

**T.C.  
FATİH ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI DESİBELLEDEKİ ÇEŞİTLİ MÜZİK TÜRLERİNİN  
SEREBRAL OKSİDATİF HASAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. ÜLKÜHAN DÜZGÜN**

**ANKARA 2012**



**T.C.  
FATİH ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI DESİBELLERDEKİ ÇEŞİTLİ MÜZİK TÜRLERİNİN  
SEREBRAL OKSİDATİF HASAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. ÜLKÜHAN DÜZGÜN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. ATILLA İLHAN**

**ANKARA 2012**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve katkılarını esirgemeyen, çalışkanlığını, titiz hasta yaklaşımını ve bilimselliğini örnek aldığım, tez çalışmalarımın her aşamasında katkı ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Atilla İLHAN beye sonsuz saygı, şükran ve muhabbetlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve becerilerini benimle paylaşım desteğini esirgemeyen, heyecanını, çalışkanlığını ve azmini model aldığım Yrd. Doç. Dr. Rabia KOÇ hanıma teşekkürü bir borç bilirim.

Aramıza yeni katılan kısa süreli birlikteliğimize rağmen sıcaklığını ve samimiyetini hissettiğim, bilgi ve becerilerinden faydalandığım Uzm. Dr. Zübeyde AYTÜRK hanıma,

Rotasyonlarımda bilgi ve becerilerinden faydalandığım değerli hocalarım İç hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. F. G. Cansel TÜRKAY hanıma, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. F. Müjgân SÖNMEZ hanıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Beyhan ERYONUCU beye katkılarından dolayı müteşekkirim.

Tezimin biyokimyasal çalışmalarını yapan Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN beye,

İstatistik çalışmalarını yapan Yrd. Doç. Dr. Bünyamin MUSLU beye teşekkürlerimi sunarım.

Tanıştığımız günden beri katkılarını esirgemeyen, yokluğunu çok fazla hissettiğim, dostum Uzm. Dr. Alevtina ERSOY'a teşekkür ederim.

Beni bugünlere yetiştiren, maddi, manevi desteğini uzmanlık eğitimim süresince de sürdüren sevgili anne ve babama, hayatıma girdiği günden beri her türlü sıkıntımı, sevincimi paylaşan, dört yıllık asistanlık maratonumun her anında desteğini gördüğüm değerli eşim Serkan DÜZGÜN'e, daha hayatlarının ilk yıllarında fedakârlıklarını fazlasıyla gösteren sevgili çocuklarım Muhammed Vera ve Fatma Betül'e, her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyip ellerinden geleni yapmaya çalışan eşimin ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2012

Dr. Ülkühan DÜZGÜN

## ÖZET

### FARKLI DESİBELLERDEKİ ÇEŞİTLİ MÜZİK TÜRLERİNİN SEREBRAL OKSİDATİF HASAR ÜZERİNE ETKİLERİ

“Ses” maddeden oluşan bir ortamda yayılan, mekanik bir titreşim dalgasıdır. Gelişigüzel bir spektruma sahip, aralarında herhangi bir uyum olmayan ve pek çok frekanstan oluşan seslere de gürültü denir. Müzik ise en genel tanımı ile insan kulağına hoş gelen, sesin biçim ve devinim kazanmış halidir. “Müzik ruhun gıdasıdır.” sözünden de anlaşılacağı gibi müziğin emosyonel stresi azalttığı, relaksasyonu sağladığı, endişeyi, kaygıyı giderdiği ve eski çağlardan beri çeşitli ruhsal hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Gürültünün ise serebral oksidatif hasara yol açtığı, ayrıca yüksek sesle dinlenen müziğin de gürültünün yaptığı etkiye benzer olarak iç kulak yapılarında oksidatif hasar oluşturduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışmamızda farklı desibellerdeki çeşitli müzik türlerinin serebral oksidatif hasar üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda 42 adet Wister Albino türü erkek rat kullanıldı. Çalışmaya alınan ratlar her kafeste 6 adet olmak üzere 100 dB (A) ve 50 dB (A) şiddetinde gürültü dinletilen, 100 dB ve 50 dB şiddetinde rock (rak) müzik dinletilen, 100 dB ve 50 dB şiddetinde slow (slov) müzik dinletilen ve kontrol grubu olmak üzere toplam 7 gruba randomize edildi. Deney sonunda serebral korteks, serebellum ve serumda oksidan (MDA, NO, PC) ve antioksidan (SOD, GSH-Px) parametreler çalışıldı.

Çalışma sonunda kronik maruziyette 100 dB (A) gürültünün dokuda ve serumda oksidatif dengeyi sağladığını (adaptasyona veya işitme eşiği kaymasına neden olarak), 100 dB rock müziğin serebellar doku ve serumda oksidatif stres oluşturduğunu, 50 dB rock müzik ve 50 dB (A) gürültünün ise tüm bölgelerde (serebral korteks, serebellum) ve serumda oksidatif stresi daha fazla oluşturduğunu, buna karşılık 100 dB ve 50 dB slow müziğin oksidatif stres oluşturmayıp özellikle 50 dB slow müziğin oksidatif strese karşı olumlu etkilerinin olabileceğini gözlemledik.

**ANAHTAR KELİMELER:** Müzik, gürültü, oksidatif stres, beyin, oksidan ve antioksidan parametre

## **ABSTRACT**

### **EFFECTS OF SEVERAL KINDS OF MUSIC OF DIFFERENT DECIBELS ON CEREBRAL OXIDATIVE DAMAGE**

Sound is a kind of mechanical vibration wave, propagating within matter environment. Sounds which have unordinary spectrum and inharmonious frequency are described as noise. In its broadest definition music is a form of sound which has a special formate and motion and is perceived as pleasing by human ear. "Music heals the soul", it is clear that music reduces emotional tension, enables relaxation, removes anxiety and apprehension. And it is a well-known fact that since the old ages music used in the treatment of various mental diseases. On the other hand it is shown that noise causes cerebral oxidative damage; ear splitting music creates similar influence with noise and causes oxidative damage in internal ear structures. In this study we aimed to study the effects of several kinds of music of different decibels on cerebral oxidative damage.

In the present study 42 male Wister Albino rats were used. The rats taken to the study, 6 rats in each cage, were randomized in seven groups that consisted of a control group and the rats exposed to the noise with intensities of 100 dB (A) and 50 dB (A), the rock music with intensities of 100 dB and 50 dB, slow music with intensities of 100 dB and 50 dB. At the end of the experiment; cerebral cortex, cerebellum, oxidant in serum (MDA, NO, PC) and antioxidant (SOD, GSH-Px) parameters were studied.

At the end of the study, we had observed that with the chronic exposure of 100 dB (A) noise stabilized the oxidative balance in tissue and in serum (due to the adaptation and the threshold of hearing shift); 50 dB rock music and 50 db (A) noise generated more oxidative stress in all regions (cerebral cortex, cerebellum) and in serum; whereas 100 dB and 50 dB slow music didn't generate oxidative stress, especially 50 dB slow music might have positive effects on oxidative stress.

**KEYWORDS:** Music, noise, oxidative stress, brain, oxidant/antioxidant parameters



## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>A.D.</b>	Anlamli değil
<b>ADH</b>	Antidiüretik hormon
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>BAEP</b>	Beyinsapı uyarılmış oditoryal potansiyeller
<b><math>\beta</math>-APP</b>	Beta-amiloid protetin prekürsörü
<b>cGMP</b>	Siklik Guanozin monofosfat
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>CRH</b>	Kortikotropin salıveren faktördür
<b>dB</b>	Desibel
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	Elektrokardiyogram
<b>EC-SOD</b>	Ekstrasellüler süperoksit dismutaz
<b>iNOS</b>	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>FAD</b>	Flavin adenin dinükleotid
<b>fMRI</b>	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
<b>GH</b>	Growth hormon
<b>GSH</b>	Redükte glutasyon
<b>GSSG</b>	Okside glutasyon
<b>GSH-Px</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GSH-Rd</b>	Glutasyon redüktaz
<b>GÜDAM</b>	Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi
<b>HPA</b>	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks
<b>Hz</b>	Herz
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MDA</b>	Malondialdehid
<b>MIT</b>	Melodik tonlama terapi
<b>MMEA</b>	Müzik modüle elektrik akımı
<b>MRI</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NAD(P)H</b>	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NBT</b>	Nitroblue tetrazolium
<b>NK</b>	Natural killer
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>Pa</b>	Pascal
<b>PC</b>	Protein karbonil
<b>P-SH</b>	Protein tiyol
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>POMC</b>	Proopiomelanokortin
<b>PUFA</b>	Çoklu doymamış yağ asitleri
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türeleri
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>TBA</b>	Tiobarbitürik asit
<b>TBARS</b>	Tiobarbitürik asit reaktif madde
<b>WNS</b>	Weinstein gürültü duyarlılığı skalası

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Ses .....	3
2.1.1. Ses dalgası.....	3
2.1.2. Sesin yüksekliği .....	4
2.1.3. Sesin şiddeti .....	5
2.1.4. Ses seviyesi ölçümleri .....	7
2.1.5. Sesin tınısı .....	8
2.2. Gürültü ve Gürültünün Sağlık Üzerine Etkileri .....	8
2.2.1. Gürültü türlerinin sınıflandırılması .....	9
2.2.2. Gürültü haritaları .....	9
2.2.3. Gürültüye duyarlılık ve gürültünün ruh sağlığı, uyku sağlığı, kognitif ve performans üzerine etkileri .....	11
2.2.4. Gürültü ve kardiyovasküler Sistem .....	13
2.2.5. Gürültü ve endokrin sistem .....	14
2.2.6. Gürültü ve santral sinir sistemi .....	18
2.2.7. Gürültü ve işitme sistemi .....	19
2.2.8. Gürültü ve immün sistem .....	22
2.3. Müzik .....	22
2.3.1. Müzik bilgisinin merkezi sinir sistemine iletilmesi ve oditöryal sistem.....	22
2.3.2. Müzik ve beyin.....	27
2.3.3. Müziğin biyolojik yararları .....	32
2.3.4. Müzik ve oksidatif sistem .....	43
2.3.5. Hangi müzik türü bizim için ideal olmalı?.....	44

2.4. Oksidatif Stres.....	46
2.4.1.Serbest radikaller.....	47
2.4.2. Serbest radikallerin kaynakları.....	49
2.4.3. Reaktif oksijen türleri.....	50
2.4.4. Geçiş metalleri .....	58
2.4.5. Serbest radikallerin etkileri .....	59
2.4.6. Lipid peroksidasyonu ve etkileri.....	62
2.5. Antioksidan Savunma Sistemi .....	67
2.5.1. Antioksidan enzimler .....	68
2.5.2. Antioksidan vitaminler.....	72
2.5.3. Diğer antioksidanlar .....	74
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	77
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Protokolü .....	77
3.1.1. Gruplar .....	78
3.2. Müzik ve Gürültü Maruziyeti .....	80
3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması ve Çalışılması.....	80
3.3.1. Protein miktarının tayini .....	81
3.3.2. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini.....	81
3.3.3. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi tayini .....	82
3.3.4. Malondialdehit (MDA) tayini .....	82
3.3.5. NO miktarı tayini .....	82
3.3.6. Protein karbonil (PC) düzeyleri tayini .....	83
3.4. İstatistiksel Analiz.....	83
4. BULGULAR.....	84
4.1. Doku Oksidan/Antioksidan Parametre Değerleri .....	84
4.1.1. Korteks .....	84
4.1.2. Serebellum.....	91
4.2. Serum Oksidan/Antioksidan Parametre Değerleri.....	98
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	104
6. KAYNAKLAR .....	115

## 1. GİRİŞ

Ses maddeden oluşan bir ortamda yayılan, bir objenin titreşimi ile oluşan mekanik bir dalgadır. Sesin doğması için titreşim dalgasının yanında bu dalgayı iletecek ortamın bulunması gerekmektedir.

Tabiatıta çeşitli sesler vardı. Belirgin bir yapısı olmayan, içerdığı öğelerle kişiyi hem bedensel hem de ruhsal olarak etkileyerek insanlar üzerinde olumsuz etki yapan, hoş gitmeyen düzensiz ve pek çok frekanstan oluşan seslere gürültü denir.

Müzik ise en genel tanımı ile insan kulağına hoş gelen, ahenk ve uyum içinde sesin biçim ve devinim kazanmış hâlidir.

Eski tarihten günümüze dek büyüsel, dinsel, askeri ve eğlence amaçlı olarak kullanılan müzik; tedavi amaçlı da kullanılmıştır. Ruhumuza ve bedenimize hitap ederek hem psikolojik hastalıkların hem de fiziki hastalıkların tedavisinde yer almıştır.

Müziğin, sinir sistemi, endokrin sistem ve immün sistem gibi birçok sistemimizi olumlu şekilde etkilediği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Depresyon, anksiyete, öğrenme bozuklukları, otistik bozukluklar gibi psikolojik rahatsızlıklardan, inme, demans gibi nörolojik hastalıklara; ağrı tedavisinden uyku bozukluklarına; öz gelişimden relaksasyona kadar birçok durumda müzik ile terapiden yararlanılmıştır (1).

Gürültü ise müziğin aksine son yıllarda sanayileşmenin, nüfusun, kentleşmenin, teknolojiadaki gelişmelerin ve eğlence mekânlarının artışına paralel, insan sağlığını olumsuz etkileyerek hem psikolojik hem de fiziksel rahatsızlıklara neden olmuştur. Ayrıca uzun süreli yüksek desibelde gürültü maruziyetinin, aşırı miktarda oksijen serbest radikallerini ortaya çıkararak beyinde oksidatif hasara yol açtığı hem patolojik hem de biyokimyasal düzeyde gösterilmiştir (2).

Peki, hem ruhsal hem bedensel birçok yararları olan müziğin gürültü gibi zararları var mıdır?

Yapılan son çalışmalarda yüksek sesle dinlenen müziğin de gürültünün yaptığı etkiye benzer olarak iç kulak yapılarında oksidatif hasar oluşturduğu bildirilmiştir (3). Disko ve eğlence yerlerinin artması, mp3 çalar, iphone, ipod, cep telefonları ile kulaklıklar sayesinde her mekânda ve zamanda yüksek seste müzik dinlenilmesi bu tehlikeyi artırmıştır.

Bu çalışmamızda daha çok yüksek desibel şiddetinde ve genellikle genç popülasyonda dinlenen, güçlü vuruşlarla çalınan ve söylenen rock müziğin, ruhsal ve bedensel olarak relaksasyonu sağladığı bilinen slow müzik grubundan ney sesinin ve bilimsel çalışmalarla birçok zararı kanıtlanan gürültünün, düşük ve yüksek desibelde olmak üzere serebral oksidatif hasar üzerine etkileri araştırıldı.

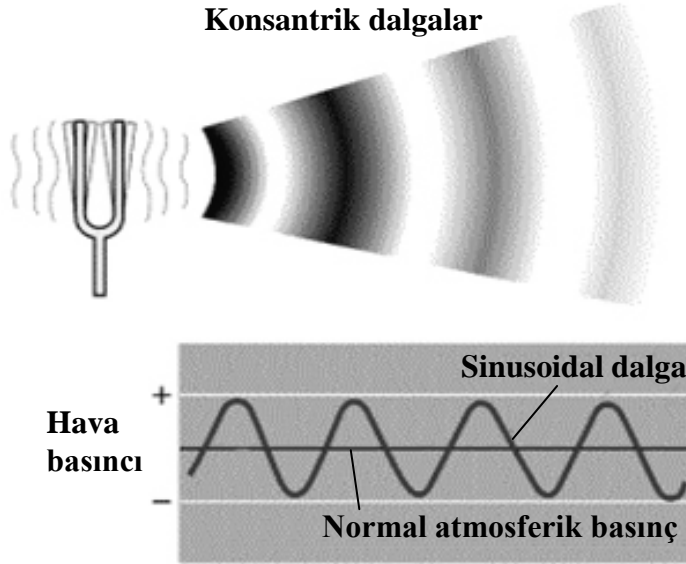
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ses

Katı, sıvı veya gaz ortamında meydana gelen mekanik titreşim dalgalarına ses denir. Bu titreşimlerin ses olarak algılanabilmesi için katı, sıvı veya gazdan oluşan bir ortam, kişinin duyma yeteneği ve enerji gerekir (4, 5). Uzay gibi havasız ortamlarda ise ses duyulmaz.

#### 2.1.1. Ses dalgası

Ses dalgaları sinusoidal görünümlü dalgalardır (Şekil 1). Sıcaklığın artışı ve ortamın değişimi ile hızları değişen, su içinde (saniyede yaklaşık 1.450 m) havada (21°C'deki havadaki hızı saniyede 344 m'dir) olduğundan, çelikte (saniyede yaklaşık 5000 m) suda olduğundan daha hızlı yol alan dalgalardır. Sıcaklık arttıkça hızları da artar (6).



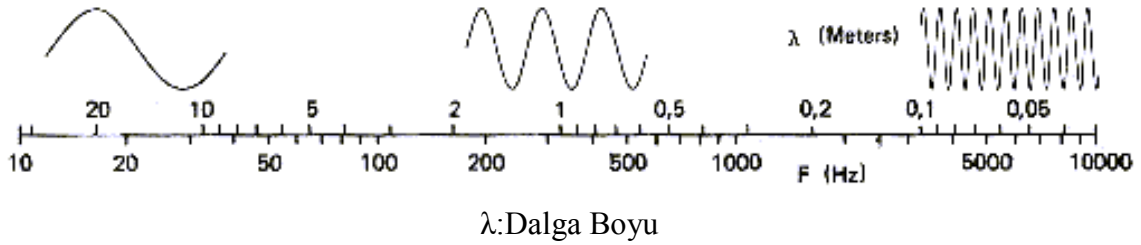
Şekil 1. Ses dalgasının şekli (7)

Ses dalgaları yayılırken herhangi bir yüzeye karşılaştıklarında, karşılaştıkları yüzeye bağlı olarak çeşitli şekillerde hareket eder. Yüzeye çarpıp yansiyabilir, yüzey içinden geçerek ilerlemeye devam edebilir, kırılarak yansiyıp dağılabilir veya yüzey tarafından emilebilir (6, 8). Sonuçta ses dalgaları kulağımıza ulaşır.

Kulak ise sesleri mekanik dalga hâlinde nöronal aktivite haline dönüştürüp yüksekliğine, şiddetine ve tınısına göre algılayarak analizden geçirmesi için beyne gönderir. Kulağın algıladığı ses yoğunluğu, sesin kaynağına kadar olan uzaklığın karesi ile ters orantılıdır (9).

### 2.1.2. Sesin yüksekliği

Sesin frekansıdır. Ses dalgalarının bir saniye içerisindeki tekrar sayısına frekans denir. Birimi Hertz'dir (Hz). İnce seslerin (tiz) frekansı yüksek, kalın seslerin (pes) ise frekansları düşük değerdedir.



Şekil 2. Ses dalga boyu ve havadaki frekansları (5)

Sağlıklı insan kulağı 20 Hz ile 20.000 Hz arasında değişen frekanslardaki sesleri duyabileceği kabul edilse de çocuklar ve gençler 17.000 Hz, yetişkinler ise 15.000 Hz'in üzerindeki frekansları genellikle duymazlar. Yaş ilerledikçe üst frekanslar zor duyulur. İşitme kayıpları ise ilk olarak kendini üst frekanslarda gösterir (6, 8, 9).

Düşük frekanslı gürültü (20-200 Hz) maruziyeti, yüksek frekanslı gürültü maruziyetine göre daha fazla rahatsızlık ve sıkıntı oluşturur. Bu rahatsızlık en çok 30-50

Hz 65 dB (A) kombinasyonunda olur. Düşük frekanslı gürültüye rüzgâr, türbülans, fırtına, havalandırma sistemleri ve helikopter sesi örnek verilebilir. Devamlı olarak düşük frekanslı gürültü stresör olarak düşünülmekte, insan sağlığını olumsuz etkileyerek psikofizyolojik ve davranışsal değişikliklere neden olmaktadır (9).

### **2.1.3. Sesin şiddeti**

Ses kaynağının havayı sıkıştırarak ses dalgası oluşturmak için kullandığı gücüne bağlı olarak gelişen basıncındaki yükseklik veya alçaklığı ifade eder (5). Ses basınç seviyesi Pascal (Pa) ile ifade edilir (6).

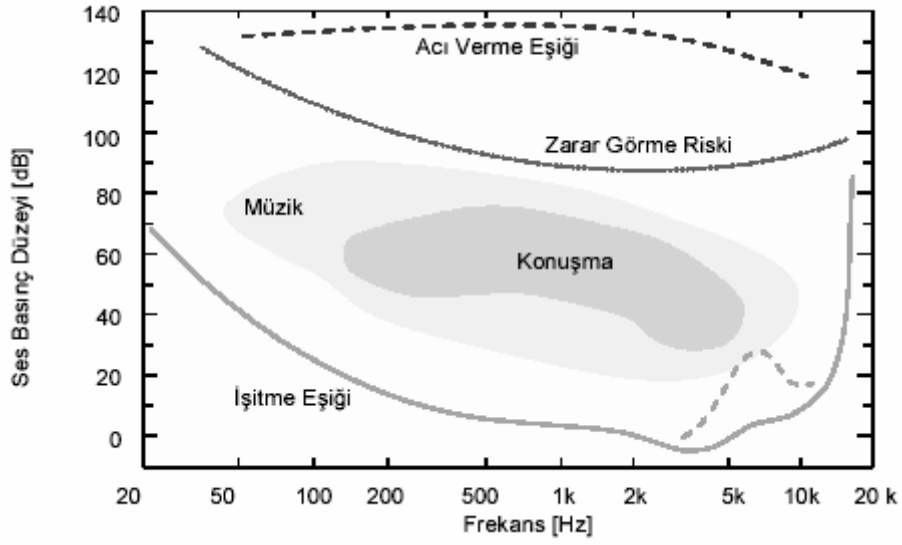
Akustik bilimi sesin şiddetini desibel (dB) cinsinden ölçer. “dB” değeri logaritmiktir ve referans düzeyi olarak duyma eşiği olan 20 mPa’yı alır. 20 mPa 0 dB’e karşılık gelir (10).

10 desibel 1 desibel sesin on katı, 20 desibel 100 katı, 40 desibel ise 1000 katı şiddetinde bir değerdir.

İnsan kulağı 0-140 dB arası sesleri algılar. 120 dB kulakta rahatsızlık hissi oluştururken 125-130 dB arası sesler kulakta belirgin ağrıya neden olur. 140 dB ise şiddetli ağrı, kulak zarı yırtılması gibi etkiler oluşturmaktadır (Şekil 3). Bu da kulakta kalıcı zararların ortaya çıkması anlamına gelir.

