan ajan olup endojen antioksidan sistemi stimüle eder. Aflatoksin verilerek yapılan bir çalışmada aflatoksin verilen grupta eritrositlerdeki glutatyon peroksidaz seviyelerinde ve SOD seviyelerinde azalma görülürken, Aflatoksin + Timokinon verilen grupta antioksidan seviyeleri açısından kontrol grubuyla anlamlı fark bulunmamaktadır (152). Bizim çalışmamızda da akustik travma verilen grupta SOD seviyeleri azalırken Akustik travma + Timokinon verilen grupta SOD seviyeleri kontrol grubuyla yakın değerlerdedir. Bu bulgu literatürle uyum göstermektedir.

Çalışmamızda Timokinon uygulamasına akustik travmadan 1 gün önce başlandı ve 10 gün boyunca uygulamaya devam edildi. Uygulama 10 mg/kg/gün i.p. şeklindeydi. Timokinon'un bu şekilde uygulanmasının nedeni literatürde akustik travmaya karşı antioksidanların koruyucu etkinlik için optimal uygulama zamanının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Timokinon'un akustik travmadan önce kullanılması gerektiğini bildiren çalışmalar yanında (42, 46, 51), gürültüden hemen sonra kullanılması gerektiğini (42) veya gürültü sonrası 5 günlük sürekli tedavinin geç dönem radikal oluşumunu azalttığını (50) bildiren farklı çalışmalar bulunmaktadır.

Timokinon yan etki ve güvenli doz aralığı bakımından incelendiğinde; ratlarda 12 hafta boyunca 2 ml/kg oral olarak kullanılmış ve kalp, akciğer, böbrek ve pankreatik dokularda ve enzimatik değerlerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak Nigella Sativa trigliserid, kolesterol, glukoz, trombosit ve lökosit sayısını azaltırken, Hemogloblin ve Hematokrit değerlerini de arttırabilmektedir (153). Enomoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Nigella sativa yağının kan pıhtılaşması üzerinde yüksek inhibisyon etkisi olduğu ve Timokinon'un,

trombozisin çaresi olarak kabul edilen aspirinden 30 kat daha fazla inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir (82). Timokinon'un kullanımında güvenli doz aralığı ile ilgili yapılan bir çalışmada, solid tümörlü veya hematolojik malignitesi olan erişkin hastalarda Timokinon, 75-2600 mg/gün doz aralığında kullanılmış ve hastalar tarafından tolere edildiği bulunmuştur. Nitekim Amerika Birleşik Devletleri siyah kimyon tohumunun kullanımını güvenli olarak tanımlamıştır (154).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- ❖ Yalnız akustik travma uygulanan 1. grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında, travma öncesi ve sonrası 1. , 5. ve 10. gün travmanın etkisinin devam ettiği izlendi.
- ❖ Akustik travma ile Timokinon uygulanan 2. grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında, travma sonrası 1. günde akustik travmanın etkisi izlenirken, 5. ve 10. günlerde Timokinon'un olumlu etkisiyle tüm frekanslarda travma öncesindeki bazal ölçümler kadar anlamlı bir düzelme saptandı.
- ❖ Yalnız Timokinon uygulanan 3. grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında travma öncesi ve sonrası 1. , 5. ile 10. gün Timokinon'un işitme üzerine herhangi bir negatif etkisi olmadığı gözlemlendi.
- ❖ Kontrol grubu olan 4. grupta DPOAE ve ABR sonuçlarında ise travma öncesi ve sonrası 1. , 5. ile 10. gün sonuçlarda stabil bir seyir izlendi.
- ❖ Akustik travma + Timokinon uygulanan grupta MDA değerleri sadece akustik travma uygulanan gruba göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$).
- ❖ Akustik travma + Timokinon uygulanan grupta SOD değerleri sadece akustik travma uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).
- ❖ Gruplar arasında AOPP değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,06$).