Gece kulüpleri ve rock müzik konserlerindeki ses seviyesi genellikle 110 desibel civarındadır. Uzun süreli olarak bu seslere maruz kalmak kalıcı sağırılıklara neden olabilmektedir (11).





Şekil 3. İşitme sınırlarının şematize edilmiş hali (12)

Tablo 1. Bazı ses kaynaklarının akustik düzeyleri (13)

Ses Kaynağı	Derecesi dB (A)
Uzay roketleri	170
Turbo jet uçak motoru	160
Kulak dayanma sınırı, top atışları	140
Basınçlı hava ile çalışan matkap, uçak gürültüsü, yüksek vurgulu çalgılar	130
Makineli delici, şerit testere, gece klübü	120
Motosiklet, hidroelektrik jeneratör, rock konseri	110
Kabare müziği, kompresör gürültüsü, çöp aracı, müzik seti, ambulans yada polis sireni	100
Metro gürültüsü, otomobil gürültüsü	90
Çalar Saat, elektrik süpürgesi	80
Telefon zili, dikey matkap	70
Normal konuşma	60
Sessiz bir ofis, buzdolabı, havalandırma	50
Uyku gürültüsü, radyo yayın stüdyosu, fısıltı, sessiz konuşma	30
Ormandaki kuş sesleri, ses yalıtımı yapılmış oda, ses kayıt stüdyoları	10-20
İnsan kulağının duyabileceği en düşük ses	0

Tablo 2. Kalıcı duyma bozukluğuna yol açan ses Őiddetleri (Tablodaki tüm değerler A-ağırlığı üzerinden hesaplanmıŐtır.) (6)

Süre	Limit (dB)
8 Saat	90
6 Saat	92
4 Saat	95
2 Saat	100
90 dakika	102
60 dakika	105
30 dakika	110
15 dakika	115

#### 2.1.4. Ses seviyesi lmleri

Ses seviyesi ölçüm cihazları da aynı insan kulağına benzer Şekilde, eŐdeđer gürültü eğrilerini simüle eden ağırlık eğrileri uygular. Ölçülen ses düzeyi ses basıncı düzeyinin belli bir eğriye göre ağırlıklı olarak bulunmuŐ hâlidir. Böylece karmaşık seslerin ses yükseklikleri tek bir değerle ifade edilmiş olur. Kulağın duyarlılığı ile orantılı olarak A, B ve C ağırlık eğrileri kullanılır. İnsan kulağının frekansa bağlı sese olan duyarlılığını en iyi A ağırlık eğrisi temsil eder. Bu yüzden A tipi, işitme bozukluğu ve sesin yarattığı rahatsızlıkları belirlemede ve insanların gürültüye gösterdiği tepkiyi değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat darbe gürültüsünün ölçüm ve değerlendirilmesinde genelde C ağırlık eğrisi kullanılır. Bunun nedeni yüksek seslerde kulağın kendisini korumaya alarak tüm frekanslara benzer tepkiler vermesidir (10, 12).



Resim 1. Ses lm cihazı (14)

### **2.1.5. Sesin tınısı**

Aynı notayı çalan ve aynı şiddette aynı frekansta ses dalgaları üreten çeşitli müzik aletlerinin çıkardığı sesin farklılığını ifade eder. Tını ses kaynağının cinsini belirlemeye yarayan ses özelliğidir. Bunun nedeni ise farklı ses kaynaklarının üretiminde farklı malzemeler kullanılmasıdır.

Enstrümanlar bir notayı üretirken temel frekansın yanı sıra bu frekansa bağlı olarak kısmi frekanslar da üretir. Temel frekanstan yüksek olan kısmi frekanslara üst kısmi frekanslar denir. Tını temel frekansla üst kısmi frekansların birbiri üstüne binip birbirleri ile karışmasıyla meydana gelir. Tını aynı zamanda ses rengi olarak da ifade edilir (6).

### **2.2. Gürültü ve Gürültünün Sağlık Üzerine Etkileri**

İnsanlar üzerinde olumsuz etki yapan, istenmeyen, hoşla gitmeyen, gelişigüzel spektruma sahip pek çok frekanstan oluşmuş seslere gürültü denir.

Gürültü öznel bir kavramdır. Bir sesin gürültü olarak nitelenip nitelenmemesi kişiye bağlı olarak değişir. Kimilerinin severek ve eğlenerek dinlediği müzik diğer kişilere rahatsızlık verebilir. Ses ise nesnel bir kavramdır. Ölçülebilir ve varlığı kişiye bağlı değişmez (15).

Nüfusun artışına paralel kentleşmenin, sanayileşmenin, kullanılan motorlu araç sayısının, eğlence mekânlarının artışı ve teknolojiye bağlı gelişmeler önemli bir çevre ve sağlık problemi olarak gürültüyü beraberinde getirmiştir. Bar, disko vb. gibi eğlence mekânlarında yüksek sesle dinlenen müzikler, atari salonlarında bilgisayar oyunlarından ve elektronik oyuncaklardan bir alçalıp bir çoğalan tarzda çıkan sesler, gürültü kirliliğini özellikle gençlerin ve çocukların sağlığında tehdit oluşturacak düzeyde potansiyel tehlike hâline getirmiştir.

### **2.2.1. Gürültü türlerinin sınıflandırılması**

#### 2.2.1.1. Frekans dağılımına (spektrum) göre sınıflandırılması

*Geniş bant gürültü:* Gürültüyü oluşturan seslerin frekansları hiçbir frekans bandında toplanmayıp geniş aralığa dağıldığında söz konusu olmaktadır. Beyaz gürültü bir geniş bant gürültü türüdür. Tabiatta mevcut bütün renklerin karışımının beyaz rengi meydana getirmesi gibi tüm frekans aralıklarına sahip sürekli spektrumlu seslerde beyaz gürültüyü oluşturur.

*Dar bant gürültü;* geniş bant gürültünün tersine, gürültünün frekans dağılımı belli bir frekans bandında toplanır.

#### 2.2.1.2. Zamana bağlı değişimine göre sınıflandırılması

*Kararlı gürültü:* Zaman içinde gürültünün düzeyinde önemli bir değişim söz konusu değildir (15).

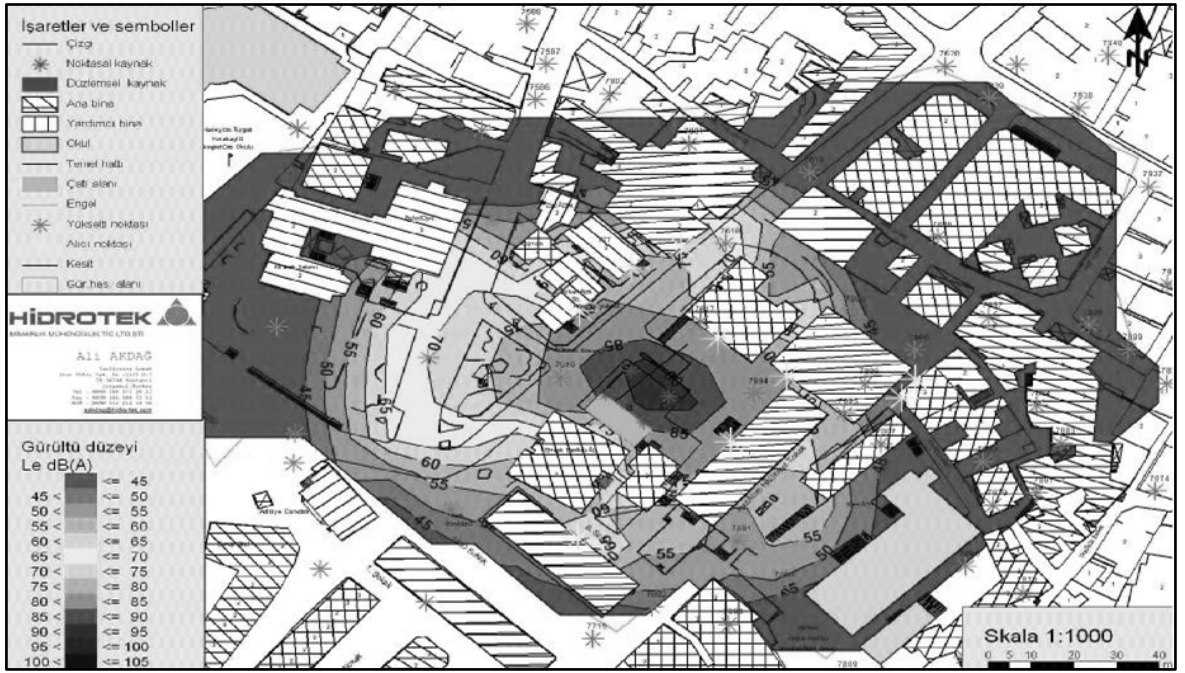
*Kararsız gürültü:* Zaman içinde gürültü düzeyinde önemli miktarda bir değişim meydana gelir. Bu değişim, dalgalanma ya da durup yeniden başlama (kesikli olma) şeklinde olabilir. Bu nedenle bu tür gürültü kendi içinde, dalgalı gürültü, kesikli gürültü ve darbe gürültüsü olarak da gruplandırılır (15).

### **2.2.2. Gürültü haritaları**

Belirli bir bölgeye ait ses bilginin, belirli bir sistem içerisinde, eş düzey eğrileri, renklendirme sistemi ve/veya sayısal değer olarak plan ve kesitte yer alması biçiminde tanımlanmaktadır. Başka bir ifadeyle yürürlükte bulunan her türlü sınır değerlerin aşılıp aşılmadığını göstermek amacıyla, mevcut veya gelecekte ortaya çıkabilecek gürültü durumu hakkındaki verilerin, söz konusu alanın fiziki haritası üzerinde standartlara uygun olarak belirtilmesidir (16, 17).

Ülkemizde 2002/49/EC sayılı Avrupa Direktifi'ne göre revize edilerek 6 Haziran 2010 tarihinde yürürlüğe girmiş olan "Çevresel Gürültünün Değerlendirilmesi ve Yönetimi" yönetmeliği (Resmi Gazete-27601-2010), stratejik gürültü haritalarının ve eylem planlarının hazırlanması konusunda kanuni yaptırımlar getirmiştir.

Bu haritalar bölge, kent ve yapı planlama aşamalarında kullanılabilecek pek çok bilgiyi içermektedir (16).



Şekil 4. Eğlence merkezi gürültüsü haritası örneği (16)

Çoğu ülkede maksimum kabul edilebilir gürültü seviyesi 85-90 dB (A) olup Dünya Gürültü ve Sağlık Örgütü tarafından yayımlanmış olan kılavuzda, gündüz vakti yerleşim yerlerinde yapı dışı gürültü seviyesi 50-55 dB (A), geceleri ise gürültü seviyesinin üst sınırı 45 dB (A) olarak belirtilmiştir (18).

Tablo 3'de çeşitli kullanım alanlarındaki kabul edilebilir üst gürültü düzeyleri verilmiştir.

Tablo 3. Üst gürültü düzeyleri (19)

<b>Kullanım Alanı</b>	<b>Ses basıncı düzeyi(gündüz) dB (A)</b>
<b>Dinlenme Alanları</b>	
Tiyatro Salonları	25
Konferans Salonları	30
Otel Yatak Odaları	30
Otel Restoranları	35
<b>Sağlık Yapıları</b>	
Hastaneler	35
<b>Konutlar</b>	
Yatak Odaları	35
Oturma Odaları	60
Servis Bölümleri (mutfak, banyo)	70
<b>Eğitim Yapıları</b>	
Derslikler, Laboratuvarlar	45
Spor Salonu, Yemekhaneler	60
<b>Endüstri Yapıları</b>	
Fabrikalar (küçük)	70
Fabrikalar (büyük)	80

Gazino, park, disko, bar, açık hava sinemaları ve benzer yerlerde ses seviyesinin 90 dB'yi aşması yasaklanmıştır. Ancak, eğlence yerlerindeki giriş kapılarının üzerine “DİKKAT! İçerideki ses düzeyi devamlı duyma bozukluğuna yol açabilir.” şeklinde ikaz levhası konulduğunda gürültü sınırlaması ortadan kalkmaktadır (17).

### **2.2.3. Gürültüye duyarlılık ve gürültünün ruh sağlığı, uyku sağlığı, kognitif ve performans üzerine etkileri**

Gürültü hava kirliliğinden sonra tehlike taşıyan en önemli çevresel faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle büyükşehirde yaşayan insanlar gürültüye daha fazla maruz kalmaktadır.

Gürültü işitme kaybı başta olmak üzere oluşturduğu organik sorunlardan psikolojik ve davranışsal problemlere kadar geniş bir yelpazede yer alan birçok soruna neden olmaktadır.

Gürültünün neden olduğu olumsuzluk; gürültünün maruziyet süresine, türüne, seviyesine ya da frekansına gibi sesle ilgili özelliklerine ve sosyal, psikolojik ve fizyolojik faktörlerin etkilediği kişinin gürültü duyarlılığına bağlıdır. Gürültü duyarlılığı bireyin gürültüye tepki derecesini arttıran içsel durumunu ifade eder. Bu bir takım anketlerle subjektif olarak değerlendirilmektedir. Gürültü duyarlılığını belirlemede en sık kullanılan anket Weinstein Gürültü Duyarlılığı Skalasıdır (WNS) (20).

Bayanların, yoğun trafik gürültüsü altında yaşayanların ve yüksek eğitim almış insanların gürültüden daha fazla etkilendiği bulunmuştur (21).

Gürültüye duyarlı kişilerde gürültünün; kognitif fonksiyonları, iş performansını, ruh sağlığını ve neticede uyku düzenini etkilediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup özellikle düşük frekanslı gürültü, gürültüye duyarlı kişilerde daha az performansla ilişkilendirilmiştir (9). Düşük frekanslı gürültü 20Hz ile 200 Hz arasında olan gürültüdür. Kulak düşük frekanslı gürültüyü kalın sesler olarak algılamaktadır. Rüzgar, fırtına, türbülans, deprem, havalandırma sistemleri, dizel motorlar, pompalar, gemi sesleri, helikopter sesi düşük frekanslı gürültü örnekleridir (22). Söz konusu gürültüye insanlar arka plan stresör olarak hem evde hem de iş yerlerinde maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda uzun vadede kronik psikolojik ve davranışsal değişiklikler oluşmaktadır.

Uğultu belli bir kaynağı olmayan düşük frekanslı gürültü örneği olup kulak veya kafada basınç hissi, ağrı, vücutta vibrasyon, konsantrasyon güçlüğü, bulantı ve uyku bozukluğu oluşturmaktadır (23).

Gece boyunca havalandırma gürültüsü maruziyeti, sabahları ölçülen tükürük serbest kortizol seviyesinde düşme ve buna bağlı olarak çökkün ruh hali ile ilişkilendirilmiştir. Yine Wayne ve ark.'ın yaptığı benzer çalışmada 40 dB (A) fan

gürültüsü (düşük frekanslı gürültü) gürültüye duyarlı kişilerde kortizolün sirkadiyen ritminde ve bu kişilerin iş performansında bozulmaya neden olmuştur (22, 24).

Kishikawa ve ark.'ın (25) yaptığı çalışmada gürültüye duyarlı grupta, gürültü maruziyeti ile bir takım ruhsal rahatsızlıklar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Gürültüye bağlı oluşan uyku bozukluklarının ise sözkonusu ruhsal rahatsızlıkların zemininde oluşabileceği düşünülmüştür. Yine başka bir çalışmada ruhsal hastalıklara yatkın kişilerde zihinsel aktivite sırasında gürültü maruziyetinin paranoid belirtilere, negatif emosyonlara, affektif bozukluklara neden olduğu saptanmıştır (26).

Uyku üzerine Ljiljana Stosic ve ark.'ın (27) yaptığı çalışmada ise gürültülü sokaklarda yaşayanların sakin sokaklarda yaşayanlara göre uyku problemlerini ve buna bağlı uyku ilacı gereksinimlerinin daha sık rapor edildiği sonucuna varılmıştır.

Uykunun erken döneminde Adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve katekolaminler artan Growth hormon (GH) salınımına bağlı azalır. ACTH/kortizol düzeyleri uykunun geç döneminde maksimuma ulaşır. Gürültü maruziyetinde uykunun erken dönemindeki bu patern bozulurak ACTH salınımı artar. Neticede adrenal korteksten kortizol salınımı artar ve bunun sonucunda kan glukoz düzeyinde yükselme, immün sistemde değişiklikler ve vasküler yapılarda adrenalin ve noradrenalinin artmış etkisi görülür. Bununda kardiyovasküler hastalıklara predispoze olduğu bildirilmektedir (28).

#### **2.2.4. Gürültü ve kardiyovasküler Sistem**

Yukarıda belirtildiği gibi gürültü hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları için predispozen faktördür. İş yerlerinde normal kabul edilen 85 dB (A)'lık gürültüye uzun süre maruz kalındığında hipertansiyon riskinde yükselme gözlenmiş olup yüksek desibel şiddetinde maruziyette hipertansiyon



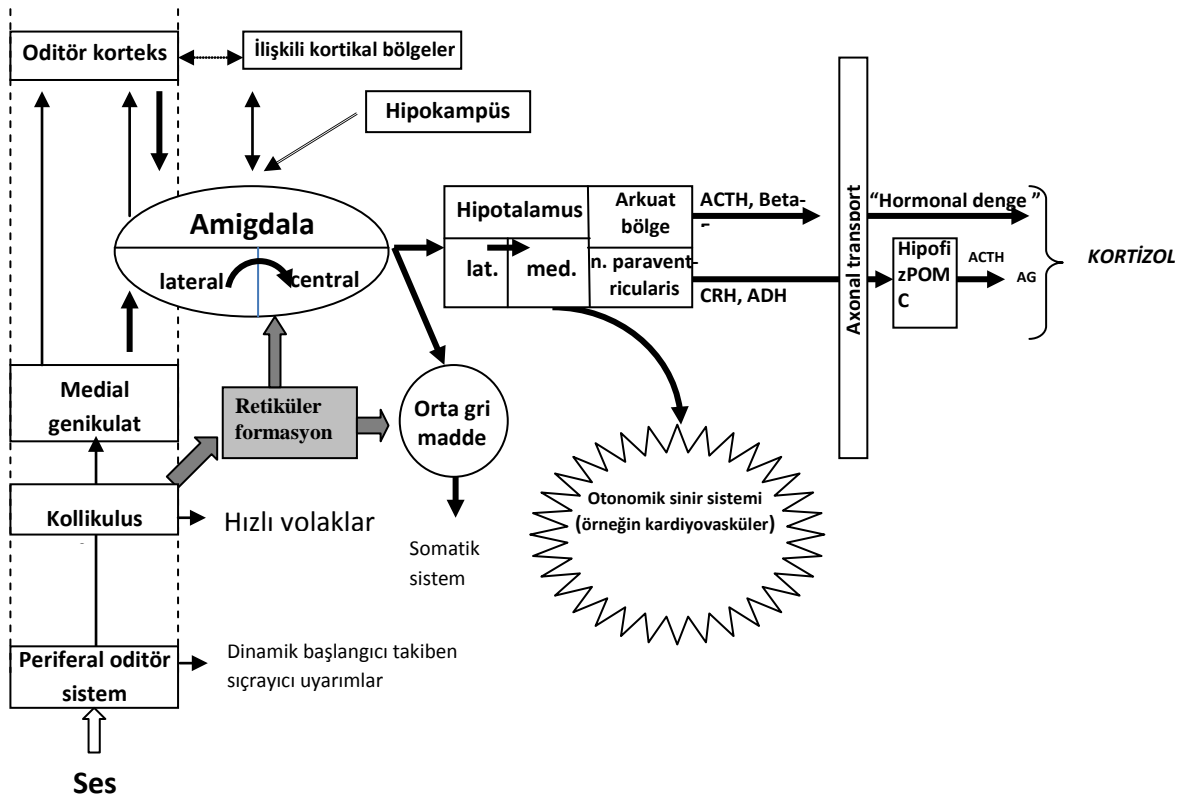
gelişme riski normal popülasyona göre % 32 şeklinde artmıştır (29). İtalya’da yapılan bir çalışmada kronik gürültüye maruz kalmış pilotlarda odyometrik kayıplar ile gürültü maruziyetinin kardiyovasküler etkileri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve sonuçta hipertansiyon prevalansında (özellikle diastolik) ve EKG (Elektrokardiyogram) bozukluklarında artma olduğu saptanmıştır. Bu artış özellikle odyometrik kaybı olanlarda daha fazla gözlenmiştir. Bu da maruziyet süresi arttıkça hastalanma riskinin de artacağına işaret etmektedir (28).

Gürültüyle yapılmış birçok deneysel hayvan çalışmasında, gürültü maruziyetinde mikrovasküler damar duvarlarında genişleme, kardiyak fibrozisin derecesinde ve iskemik lezyonlarda artma gözlenmiştir. Gürültü maruziyeti ortalama arteriyel kan basıncı, sistolik ve diastolik kan basınç seviyelerini yükseltirken kardiyak outputu azalttığı yönünde bulgular elde edilmiştir. Ancak gürültünün kardiyovasküler sistem üzerine olan bu etkilerinin mekanizmaları tam net değildir (28). Ayrıca mesleki kronik gürültü maruziyetine uğramış kişilerde miyokart infarktüsüne bağlı mortalitede artış gözlenmiştir. Bu maruziyette en çok ventriküler repolarizasyon bozukluğu, ekstrasistoller ve sol dal bloğu şeklinde EKG değişiklikleri görülmektedir (30).

### **2.2.5. Gürültü ve endokrin sistem**

Limbik sistemin parçası olan ve duygusal hafıza ve duygusal tepkilerin oluşmasında primer etkin role sahip olan amigdala gürültünün bu etkiyi gerçekleştirmesinde önemli role sahiptir. Amigdala sempatik sistemi aktive etmek için hipotalamusa, dopamin, noradrenalin ve adrenalin salgılanması için de ventral tegmental bölge, lokus seruleus ve laterodorsal tegmental nukleusa uyarılar gönderir. Amigdalanın lateral kısmı oditör sistemin subkortikal parçası şeklindedir. Gürültünün tetiklemiş olduğu oditör yolak-amigdala ve ardından hipotalamus zincirinin aktivasyonu kortikotropin salıveren

faktörün (CRP) salınmasına, akabinde hipofizde ACTH üretiminin başlamasına ve ACTH ise adrenal bezleri uyararak kortizol ve aldosteron salınmasına neden olmaktadır. Bu, özellikle bilincin kapalı olduğu uyku boyunca maruz kalan insanlarda gerçekleşir. (31, 32) Yapılan bir çalışmada hem 3 günlük hem de 4 haftalık 90 dB (A) gürültü maruziyeti adrenal düzeylerinde yaklaşık 1,5 kat artışa neden olduğu bulunmuştur (33).



ACTH: adrenokortikotropik hormon, ADH: antidiüretik hormon, Beta E: Beta endorfin, CRH: kortikotropin salgılatıcı hormon, POMC: proopiomelanocortin, AG: Adrenal bez

Şekil 5. Ses ve gürültünün oditör (işitme) yolak – amigdala – hipotalamus zincirini etkileme mekanizması (31)

Önce gürültü sesi, dış kulak yolu ve periferik işitme sistemi tarafından algılandıktan sonra hızla kollikulus inferior ve korpus genikulatum mediale nöronlarına ve uyku-uyanıklık siklusundan sorumlu olan retiküler aktive edici sisteme uğrar. İşitme

sistemi uyarıyı uyarının başlangıcından 5-10 ms içinde beyin sapı bölgelerine, 20-100 ms içinde kortikal bölgelere büyük sıçrayıcı uyarımlarla ulaştırarak çevreden gelen değişik ses uyarılarının amplitüd ve frekanslarının değişimine göre reaksiyon verir. Bu, uyanık insanlarda ve hayvanlarda; sırasıyla 10 ila 100 dB veya 2 ila 14 kHz ile değişen seslere beyin sapı ve kortikal yanıtlarının kayıtları kullanılarak gösterilmiştir. İşitme korteksine ulaşan gürültü öğeleri algılanarak gürültünün yönü ve konuşmanın tanımlanması gerçekleşir. Hipokampüsten buraya gelen uyarılar ise gürültülü ortam hakkında bilgi verir (9, 32).

Evde uyku sırasında 55-65 dB (A) havaalanı gürültüsüne maruz kalan insanlarda kortizol düzeylerinde artış rapor edilmiştir. Uzun süre trafik gürültü maruziyetinin kortizol düzeyinde kronik artışa neden olabileceği yapılan başka bir çalışmada gösterilmiştir.

Gürültü stresine bağlı olarak kronik kortizol artışının etkileri şöyle sıralanabilir:

*Katabolik etkisi:* Kas, deri ve lenf dokusunda proteinlerin yıkımını hızlandırır. Osteoporoz eğilim oluşturur ve aminoasitlere glukozu transfer eder.

*Antianabolik etkisi:* Hücrelere aminoasitlerin geçişini engelleyip kas proteinlerinin sentezini azaltır.

*Diyabetojenik etkisi:* Glukozun kullanımını ve transportunu inhibe ederek kan glukoz düzeyini artırır.

*Hipertonik etkisi:* Vazomotor adrenoreseptörlerin duyarlılığını artırarak sodyumun renal tutulumunu artırır.

*İmmün supresif etkisi:* Timus ve lenf dokusunun azaltılması, dolaşımdaki eozinofilik ve bazofilik granülositlerin ve lökositlerin azaltılması, lenfokinlerin etkisinin düşürülmesine neden olur.

*Stres ülserleri:* Yara iyileşmesinin uzaması veya inhibisyonu. Midenin asit salgısının artmasına neden olur.

*Yağ dokusu metabolizmasına etkisi:* Trigliseritlerin lipolizini artırarak kan yağ asit düzeyini yükseltir. Böylece ateroskleroz için risk oluşturur.

Ayrıca hipotalamus-hipofiz- adrenal aksının (HPA) aşırı aktivasyonu abdominal obeziteye ve seks steroidlerinin sekresyonunun azalmasına yol açar. İnsülin direncine neden olarak diyabetin erken belirtilerini ortaya çıkarır. Sonuçta miyokart infarktüsü ve ateroskleroz riski yükselir. Hipotalamik-pitüiter-gonadal aks gürültü stresinden etkilenerek dismenoreye ve hiperandrojeniteye neden olur. Gürültü stresi tarafından CRH'nin yüksek düzeyi reproduktif fonksiyonları baskılar. Ayrıca CRH salınımının artışı pankreas adacık hücrelerinde sindirim ve endokrin fonksiyonlarının değişimine neden olur (32).

Gürültü stresi salgılanan aldesteron renin –anjiotensin –aldesteron sistemini aktive ederek böbrekteki periferik düzenleyici mekanizmaları bozar (31). Gürültü maruziyetinden on iki saat sonra sıçan adrenal bezinde yapısal değişiklikler görülmüştür. Gürültü retiküler zonu açıkca etkilemektedir (34).

Normalde sabahın erken saatlerinde maksimum düzeyde olan kortizol, gün içerisinde kademeli olarak düşüğe geçerek gece yarısından sonra en düşük düzeye ulaşmaktadır. Sirkadiyen ritmi düzenleyen sistemler gece gürültüsüne özellikle hassastır. Bu dönemde gürültü maruziyeti uykuda adrenalin, noradrenalin, ACTH, kortizol ve diğer stres hormonlarının salınımına neden olmaktadır. Sonuçta kronik hastalıklara zemin hazırlamaktadır (31).

Ratlarda bazal ve gürültünün stimüle ettiği HPA aktivitesindeki dinamik patern ve bunlar arasında ilişkinin varlığı Windle ve ark. (35) tarafından karşılaştırılmıştır.

Gürültü stresi bazal (sirkadiyen ritmin) sekretuar fazı ile çakıştığında kortizol düzeyinde önemli artış buna karşılık non-sekretuar faz ile çakıştığında ise daha küçük bir kortizol yanıtı oluşturur. Anlaşılan bazal HPA aksın non-sekretuar ve sekretuar periyotları akut strese yanıtta önemli bir belirleyicidir.

### **2.2.6. Gürültü ve santral sinir sistemi**

Tüm sistemlerimizi yöneten ve onlarla her an etkileşim içerisinde olan, etkilendiğinde fizyolojik ve psikolojik sorunları beraberinde getiren beynimize gürültünün etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır.

Gürültü maruziyetinin rat yavrularının işitme korteksinin gelişiminde gecikmeye, gençken yüksek seviyede kısa süreli gürültü maruziyetinin ratların kollikulus inferior nöronlarının ses frekanslarını algılama yetisinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (36, 37).

Farklı davranışsal görevler üzerine akut ve kronik gürültünün etkisinin incelendiği çalışmada ratlar hipokampus ve serebellumla ilişkili davranışsal görevlere tabi tutulmuştur. Gürültüye maruz bırakılan grupta mekânsal ve ilişkisel bellekte bozulma, alışkanlık belleğinde artış saptanmıştır (37). Diğer bir çalışmada Hipokampus CA1, CA3, medial prefrontal kortekste gürültüye bağlı referans bellek hatası incelenmiş, söz konusu bölgelerde oksidatif durum, asetilkolinesteraz aktivitesi, dentrit sayısında ki değişimler ve plazma kortizol düzeyi incelenmiştir. Sonuçta referans bellek hatası anlamlı derecede artmıştır. Hipokampüste nöronal dentrit sayısı azalırken mediyal prefrontal kortekste azalmamıştır. Plazma kortikosteron ve asetilkolinesteraz aktivitesi ise tüm stres gruplarında artmıştır (38). 30 dakika süresince 100 dB (A) şiddetinde gürültü maruziyetinin incelendiği diğer bir çalışmada ise serebral korteks, striatum, hipotalamus ve hipokampüste asetilkolin düzeyinde azalma, asetilkolinesteraz

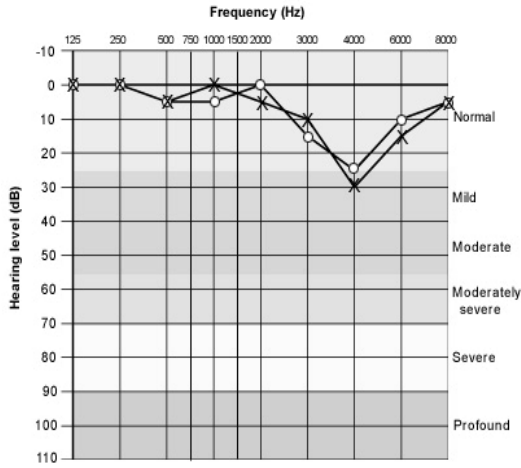
aktivitesinde artma tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalar gürültünün bellek üzerindeki olumsuz etkisini öncelikli olarak asetilkolinesteraz düzeyinde artışa neden olarak gösterdiği sonucunu düşündürmektedir (39).

Öğrenme üzerine yapılan araştırmalarda 30 gün boyunca 100 dB (A) beyaz gürültü maruziyetine bırakılan ratlarda öğrenme kabiliyeti, uzamsal bellek ve oryantasyon performansında azalma olduğu saptanmıştır (40). Öğrenmenin olumsuz etkilenmesi özellikle okullarda belirgindir. Gürültülü bölgelere yakın olan okullarda öğrenme etkinliği azalırken gürültü; okuma, anlama ve öğrenme düzeyinde düşüşe neden olarak okul ve öğrenim sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Kısa süreli yüksek desibel şiddetinde anlık gürültünün santral sinir sistemine yaptığı hasar ile ilgili giderek artan kanıtlar olmasına rağmen mekanizması ve kapsamı tam olarak bilinmemektedir. Saljö ve ark.'ın (41) yaptığı çalışmada söz konusu maruziyet serebral korteks, talamus ve hippokampusta c-Fos, c-Myc protoonkogenlerinin ekspresyonunun artışına ve beta-amiloid protein prekürsörünün (beta-APP) anormal birikimine neden olmuştur. Bu bulgular bize gürültünün tıpkı travmatik beyin hasarı ve Alzheimer hastalığı gibi progresif nörodejenerasyona yol açabileceğini düşündürmektedir.

### **2.2.7. Gürültü ve işitme sistemi**

Bir ses olan gürültü en belirgin etkisini işitme sistemi üzerine yapmaktadır. Gürültü nedenli işitme kaybı özellikle 90 dB (A) şiddetinin üzerindeki seslerle oluşur. İşitme kaybı bilateral, sensorinörol tipte ve yüksek frekanslı seslere karşıdır (28). Gürültü maruziyeti sonrası göze çarpan ilk odyolojik bulgu yüksek frekans işitme kaybıdır (Şekil 6) (42).



Şekil 6. Gürültü maruziyeti sonrası odyometrik görünüm (42)

Gürültü maruziyeti sonucunda akustik zedelenme ya da travma, geçici eşik kayması ve kalıcı eşik kayması olmak üzere başlıca üç etki gözlenir. Gürültünün belli bir sürede ve belli şiddette etkisinin ilk sonucu işitme eşiğindeki artıştır. Etkilenimden hemen sonra bu en yüksek düzeydeyken zamanla azalarak normale dönmektedir. Bu durum geçici eşik kayması (GEK) olarak tanımlanmaktadır. Eğer gürültü yeterli şiddet ve sürede etkilemişse kalıcı eşik kayması (KEK) ortaya çıkar. Buradaki temel patoloji kohleanın silyalı hücrelerinin destrüksiyonu ve sayıca azalmasıdır.

Darbe gürültünün, işitme sistemi üzerindeki etkisi, sürekli gürültüden bazı yönleriyle farklıdır ve daha fazla zarar vericidir. İç kulak kısmi olarak akustik refleks sayesinde sürekli gürültünün etkisinden korunmaktadır. Bu refleks 90 dB (A) üzerindeki seslerde stapedius ve tensor timpani kaslarının kasılmasına ve ses girişine direnç oluşumuna neden olur. Yüksek şiddetteki impuls gürültü ise akustik refleks oluşmadan kokleaya ulaşmaktadır. Bunun sonucunda 140 dB (A) şiddetindeki bir darbe gürültüsü maruziyetinde, ani ve geri dönüşümsüz olarak işitme yitimine yol açabilen akustik taravma oluşabilmektedir (28).

Yamane ve ark.'ın (3) yapığı çalışmada 3 saat 120-125 dB şiddetinde yoğun sese maruz kalma sonucunda strial kan akımında azalma saptanmıştır. 2 saat sonrasında strial kan akımında resirkülasyon başlamış, 6 saat sonra ise strial kan akımı tekrar normale dönmüştür. Süperoksit anyonu 5. dakikada stria vaskülarisin marjinal hücrelerinin luminal membranı boyunca ortaya çıkmış, 30. dk da kaybolup, 2 saat sonra tekrar görülmüştür. Beşinci dakikada ortaya çıkışının nedeni belirsizken, 2 saat sonra tekrar çıkışı sese maruz kalma sonucunda strial kan akımının resirküle olmasına bağlanmıştır.

Uzun süre gürültü maruziyeti koklear yapılarda mekanik hasara ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Mekanik hasar geri dönüşümsüzken metabolik değişikliklerin bazıları önlenebilir niteliktedir.

Gürültü maruziyetinde, serbest oksijen radikallerinin metabolik aşırı yapımı, glutamat ve nitrik oksit salınımı artar. Söz konusu molekülerin artışı ve özellikle Mg ve Ca ile ilişkili iyon değişiklikleri işitme kayıplarına yol açan metabolik değişikliklerden bazılarını oluşturur (28).

Kronik gürültü maruziyeti korti organında yer alan tüy hücrelerinin hasarına yol açar. Yapılan çalışmalar beyin sapı uyarılmış oditöryal potansiyelleri (BAEP) incelemesinde, beyin sapındaki işitme yolaklarının etkilendiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada ise yüksek desibel beyaz gürültü maruziyetinde korti organındaki siliyer hücreler apoptoza uğramıştır. Tüm bu etkilenmeler sonucunda bilateral sensorinöral işitme kaybı gelişmektedir (43, 44).



### **2.2.8. Gürültü ve immün sistem**

Bu konuda yapılan çalışmalarda gürültünün immüsupresör mü yoksa immünstimülan mı olduğu konusunda bazı çelişki sonuçlara varılmıştır. Yapılan çalışmalardaki bulgular çok tutarlı olmamakla birlikte kısa süreli maruziyette gürültü immünstimülan, uzun süreli maruziyette ise immüsupresör olduğu düşünölmüştür (9).

## **2.3. Müzik**

### **2.3.1. Müzik bilgisinin merkezi sinir sistemine iletilmesi ve oditöryal sistem**

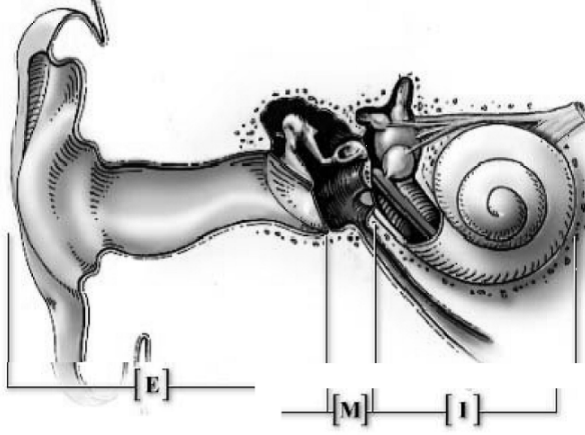
Müziğin MSS iletilmesi oditöryal sistem yoluyla olmaktadır. Oditöryal sistemin iki ayrı komponenti bulunmaktadır. Kulak ve kulaktan gelen sinyalleri taşıyan sinirlerden oluşan periferal komponent ve işitilen bilgiyi işleyen oditöryal yolaklar ile oditöryal merkezi içeren santral komponenttir.

Oditöryal sistem görsel ve somotosensoriyal yolaklardan farklı olarak korteksle direk bağlantı kurmaz. Mevcut bilgi, beyin sapında önemli derecede yeniden şekillendirildikten sonra oditöryal kortekse ulaşır (45).

Periferal komponentin bir parçası olan kulak müzikal sesin şiddetini (dB), frekansını (Hz) ve yönünü tespit etmek için organize edilmiştir.

Kulak anatomik olarak dış kulak, orta kulak ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır.

Havadan gelen müzikal ses dış kulak yoluyla orta kulağa oradan da iç kulaktaki korti organına aktarılır (1, 45).



Şekil 7. Dış (E), orta (M), iç (I) kulak (46)

Dış kulak ve orta kulak, müzik sinyalinin iç kulağa iletilmesi görevini üstlenirken iç kulak bu mekanik sinyali elektriksel sinyale çevirerek işitme sinirine aktarılmasını sağlar.

Kulak kepçesi akustik bir anten gibi davranarak kulağa gelen ses dalgalarını dış kulak yolunda toplar. Toplanan bu ses dalgaları dış kulak yolunun özel yapısı sayesinde özellikle 3000 Hz civarında 30 ila 100 kat şiddetlenir. Bu şiddetlenme dış kulak yolunun pasif rezonansı ile oluşmaktadır. Bu frekans bandı çoğu insanın konuşma sesi frekans aralığını oluşturmaktadır (1). Bu sayede dış kulak yolu kendisine gelen çeşitli frekanslardaki seslerden insan konuşma sesi frekans aralığını diğer frekanslardan ayırıp ayrı bir şekilde şiddetlendirerek insanlar arasındaki iletişimi kolaylaştırmaktadır.

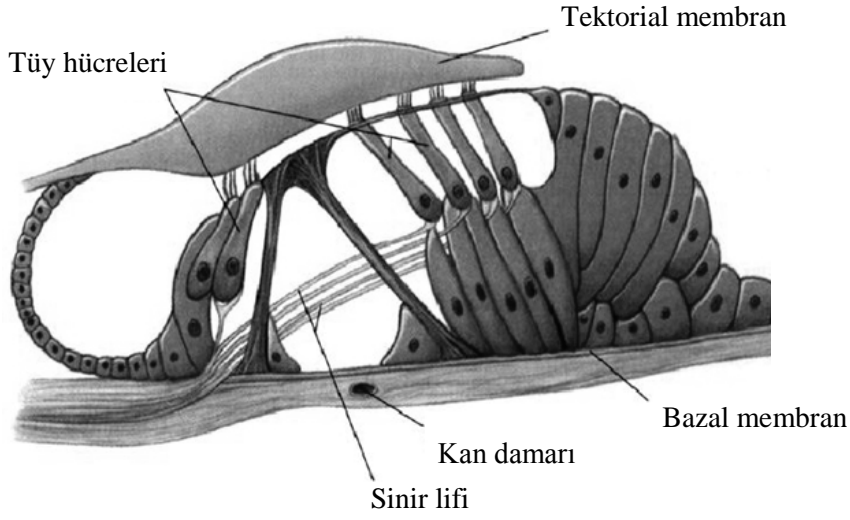
Dış kulak yolundan kulak zarına gelen ses dalgaları, kulak zarını titreştirerek orta kulağa transfer olur. Orta kulak içinde yer alan üç kemikçik sırası ile malleus, inkus ve stapes, sesin oval pencere yoluyla iç kulağa aktarılmasını sağlar. Malleus kulak zarına yapışırken stapes oval pencereye yapışıktır. Kulak zarı ve oval pencerenin yüzey alanlarının farklı olması ve orta kulak kemikçiklerinin kaldıraç görevi görmesi nedeniyle ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa 20-22 kat şiddetlenerek taşınır. Kulak

zarı içindeki bağ dokusu liflerinin yerleşim düzeni de bu güçlendirmede rol alır. Bu şiddetlenmenin nedeninin ses dalgalarının orta kulağın hava ortamından, içkulağın sıvı ortamına geçerken vereceği kaybın telafisi olduğu düşünülmektedir (1, 45).

Ayrıca kulağa zarar verecek kadar şiddetli seslerin şiddetinin azaltılması amacı ile orta kulakta tensor timpani ve stapedius adında iki küçük kas bulunmaktadır. Bu iki kasın hemen hemen birbirine zıt olarak oluşturduğu kuvvet, orta kulak kemiklerinde katılık oluşturarak hareketini engeller. Böylece sesin oluşturduğu basınç dalgası ve sözkonusu dalganın oluşturduğu titreşim azaltılarak iç kulağa iletilir.

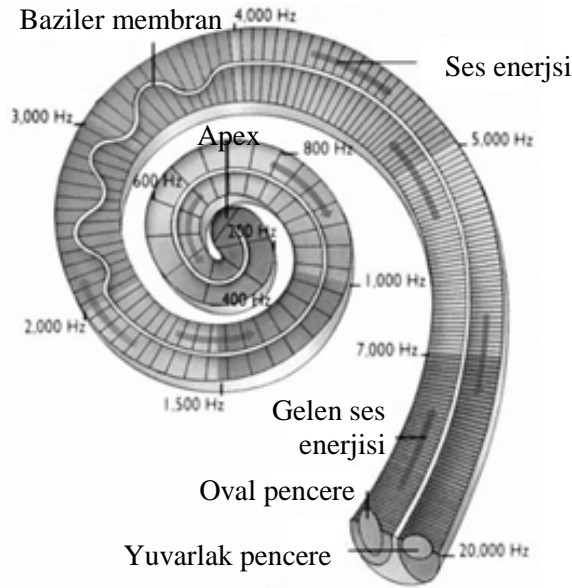
Bu zayıflama mekanizması ayrıca 1000 Hz frekansın altındaki sesleride söndürerek bu sesleri duymamızı engeller. Böylece gürültülü ortamda düşük frekanslı seslerin maskelenmesi sağlanarak dikkatimizin daha yüksek frekanslı seslere yöneltmesi sağlanır. Stapedius kasının çalışmadığı durumlarda hiperakuzi denilen klinik durum ortaya çıkar (1, 45).

Ses dalgası orta kulaktan oval pencere yoluyla iç kulağa gelir. İç kulakta koklea adı verilen periferik oditöryal komponent bulunmaktadır. Koklea, corti adında işitme organını içerir. Corti organındaki tüy hücreleri sesin oluşturduğu mekanik enerjinin elektrik enerjisine dönüştürülerek sesin iletilmesini sağlar. Bunlar iç ve dış tüy hücreleri olmak üzere iki türdür. İç tüy hücreleri kokleal sıvıdan ses titreşimlerini elektrik sinyallerine dönüştürerek işitme siniri vasıtasıyla beyin sapına oradan da oditöryal kortekse iletilmesinde görev alır. Dış tüy hücreleri ise ileri sürülen bir kavrama göre iç tüy hücrelerinin farklı ses tonlarına duyarlılığını denetlemekle görevlidir (1, 45, 47).



Şekil 8. Corti organı (7)

Bu tüy hücreleri üzerinde 100-200 adet silya bulunur. Bu silyalar işitmenin mekanosensörleridir. Tüy hücrelerinin silyalarının uzunluğu belirli frekansa göre ayarlanmıştır. Düşük frekanslı titreşimler çok daha uzun silyalara sahip tüy hücreleri, yüksek frekanslı titreşimler ise kısa silyalara sahip tüy hücreleri tarafından algılanır (45).



Şekil 9. Silya (7)

Ses şiddetinin artışı tüy hücrelerinin titreşim genliğini ve uyarılan tüy hücre sayısını artırmaktadır. Bu da sırası ile sinir sonlanmalarını daha yüksek hızda uyarmasına ve birkaç sinir lifi yerine birçok sinir lifi tarafından iletimin gerçekleşmesine neden olur. Ayrıca dış tüy hücreleri, ses titreşimi belli bir şiddete ulaşmadıkça uyarılamayacağından bu hücrelerin uyarılması da sinir sistemine sesin yüksekliği hakkında bilgi verir (47).