Akustik travmaya bağlı işitme kaybı en sık görülen meslek hastalıklarından birisidir. Akustik travma ile oluşan işitme kaybına karşı Timokinon'un protektif etkisini göstermek amacı ile 32 adet sağlıklı erişkin erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. İlk grup akustik travma grubu, ikinci grup akustik travma ile Timokinon grubu, üçüncü grup Timokinon, dördüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlendi. Akustik travma ile Timokinon grubunun tedavisine gürültüden bir gün önce başlandı. Hayvanlar 4 saat süreyle geniş band 105 dB akustik travmaya maruz bırakıldı. DPOAE ve ABR ölçümlerine akustik travma öncesi ve sonrası 1. , 5. ve 10. günlerde bakıldı.

Sonuçlar, DPOAE, ABR ve biyokimyasal değerler için grup ortalamaları alınarak grafik haline getirildi. Yalnız akustik travma grubu ile kıyaslandığında, Timokinon tedavisinin, uygulandığı sıçanların DPOAE ve ABR değerlerinde ve biyokimyasal analizlerinde meydana

getirdiği koruyucu etki net bir Şekilde gözlendi. Timokinon; antioksidan, vazodilatatör ve endojen antioksidan sistemi harekete geçiren trifazik etkisinden dolayı sıçanlarda akustik travmanın koklea üzerindeki etkilerinde hızlı bir düzelme gerçekleştirdi. Ancak bu konuda daha çok sayıda insan ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, Timokinon akustik travmayı önlemede ve tedavide kullanılabilir yaygın, kolay erişilebilir ve uygulanabilir otoprotektif bir maddedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kanımtürk E. Gürültüye Karşı Kişisel Duyarlılığın Yorgunluk Testi İle Değerlendirilmesi. GATA Tıp Fak. KBB Anabilim Dalı, Doçentlik Çalışması: Ankara 1972.
2. Cantrell RW. Physiological Effects of Noise. *Otolaryngology Clinics of Norths America* 1979;12:537-49.
3. Dobie RA. Noise Induced Hearing Loss. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Vol. 2, Bailey BJ, Johnson JT, Kohut RI, Pillsbury HC, Tardy ME. Philadelphia. JB. Lippincott Co 1993;1782-1792.
4. Lalwani AK. Current Diagnosis and Treatment in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Lange medical Books 2005;781-790.
5. Palmer KT, Griffin MJ, Syddall HE, Coggon D. Cigarette smoking, occupational exposure to noise, and self reported hearing difficulties. *Occup Environ Med* 2004;61:340-4.
6. Doğru H, Tuz M, Uygur K. Correlation between blood group and noise-induced hearing loss. *Otolaryngol* 2003;123:941-2.
7. Henry KR. Hyperthermia exacerbates and hypothermia protects from noise-induced threshold elevation of the cochlear nerve envelope response in the C57BL/6J mouse. *HearRes* 2003;179:88-96.
8. Arslan SO, Gelir E, Armutcu F et al. The protective effect of thymoquinone on ethanol induced acute gastric damage in the rats. *Nutrit Res*. 2005;25: 673–680.
9. Khalife KH, Lupidi G. Nonenzymatic reduction of thymoquinone in physiological conditions. *Free Radic Res* 2007;41:153–161.
10. Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol* 2000;49:63–74.
11. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl MN, Sadeghnia HR, Ziaee T. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine* 2007;14:621–627.
12. Badary OA, Taha RA, Gamal el-Din AM, Abdel-Wahab MH. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol* 2003;26:87-98.
13. Nagi MN, Mansour MA. Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats:a possible mechanism of protection. *Pharmacol Res* 2000; 41:283-9.