Kokleanın innervasyonu sekizinci kranial sinirledir. Alınan ses bilgisi sekizinci kranial sinir ile medullanın üst bölümünde bulunan ventral ve dorsal koklear çekirdeklere taşınır. Lifler burada sinaps yaptıktan sonra karşıya geçerek süperiyor oliver çekirdekte sonlanır. Daha sonra lateral lemnisküs üzerinden yukarı doğru yükselerek inferior kollikulusa ulaşır. İşitsel bilgi, perde, tını, şiddet ve iki kulak arasındaki farklılıklar açısından beyin sapında işlenir. Buradan kalkan lifler talamusun medyal genikulat çekirdeğine ulaşarak sinaps yapar. Talamus aynı zamanda amigdala ve medyal orbitofrontal korteks ile sürekli bağlantı halindedir. Bu bölgeler duygulanım ve duygusal davranışın kontrolü ile ilgili yerlerdir. Son olarak işitme yolu işitme radyasyonu ile temporal lobun süperior temporal girusunda bulunan oditöryal kortekste sonlanır. Kokleadan kortekse kadar olan işitme yolunun tamamı boyunca yer alan lif traktuslarında ileri derecede uzamsal düzenlemeler vardır (1, 47).

Beyin sapının retiküler aktivite edici sistemi işitme traktuslarından birçok yan lif alır. Bu sistem yüksek sese karşı sinir sistemini aktive etmektedir. Diğer yan dallar ise serebellumun vermisine giderek ani bir gürültüye karşı yanıt oluşturmaktadır.

Ayrıca işitme korteksinden kokleaya giden retrograd yollar olduğu gösterilmiştir. Superior oliver çekirdekten corti organındaki tüy hücrelerine giden kişinin özgül nitelikli seslere dikkatini verip diğer sesleri reddetmesini sağlayan sese duyarlılığı 15-20

dB azaltan inhibitör retrograt lifler bulunmaktadır. Bu da kişiye senfoni orkestrasında tek bir müzik aletini dinleyerek gösterme becerisini sağlar (47).

Oditöryal kortekste nöronlar sesin frekansına göre düzenlenmiştir. Bir ucunda düşük frekanslı, diğer ucunda yüksek frekanslı seslere en iyi yanıt veren nöronlar yer almaktadır. Oditör korteks, işitsel bilginin ayrımı, belirlenmesi ve sesin uzaydaki lokalizasyonunun tayini gibi görevleri yürütmektedir (45).

Oditöryal korteks primer, sekonder olmak üzere iki parçaya ayrılmıştır. *Primer oditöryal korteks*, medyal genikulat cisimden gelen impulslarla direk uyarılırken *sekonder oditöryal korteks*, primer oditöryal korteks ve mediyal genikulat cisme komşu talamik asosiasyon alanlarından gelen impulslar ile ikincil olarak uyarılır.

Sekonder oditöryal korteksteki nöronların büyük bölümü, kulaktaki özgül ses frekanslarına yanıt vermeyip farklı ses frekanslarının birbiri ile ses bilgisinin korteksteki diğer duysal bölgelerden gelen bilgilerle asosiasyonunu sağlar. İnsanda sekonder oditöryal korteksi tutan fakat primer oditöryal korteksi etkilemeyen lezyonlar kişinin işitme ve ses tonlarını birbirinden ayırt etme ve ya basit ses kalıplarını yorumlayabilme yeteneğini azaltmamaktadır (47).

Primer oditöryal kortekste akustik özellikleri ayrıntılı bir şekilde elde edilen akustik bilgi, işitme duysal belleğine girerek işitme gestalten'i (algısal temsil) oluşturulur. Gestalten; ritmik, melodik, tınısal, perde düzeyi, renk ve yoğunluk gibi ses bilgilerini gruplar. Akustik olayların gruplanması benzerlik, yakınlık ve devamlılık gibi gestalt kurallarını izler (1, 45).

### **2.3.2. Müzik ve beyin**

İnsan beyninde birçok işlev için tanınmış merkezler bulunmaktadır. Konuşma merkezi, görme merkezi, açlık ya da tokluk merkezi bunlardan bazılarını oluşturmaktadır.

Sağlıklı bireylerin görüntü çalışmaları ve hasta kişilerin hasarlı beyin bölgelerinde yapılan araştırmalarında; müzik için özel bir beyin bölgesinin olmadığı, aksine müziğin beynin birçok alanında işlev gösterdiği belirtilmiştir (45, 48).

Bever ve Chiarello'nun yaptığı lateralizasyon çalışmasında, müzisyen olmayanlarda müzik bilgisinin işlenmesi sırasında beynin sağ hemisferi baskınken profesyonel müzisyenlerde sol hemisferin baskınlığı ortaya çıkmıştır. Başka bir çalışmada melodi ve armoni ayrımı görevi verilen müzisyenlerde sol frontotemporal loblar daha aktifken müzisyen olmayanlarda sağ temporal lob ve bilateral frontal loblar aktivite göstermiştir. Mevcut çalışmalar beyinde sabit bir müzik merkezi bulunmasından çok beyinde müziğin dinlenilmesi ve işlenmesi ile ilgili müzik deneyimi ve eğitimi ile değişebilen alanlar olduğunu düşündürmektedir (1, 49).

Müzik algısı üç aşamada gerçekleşir. Birinci aşama; müzikal işitsel uyarının algılanmasıdır. İkinci aşama; müziğin perde, yoğunluk, ritim, süre, tını özelliklerine ve ifade edilişi, zamanlama ve temasına göre yapısal analizine karşılık gelir. Üçüncü aşama ise çalınan işin tanımlanmasıdır. Bu fonksiyonların her birisi için farklı kortikal merkezler devreye girer. Geri bildirimli ve kompleks devreler yoluyla tüm beyin alanları primer ve sekonder oditör korteksle bağlantı içindedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları müzik uyarısına cevap olarak aktive olan ve serebral alanları ve müziğin algılanmasını ve duyguların uyandırılmasını sağlayan farklı serebral bölgeleri ortaya koymuştur. Elektroensefalografik ve magnetoensefalografik teknikler temporal bölgede çözünürlüğü iyi olduğundan işitsel algı çalışmalarında yerini almıştır (50).

Auzou'nun kantitatif elektroensefalografi (EEG) tekniğini kullanarak yaptığı çalışmada; pasif müzik dinletisi sırasında perde ve tını ayırımında sağ hemisferde EEG değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ayrımcılık görevinin yerine getirilmesinde gerekli işitsel bellekteki akustik bilginin korunmasında, sağ temporal neokorteks ve sağ frontal lobun dâhil olduğu bir ağın varlığının olabileceği şeklinde yorumlandı (51).

Son yıllarda çıkan bir yazıdaki olgu örneğinde epileptik kriz boyunca Portekiz türküsü söyleyen ve beraberinde müzikle beraber ellerini çırpan herhangi bir müzik deneyimi olmayan sol elli epileptik hasta tanımlanmıştır. Epileptik lokalizasyonu sol hemisferde olan bu hasta amigdalahipokampektomi ameliyatından sonra başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Nöbet sırasında şarkı söyleyen bu nadir olgu müzik üretimi için her iki hemisferinde gerekli olduğunu desteklemiştir (52).

Müziğin çeşitli özelliklerinin incelenmesinde birçok beyin bölgesi yer almaktadır. Ritim sol hemisferde, tını ve melodi çoğunlukla sağ hemisferde işlenir. Armoni işlenmesinde ise sağ temporal lobun işitme bölgelerinin aktif olduğu üzerinde durulmaktadır. Sağlıklı kişilerde müzik dinletimi sırasında yapılan PET çalışmasında; müzik konusunda deneyimi olmayan kişilerde daha kolay parçalarda beyin sağ lobunun aktive olduğu, müzisyenlerde ise daha rasyonel parçalarda beyin sol lobunun aktive olduğu ve yaratıcı sağ hemisferin tını ve melodiyi, mantıksal sol hemisferin ise ritim ve perdeyi algıladığı gösterilmiştir (50).

Müzikal algının nöronal korelasyonu serebral kan akımındaki değişikliklerin ölçüldüğü PET incelemesinde de çalışılmıştır. Melodinin algısal analizine sağ superior temporal kortekste yer alan özel nöronal devrelerin katıldığı, perdenin kıyaslanması sağ prefrontal bölgeleri içine alan nöronal ağdan etkilendiği, fakat perde bilgisinin



saklanması sağ temporal ve frontal korteksin etkileşiminin aktive olduğu ortaya konulmuştur (53).

Tam bir müzik algısı, korpus kallozum aracılığı ile beynin her iki hemisferinin entegrasyonu ile olur. Korpus kallozum yoluyla oluşan bu etkileşim müzik tarafından artırılabilir (45). Yapılan bir çalışmada yedi yaş öncesi piyano eğitimi alanlarda, yedi yaş sonrası bu eğitimi almayanlara kıyasla korpus kallozumlarının daha gelişmiş olduğu saptanmıştır. Profesyonel müzikle uğraşanlarda ise korpus kallozumun %15 daha kalın olduğu tespit edilmiştir (7).

Müziyen olan kişilerle olmayanların karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada müziyen olan kişilerin müziyen olmayanlara göre; beyin sapı elektrofizyolojik yanıtlarının daha belirgin ve latanslarının daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Yanıtların aldığı müzik eğitim yılı sayısı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (50).

Günlük yaşantımızda sevinç, üzüntü, öfke, utanma, şaşırma gibi çeşitli duygularımızı ortaya koyan ve bunların ifade edilmesinde görev alan beyin alanlarının oluşturduğu sisteme Limbik Sistem denilmektedir. Limbik Sistem; geçmişte yaşanan güzel ya da çirkin bir olayla birlikte dinlediğimiz bellekte saklanan müzik parçasının, duygulanım yönüyle, başka bir deyişle hoş veya nahos bir his uyandırıp uyandırmadığını hissettiren sistemdir. Tekrar aynı müzik parçası dinlenildiğinde kişiye özel o olayın hatırlanması bu sistemle sağlanmaktadır. Limbik sistemin en önemli yapıları; hipokampus, hipotalamus, talamusun ön çekirdeği, amigdala ve medial ön beyindir (1).

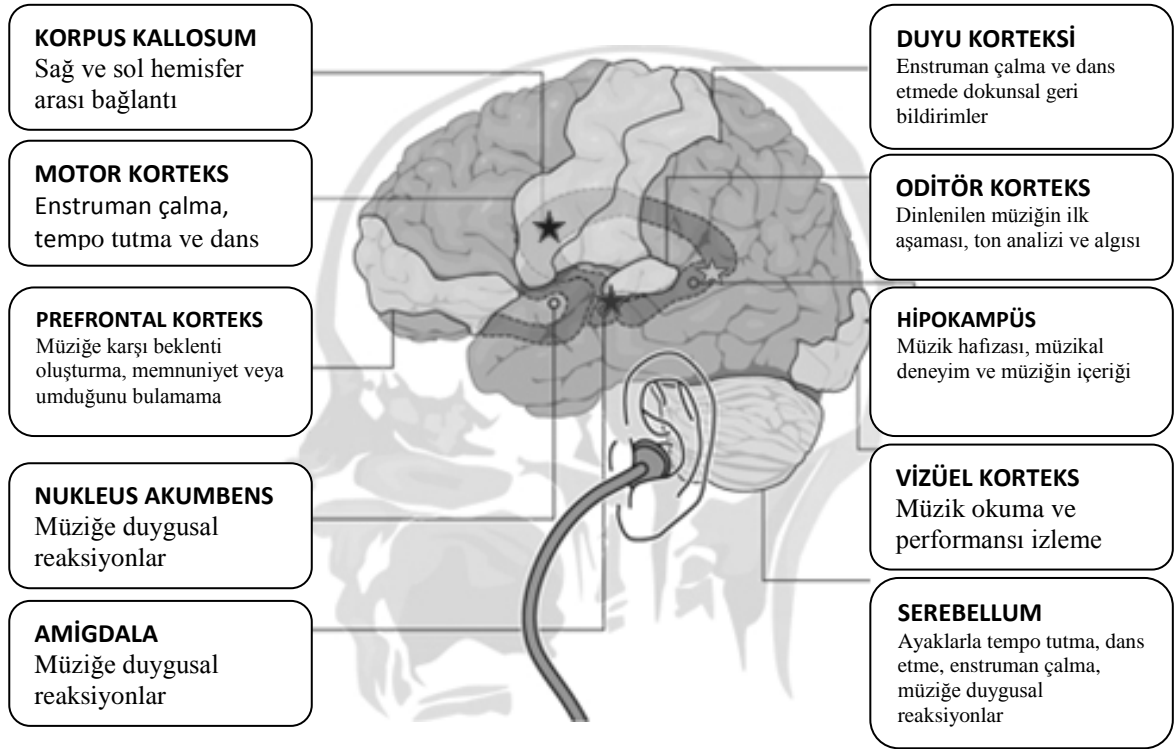
Limbik sisteme emosyonel müziğin etkisinin incelendiği fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemenin (FMRI) kullanıldığı çalışmada kişilere gerçek dünya ile ilgili detaylardan zengin, emosyondan fakir bir film ile emosyondan zengin müzik birlikte

verilmiştir. Bu sırada amigdala, hipokampus ve lateral prefrontal kortekste büyük aktivasyon gözlenmiştir. Bu duygu sadece müzik tarafından tetiklendiğinde ise aktivasyonda farklılık oluşmamıştır. Emosyonel beynin kalbi amigdaladır ve gerçek dünyaya ait duygulardan söz edildiğinde daha yoğun uyarılabilmektedir (54).

FMRI ile yapılan diğer bir çalışmada müzikal belleğin nöronal bağlantısı incelenmiştir. Katılımcılara dinlemedikleri yeni bir müzik dinletilmiştir. Çalışma sonunda, müzikal belleğin oluşmasında özellikle sağ hipokampal bölge, bilateral lateral temporal bölge, inferior sol frontal girus ve sol precuneusun ilişkili olduğu görülmüştür (55).

Müzikal bellek ya da sözde müzikal yeteneğin ya da özellikle bazı serebral bölgelerin gelişmiş fonksiyonunun nasıl olduğu, beynin yapısı ve fonksiyonu üzerine eğitimin nasıl etki ettiği mevcut araştırmalarla henüz tespit edilememiştir. Ancak müzikal yetenekli ve müzikal eğitilmiş kişilerde nöronal devrelerin daha kolay ve hızlı kurulduğu ve hemisferik dominansının müzikal yeteneğin bir sonucu olarak kendi kendine zaman içinde değiştirebileceği varsayımlarında bulunulmuştur. Genetik ve çevresel faktörlerin bir notanın tanınması ve seslendirilmesinin gelişiminde etkili olduğu, çocukluğunda müzikal eğitim almamış kişilerde bu durumun gelişmeyeceği ortaya konmuştur. Fakat tüm çocuklara müzik dersi verilmemesi nedeniyle bu becerinin gelişiminde genetiğin de rolü olduğu düşünülmektedir (50). Bu bağlamda bir müzik aletini çalmayı öğrenmek; oditöryal, vizüel, somatosensöriyal duyular gibi çeşitli duyularımızın eş zamanlı olarak algılandığı motor sistemimizin de olaya katıldığı kompleks multimodal beceriler gerektirmektedir (56).

Bir müzik aletini çalarken ve müzik dinlerken beynin pek çok farklı bölgesi aktive olmaktadır. Aktive olan önemli bilişsel bölgeler Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Bir müzik aletini çalarken ve müzik dinlerken aktive olan bilişsel beyin bölgeleri (7)

### 2.3.3. Müziğin biyolojik yararları

İnsanlar üzerinde müziğin etkisi binlerce yıldan beri bilinmektedir. Son yıllarda müzik giderek artan sıklıkta farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak müziğin fizyolojik temelleri normal kişilerde bile hala anlaşılmalıdır.

#### 2.3.3.1. Müziğin stres, anksiyete ve doğal bağışıklık sistemi üzerine etkisi

Biyolojik anlamda stres terimi organizma içinde mevcut homeostazı değiştiren bir uyaran veya olay olarak tanımlanmaktadır. Psikolojik bir durum olarak tanımlanan stres ise çaresizlik, sinirlilik, endişe duyguları ile karakterize edilir (57).

Son 10 yılda yapılan araştırmalarda sürekli negatif duygusal durumun; obsesyon ve kaygı bozukluklarına, enfeksiyonlara, hipersensitivite reaksiyonlarına, yüksek kan basıncı, kalp krizi ataklarına ve diğer hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (58).

Hastalıkları iş stresine bağlayan giderek artan kanıtlar vardır. Stres yönetimi için etkili bir araç bulma, uluslararası zorlu bir çaba hâline gelmiştir. Müzik terapisi stresi azaltmak için umut verici bir yöntem olarak çeşitli alanlarda dikkati çekmiş olmasına rağmen verilerin standardizasyon eksikliği ve azlığı müziğin yaygın kullanımının önünde engel oluşturmuştur.

Bu amaçla Wachi ve ark. (59) tarafından yapılan çalışmada eğlenceli müzik yapım grubu ve kontrol grubu olmak üzere 2 grup kullanılmış, eğlenceli müzik yapım grubuna davul protokolü uygulanmıştır. 20 gönüllü 1 saat eğlenceli müzik yapım çalışmalarına katılırken 20 gönüllüden oluşan kontrol grubu keyifli okuma ile meşgul olmuştur. 6 aylık bir aradan sonra grup faaliyetleri açık ve tek oturumda yapılmış, öncesindeki ve sonrasındaki veriler ruhsal durum anketi ve kan örnekleri kullanılarak elde edilmiştir. Natural Killer (NK) hücre aktivitesi, NK hücre yüzdesi ve sitokin gen ekspresyonu için bireysel ve grup ortalama ölçümleri değerlendirilmiştir. Eğlenceli müzik yapım grubunda NK hücre aktivitesi çalışma öncesinde düşük olan bireylerde artmışken NK hücre aktivitesi yüksek olan bireylerde azalmıştır. Anlamlı bir ilişki NK hücre aktivitesi, interlökin-10 ve interferon gama gen ekspresyonu düzeyindeki değişiklikler arasında bulunmuştur. Veriler kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldığında eğlenceli müzik yapım grubunda güçlenmiş ruh hali, stres kaynaklı sitokin ve interlökin-10'un gen ekspresyon düzeylerinde düşüş ve yüksek NK hücre aktivitesi görülmüştür.

Stres tıbbi işlem uygulanan hastalarda da sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Araştırmalar stresin hipertansiyon, hiperventilasyon ve taşikardi gibi çeşitli tıbbi komplikasyonları ortaya çıkardığını göstermektedir. Pupillerde dilatasyon, idrar urgency ve vücut ısısında dalgalanmalara neden olabilir. Kortizol düzeyini yükselterek immün

sistemi baskılayabilir. Ayrıca stresin iskemi ile bağlantısı yapılan diğer araştırmalarda ortaya konmuştur (57).

Conrad ve ark. (60) Mozart'ın piyano sonatlarının yavaş hareketli özel seçimini kullanarak müziğe bağlı relaksasyon mekanizmalarını tanımlamak için 10 kritik hastada randomize çalışma yürütmüşlerdir. 1 saat tedavi seansından önce ve sonra sedasyon düzeyleri, sedatif ilaç gerekliliği, sitokinlerin ve hormonal stresin serum düzeyleri, beyin elektriksel aktivitesi ve dolaşım değişkenleri ölçülmüştür. Müzik uygulaması sedasyon için gerekli olan ilaç dozunu önemli derecede azaltmıştır. Müzik tedavisi alan kişilerde GH plazma konsantrasyonunda artış, interlökin-6 ve epinefrin miktarında azalma tespit edilmiştir. Sistemik stres hormonu düzeylerindeki azalma önemli ölçüde daha düşük kan basıncı ve kalp hızı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın ışığında yazarlar müziğin nörohumoral yol vasıtasıyla sedatif etkisini ortaya çıkardığını ileri sürmüşlerdir. Bu model nonspesifik bağışıklık sistemi mediatörlerinin vasıtasıyla adrenal medulla ile HPA arasındaki etkileşimi içermektedir.

Klinik ortamda hastaların stres düzeyini azaltmak için müziğin etkilerinin incelendiği diğer bir çalışmada abdominal histerektomi geçiren olgular ele alınmıştır. Postoperatif stres durumu müzik dinleyenlerde dinlemeyenlere oranla daha düşük bulunmuştur (61).

Yaşlı hastalarda ayaktan oftalmik cerrahinin oluşturduğu stres düzeyi, bununla başa çıkma yeteneği ve strese bağlı gelişen hipertansiyon ve kalp hızı artımının kendi seçtikleri müzik dinletisi ile iyileşme gösterip göstermediğinin incelendiği çalışmada; ayaktan oftalmik cerrahinin oluşturduğu stres ve buna bağlı gelişen taşıkardi ve hipertansiyon, hastaların ameliyat öncesi, sırasında ve sonrasında kendi seçtikleri müzik

dinletisi ile azalabileceği, müzik dinleyerek hastaların kişisel kontrol duygusunun ve refahının artabileceği sonucuna varılmıştır (62).

Nillson'un aortik kapak replasmanı veya bypass grefti yapılan 40 hastada yaptığı çalışmada; 20 hastaya yatak istirahati beraberinde müzik dinletilmiş, 20 hasta sadece yatak istirahatine alınmıştır. Müzik dinletilen grupta cerrahi sonrası oksitosin ve PO<sub>2</sub> değerleri ve subjektif relaksasyon düzeyleri anlamlı derecede artmıştır. Ortalama kan basıncı, kalp hızı ve oksijen saturasyonu değerlerinde bir farklılık saptanmamıştır (63). Aynı yazarın kardiyak cerrahi sonrası 58 hastayı incelediği çalışmasında ise amaliyat sonrası günde en az 30 dakika yumuşak ve rahatlatıcı tarzda 50-60 dB şiddetinde müzik dinletilen hastalarda, streste azalmaya neden olan plazma kortizol düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (64).

Pediyatrik hastalarda yapılan bir çalışmada; ameliyat öncesi şarkı söyleme ve enstrüman çalma gibi müzik terapi uygulamaları, çocukların ameliyat öncesindeki streslerinde azalmaya neden olmuştur (57).