14. Fleischer G. Evolutionary principles of the mammalian middle ear. *Adv Anat Embryol Cell Biol.*1978;55:3-70.
15. Ballenger JJ. *Disease of the Nose, Throat and Ear.* Philadelphia, Febiger Co 1971;555-577.
16. Farquhar MG, Palade GE. Junctional Complexes in Various Epithelia. *J. Cell Biol* 1963;17:375-412.
17. Duvall AJ, Santi PA. *Transmission Electron Microscopy of the Cochlea. Otolaryngology, Third Ed.Vol.1 (Basic Sciences and Related Principles).* Paparella M.M, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, Philadelphia WB. Saunders Co 1991;439-457.
18. Kim DO. Functional Roles of the Inner and Outer Hair Cell Subsystem in the Cochlea and Brainstem. *Hearing Science: Recent Advances.* San Diego, College-Hill 1984;241-244.
19. Brownell WE. Observations on a Motile Response in Isolated Outer Hair Cells. Webster WR, Aitkin LM. *Mechanism of Hearing.* Clayton. Australia, Monash Univ. Press, 1983;5-10.
20. Friedman M, Byers SO, Brown AE. Plasma Lipid Responses of Rats and Rabbits to an Auditory Stimulus. *Am.J. Physiol* 1967;212:1174-1178.
21. Kimura RS. The Ultrastructure of the Organ of Corti. *Intemat. Rev. Cytol* 1975; 42:173-222.
22. Lim DJ, Melnick W. Acoustic damage of the cochlea. A scanning and transmission electron microscopic observation. *Arch. Otolaryngol* 1971;94: 294-305.
23. Lim DJ. Effects of Noise and Ototoxic Drugs at the Celluler Level in the Cochlea: a review. *Am. J. Otolaryngol* 1986;7:73-99.
24. Duvall AJ 3rd, Quick CA. Tracers and endogenous debris in delineating cochlear barriers and pathways, an experimental study. *Ann. Otol* 1969;78:1041-1057.
25. Hinojosa R. Electron microscope studies of the stria vascularis and spiral ligament after ferritin injection. *Acta Otolaryngol* 1972;74:1-14.
26. Duvall AJ 3rd, Rhodes VT. Reissner's membrane. An ultrastructural study. *Arch. Otolaryngol* 1967;86:143-151.
27. Lawrence M. Regeneration of Reissner's membrane. *Acta Otolaryngol* 1983;95:480-485.
28. Gray H. *Organs of Sense-Ear.* London: Paragon Book Service Ltd; 1995.
29. Spector GJ, Lucente FE. Aerobic metabolism of the inner ear: results of a critical evaluation. *Laryngoscope* 1974;84:1663-1672.

30. Thalmann R, Marcus DC, Thalmann I. Physiological chemistry of cochlear duct. *Acta Otolaryngol* 1981;91:535-540.
31. Thalmann I, Thalmann R. Reevaluation of adenylate cyclase in Reissner's membrane. *Arch. Otorhinolaryngol* 1978;21: 311-312.
32. Juhn SK, Rybak LP, Fowlks WL. Transport characteristics of the blood-perilymph barrier. *Am. J. Otolaryngol* 1982;3:392-396.
33. Juhn SK, Rybak LP, Jung TT. Biochemistry of the Labyrinth. *Otolaryngology, Third Ed., Vol.1* Paparella MM, Shumrick, DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Philadelphia, W.B.Saunders Co 1991;523-564.
34. Taitz LS, Green A, Strachan I, Bartlett K, Bennet M. Biotinidase deficiency and the eye and ear. *Lancet* 1983;2:918-919.
35. Wolf B, Grier RE, Heard GS, Hearing Loss in Biotinidase Deficiency. *Lancet* 1983;2:1366-1369.
36. Ward WD. Noise-Induced Hearing Damage. *Otolaryngology. Third Ed. Vol. 2.* Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Philadelphia, W.B. Saunders Co 1991;1639-1652.
37. Consensus Conference. Noise and Hearing. *JAMA* 263:3185-3190, 1990.
38. Lurie MH, Davis H, Hawkins JE Jr. Acoustic Trauma of the Organ of Corti in the Guinea Pig. *Laryngoscope* 1944;54:375- 386.
39. Mulroy MJ, Henry WR, McNeil PL. Noise-induced transient microlesions in the cell membranes of auditory hair cells. *Hear. Res.* 1998;115:93-100.
40. Miller JM, Ren TY, Dengerink HA, Nuttall AL. Cochlear blood flow changes with short sound stimulation. In: Axelsson, A.; Borchgrevink HM, Hamernik RP, Hellstrom PA, Henderson D, Salvi RJ, eds. *Scientific basis of noise-induced hearing loss.* New York: Thieme Medical 1996;95-109.
41. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Lear PM, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. *J. Assoc. Res. Otolaryngol* 2000;1.243:-254.
42. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Flood DG, Reaume AG, Hoffman EK, Scott RW, Wright JS, Putcha GV, Salvi RJ. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dis-

- mutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Audiol. Neurootol* 1999;4:237-246.
43. Saunders JC, Dear SP, Schneider ME. The anatomical consequences of acoustic injury: A review and tutorial. *J Acoust Soc Am* 1985;78:833-60.
 44. Miller JM, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Le Prell CG. Mechanisms and prevention of noise-induced hearing loss. *Otol. Jpn* 2006;16:139–153.
 45. Van Campen LE, Murphy WJ, Franks JR, Mathias PI, Toraason MA. Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat. *Hear Res* 2002;164:29-38.
 46. Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res*, 2000;878:163-73.
 47. Miller JM, Brown JN, Schacht J. 8-iso-prostaglandin F(2alpha), a product of noise exposure, reduces inner ear blood flow. *Audiol Neurootol* 2003;8:207–21.
 48. Casetta I, Govoni V, Granieri E, Oxidative stress, antioxidants and neurodegenerative diseases. *Curr. Pharm. Des* 2005;11:2033-2052.
 49. Yamashita D, Jiang HY, Schacht J, Miller JM. Delayed production of free radicals following noise exposure. *Brain Res* 2004;1019:201-9.
 50. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Iguchi H, Nakagawa T, Kojima A, Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise induced acoustic trauma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol* 1995;252:504-508.
 51. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 2006;27:1-19.
 52. Miller JD, Watson CS, Cowell WE. Deafening Effects of Noise on the Cat. *Acta Otolaryngol* 1963;176.
 53. Mitchell C. Susceptibility to auditory fatigue: comparison of changes in cochlear nerve potentials in the guinea pig and chinchilla. *JAcoust. Soc. Am* 1976;60:418-422.
 54. Thorne PR, Duncan CE, Gavin JB. The pathogenesis of stereocilia abnormalities in acoustic trauma. *Hearing Research* 1986;21:41-49.
 55. Davis H. Acoustic Trauma in the Guinea Pig. *J. Acoustic Soc. Am* 1953;14:49-56.
 56. Bohne BA. Mechanism of the Noise Damage in the Inner Ear. *Effects of Noise on Hearing*. Henderson D, Hamemik RP, Dosanjh DS, Mills JH New York, Raven Press, 1976;41-67.
 57. Gravandeel DW, Plomp R. Micro-noise trauma? *Arch. Otolaryngol* 1960;71: 656-663.