Müzik, müziğin terapötik amaçlı kullanımı ve postoperatif analjezi ihtiyacı ve iyileşme üzerine pozitif etkileri ile ilgili çalışmalar çoğunlukla uyanık hastalarda yapılmıştır. Migneault ve ark. (65) genel anestezi altında müzik dinlemenin cerrahinin verdiği stres üzerine etkilerini araştırmak üzere, stres durumunu yansıtan epinefrin, norepinefrin, kortizol ve ACTH düzeylerine bakmıştır. Müzik anestezi indüksiyonundan sonra uygulanmıştır. Çalışmada abdominal jinekolojik girişim planlanmış, müzik dinletilen ve dinletilmeyen olmak üzere iki gruba ayrılmış 30 hastanın postoperatif dönemde veya herhangi bir zamanda bakılan ortalama kan basıncı, kalp hızı ve 'isoflurane end tidal' konsantrasyonu ve cerrahinin uygulandığı gün bispektral indeks değeri, fentanil dozu ve postoperatif morfin tüketimi her iki grupta aynı saptanmıştır.

Cerrahi stimülasyon sırasında stres durumunu yansıtan hormonların kan düzeylerinde anlamlı derecede artış olmasına rağmen, herhangi bir zamanda ölçülen plazma kan düzeyleri arasında her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Genel anestezi altındaki hastalarda cerrahi stresini azaltmak için cerrahi sırasında müzik dinletiminin önemli bir etkisi gösterilememiştir. Jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda genel anestezi altında müzik dinlemek perioperatif stres hormonu salınımı ve opioid tüketimini azaltmamıştır.

Mekanik ventilasyon, hastalarda sıkıntı ve endişe oluşturmaktadır. Müzikle tedavi söz konusu sıkıntı ve endişeyi azaltmada ve fizyolojik fonksiyonları iyileştirmede kullanılmaktadır. Cochrane derlemesinde mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda müzik terapinin etkisi incelenmiştir. Mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda müziğin anksiyeteyi azalttığı, solunum ve kalp hızında düşüşe neden olduğu, oksijen saturasyon düzeyini yükseltmediği saptanmıştır. Çalışma sonunda mekanik ventilatöre bağlı hastalarda kalp ve solunum hızı üzerine müzik dinlemenin faydalı etkilerinin olabileceği, ancak kanıtların güçlü olmadığı, eğitilmiş müzik terapistleri tarafından bu konuda daha fazla çalışma gerektiği sonucuna varılmıştır (66).

#### 2.3.3.2. Müziğin nörolojik hastalıklar üzerindeki etkisi

Farklı hastalıklarda müziğin etkisi ile ilgili klinik çalışmalar büyük çoğunlukla nöroloji alanında yapılmıştır. Parkinson, Multipl Skleroz (MS), Alzheimer, ataksi ve spastik gibi nörolojik hastalıklarda etkilenen motor bozukluklar üzerine müziğin etkisi gösterilmiştir. Yürüme bozukluğu olan yaşlı kişilerde 6 ay boyunca müzik tabanlı çok merkezli görev eğitimi sonucunda yürüme ve dengede gelişme olduğu gözlenmiştir (67).

Müzik farklı duyu yollarını uyarıp hareket ile birleştirerek motor ve duygusal tepkileri elde etmede uyarıcı rol alır. Bu etki nörolojik hastalıklardan biri olan Parkinson

hastalığında Pacchetti ve ark. (68) tarafından incelenmiştir. Çalışma üç ay sürmüş, 32 Parkinson hastası 2 gruba ayrılarak haftalık seanslar halinde; bir gruba müzik terapi ve diğer gruba fizik tedavi uygulanmıştır. Müzik terapinin bradikinezi üzerine anlamlı derecede etkili, günlük yaşam aktivitesi ve duygusal fonksiyonlar üzerinde faydalı olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonunda araştırmacılar müzik terapinin affektif, motor ve davranışsal fonksiyonlar üzerine etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar müzik terapisinin Parkinson hastalığının rehabilitasyon programına dâhil edilmesini önermişlerdir.

Tek taraflı ihmal, hemiparezisi, parkinson yürüyüşü dahil yürüme bozukluğu, ve apraksisi olan hastalara müzik terapi uygulaması ile ilgili literatürde bazı çalışmalar mevcuttur. Sözkonusu çalışmalar sonucunda hemiparezisi ve tek taraflı ihmal olan hastalar, müzik terapinin bir parçası olarak birkaç ay boyunca enstrüman çaldığında semptomlarında önemli iyileşme gözlenmiştir (69).

Demans ve Serebrovasküler hastalığı olan yaşlılarda otonomik sinir sistemi, plazma sitokinleri ve kategolamin düzeyleri üzerine müziğin etkisi Okada ve ark.'ın (70) yaptığı çalışmada araştırılmıştır. Müzik dinletilen grupta plazma İL-6, sitokin, adrenalin ve noradrenalin düzeylerinde ve konjestif kalp yetmezliğinde azalma, parasempatik aktivitede artış saptanmıştır. Mevcut bulgular konjestif kalp yetmezliğindeki azalmanın plazma sitokin ve kategolamin düzeyinde azalmaya bağlı olduğunu göstermiştir.

Müziğin insan zihni ve bedenine etkisi bilinen bir gerçektir. Müzik terapinin geçmişi uzun yıllara dayanmasına rağmen yüksek kognitif disfonksiyonun tedavisindeki yararlılığını sınırlı sayıda çalışma desteklemektedir. Bazı çalışmalarda müzik terapinin, demansın psikolojik ve davranışsal semptomlarının ortaya çıkmasını ve bilişsel



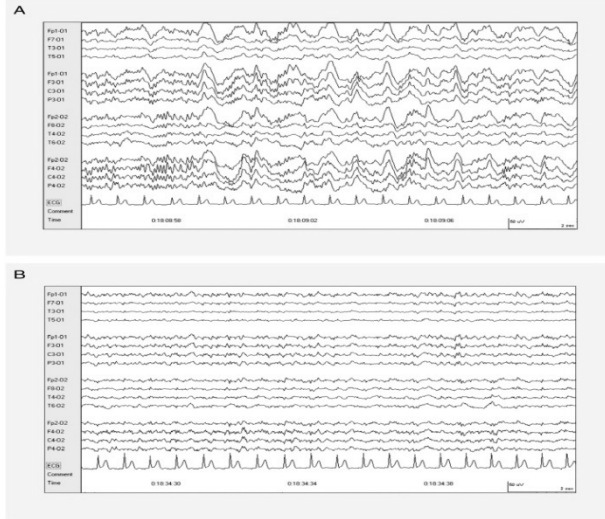
bozulmayı önlediği sonucuna varılmıştır. Yüksek kognitif bozukluk için müzik terapi alan hastalarda afazi oldukça sık bir durumdur. şarkının afazi semptomlarını iyileştirip iyileştirmedini belirlemek için yapılan çalışmalarda bilinen veya bilinmeyen şarkının afazi üzerinde hiçbir olumlu etkisi saptanmamıştır. Melodi ve ritmin kullanıldığı Melodik Tonlama Terapi (MIT) metodunun ise afazik hastalar üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (69).

Raglio ve ark. (71) fizyolojik parametrelerdeki değişiklikler ile oluşan demansiyel durumda müziğin psikolojik ve davranışsal semptomlar üzerine etkilerini araştırmışlardır. Araştırma sonunda müzik dinleyen grupta depresyonun önemli derecede azaldığı gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada da Demanslı hastalara 5 hafta boyunca haftada 3 kez 50 dakika müzik dinletilmiştir. 15 seans sonunda ajitasyonda anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir (72).

Epilepsili hastalarda müziğin faydalı etkileri rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda epilepsili hastaların EEG kayıtlarında epileptiform aktivitelere azalma saptanmıştır. Status epileptikus geçiren veya peryodik lateral epileptiform deşarjları olan komadaki hastalarda epileptiform aktivitelere önemli derecede azalma not edilmiştir. Komadaki bir hastada iktal aktivite miktarı müzikle %62 den %21'e düşmüştür. Deşarjların amplitüdüleri azalmıştır. Aynı yazarın diğer bir çalışmasında Lennox-Gastaut Sendromu olan bir hastada müzik, klinik nöbet sıklığında ve yaygın bilateral diken dalga komplekslerinde azalmaya neden olmuştur (73, 74).

Kuester ve ark. (75) ise 22 yaşında ağır beyin travması sonucu ilaca dirençli nonkonvulzif status epileptikus geçiren hastada günde 30 dakika dinletilen müziğin etkisini incelemiştir. Müziğe maruziyetten 5 gün sonra EEG'de epileptik deşarjlarda

düzelme gözlenmiştir. Hasta komadan kurtularak bilişsel ve motor becerilerinde iyileşme sağlanmıştır.



Şekil 11. A) Müzik maruziyetinden önce nonkonvulzif statuslu hastada görülen EEG örneği. Sol frontal bölgeden başlayan en az 20 sn de karşı tarafa yayılan ritmik aktivite.

B) Müziğe maruz kalma sırasında çekilen EEG örneği. Bir önceki epileptiform aktivitede belirgin azalma gözlenmektedir (75).

### 2.3.3.3. Müziğin ağrı ve sedatif ilaç düzeyi üzerine etkisi

Ağrı lokalizasyonu, şiddeti ve süresi olan, hoş gitmeyen his olarak tariflenen, algı eşiği kişiden kişiye değişen dikkat ve motivasyon birleşenlerinden oluşan karmaşık bir kavramdır. Ağrının tedavisinde müziğin etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Cepeda ve ark.'ın (76) yaptığı 3663 olgu ve 51 çalışmanın dâhil edildiği derlemede; akut, kronik veya kanser ağrısının şiddetine, ağrının kontrolüne ve analjezik ihtiyacına müziğin etkisi incelenmiştir. Söz konusu derlemede ağrı tedavisinde müzik dinlemenin düşük maliyet, kullanım kolaylığı ve güvenilirlik gibi avantajlarının olduğu, ağrı şiddeti ve opiat ihtiyacını azalttığı fakat bu olumlu etkilerinin büyük olmadığı belirtilmiştir. Çalışma sonunda klinik uygulamada ağrı tedavisinin öneminin belirsiz olduğu ve birinci basamak tedavide düşünülmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Ovayolu ve ark.'ın yaptığı kolonoskopi yapılan hastalara klasik Türk müziğinin dinletildiği çalışmada işlem sırasında kullanılan midazolam ve meperidin gibi sedatif ve analjezik ilaç düzeyi, anksiyete düzeyi, memnuniyet düzeyi ve ortalama ağrı skoru düzeyi incelenmiştir. Müzik dinletilen grupta ilaç kullanım düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük, memnuniyet skoru yüksek, anksiyete düzeyi ve ağrı skoru düşük bulunmuştur. Wilson ve arkadaşları da kolonoskopi sırasında müzik dinlemenin sedatif ihtiyacını azalttığına ilave olarak işlem zamanını da kısalttığını bulmuşlardır. Kolonoskopi sırasında klasik Türk müziği dinlemek sedatif ilaçların dozunda, anksiyetede, ağrı ve memnuniyetsizlikte azalmaya neden olmaktadır. İşlem boyunca hastaların komforunu artıran ucuz, kolay bir yöntemdir (77, 78).

Lepage ve ark.'ın (79) yaptığı diğer bir çalışmada hastalara spinal anestezi ile kısa süreli cerrahi uygulanmıştır. Söz konusu hastalara perioperatif peryot boyunca müzik dinletilmesi sedatif ilaç olan midazolam gereksiminde azalmaya neden olmuştur.

Klassen ve ark.'ın (80) medikal işlem geçiren çocuklarda yaptığı çalışmada ağrı ve anksiyete üzerine müziğin etkisi incelemiştir. Toplam 19 çalışma ve 1513 çocuk ele alınmıştır. Çalışma sonunda müziğin tıbbi ve dental işlemler geçiren çocuklarda anksiyete ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu ve ağrı ve anksiyete oluşturan klinik durumlarda da ek tedavi yöntemi olarak düşünülebileceği vurgulanmıştır.

2.3.3.4. Müziğin kardiyovasküler, solunum sistemi ve serebral kan akımı üzerine etkisi  
Müzik dinlemek nefes almamızı düzenleyerek kardiyovasküler, solunumsal, nörolojik, emosyonel ve psikolojik değişikliklere neden olan karmaşık bir fenomendir.

Bu karmaşık fenomenin anlaşılması amacı ile Bernardi ve ark.'ın (81) 12 müzisyen ve 12 müzisyen olmayan sağlıklı insanlarda yaptığı çalışmada rastgele yerleştirilmiş 2 dakikalık duraksamalarla 6 farklı müzik türünde rastgele bir sıra ile 6

müzikal parça her iki gruba benzer bir şekilde dinletilmiştir. Tempoları daha hızlı ve daha basit ritmik yapıya sahip müzik dinleyenlerin solunum, kan basıncı ve kalp hızlarında artış, transkranial doppler kullanılarak tespit edilen orta serebral arter akım hızında ve baroreflekte azalma saptanmıştır. 2 dakikalık duraklamalarda ise kalp hızı, kan basıncı ve solunumda azalma gözlenmiştir. Müzik türü ne olursa olsun ortaserebral arter kan akım hızında ise ilerleyici azalma gözlenmiştir. Fakat müzisyenler müzisyen olmayanlara göre müzik temposuna karşı yüksek respiratuar duyarlılık göstermiştir. Müzik dinletisine karşı tepkiler subjektif olmakla birlikte Bernardi ve ark.'ın yaptığı çalışmada, kişinin bireysel tercihinden bağımsız olarak hızlı tempolu müzik, dinleyen kişinin kardiyovasküler değişkenleri üzerinde artışa neden olmuştur.

Müzik profillerinin bu değişkenlere yansıyor yansımadağı ve değişik vurgularla çalınan müzik bestelerinin ani bir şekilde kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerinde etkili olup olmadığı Bernardi ve ark.'ın yaptığı diğer bir çalışmada araştırılmıştır. Benzer grupları kullanarak vokal (Puccini's "Turandot"), orkestra (Beethoven's 9th Symphony Adagio), üniform vurgu (Bach Cantata), ritmik ifadeler (Giuseppe Verdi's Arias "Va pensiero" and "Libiam Nei Lieti Calici") olmak üzere 5 klasik müzik parçasının etkisinin incelendiğı çalışmada cantata hariç hemen hemen her müzik parçasının kreşento ve vurgu fazında kalp hızı ve kan basıncında artış, deride vazokontrüksiyon gözlenmiştir. Çalışmada grupların ortalama sinyalleri anlamlı derecede birbiri ile korele ve kaydedilen ölçümlerde müzisyenler ve müzisyen olmayanlar arasında niteliksel fark saptanmamıştır. Ayrıca ilginç olarak belirli müzik kısımlarında (6 devir/mm frekanslı ritim) kardiyovasküler ritimle eş zamanlı ritimler gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmada müziğin vurgu ve ritmik kalıplarının fizyolojik değişkenler tarafından sürekli izleneceğı, ritmik ifadeler veya kreşento sırasında

otonomik uyarılma ile müzik ile otonomik yanıtların senkronize olacağı, yaygın inanca aykırı olarak müzik parçasının yapısının kardiyovasküler ve respiratuar sistem yanıtları üzerinde sürekli bir dinamik etkisinin olduğu, kişinin müzik eğitimi, kişisel hazzı ne olursa olsun hatta eşlik eden duygu yokluğunda bile müzik profillerini yansıtacağı, müziğin ritminin kardiyovasküler dalgalarla uyum sağlayarak kardiyovasküler kontrolü sağladığı sonucuna varılmıştır.

Araştırmacılar müzikle tedavi uygulamasında bu sonuçların etkilerinin olacağını ve dinlenen müziğin farklı olgularda benzer fizyolojik etkiler gösteriyorsa standart tedavide kullanılabileceğini vurgulamışlardır (82).

Yapılan bir başka çalışmada kalp hızı ve anksiyete düzeyleri üzerinde müziğin faydalı etkisi görülmüş ve bu fayda sadece yetenekli piyanistlerde değil günlük hayatında müzik dinleyen müzisyen olmayan insanlarda da saptanmıştır (58).

Hipertansif sıçanlarda yapılan bir çalışmada “Mozart’s 40th Symphony”yi dinlerken hayvanların kalp hızı ve kan basınçlarında kendiliğinden azalma saptanmışken “Ligeti’s String Quartet Nr.2” yi dinlerken aksine aynı parametreler artmıştır. 75 dB (A) beyaz gürültü maruziyeti ise hiçbir etkide bulunmamıştır (83).

#### 2.3.3.5. Müziğin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi

Bir dizi çalışmada müziğin fizyolojik etkileri ve farklı türde müzik türlerinin farklı fizyolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bazı fizyolojik ve psikolojik parametrelerin müzik tarafından etkilendiği saptanmış olmasına rağmen kırmızı kan hücre agregasyonu ve deformabilitesi gibi hemoreolojik parametreler üzerine etkisi bilinmemektedir. Erken ve ark.’ın (84) yaptığı çalışmada sıçanlarda hemoreolojik parametreler üzerine rock ve klasik müziğin etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla 28 sıçan 4 gruba ayrılarak bir grup 95 dB (A) gürültü maruziyetine, bir grup rock müzik

maruziyetine, bir grup klasik müzik maruziyetine bırakılmış, bir grup da kontrol grubu olarak alınmıştır. Kırmızı kan hücresi deformabilitesinin klasik müzik grubunda artmış, eritrosit agregasyonunun ise klasik ve rock müzik grubunda azalmış, fakat klasik müzik grubunda bu azalış önemli derecede yüksek bulunmuştur. Gürültü maruziyetine bırakılan grupta ise bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışma hemoreolojik parametreler üzerindeki değişikliklerin rock müzik grubu ile karşılaştırıldığında klasik müzik grubunda daha belirgin olduğunu göstermiştir.

#### 2.3.3.6. Müzik ve EEG

Müzik terapinin hastanede yatan psikiatrik hastalarda anksiyete üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada müzik terapi öncesinde, sırasında ve sonrasında anksiyete düzeyleri beyin dalgaları ve diğer ölçümler kullanılarak tanımlanmıştır. Müzik dinleyen grupta EEG'de ortalama alfa dalga yüzdesi önemli derecede artarak % 38,1 den % 46,7 ye yükselmiş, ortalama beta dalga yüzdesi ise %61,9 dan %53,4 e düşmüştür (85).

#### 2.3.4. Müzik ve oksidatif sistem

Bu konuda yapılmış çalışma az olmakla birlikte Yamane ve ark.'ın (3) yaptığı çalışma bize yol göstermektedir. Söz konusu çalışmada 3 saat boyunca yüksek desibel şiddetinde rock'n-roll müzik Gine domuzlarına dinletilmiştir. Maruziyetten 5 dk sonra stria kan akımında azalma saptanmış, 2 saat sonra stria kan akımı başlamış, 6 saat sonra normale dönmüştür. Süperoksit anyonu ise 5. dakikada stria vaskülarisin marjinal hücrelerinin luminal membranı boyunca ortaya çıkmış, 30 dk da kaybolmuş ancak 2 saat sonra tekrar ortaya çıkmıştır. 5. dakikada ortaya çıkışının nedeni belirsizken 2 saat sonra tekrar çıkışı sese maruz kalma sonucunda stria kan akımının resirküle olmasına bağlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları yüksek sesle dinlenen rock'n roll müziğin iç

kulak yapılarında kan akımını bozarak oksidatif ürünlerin ortaya çıkışına ve hasara yol açtığını düşündürmektedir.

Bu konuda diğerk bir çalışma da Zubkova ve ark. (86) tarafından yapılmıştır. Müzik modüle elektrik akımı (MMEA) kullanılarak yapılan çalışmada ateroskleroz modeli oluşturulan hayvanlarda MMEA'nın uygulanması serebral korteks ve miyokart dokusunda lipit peroksidasyonunda azalmaya yol açmıştır. Bu çalışmada MMEA'nın antistresör ve antioksidan rolüne dikkat çekilmiştir.

### **2.3.5. Hangi müzik türü bizim için ideal olmalı?**

Hangi müzik türü insan sağlığına faydalı? Hangisi zararlı? Hangi durumda hangi müzik türü kullanılmalı? Bu soruları cevaplayabilmek için son yıllarda birtakım çalışmalar yapılmıştır.

Müzik yukarıda da belirtildiği gibi stresi, anksiyeteyi ve sedasyon ihtiyacını azaltır, kalbin hızını ve kan basıncını modüle eder, birçok nörolojik hastalığa bağlı motor kayıpların iyileşme sürecine katılır ve depresif belirtili, geriatrik, ağrılı hastalar için efektif bir tedavi yöntemidir.

Hastanın kiřisel tercihlerini iđereren dikkatli sečilmiř bir müzik ancak yařam kalitesini artıran etkili bir yöntem olabilir (87).

Yapılan çalışmalara göre hastaların sağlığı için en faydalı müzik klasik müzik olup, Bach, Mozart ve İtalyan besteciler tarafından bestelenmiş müzik bestelerinin tedavide çok etkili olduğu söylenmektedir. Depresyonun tedavisinde, konsantrasyonun geliştirilmesinde, bağışıklık sisteminin canlandırılmasında, kardiyovasküler rahatsızlıkların iyileştirilmesinde klasik müziğin ideal tedavi seçeneği olduğu; anksiyeteli, depresif sendromlu, kardiyovasküler bozukluklu, ağrıdan yakınan, stres ve

uyku bozukluğu olan insanların klasik müzikten çok fayda görebileceği vurgulanmaktadır (58).

Stres sonrasında klasik müzik veya kişilerin kendi seçtikleri rahatlatıcı müziği dinlemeleri heavy metal ve sessizce oturmaya göre strese bağlı oluşan anksiyete, kaygı, öfke ve sempatik sinir uyarımını önemli derecede azaltmakta, relaksasyonda artışa neden olmaktadır. Klasik müziğin bazı türleri gibi rahatlatıcı müziği dinlemek dinleyicide pozitif duygular yaşatır ve parasempatik uyarımda artışa neden olur (88).

Popüler müzik göz açıcı müzik olarak ifade edilmektedir. Ruhu zinde tutmaya yol açacak harmonik melodiler içerir. Motivasyonu artırarak kişide uyarıcı etkide bulunmaktadır.

Meditasyon müziğinde sesler slow (yavaş), ritimler azdır. Sedatif etkisi vardır. Bu tür müzikler Yoga-Taichi'de kullanılır ve manevi bir yansıma oluşturur.

Heavy metal veya tekno müzik tedavide etkisiz hatta zararlı etkileri olup hayatı tehdit edici aritmilere neden olmaktadır. Stres, huzursuzluk, uyku bozukluğu, yorgunluk, bitkinlik, bağışıklık sistemi bozukluğu, işitme katılığı ve işitme kaybına yol açmakta, kan basıncında ve kalp hızında artışa neden olmaktadır. Dinleyenlerde agresif davranışlar, hayal kırıklığı ve öfke oluşturmaktadır. Süt yapımı üzerinde negatif etkileri nedeniyle emziren annelerin bu müzik türünden kaçınmaları gerekmektedir. Ayrıca bitkilerin büyümelerini yavaşlatarak, sürekli maruziyette bitkilerin ölümüne neden olmaktadır.

Jazz müzik tüm duylara hitap edebilir ancak bu müzik türünü dinlerken yüksek konsantrasyon gereklidir.

Latin Amerika müzikleri gibi ritmik müzikler kişiyi hareketlendirerek olumlu ruh hâline neden olur. Motivasyonu artırarak insanı aktifleştirir.



Halk müziğinin oluşumunda sosyal, kültürel değerler vardır. İnsanda güven duygusu uyandırarak fikrî çalışmaları güçlendirir (58).

Rahatlamak, gerginliğimizi ve endişemizi azaltmak istediğimizde frekans bakımından 200-400 Hz lik bir dizi üzerinde olan, kademeli olarak artış veya azalma gösteren, atlamalı sesler kullanmayan, dakikada vuruş sayısı 60-75 civarında, klasik kemençe veya ney gibi icra sazıyla yapılmış müzik dinlememiz önerilmektedir (1).

Kişisel sağlığımızı güçlendirmek, ruhumuzu dinlendirmek, stresimizi azaltmak, çevremize, sevdiğimizimize ve özellikle kendimize faydalı olabilmek için sağlıklı müzik seçmek ve ondan faydalanmayı öğrenmemiz gerekmektedir.

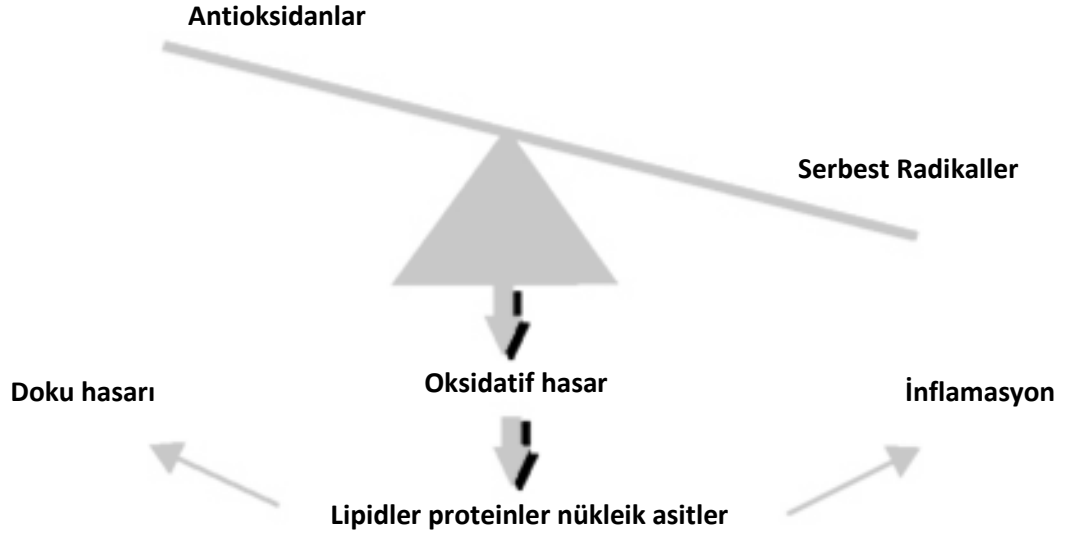
#### **2.4. Oksidatif Stres**

Birçok organik birleşimin ve suyun yapısına giren oksijen, vücut ağırlığının %65'ini oluşturan, hücrede enerji üretim süreçleri başta olmak üzere birtakım biyolojik reaksiyonlarda kullanılan, canlılar için hayati önem arz eden çok önemli bir maddedir. İnsan vücudunda bu kadar çok miktarda bulunan ve hayati önem arz eden bu elementte moleküler düzeyde oluşabilecek değişiklikler, bütün vücudu etkileyen önemli sağlık problemlerine yol açmaktadır (89).

Oksijenin hücrede enerji üretim sürecinde kullanımı sırasında, doğal bir yan ürün olarak yüksek düzeyde reaktif ve organizma için potansiyel zararlı maddeler olan serbest oksijen radikalleri meydana gelmektedir (90).

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı engellemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar antioksidan savunma mekanizmaları olarak bilinir. Normal şartlarda serbest oksijen radikallerinin oluşum hızı ile bunların antioksidan savunma mekanizmaları tarafından ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge bulunmaktadır. Bu duruma **oksidatif denge**

denir. Böylece hücreler serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisinden korunur. Eğer bu denge serbest oksijen radikalleri lehine bozulursa '**oksidatif stres**' denilen hücrede zararlı etkiler oluşur (90, 91) Şekil (12).



Şekil 12. Oksidatif stres (oksidatif dengenin bozulması) (92)

#### 2.4.1.Serbest radikaller

Maddenin en küçük parçacığı olan atom, bir çekirdek ve etrafında eşleşmiş olarak dönen elektronlardan oluşur. Birçok kimyasal bileşik dış orbitalinde iki elektron taşır ve bu elektronlar birbirine zıt yönlerde dönerler. Atomik yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran bu nedenle çok kararsız bir yapı sergileyerek bir an önce kararlı hâle ulaşmaya çalışan moleküllere serbest radikal denir.

Organizmada normal metabolik olaylar sırasında veya çeşitli dış etkenler nedeniyle oluşabilen bu moleküller; çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok reaktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile reaksiyona girme özelliği gösterir.

Yörüngesinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan halojen atomlar (Cl ve Br), hidrojen atomu, Na, K gibi alkali metaller ve oksijenin redüksiyon ara ürünleri; süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ) gibi kısa ömürlü, reaktif atomlar serbest radikal olarak tanımlanmaktadır.

Diğer taraftan bazı atom kombinasyonları ise yörüngesinde tek elektron bulduran dağılımları nedeniyle radikaldir. Önemli bir hava kirliliği etkeni olan nitrit dioksit ( $NO_2$ ) ile nitrik oksit ( $NO$ ) buna örnektir. Demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri dış yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal değildir. Serbest radikal olarak kabul edilen atom veya moleküller, elektron konfigürasyonlarının yanı sıra, termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilirler (93).

Tablo 4. Serbest radikaller (93)

Hidrojen	$H^{\cdot}$	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	$O_2^{\cdot-}$	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	$OH^{\cdot}$	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti
Hidrojen peroksit	$H_2O_2$	Reaktivitesi çok düşük
Singlet oksijen	$O_2^{-}$	Yarılanma ömrü çok kısa, reaktivitesi çok yüksek
Perhidroksi radikal	$HO_2^{\cdot}$	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır.
Peroksilradikal	$ROO^{\cdot}$	Perhidroksile oranla daha zayıf etkilidir. Lipidlere lokalize olur.
Triklorometil	$CCl_3$	$CCl_4$ metabolizması ürünü karaciğerde üretilen radikaldir.
Thyl radikali	$RS^{\cdot}$	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	$RO^{\cdot}$	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojenoksit	$NO$	L-arjinin aminoasitinden in vivo olarak üretilir.
Nitrojendioksit	$NO_2$	$NO$ 'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir.

Nötrofil, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin savunma mekanizmaları için serbest radikal reaksiyonlarına ihtiyaçları vardır. Fakat serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümüne neden olmaktadır (9).

#### **2.4.2. Serbest radikallerin kaynakları**

Serbest radikallerin kaynakları endojen ve eksojen kaynaklar olarak ikiye ayrılır.

##### **2.4.2.1. Endojen kaynaklar**

Egzersiz, stres, yaşlılık, kronik hastalıklar ve enfeksiyonlarda, malabsorbsiyon, blumia gibi diyetle alınan antioksidanların alınmasını engelleyen nutrisyonel durumlarda ve hücrede gerçekleşen normal metabolik olaylarda serbest radikaller birikebilir. Söz konusu normal metabolik serbest radikal kaynakları şu şekilde sıralanabilir:

- 1) *Mitokondriler*: Buralarda normal aerobik mitokondriyal solunum zincirine bağlı olarak süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşur.
- 2) *Sitokrom P450 enzim sistemi*: Özellikle karaciğerde detoksifikasyon ve eliminasyonda görevli bu sistemin aktivasyonu sonucunda oksidan yan ürünler oluşur.
- 3) *Makrofajlar ve nötrofiller*: Sahip oldukları NADPH-oksidad kompleksini sayesinde süperoksit radikali ve hidrojen peroksit üretirler.
- 4) *Peroksizomlar*: Yağ asitlerinin yıkımından sorumlu olan peroksizomlarda yan ürün olarak hidrojen peroksit üretilir. Hidrojen peroksidin katalaz (CAT) enzimi ile yıkımında yetersizlik olduğunda hidrojen peroksit hücrenin diğer kısımlarına geçerek oksidatif hasarı artırır.

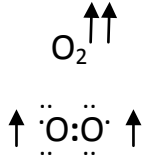
##### **2.4.2.2. Eksojen kaynaklar**

- 1) *İlaçlar*: Kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar, asetaminofen, demir/ bakır tuzları.

- 2) *Çevresel*: Radyasyon, sigara dumanı, hava kirliliği, gürültü, ultraviyole ışınlar, pestisidler, ozon, hidrokarbonlar.
- 3) *Diyetsel*: Çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) zengin beslenme, alkol, tütülenmiş gıdalar, yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması (9, 94).

### 2.4.3. Reaktif oksijen türleri

Havada bulunan moleküler oksijen ( $O_2$ ) aerobik canlıların yaşaması için mutlak gerekli bir moleküldür. Aynı yönde dönen iki eşleşmemiş elektron içeren moleküler oksijen oksidatif fosforilasyon, hidroksilasyon ve oksijenasyon reaksiyonları gibi birçok önemli tepkimede kullanılır.



Şekil 13. Moleküler oksijen (9)

Aerobik organizmalarda hücreler, mitokondrilerde enerji üretimi sürecinde moleküler oksijeni 4 elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonucu suya kadar indirger. Bu reaksiyon mitokondrial bir enzim olan “sitokrom c oksidaz” tarafından katalize edilir. Bu reaksiyonun yan ürünleri ise oldukça reaktif olan ve mitokondriden çıkıp hızla diğer moleküllerle etkileşime giren kısmi indirgenmiş oksijen metabolitleridir ve reaktif oksijen türleri (*reactive oxygen species-ROS*) olarak adlandırılır. Mitokondride gerçekleşen bu reaksiyonda kullanılan oksijenin % 2-5 ‘si serbest oksijen radikallerine dönüştürülür (94, 95, 96).

- |      |  |                        |
|------|--|------------------------|
| I.   | $O_2 + e + H^+ \rightarrow HO_2^{\cdot}$     | Hidroperoksil radikali |
| II.  | $HO_2^{\cdot} \rightarrow H^+ + O_2^{\cdot}$ | Süperoksit radikali    |
| III. | $O_2^{\cdot} + 2H^+ + e \rightarrow H_2O_2$  | Hidrojen peroksit      |
| IV.  | $H_2O_2 + e \rightarrow OH^- + ^{\cdot}OH$   | Hidroksil radikali     |
| V.   | $^{\cdot}OH + e + H^+ \rightarrow H_2O$      |                        |

Şekil 14. Oksijenin indirgenmesi (95)

Reaktif oksijen türleri serbest oksijen radikallerini ve birtakım radikal olmayan oksijen türlerini kapsar. Bu birleşikler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri (9)

<b>Radikal</b>	<b>Non-Radikal</b>
Hidroksil ( $^{\cdot}OH$ )	Peroksinitrit ( $ONOO^-$ )
Alkoksil ( $L(R)O^{\cdot}$ )	Hipoklorit ( $-OCl$ )
Hidroperoksil ( $HOO^{\cdot}$ )	Hidroperoksit ( $L(R)OOH$ )
Peroksil ( $L(R)OO^{\cdot}$ )	Singlet oksijen ( $^1O_2$ )
Nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ )	Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
Süperoksit ( $O_2^{\cdot}$ )	Ozon ( $O_3$ )

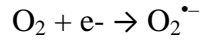
ROS normal hücrel metabolizma ürünleri olup yaşayan sistemlerimize hem zararlı hem de gereklidir. ROS’un yararlı etkileri düşük konsantrasyonlarda oluşur. Hücrel cevap ve uyarı mekanizmalarında görev alır. “Oksidatif Stres” olarak adlandırılan zararlı etkileri ise ROS’un fazla üretildiği veya enzimatik ve nonenzimatik

olarak antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda meydana gelir.

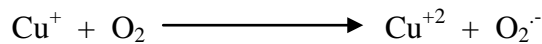
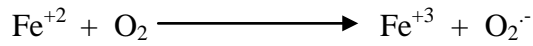
Serbest oksijen radikalleri hücrede lipid, protein ve DNA (deoksiribonükleik asit) gibi vücudumuzun temel yapı taşlarına zarar vererek bir takım sağlık problemlerine yol açar. Bu nedenle oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stres; yaşlanma sürecinden kardiyovasküler hastalıklara, kanser, Down Sendromu, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, renal yetmezlik, infertilite, romatoid artrit, karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalığın etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır (94).

#### 2.4.3.1. Süperoksit radikali ( $O_2^{\bullet-}$ )

Moleküler oksijene ( $O_2$ ) bir elektron eklenmesiyle süperoksit radikali oluşur.

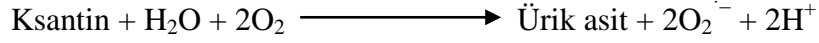


Süperoksit radikali serbest radikal olmasına karşın reaktivitesi düşük bir moleküldür. Moleküler oksijenin indirgenmesi sürecinde en çok oluşan ara ürün olan süperoksit radikali güçlü redüktan, zayıf oksidandır. Primer ROS olarak kabul edilen süperoksit radikali enzimlerin ya da metallerin katalize ettiği reaksiyonlar aracılığı ile diğer moleküllerle etkileşime girerek 'sekonder' ROS'u meydana getirir. Süperoksit radikalının esas görevi, hidrojen peroksit için kaynak oluşturmak ve geçiş metallerini indirgemektir (9, 94).

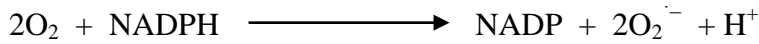


*Süperoksit radikalının oluştuğu reaksiyonlar:*

- İç mitokondri zarında ksantin oksidaz ve NADPH-oksidadz gibi enzimlerin katalizörlüğünde gerçekleşen oksidatif fosforilasyon reaksiyonları (9)



- İskemi-reperfüzyon durumlarında aktiflenen ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak (95),
- Lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri ile (95),
- Makrofajlar ve lökositler tarafından gerçekleştirilen fagositozda NADPH-oksidad tarafından tetiklenen reaksiyon ile (9),



- Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar, bazı birleşiklerin otooksidasyon reaksiyonları (95).

Süperoksit sıvı solüsyonlarda hızla dismutasyona uğrar ve hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve su oluşturarak kaybolur. Bu tepkime süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlendiğinde spontan dismutasyona göre 109 kat daha hızlı gerçekleşir (94, 95).

#### 2.4.3.2. Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektron taşımadığı için serbest radikal olmamasına karşın biyolojik zarlara nüfus edebilmesi ve daha reaktif oksijen türlerinin yapımındaki rolünden dolayı önemlidir (95).

$\text{H}_2\text{O}_2$  dismutasyon reaksiyonu nedeniyle süperoksit oluşturan her durumda oluşur (94). Reaksiyonun sonucunda radikal olmayan ürünler meydana geldiği için bu reaksiyona dismutasyon reaksiyonu denir. Bu reaksiyon asitli ortamda spontan olarak gerçekleşirken nötral ve alkali ortamda SOD katalizörlüğünde gerçekleşir (9). Ürat oksidaz, glikoz oksidaz, D-aminoasit oksidaz v.s. pekçok enzim,  $\text{O}_2$ 'ye iki elektron ekleyerek  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşturur (94).

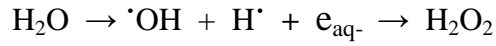




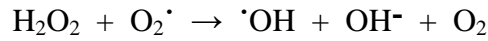
Zayıf oksidan ancak geçiş metalleri varlığında, en reaktif ve hasar verici radikal olan hidroksil radikali ( $\cdot\text{OH}$ ) oluşumuna yol açması nedeniyle en önemli ROS'lardan biridir (94). Protein tiyollerini (P-SH) okside ederek ve DNA ipliklerine hasar vererek doğrudan etki eder (9). İstenmeyen hidrojen peroksit CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve diğer oksidazlar ile hücreden uzaklaştırılır (95).

#### 2.4.3.3. Hidroksil radikali ( $\cdot\text{OH}$ )

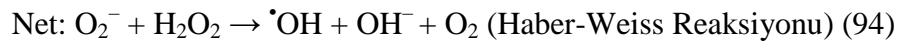
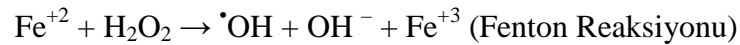
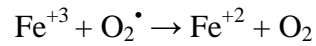
Suyun yüksek enerjili iyonizasyonundan açığa çıkan başlıca üründür (94, 95).



Hidrojen peroksit süperoksitle tepkimeye girerek bilinen en reaktif ve en zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturur. Yarılanma ömrü çok kısa olan bu radikalın küçük miktarları bile bulunduğu yerde aşırı hasara neden olabilir (9).



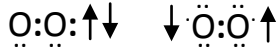
Bu tepkimeye Haber-Weiss tepkimesi denir ve tepkime katalizörsüz ortamda oldukça yavaşken, demirin katalizörlüğünde çok hızlıdır (95).



Katalizörlü tepkimede demir önce ferrik formdan ( $\text{Fe}^{+3}$ ) süperoksit ile ferröz forma ( $\text{Fe}^{+2}$ ) indirgenir ve ferröz form Fenton tepkimesi ile ferrik forma tekrar yükseltgenir. Bu sırada  $\cdot\text{OH}$  ve  $\text{OH}^-$  üretilir (95).

#### 2.4.3.4. Singlet oksijen ( $^1\text{O}_2$ )

Singlet oksijen eşleşmemiş elektronu olmadığından serbest radikal değildir. Fakat elektronların dönme yönlerinin farklılığından dolayı reaktif oksijen türleri grubuna girer.



Şekil 15. Farklı singlet oksijen Şekilleri (9).

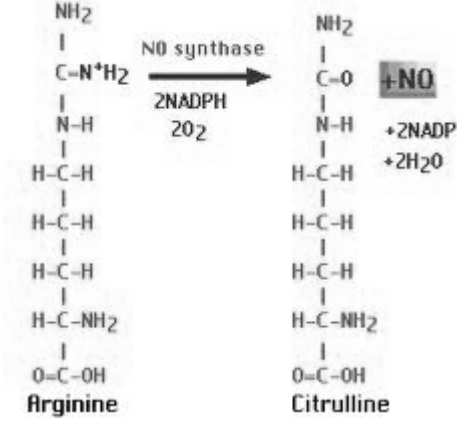
Moleküler oksijende paylaşılmamış iki dış elektron aynı yönde, ayrı yörüngelerdedir. Singlet oksijende ise elektron dönme yönleri birbirine zıttır. Elektronların dönme şekillerine göre delta veya sigma olmak üzere iki formu vardır (95).

Fotosentez reaksiyonu yoluyla oluşan singlet oksijen içerdiği yüksek enerjiyi çevresine vererek yeniden moleküler oksijene dönüşebilir. Yarılanma ömrü çok kısa, reaktivitesi çok yüksek olan single oksijenin çift bağlarla tepkimeye girme eğilimi vardır. Hücre membranındaki bulunan PUFA'lar ile doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerinin oluşumuna neden olur (97).

#### 2.4.3.5. NO (Nitrik oksid)

NO, nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi katalizörlüğünde damar endotel hücrelerinde

L-arjiniden sentez edilir. Renksiz bir gaz olup bir atom azot ve bir atom oksijenin eşlenmemiş elektron vererek bir araya gelmesinden meydana gelir (Şekil 16).

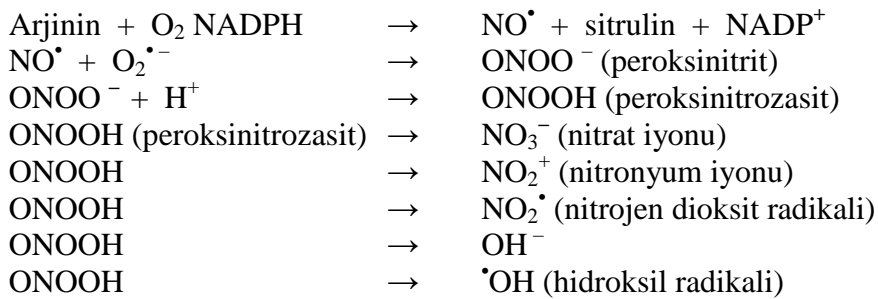


Şekil 16. Arjininden NO'nun sentezlenmesi

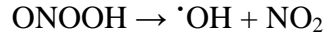
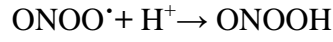
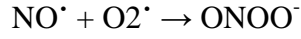
Yüksüz olduğu için membranlardan kolaylıkla geçerek eşleşmemiş elektronu sayesinde tepkimelere hızla girer. Reaktif nitrojen oksit türleri arasında yer alır. Lipofilik özellikli, oldukça stabil olan nitrik oksit çok kısa yarı ömrü ve yüksek reaktivitesi nedeniyle lokal bir mesajcıdır (9).

Nitrik oksitin biyolojik moleküllerle olan tepkimesi kendiliğinden oksidasyonu sırasında oluşan reaktif nitrojen oksit türleri aracılığı ile gerçekleşir (Tablo 5) (98).

Tablo 5. Nitrojen radikali üretimi ve sekonder reaksiyonlar (94)



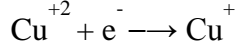
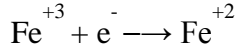
Süperoksit düzeylerinin arttığı, NO'nun aşırı üretildiği durumlarda birbirleri ile reaksiyona girerek  $\cdot\text{OH}$  ve  $\cdot\text{NO}_2$  oluşur. Tepkimede bir prooksidan olan peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) ve peroksinitröz asit ( $\text{ONOOH}$ ) ara ürünleri oluşur (95).



Bu tepkime SOD tarafından katalizlenen dismutasyon tepkimesine göre 3-5 kat daha hızlı olduğu için fizyolojik şartlarda peroksinitrit meydana gelmektedir. Oluşan bu peroksinitrit glutatyon gibi antioksidan enzimlerin sülfidril gruplarını oksitleyerek bunların tükenmesine neden olur. Sülfidril gruplarına bağımlı enzimleri inaktive eder (98).