58. Vosteen KH. Fatigue of phonoreceptors after functional stress; experimental histochemical study on the problem of sound transformation in the inner ear Arch Ohren Nasen Kehlkopfheilkd 1958;172:489-512.
59. Ward WD. Noise-Induced Hearing Damage. Otolaryngology. Third Ed. Vol. 2. (Otology and Neuro-Otology). Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1991;1639-1652.
60. Ward WD, Susceptibility to Auditory Fatigue. Contributions to Sensory Physiology, Vol.3, Neff WD, New York, Academic Press 1968;191-226.
61. Flodgren E, Kylin B. Sex Differences in Hearing in Relation to Noise Exposure. Acta Otolaryngol 1960;52:358-366.
62. Danto J, Caiazzo AJ. Auditory effects of noise on infant and adult guinea pigs. J. Am. Audiol 1977;3:99-101.
63. Kup W. The influence of age on the origin and progression of noise hearing difficulties. HNO Berlin 1966;14:268-272.
64. Howell RW. A seven-year review of measured hearing levels in male manual steelworkers with high initial thresholds. Br. J. Ing. Med 1978;35:27-31.
65. Pye A. Acoustic Trauma After Double Exposure in Mammals. Audiology 1974;13:320-325.
66. Chung DY. The effect of middle ear disorders on noise-induced hearing loss. J. Am. Auditory Soc 1978;4:77-80.
67. Dohi K. Influenta of Impaired Tympanic Membrane on Occupational Deafness. J. Otorhinolaryngol. Soc. Jap. 1953;56:39-44.
68. Zakrisson JE. The effect of the stapedius reflex on attenuation and poststimulatory auditory fatigue at different frequencies. Acta Otolaryngol 1979;360:118-121.
69. Henderson D, Subramaniam M, Papazian M, Spongr VP. The role of middle ear muscles in the development of resistance to noise induced hearing loss. Hearing Research 1994;74:22-28.
70. Alles RM, Pye A. Cochlear damage in guinea pigs following contralateral sound stimulation with and without gentamicin. British Journal of Audiology 1993;27:183-193.
71. Sommer HC, Nixon CW. Primary Components of Simulated Air Bag Noise and Their Relative Effects on Human Hearing. Report AMLR-TR-52, Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. 1973.

72. Jewett DL, Williston JS. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971;94: 681-696.
73. Cunningham DR, Vise LK, Jones LA. Influence of cigarette smoking on extra-high-frequency auditory thresholds. *Ear Hear.* 1983;4:162-165.
74. al-Gaby AM. Amino acid composition and biological effects of supplementing broad bean and corn proteins with *Nigella sativa* (black cumin) cake protein. *Nahrung* 1998;42:290–4.
75. Gad AM, El-Dakhkhni M, Hassan M. Studies on the chemical composition of Egyptian *Nigella sativa* L. oil. *Planta. Medica* 1963;11;134–138.
76. Al-Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol* 2001;76:45–8.
77. Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research* 2000;14: 323 – 328.
78. Worthen DR, Grosheh OA, Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Research* 1998;18:1527–1532.
79. Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult JR. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Medica* 1995;61: 33 – 36.
80. Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiologica Polonica* 2000;49:641-649.
81. Salem ML, Hossain MS. In vivo acute depletion of CD8(+) T cells before murine cytomegalovirus infection upregulated innate antiviral activity of natural killer cells. *International Journal of Immunopharmacology* 2000;22:707–718.
82. Enomoto S, Asano R, Iwahori Y, Narui T, Okada Y, Singab AN, Okuyama T. Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L. *Biol Pharm Bull.* 2001;24:307-10.
83. Hultcrantz. E. The effect of noise on cochlear blood flow in the conscious rabbit. *Acta Physiol. Scand* 1979;106: 29-37.
84. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health* 1957;47: 4-28.

85. Gorga MP, Worthington DW, Reiland JK, Beauchaine KA, Goldgar DE. Some comparisons between auditory brain stem response thresholds, latencies, and the pure-tone audiogram. *Ear and Hearing* 1985;6:105-112.
86. Ising H, Günther T, Melchert HU. Demonstration and mechanism of blood pressure elevation due to occupational noise. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergonomie*. 1980;30:194-203.
87. Aselsson A, Lindgren F. Is there a relationship between hypercholesterolaemia and noise-induced hearing loss? *Acta Otolaryngol* 1985;100:379-386.
88. Coleman JW. Age dependant changes and acoustic trauma in the spiral organ of the guinea pig. *Scand. Audiol* 1976;5:63-68.
89. Cunningham DR, Goetzinger CP. Extra-high frequency hearing loss and hyperlipidemia. *Audiology* 1974;13:470-484.
90. Sato H, Takahashi H, Honjo I. Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:531-533.
91. Henderson D, Hamernik RP. Impulse noise: critical review. *J. Acoust. Soc. Am* 1986;80,569–584.
92. Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J. Assoc. Res. Otolaryngol* 2002;3,248–268.
93. Plontke S, Zenner HP. Current aspects of hearing loss from occupational and leisure noise. *Curr. Top. Otorhinolaryngol. – Head Neck Surg* 2004;306.
94. Beagley JHA. Acoustic trauma in the guinea pig. II. Electron microscopy including the morphology of cell junctions in the organ of Corti. *Acta Otolaryngol* 1965;60:479-495.
95. Lipscomb DM, Roettger RL. Capillary constriction in cochlear and vestibular tissues during intense noise stimulation. *Laryngoscope* 1973;83:259-263.
96. Ruan F, Wang H, Gao W, Ji H, Xiao J, Wang F, Liu C, Pan X, Zhang L. Amelioration of nerve growth factor against noise-induced threshold shift: a transmission electron microscope observation. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2000;35:267-70.
97. Dereköy FS, Dündar Y, Aslan R, Cangal A. Influence of noise exposure on antioxidant system and TEOAEs in rabbits. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:518-22.
98. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res*. 2003;21;966:265-73.

99. Dengerink H, Miller J, Axelsson A, Vertes D, Van Dalfsen P. The recovery of vascular changes following brief noise exposure. *Acta Otolaryngol* 1985;100:19-25.
100. Li X, Mao XB, Hei RY, Zhang ZB, Wen LT, Zhang PZ, Qiu JH, Qiao L. Protective role of hydrogen sulfide against noise-induced cochlear damage: a chronic intracochlear infusion model. *PLoS One*. 2011;6:26728.
101. Campbell K, Claussen A, Meech R, Verhulst S, Fox D, Hughes L. D-methionine (D-met) significantly rescues noise-induced hearing loss: timing studies. *Hear Res*. 2011;282:138-44.
102. Clifford RE, Coleman JK, Balough BJ, Liu J, Kopke RD, Jackson RL. Low-dose D-methionine and N-acetyl-L-cysteine for protection from permanent noise-induced hearing loss in chinchillas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:999-1006.
103. Chi FL, Yang MQ, Zhou YD, Wang B. Therapeutic efficacy of topical application of dexamethasone to the round window niche after acoustic trauma caused by intensive impulse noise in guinea pigs. *J Laryngol Otol*. 2011;125:673-85.
104. Diao M, Gao W, Sun J. Nitric oxide synthase inhibitor reduces noise-induced cochlear damage in guinea pigs. *Acta Otolaryngol*. 2007;127:1162-7.
105. Ohlemiller KK, Rybak Rice ME, Rosen AD, Montgomery SC, Gagnon PM. Protection by low-dose kanamycin against noise-induced hearing loss in mice: dependence on dosing regimen and genetic background. *Hear Res*. 2011;280:141-7.
106. Fetoni AR, Eramo S, Troiani D, Paludetti G. Therapeutic window for ferulic acid protection against noise-induced hearing loss in the guinea pig. *Acta Otolaryngol*. 2011;131:419-27.
107. Minami SB, Yamashita D, Schacht J, Miller JM. Calcineurin activation contributes to noise-induced hearing loss. *J Neurosci Res*. 2004;78:383-92.
108. Wang J, Dib M, Lenoir M, Vago P, Eybalin M, Hameg A, Pujol R, Puel JL. Riluzole rescues cochlear sensory cells from acoustic trauma in the guinea-pig. *Neuroscience*. 2002;111:635-48.
109. Bas E, Martinez-Soriano F, Láinez JM, Marco J. An experimental comparative study of dexamethasone, melatonin and tacrolimus in noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2009;129:385-9.
110. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Progression of outer hair cell death in the chinchilla cochlea following traumatic noise exposure. In: Simmons DD, Palmer C. *Seminars in Hear-*