NO bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranır ve lipid peroksidasyonuna karşı hücreyi korur (99). Düşük dozlarda toksik olmayan NO; vasküler tonusun regülasyonunda major rol oynar. Bunu guanilat siklazı aktive edip siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini uyararak yapar. Sonuçta damarda vazodilatasyon sağlar (98). NO ayrıca oksijen bağlanan bölgeye kompetitif bağlanarak sitokrom oksidazın inhibisyonu ile hücresel solunumu düzenler (99). Nörotransmisyon, platelet agregasyonunun inhibisyonu, damar geçirgenliği, kan basıncı regülasyonu, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve immün regülasyon gibi süreçlerde oksidatif biyolojik sinyal molekülü olarak görev alarak koruyucu ve düzenleyici etkilerini gösterir (94, 98).

#### 2.4.4. Geçiş metalleri



Bu serbest metal iyonları elektronun alınması ve verilmesi durumlarında radikal reaksiyonunu hızlandırır. Bakır iyonları katalizörlüğünde “Haber-Weis” , demir iyonları katalizörlüğünde “Fenton” tepkimesi gerçekleşir.

Bu iyonlar lipid peroksidasyonu sırasında da görev alarak oluşmuş lipid hidroperoksitlerin parçalanmalarını sağlar ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu katalize eder. Daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı radikal haline getirir (99).

Yukarıda bahsettiğimiz serbest radikaller vücudumuzda fizyolojik ve patolojik süreçlerde oluşmaktadır. Aşağıda Tablo 6’da serbest radikal artışı içerdiği düşünülen klinik ve fizyolojik durumlar yer almaktadır.

Tablo 6. Serbest radikal artışı ile giden fizyolojik ve klinik durumlar

Yaşlanma	Prematür yaşlanma hastalıkları
İyonize edici radyasyon	Nükleer patlamalar Radyoterapi uygulamaları
Alkolizm	Alkol indüksiyonuna ilişkin aşırı demir yüklenmesi Alkolik miyopati
Kan elemanları patolojileri	Fenilhidrazin, primakin vb. ilaç toksikasyonları Kurşun zehirlenmesi, favizm Protoporfirin fotooksidasyonu Malarya, orak hücre anemisi, Fanconi anemisi
İnflamatuvar-immün hasar	İdyopatik ve membranöz glomerulonefrit Vaskülit, hepatit B Otoimmün hastalıklar, romatoid artrit
İskemi-reperfüzyon hasarı	İnme, miyokard enfarktüsü, aritmiler Transplantasyonlar, donma
Akciğer patolojileri	Sigara ve yanık dumanı inhalasyonu Amfizem, bronkopulmoner displazi Fotokimyasal kirler, oksidan kirleticiler (O <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> ) Asbestoz karsinojenitesi
Kardiyovasküler patolojiler	Ateroskleroz, adriamin toksitesi, Keshan hastalığı
Ürogenital patolojiler	Otoimmün nefrotik olgular ve metal nefrotoksitesisi
Sinir sistemi bozuklukları	Hiperbarik oksijen, nörotoksinler, Vit E yetmezliği Alzheimer, Parkinson, steroid lipofusinozis, Multipl skleroz ve diğer demiyelizan hastalıklar Allerjik ensefalomyelit, kas distrofi
Gastrointestinal patolojiler	Endotoksik karaciğer hasarı Diabetes mellitus, pankreatit Oral demir zehirlenmesi Ülserler, kanserler, inflamatuvar barsak hastalıkları
Diğer patolojiler	Sistemik kanserler, malnütrisyonlar, kwashiorkor Kontakt dermatit, porfiriya, termal haraplanma Katarakt, oküler kanamalar, retrolental fibroplazi Multipl kan transfüzyonları gerektiren anemiler

#### 2.4.5. Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikallerin organizmanın temel taşları DNA ve nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipitlere zararlı etkileri mevcuttur.

#### 2.4.5.1. DNA ve nükleik asitlere etkileri

Organizmada herhangi bir nedenle meydana gelen serbest radikaller DNA ve nükleik asitler ile etkileşime girerek onların yapısını ve fonksiyonunu bozar. Sonuçta mutasyonlara ve hücrenin ölümüne neden olur (9).

Hücrede görülen toksik etki, büyük oranda nükleik asitlerin asit-baz dizilimlerinden kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Serbest radikaller irreversibl DNA hasarı oluşturarak telomer uzunluğunu kısaltırlar. Gen ekspresyonunda değişiklikler ve replikatif kapasitenin düşmesi diğer etkileridir (94).

Hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğinde DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir. Hidroksil radikali ise deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Serbest radikallerin oluşturduğu sözkonusu hasarlar mutasyonlara, kanserlere ve yaşlanmaya yol açar (9, 95).

Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde oksidatif DNA hasarının rol aldığı düşünülmektedir. Bu durum süperoksit radikallerinin DNA moleküllerinin antijenik özelliğini artırmasına bağlı dolaşımda anti-DNA antikörlerin bulunması ile açıklanır (9).

DNA molekülünün hasarı neticesinde kronik inflamasyon, enfeksiyon, yaşlanma, karsinogenezis, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli durumların görüldüğü bilinmektedir (100).

#### 2.4.5.2. Proteinlere etkileri

Proteinler, serbest radikal etkisine lipitlere oranla daha az hassastır ve bu etki amino asit dizilişlerine bağlıdır (95). Proteinlerin serbest radikaller tarafından modifikasyonuna protein oksidasyonu denir. Protein oksidasyonu polipeptid zincirindeki çeşitli aminoasitlerin hidroksil grubu tarafından  $\alpha$ -karbon atomlarından hidrojen atomunun çıkarılması ile olur (9).

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi sülfür içeriğine bağlıdır. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinleri serbest radikallerin etkilemesi çok daha kolaydır. Serbest radikal hasarında yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immüoglobülin G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları ve dolayısı ile fonksiyonları bozulur.

Hem proteinleri özellikle oksihemoglobin, serbest radikal hasarından önemli derecede zarar görür. Oksihemoglobinin süperoksit radikali veya hidrojen peroksit ile tepkimesi sonucunda methemoglobin oluşur (9, 95).

Proteinlerdeki serbest radikal hasarı ile yeni immunolojik yapılar oluşarak immunolojik disfonksiyon ya da inflamatuvar süreçler meydana gelebilir (94).

Protein oksidasyonun ölçümünde protein karbonil (PC) düzeyi ölçümü oksidatif hasarı belirlemede en iyi bilenen, uzun süredir kullanılan, duyarlılığı olan bir yöntemdir ve oksidatif stres durumlarında artar. Diğer kullanılan belirteçler ise P-SH, nitrotirozin ve ileri oksidasyon protein ürünleridir (101).

#### 2.4.5.3. Karbonhidratlara etkileri

Karbonhidratların en küçük yapı birimi olan monosokkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler



proteinlere bağlanarak antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanmaya neden olabilirler (95).

Serbest oksijen radikalleri bağ dokusunun önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asit gibi karbonhidratların parçalanmalarına da yol açabilir. Hyalüronik asit eklem aralıklarındaki sinoviyal sıvıda, gözümüzdeki vitröz sıvıda serbest radikal hasarından etkilenerek enflamatuar eklem hastalıklarına ve katarakta neden olur (9).

#### 2.4.5.4. Lipidlere etkileri

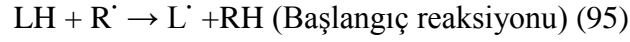
Lipidler serbest radikal hasarından en çok etkilenen yapılardır. Serbest radikallerinin bu etkilerini gerçekleştirmesinde özellikle hücre membranında bolca bulunan kolesterol ve çoklu yağ asitleri hedef bileşiklerdir. Biyolojik dokulardaki PUFA oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Bu reaksiyon kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler (9).

Lipid peroksidasyonu, PUFA'nın ROS tarafından peroksitler, alkoller, malondialdehit (MDA), etan ve pentan gibi ürünlere yıkılma tepkimelerine denilmektedir. Yağ asitlerinin peroksidasyonu sonrasında açığa çıkan ürünler zar geçirgenliğini ve akışkanlığını etkileyerek hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına neden olan kopma ve kırılmalara neden olur. Bu reaksiyon sonucunda oluşan hücre zarı hasarı irreversibldır (95).

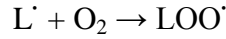
#### 2.4.6. Lipid peroksidasyonu ve etkileri

Membranlarda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağlarının serbest radikallerle reaksiyona girmesi ile peroksidasyon gerçekleşir (99). Serbest radikaller, hücre zarının yapısındaki PUFA zincirinin alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunu uzaklaştırarak lipid peroksidasyonunu başlatır. Söz konusu serbest radikalın

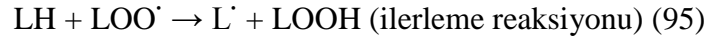
süperoksit anyonu ve hidroksil radikali olduğu bilinmekle birlikte lipid peroksidasyonunun uyarılmasında asıl etkili radikal hidroksil radikalidir. Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanması ile sonuçlanır (93).



Başlangıç reaksiyonu sonucu oluşan lipid radikali ( $\text{L}^{\cdot}$ ) dayanıksız bir bileşik olup bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Önce, molekül içi çift bağ aktarılması ile dien konjugatları oluşmakta, sonrasında lipid radikalinin moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi ile lipid peroksit radikali ( $\text{LOO}^{\cdot}$ ) meydana gelmektedir (93).



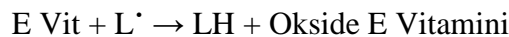
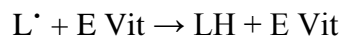
Bu lipid peroksit radikalleri de zar yapısındaki PUFA'yı etkileyerek zincirleme tepkimeleri başlatan yeni lipid radikallerini oluşturur. Kendileri de tepkime sonucunda açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid-hidroperoksitlere ( $\text{LOOH}$ ) dönüşür. Oldukça kararlı olan lipid-hidroperoksitleri peroksidasyonun ilk ürünüdür (93, 95).



Lipid-hidroperoksitleri redoks döngüsü ile lipid peroksidasyonunu başlatabilecek serbest radikallerin oluşumuna neden olabilir. Söz konusu reaksiyonlar ortamda geçiş metallerinin varlığında gerçekleşir (95).

Lipid peroksidasyonu, lipid-hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile son bulur (93).

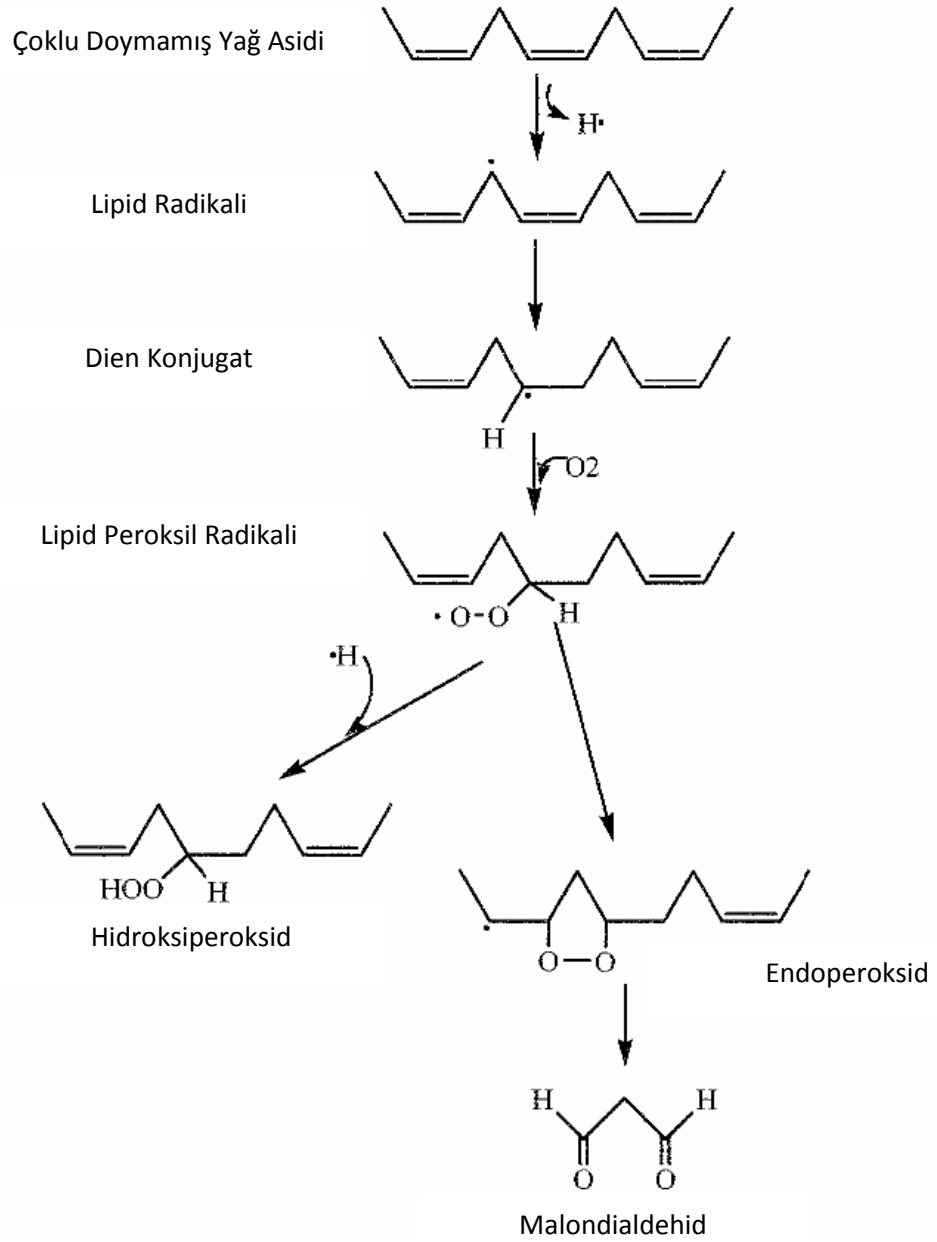
Lipid peroksidasyonunun sürekli olarak devam ettiği durumlarda E vitamini gibi zincirleme tepkimeyi sonlandırıcı antioksidanlar ile peroksidasyon sonlanabilir (95).



Serbest radikaller nedeniyle oluşan lipid peroksidasyonuna “non-enzimatik lipid peroksidasyonu” denilmektedir. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu organizma için çok zararlı olup direkt olarak hücre membranı yapısına ve indirekt olarak ürettiği reaktif aldehitlerle diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Sonuçta doku hasarı ve birçok patolojik duruma neden olur (9).

MDA non-enzimatik oksidatif lipid peroksitlerinin parçalanması sonucunda oluşan zararlı etkili son ürünlerden biridir. İki den fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda veya eikozanoid sentezinde meydana gelen siklik endoperoksitler MDA'nın esas kaynağını oluşturmaktadır. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artan spesifik olmayan üründür. Lipid peroksit düzeyinin saptanmasında sıklıkla MDA miktarı ölçülür. Bu ölçüme dokuda, kanda ve idrarda bakılabilir. Ayrıca peroksidasyon sırasında oluşan dien konjugatlarının ölçümü de in vivo lipid peroksitlerinin düzeyini yansıtmaktadır (93, 99).

MDA miktarı, TBA (tiobarbitürik asit) testinde MDA'nın iki molekül TBA ile birleşimi sonucunda pembe renkli bir kompleks oluşumu ile ölçülür (97).



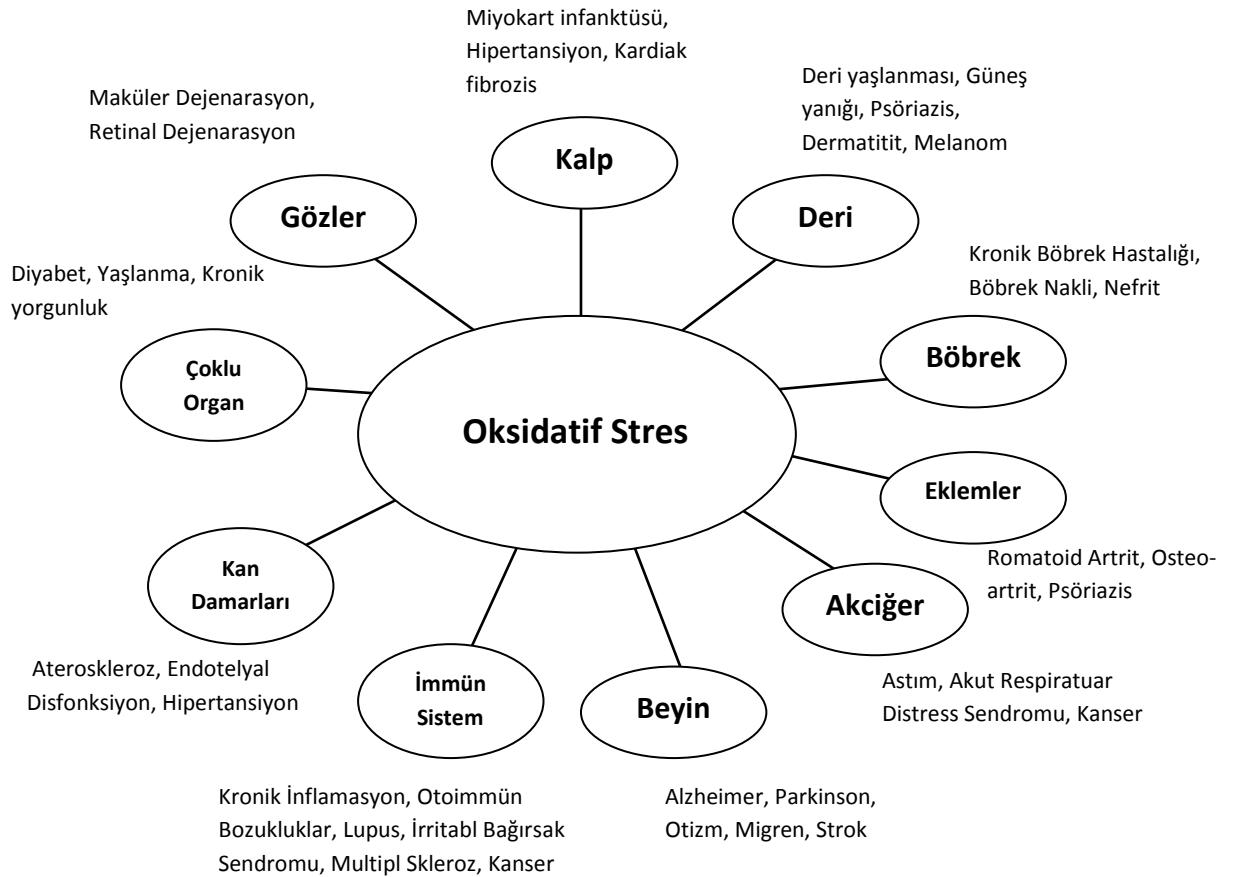
Şekil 17. Lipid peroksidasyonu ve MDA oluşumu (96).

Lipid peroksidasyonunun lipidden zengin hücre zarında yaptığı değişiklikler nedeniyle hücre zarının işlevi bozulur. Peroksidasyon boyunca oluşan serbest radikaller ise enzimler ve diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Hücre organellerini parçalayarak lizozomal enzimleri açığa çıkarır.

Peroksidasyon sonunda oluşan MDA son ürünü hücre membranındaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına, sonuçta hücre membranının deformasyonuna neden olur. Buda enzim aktivitesi, iyon geçirgenliği gibi hücre zarı özelliklerinin değişimi ile sonuçlanır.

Ayrıca MDA DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girerek mutajen, genotoksik ve karsinojen etki gösterir.

Bununla birlikte, peroksidasyon sonunda oluşan aldehit yapılı bileşiklerin yaşam süresinin uzun olması ve zarları geçebilme özelliği, lipid peroksidasyonunun hedef dokulardaki hasarından bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (9, 93).



Şekil 18. Oksidatif stresin organizmada oluşturduğu durumlar

## 2.5. Antioksidan Savunma Sistemi

Organizmamız hücre ve dokularda, serbest radikal üretimini engelleyen, oluşan serbest radikalleri ve reaksiyonlarını inaktive eden güçlü bir savunma sistemine sahiptir. Bu savunma sistemine antioksidan savunma sistemi denir.

Antioksidan savunma; serbest radikallerin üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olmak üzere beş değişik yolda etkisini gösterir (93).

Antioksidanlar enzimatik, nonenzimatik oluşuna göre, endojen veya eksojen oluşuna göre, suda çözünen veya yağda çözünen oluşuna göre sınıflandırılır (9, 94).

Ayrıca antioksidanlar hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları olarak sınıflandırılabilir. SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz (GSH-Rd) hücre içi antioksidanları, E vitamini,  $\beta$  karoten, koenzim Q zar antioksidanları, transferrin, laktoferrin, haptogloblin, hemopeksin, albumin, seruloplazmin, ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC-SOD), ekstrasellüler glutatyon peroksidaz, askorbik asit, bilirubin hücre dışı antioksidanları oluşturur (95).

Antioksidanlar dört farklı mekanizma ile etkilerini gösterir.

1. Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimlerce yapılır.
2. Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hâle getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidlerce yapılır.
3. Onarma etkisi
4. Zincir koparma etkisi: Hemoglobin, seruloplazmin ve E vitaminince yapılır (99).

Reaktif oksijen türlerine karşı primer savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlarca yapılır (95).

### 2.5.1. Antioksidan enzimler

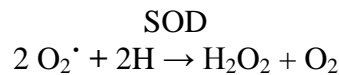
Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirirler.

#### 2.5.1.1. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD)

Süperoksit Dismutaz serbest oksijen radikallerine karşı ilk antioksidan enzimdir. Aminoasit dizilimi, aktif metal bölgesi ve hücresel dağılım farkına göre ayrılan formları vardır.

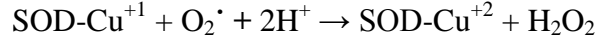
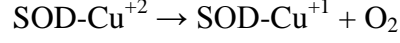
Prokaryotlarda Fe ve Mn-SOD bulunurken ökaryotlarda Mn-SOD, CuZn-SOD ve EC-SOD bulunur. Mn-SOD enzimi mitokondride bulunur, homotetramer yapıdadır ve her subünitesinde bir Mn iyonu içerir. Söz konusu enzim kalp, beyin, karaciğer, böbrek gibi yüksek metabolik aktivitesi olan dokularda daha fazladır. CuZn-SOD enzimi sitozolde bulunup Cu ve Zn atomları olan iki protein subünitesini içerir. İnsanda en çok bulunan formdur. Memelilerde en çok karaciğer, böbrek, eritrosit ve santral sinir sisteminde mevcuttur. EC-SOD ise en çok vasküler doku, akciğer, uterus ve tiroid bezlerinde bulunur. Mn-SOD enzimi siyanitle inhibe edilemezken, CuZn-SOD enzimi siyanitle inhibe edilir (9, 95).

Süperoksit molekülü hidrojen peroksit ve moleküler oksijene SOD enzimi ile dönüştürülür. Spontan olarak bu tepkime oluşabilmekle birlikte, SOD enzimi bu tepkimeyi katalize ettiğinde hız normale göre dört kat artar (100).



Tepkimeye süperoksit anyonu  $\text{Cu}^{+2}$  iyonu ve bir arjinin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır. Bu tepkimeye süperoksitten bir elektron  $\text{Cu}^{+2}$ 'a transfer olurken  $\text{Cu}^{+1}$

ve moleküler oksijen oluşur. İkinci süperoksit anyonu  $\text{Cu}^{+1}$ 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki elektron alarak hidrojen peroksiti oluşturur (95).

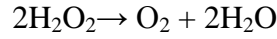


SOD aktivitesi, metabolizmanın hızlı ve yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır. Enzimin aktivitesi doku parsiyel oksijen basıncı artışıyla birlikte artmaktadır.

Tepkime sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit, SOD ile birlikte çalışan CAT veya GSH-Px enzimlerince temizlenir (9).

#### 2.5.1.2. Katalaz enzimi (CAT)

CAT enzimi yapısında hem grubu içeren homotetramerik bir enzimdir. Prostetik grubunda  $\text{Fe}^{+3}$  bulunan protoporfirin IX içerir. Hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalize eder. (95, 100).



Söz konusu enzimin dokularda enzim aktivitesi büyük farklılık gösterir. Karaciğer ve böbrekte en yüksek, destek dokuda ise en düşük aktiviteye sahiptir. CAT enzim aktivitesi, ortamda  $\text{H}_2\text{O}_2$  miktarının çok arttığı durumlarda artarken, ortamdaki  $\text{H}_2\text{O}_2$  miktarı düşük olduğu durumlarda diğer antioksidan enzimlerce (GSH-Px gibi) hidrojen peroksit ortamdan uzaklaştırılır.

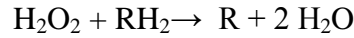
CAT ve GSH-Px enzimlerinin etkileri benzer olduğu hâlde hücre içindeki yerleşim ve etki yerleri farklıdır. GSH-Px enzimi başlıca sitozol ve mitokondride, CAT enzimi ise peroksizomlarda bulunur.



Katalazın yapı ve işlevi bifonksiyoneldir. Hidrojen peroksitin hücredeki miktarına ve oluşum hızına göre peroksidatif ve katalitik olmak üzere iki farklı tepkimeyi katalizler (9, 100).

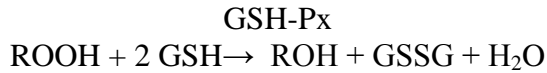
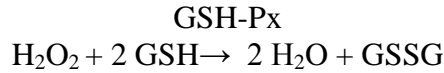
Her subünitide bir hem grubu ile NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) molekülü içerir. Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın yerleşir. Bu kofaktör reaksiyon sırasında katalazın inaktivasyonunu engeller ve etkisini artırır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde NADPH'ın olgun eritrositlerdeki düşüklüğünün hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruyan katalazda inhibisyona neden olduğu ve hemolizin GSH-Rd/GSH-Px'den çok katalazdan kaynaklandığı düşünülmektedir (9, 95).

Katalaz ayrıca fenol, alkol gibi farklı substratların detoksifikasyonunun sağlanmasında da rol alır (95).



#### 2.5.1.3. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi

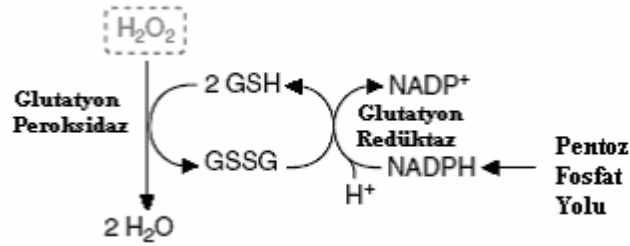
Glutatyon Peroksidaz, lipit ve DNA hidroperoksitleri gibi organik hidroperoksitlerin veya hidrojen peroksitin GSH (redükte glutatyon) tarafından indirgenmesini katalizler (95).



Bu enzimler selenosistein içerip içermemelerine göre ikiye ayrılırlar. Peroksit detoksifikasyonunda önemli etkinliği olan enzim; selenyum içeren tipidir. Selenyum içermeyen tipinin antioksidan etkinliği düşük olup yalnızca lipit peroksitlerini metabolize eder (94).

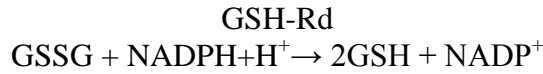
#### 2.5.1.4. Glutatyon Redüktaz (GSH-Rd) enzimi

GSH-Px reaksiyonu sonucu oluşan okside glutatyon (GSSG) NADPH bağlı flavo enzim olan Glutatyon redüktaz ile redükte formuna indirgenir. Glutatyon redüktaz otozomal dominant 8. kromozom üzerinde bulunan kalıtıma sahiptir. Glutatyon redüktaz flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir ve kaynağı pentoz fosfat yolu olan serbest radikal hasarına karşı gerekli olan NADPH'dan bir elektronun GSSG'nin disülfüd bağlarına aktarılmasını katalizler (95).



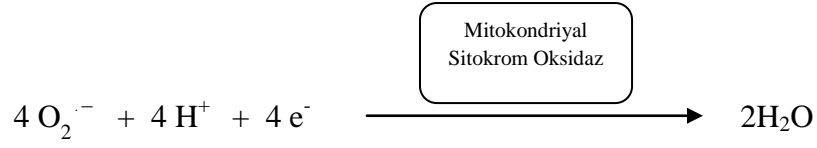
Şekil 19. Glutatyon redoks döngüsü (95)

Söz konusu enzim mitokondride ve stoplazmada GSH-Px ile benzer doku dağılımı gösterir. Hücre içinde yüksek miktarda indirgenmiş glutatyon bulunması bu enzimce sağlanır (94, 95).



#### 2.5.1.5. Mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimi

Solunum zincirinin son aşamasında yer alan ve süperoksidin suya dönüşmesini katalizleyen enzimdir. Çoğu zaman süperoksit radikalini etkisiz hâle getirmeye mitokondriyal sitokrom oksidazın kapasitesi yetersiz kalır. Bu nedenle diğer antioksidan enzimler devreye girer ve süperoksidin zararlı etkileri önlenmiş olur (9).



## 2.5.2. Antioksidan vitaminler

### 2.5.2.1. C vitamini (Askorbik asit)

C vitamini suda çözünen hidrosilasyon tepkimelerine giren indirgeyici bir vitamindir. Plazmada ve hücre membranlarında bulunan askorbik asit hücre zarını kolayca geçebilme özelliğine sahiptir. C vitamini insanda gulonolakton oksidaz enziminin olmaması nedeniyle sentezlenemez ve besinlerle alınması zorunludur. Vücudumuzda askorbat anyonu şeklinde bulunur.

Kollejen, karnitin ve nörotransmitter sentezinde gerekli olan askorbik asit indirgeyici aktivitesinden dolayı yüksek miktarlarda güçlü bir antioksidan olarak etki eder. Esas görevi lipid hidroperoksitlerin oluşumunu engellemek olan C vitamini bu görevini lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek yapar. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile tepkimeye girerek onları ortamdan temizler. Buna ek olarak C vitamini alfa-tokoferol, β-karoten ve ürat gibi diğer antioksidanların rejenere olarak yeniden kullanılabilmelerini sağlar.

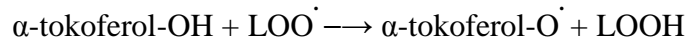
Düşük miktarlarda oksidan etkisini gösteren C vitamini Fenton tepkimesinde rol olarak serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizatörü, yani prooksidan olarak değerlendirilir (9, 94).

### 2.5.2.2. E Vitamini ( alfa-tokoferol)

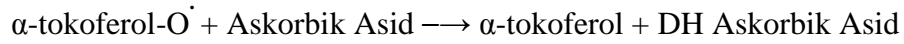
Memranlardaki serbest oksijen radikallerinin ana temizleyicisi olan E vitamini hücrelerdeki en etkin nonenzimatik yağda çözünen antioksidan maddedir.

İnsanda en çok bulunan E vitamini tipi tokoferollerdir. En aktif izomeri alfa-tokoferoldir.

Barsaklardan absorbe olduktan sonra LDL'ye bağlanarak taşınır ve LDL'nin oksidasyonunu önler. E vitamini zincir kırıcı antioksidandır. Lipit peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri alfa-tokoferol'ün hidrofobik kısmına bağlanan –OH gurubu ile yağ asidi yerine birleşerek reaksiyon zinciri kırılır.



Oluşan tokoferoksilin başka bir yağ asidi ile birleşebilme aktivitesi düşüktür ve okside tokoferol askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenir. Bundan dolayı glutatyon ve askorbik asit varlığında E vitamininin etkisi artmaktadır.



Serbest radikallere karşı korumada E vitamini GSH-Px ile birlikte çalışır. GSH-Px oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, E vitamini onların sentezlenmesini engeller.

Yüksek kan konsantrasyonlarında kalp hastalıklarından ve kanserden koruyucu etki oluşturur (9, 94, 99).

#### 2.5.2.3. A vitamini ( $\beta$ -karoten)

$\beta$ -karoten A vitamini prekürsörüdür. Hücre membranlarında bulunur ve serbest radikal temizleyicisi olarak rol oynar (100).

Karotenoidler, bitkiler ve mikroorganizmalarca sentezlenen doğal pigmentlerdir. Yediğimiz besinlerde çok miktarda bulunur ve bunların çoğu antioksidan etkiye sahiptir.  $\beta$ -Karoten provitamin A aktivitesine ilaveten gösterdiği antioksidan etkiyi,

singlet oksijeni ve peroksil radikallerini temizleyerek sağlar. Çeşitli çalışmalar karotenoidlerin antioksidan etkilerinin, oksijen parsiyel basıncı ya da karotenoid konsantrasyonu gibi faktörlere bağlı olarak prooksidan bir etkiye dönüşebileceğini göstermiştir.

Karotenoid karışımlarının kullanılması veya diğer antioksidanlarla kombinasyonları, lipid peroksidasyonundan koruma yeteneklerini artırabilmektedir (94).

A vitamini  $\alpha$ -tokoferolle karşılaştırıldığında oldukça zayıf bir antioksidan olup insan LDL'sinde (düşük dansiteli lipoprotein)  $\alpha$ -tokoferol'ün 1/20'si oranında bulunur ve  $\alpha$ -tokoferol yokluğunda kullanılır (99).

### **2.5.3. Diğer antioksidanlar**

Glutasyon (GSH): Glutasyon, glisin, sistein ve glutamik asitten oluşan bir tripeptittir. İndirgenmiş (GSH) ya da iki molekül arasında bir disülfid bağı oluşturarak okside (GSSG-glutasyon disülfid) glutasyon şeklindedir. Stoplazmada, nükleusta ve mitokondride yüksek miktarlarda bulunur ve bu kompartmanlardaki en önemli çözünebilir antioksidandır. Hücrenin oksido-redüksiyon dengesini oluştur ve hücrelerin indirgenmiş halde kalmasını sağlar. Glutasyon sentetaz (GS) ve  $\gamma$ -glutamil sistein transferaz ( $\gamma$ -GCT) tarafından katalize edilen sentezi miktarını belirler. Glutasyon pek çok koruyucu enzimin kofaktörlüğü, aminoasit transferi, hidroksil radikallerinin ve singlet oksijenin direk olarak temizlenmesi,  $H_2O_2$  ve lipit peroksidlerini, GSH-Px'in katalitik etkisi ile detoksifiye edilmesi, E ve C vitaminlerini tekrar aktif formuna getirilmesi gibi görevleri yapar (9, 94).

Ubikinon (Koenzim Q): Mitokondride elektron transport zincirinin bir parçası olarak kullanılan ubikinon düşük miktarlarda plazmada ve hücre zarlarında lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu antioksidan olarak görev alır (95).

Selenyum: Yiyeceklerde bulunan selenyum GSH-Px ve katalazın etkisini artırarak serbest radikallerin toksisitesini ortadan kaldırır.

Flavonoidler: Çeşitli sebze, meyve ve otlarda bulunan, polifenol grubundan olan yüksek antioksidan etkiye sahip flavonoidlerin antioksidan etkileri dışında antiarteriyosklerotik, antiinflamatuvar, antitümör, antitrombojenik, antiviral, antialerjik etkileri vardır. Flavonoidler, önemli metal şelatörleridir. Süperoksit radikali, hidroksil radikali, alkol radikali, peroksil radikali ve perhidroksi radikali gibi çeşitli serbest radikalleri temizlerler. Bu radikallerin reaktif kısımlarıyla etkileşerek, onları stabilize ederler.

Transferrin: Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu inhibe eder.

Laktoferrin: Düşük Ph'lı ortamlarda demir iyonlarını bağlar.

Haptoglobinler: Hemoglobini bağlayarak "hem" in salınmasını önler.

Hemopeksin: Serbest hem proteinlerini bağlayarak oksidasyonu inhibe eder.

Albumin: Hem proteinini ve bakır iyonlarını bağlar.

Seruloplazmin:  $O_2^{\bullet-}$  ve  $\cdot OH$  'leri temizler, bakır iyonlarını bağlar. Ferröz ( $F^{+2}$ ) demirin, ferik ( $F^{+3}$ ) demire yükseltgenmesini sağlayarak Fenton tepkimesini inhibe eder.

Bilirubin: Süperoksit ve hidroksil radikallerini toplayarak, yağ asitlerini peroksidasyona karşı korur.

Mukus: Hidroksil radikali toplayıcısı olarak işlev yapar.

Ürik asit: Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken bu arada değişik radikalleri de toplar. Fakat lipit radikalleri üzerine etkisizdir.

Glukoz: Hidroksil radikali temizleyici antioksidan moleküldür (9, 93, 95, 100).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanları ve Deney Protokolü**

Çalışmamızda; ağırlıkları  $335\pm 55$  gr olan 42 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar, Gazi Üniversitesi Labaratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinden (GÜDAM) temin edildi. Deney, GÜDAM'da gerçekleştirildi. Ratlar sınırlama olmadan pelet yemle beslendi ve şehir şebeke suyundan su ihtiyaçları karşılandı. Ortam ısı  $20-240$  °C arasında tutuldu ve gündüz-gece ışık siklusuna uyacak şekilde aydınlatıldı. Çalışmanın tüm prosedürleri için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay (04.01.2011 Tarih B.30.2.GÜN.0.05.06.00/7-79 Sayılı Yazı) alındı.

Ratlar, altışarlı gruplar halinde  $40\times 55$  cm<sup>2</sup>'lik altına talaş konulmuş yedi ayrı plastik kafese konuldu. Hayvanlar, haftada bir tartıldı ve kafes temizliği yapıldı.



### 3.1.1. Gruplar

**Grup 1 - Kontrol grubu:** Müzik ve gürültü verilmedi.

**Grup 2 - 100 dB (A) şiddetinde gürültü maruziyeti:** Ratlar 21 gün süre ile 4 saat/gün 100 dB (A) şiddetinde gürültü maruziyetine bırakıldı.

**Grup 3 - 100 dB şiddetinde rock müzik maruziyeti:** Ratlar 21 gün süre ile 4 saat/gün 100 dB şiddetinde rock müzik maruziyetine bırakıldı.

**Grup 4 - 100 dB şiddetinde slow müzik maruziyeti:** Ratlar 21 gün süre ile 4 saat/gün 100 dB şiddetinde slow müzik maruziyetine bırakıldı.

**Grup 5 - 50 dB (A) şiddetinde gürültü maruziyeti:** Ratlar 21 gün süre ile 4 saat/gün 50 dB (A) şiddetinde gürültü maruziyetine bırakıldı.

**Grup 6 - 50 dB şiddetinde rock müzik maruziyeti:** Ratlar 21 gün süre ile 4 saat/gün 50 dB şiddetinde rock müzik maruziyetine bırakıldı.

**Grup 7 - 50 dB şiddetinde slow müzik maruziyeti:** Ratlar 21 gün süre ile 4 saat/gün 50 dB şiddetinde slow müzik maruziyetine bırakıldı.



Resim 1. Deney düzeneği

### **3.2. Müzik ve Gürültü Maruziyeti**

Slow müzik, “Solo Ney Taksimleri” CD’sinden, rock müzik “Iron Maiden” CD’sinden, beyaz gürültü, geniş band gürültü CD’sinden ([whitenoisemp3s.com/free-white-noise](http://whitenoisemp3s.com/free-white-noise)) elde edildi.

Düşük desibelde slow müzik ortalama 43-55 dB arasında, yüksek desibelde slow müzik ortalama 85-105 dB arasında, düşük desibelde rock müzik ortalama 48-52 dB arasında, yüksek desibelde rock müzik ortalama 82-103 dB arasında tutuldu. Düşük desibelde gürültü seviyesi 50 dB (A), yüksek desibelde gürültü seviyesi 100 dB (A) şeklinde, kontrol grubunun maruz kaldığı bazal seviye 47dB olarak ayarlandı.

Müziğin ve gürültünün şiddeti ses ölçer cihazı (Sound Level Meter DT-8850, China) ile sürekli olarak ölçüldü. Yüksek desibeli ölçmek için cihaz “High” menüsüne, düşük desibeli ölçmek için cihaz “Low” menüsüne ayarlandı. Ses ölçümü, cihaz kafesin tam ortasına konularak yapıldı.

100 dB (A) seviye eğlence mekânlarında ve birçok gürültülü iş yerlerinde bu düzeyde olduğu için seçildi.

Müzik ve gürültü sesi Vestel DVD Video Player AV 1000, AIWA NSX-S555 Digital Audio System, Premier Electronics PRM-370 FM/MP3/CD/VCD/Player kullanılarak elde edildi.

### **3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması ve Çalışılması**

21 gün günde 4 saat müzik veya gürültü dinletiminden sonraki gün hayvanlar ketamin 100 mg/kg ve ksilazin 4 mg/kg ile anestezi altına alındı. İntrakardiyak kan alınarak hayvanlar sakrifiye edildi. Daha sonra hızlı bir şekilde beyin doku örnekleri alındı. Beyin dokusunun sağ tarafı serebral korteks, serebellum olmak üzere iki parçaya ayrıldı ve alüminyum folyoya sarılarak biyokimyasal incelemeler için vakit kaybedilmeden -

80°C buzdolabına konuldu. Kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek serumları elde edildi ve biyokimyasal incelemeler için -20°C buzdolabına kaldırıldı.

Biyokimyasal çalışmalar için -80°C buzdolabından çıkartılan beyin doku örnekleri 1/5 oranında 0.50 ml 1:1 Triton x-100 içeren buzlu Tris-HCl bufer (50 mM, pH 7,4) içinde eritilerek 13.000 devir/dakika hızla 2 dakika süre ile homojenize edildi (Homojenizatör: Ultra Turrax T25 Basic, IKA Labortechnik, Germany). Homojenat 5000xg'de bir saat santrifüjde çevrilerek dokuların süpernatantları elde edildi. Tüm prosedür boyunca doku ve kan örnekleri +4°C'de muhafaza edildi. Oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla elde edilen serum, homojenat ve süpernatantlarda SOD, GSH-Px, NO, MDA ve PC düzeyleri standart kimyasallar (Sigma, St. Louis, USA) kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi.

### **3.3.1. Protein miktarının tayini**

Protein miktarları Lowry (102) metodu ile hesaplandı. Bu metot alkali ortamda proteinlerin peptid bağlarının bakır iyonları ile kompleks oluşturmaya dayanır. Bakır-peptid komplekslerinin yoğunluğu, söz konusu komplekslerin folin ayırıcı ile reaksiyona girerek mavi-mor renk oluşturduktan sonra 660 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

### **3.3.2. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi tayini**

SOD (EC 1.15.1.1) aktivitesi tayini Sun ve ark.'ın (103) metodu ve Durak ve ark.'ın (104) modifikasyonu ile çalışıldı. Metod ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikalinin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan renkli formazon 560 nm'de absorbansı ölçülerek enzim aktivitesi tayin edilir.

Çalışmamızda dokuda çalışılan SOD aktivitesi ünite/miligram (Ü/mg) doku protein, serumda ise ünite/mililitre (Ü/ml) olarak belirlendi.

### **3.3.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi tayini**

GSH-Px aktivitesi Paglia ve ark.'ın (105) metoduna göre çalışıldı. GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. Bu reaksiyonda kullanılan NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalması 340 nm'de ölçülmesi ile GSH-Px aktivitesi hesaplandı. Çalışmamızda dokuda çalışılan GSH-Px aktivitesi ünite/gram (U/g) doku proteini, serumda ise U/L şeklinde belirtildi.

### **3.3.4. Malondialdehit (MDA) tayini**

MDA tayini Esterbauer (106) metodu ile ölçüldü. Bu metoda göre TBA ile 90-95°C'de reaksiyona giren MDA ve diğer TBARS (tiobarbitürik asit reaktif madde) pembe renkli kromojen oluşturur. Onbeş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunarak MDA düzeyleri ölçülür. Çalışmamızda dokudan elde edilen değerler nmol/gr yaş doku, serumda ise µmol / L olarak belirlendi.

### **3.3.5. NO miktarı tayini**

NO miktarı tayini Cortas ve ark.'ın (107) metoduna göre yapıldı. Bu metotta üretilen total nitrit (nitrit + nitrat) Griess reaksiyonu ve modifiye kadmiyum redüksiyon reaksiyonu ile sülfanilamide ve buna bağlı N-naftiletildiamin (NNDA) diazotizasyon reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin 545 nm de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir. Çalışmamızda dokuda çalışılan NO miktarı µmol / g, serumda ise µmol / L olarak ifade edildi.

### **3.3.6. Protein karbonil (PC) düzeyleri tayini**

PC düzeyi Levine ve ark.'ın (108) metoduna göre hesaplandı. Bu metot protein yapısında bulunan karbonil gruplarının 2,4-dinitrofenilhidrazin ile dinitrofenilhidrazonların oluşturması esasına dayanır. HCl içerisinde hazırlanan 2,4-dinitrofenilhidrazin solüsyonunun karbonil içeriği ile reaksiyona girmesi sağlanarak, etanol/etil asetat karışımı ile 3 defa yıkanan çökelti bir sonraki aşamada 100 mM NaOH çözeltisi içerisinde çözülmesinden sonra 360 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür. Çalışmamızda serumda elde edilen PC değerleri nmol/ml, dokuda ise nmol/mg protein olarak ifade edildi.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi "SPSS Statistics 17.0" programı kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan parametrelerde ikili grup karşılaştırması için mann whitney u testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama değer  $\pm$  standart sapma ( $\pm$ sd) olarak gösterilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Doku Oksidan/Antioksidan Parametre Değerleri

Çalışmamızda korteks ve serebellar dokuda oksidan ve antioksidan parametre değerlerine bakılmıştır.

#### 4.1.1. Korteks

Korteksin oksidan ve antioksidan parametre değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