- ing. *New Frontiers in the Amelioration of Hearing Loss: Part 2 Hair Cell Development, Regeneration, Protection, and Rescue*, vol. 24. Thieme Medical Publishers, New York, pp 2003;111–114
111. Lefebvre PP, Malgrange B, Lallemand F, Staecker H, Moonen G, Van de Water TR. Mechanisms of cell death in the injured auditory system: otoprotective strategies. *Audiol. Neurootol* 2002;7:165–170.
 112. So H, Kim H, Lee JH, Park C, Kim Y, Kim E, Kim JK, Yun KJ, Lee KM, Lee HY, Moon SK, Lim DJ, Park R. Cisplatin cytotoxicity of auditory cells requires secretions of proinflammatory cytokines via activation of ERK and NF-kappaB. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8:338-55.
 113. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear. Res* 2002;166:62–71.
 114. Yang WP, Henderson D, Hu BH, Nicotera TM. Quantitative analysis of apoptotic and necrotic outer hair cells after exposure to different levels of continuous noise. *Hear. Res* 2004;196:69–76.
 115. Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, Hartig R, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol* 2004;25:857–866.
 116. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O’Leary MJ, Jackson RL. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2001;22:475-9.
 117. Sankaranarayanan C, Pari L. Thymoquinone ameliorates chemical induced oxidative stress and β -cell damage in experimental hyperglycemic rats. *Chem Biol Interact* 2011;190(2–3):148–154.
 118. Nagi MN, Al-Shabanah OA, Hafez MM, Sayed-Ahmed MM. Thymoquinone supplementation attenuates cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2011;25:135–142.
 119. Sayed-Ahmed MM, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Yahya AA, Al-Shabanah OA, Hafez MM, Nagi MN. Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *OxidMed Cell Longev* 2010;3:254–261.

120. Attia A, Ragheb A, Sylwestrowicz T, Shoker A. Attenuation of high cholesterol-induced oxidative stress in rabbit liver by thymoquinone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:826–834.
121. Fouda AM, Daba MH, Dahab GM, Sharaf El-Din OA. Thymoquinone ameliorates renal oxidative damage and proliferative response induced by mercuric chloride in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103:109–118.
122. Quirk WS, Avinash G, Nuttall AL, Miller JM. The influence of loud sound on red blood cell velocity and blood vessel diameter in the cochlea. *Hear. Res.* 1992;63:102–107.
123. Butt MS, Sultan MT. *Nigella sativa*: reduces the risk of various maladies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50(7):654–665.
124. Tesarova H, Svobodova B, Kokoska L, Marsik P, Pribylova M, Landa P, Vadlejch J. Determination of oxygen radical absorbance capacity of black cumin (*Nigella sativa*) seed quinone compounds. *Nat Prod Commun* 2011;6:213–216.
125. Suddek GM. Thymoquinone-induced relaxation of isolated rat pulmonary artery. *J Ethnopharmacol* 2010;127:210–214.
126. Khattab MM, Nagi MN. Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother Res* 2007;21(5):410–414.
127. Shoji F, Miller AL, Mitchell A, Yamasoba T, Altschuler RA, Miller JM. Differential protective effects of neurotrophins in the attenuation of noise-induced hair cell loss. *Hear Res* 2000;146:34–42.
128. Kaygusuz I, Ozturk A, Ustundag B, Yalcin S. Role of free oxygen radicals in noise-related hearing impairment. *Hear Res* 2001;162:43–7.
129. Kopke RD, Weisskopf PA, Boone JL, Jackson RL, Wester DC, Hoffer ME, Lambert DC, Charon CC, Ding DL, McBride D. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. *Hear Res* 2000;149:138–46.
130. Pirvola U, Xing-Qun L, Virkkala J, Saarma M, Murakata C, Camoratto AM, Walton KM, Ylikoski J. Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation. *J Neurosci* 2000;20:43–50.
131. Bogoyevitch MA, Boehm I, Oakley A, Ketterman AJ, Barr RK. Targeting the JNK MAPK cascade for inhibition: basic science and therapeutic potential. *Biochim. Biophys. Acta* 2004.1697,89–101.

132. Kanter M, Meral I, Dede S, Gunduz H, Cemek M, Ozbek H, Urgan I. Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄-treated rats. *J Vet Med A* 2003;50:264–268.
133. Liu Z. Experimental study on the mechanism of free radical in blast trauma induced hearing loss. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1992;27, 24-26.
134. Mrena R, Savolainen S, Pirvola U, Ylikoski J. Characteristics of acute acoustical trauma in the Finnish Defence Forces. *Int J Audiol* 2004;43(3):177-81.
135. Bray A, Szymanski M, Mills R. Noise induced hearing loss in dance music disc jockeys and an examination of sound levels in nightclubs. *J Laryngol Otol* 2004;118:123-8.
136. Müderris S, Öztürkcan S, Aykur M. Ani İşitme Kayıplarında Etiyoloji ve Tedavi. *KBB Postası* 1992;1:7-10.
137. CG Le Prell et al. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma, *Free Radical Biology & Medicine* 2007;42:1454–1463.
138. Sprong RC, Winkelhuyzen-Janssen AM, Aarsman CJ, van Oirschot JF, van der Bruggen T, van Asbeck BS. Low-dose N-acetylcysteine protects rats against endotoxin-mediated oxidative stress, but high-dose increases mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157:1283–93.
139. Kopke RD, Coleman JK, Liu J, Campbell KC, Riffenburgh RH. Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss. *Laryngoscope* 2002;112:1515–1532.
140. Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear. Res* 2004;192:1–9.
141. Hight NG, McFadden SL, Henderson D, Burkard RF, Nicotera T. Noise-induced hearing loss in chinchillas pre-treated with glutathione monoethylester and R-PIA. *Hear. Res* 2003;179:21–32.
142. Hou F, Wang S, Zhai S, Hu Y, Yang W, He L. Effects of alpha-tocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hear. Res* 2003;179:1–8.
143. Seidman M, Babu S, Tang W, Naem E, Quirk WS. Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2003;129: 463–470.

144. Hu BH, Zheng XY, McFadden SL, Kopke RD, Henderson D. R-Phenylisopropyladenosine attenuates noise-induced hearing loss in the chinchilla. *Hear. Res* 1997;113:198–206.
145. Schafer FQ, Wang HP, Kelley EE, Cueno KL, Martin SM, Buettner GR. Comparing beta-carotene, vitamin E and nitric oxide as membrane antioxidants. *Biol. Chem.* 2002;383:671–681.
146. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch. Biochem. Biophys.* 1983;221:281–290.
147. Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1999;884:19–40.
148. Badary OA, Taha RA, Gamal el-Din AM, Abdel-Wahab MH. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol* 2003;26(2):87–98.
149. Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res* 2000;14:323–328.
150. Khalife KH, Lupidi G. Reduction of hypervalent states of myoglobin and hemoglobin to their ferrous forms by thymoquinone: The role of GSH, NADH and NADPH. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1780:627–637.
151. Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J. Bioactivities of black cumin essential oil and its main terpenes from Tunisia. *S Afr J Bot* 2010;76:210–216.
152. Abdel-Wahhab MA, Aly SE. Antioxidant property of *Nigella sativa* (black cumin) and *Syzygium aromaticum* (clove) in rats during aflatoxicosis. *J Appl Toxicol* 2005;25:218–223
153. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* 2002;9:69–74.
154. Al-Amri A, Bamosa A. Phase I safety and clinical activity study of thymoquinone in patients with advanced refractory malignant disease. *SEMJ* 2009;10:107–111.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Alper	Soyadı	YENİGÜN
Doğ. Yeri	Etimesgut	Doğ. Tar.	06.06.1979
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	12619707430
Email	alperyenigun@gmail.com	Tel	05055040696

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük. Lis.		
Lisans	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi	2002
Lise	Afyon Cumhuriyet Lisesi	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Doktor	Afyon Sağlık Eğitim Merkezi	2003-2004
2.	Asistan Doktor	İstanbul E.A.H. Genel Cerrahi	2004-2005
3.	Asistan Doktor	Yeditepe Üniversitesi Kardiyoloji A.B.D.	2006-2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi	71	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	80		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi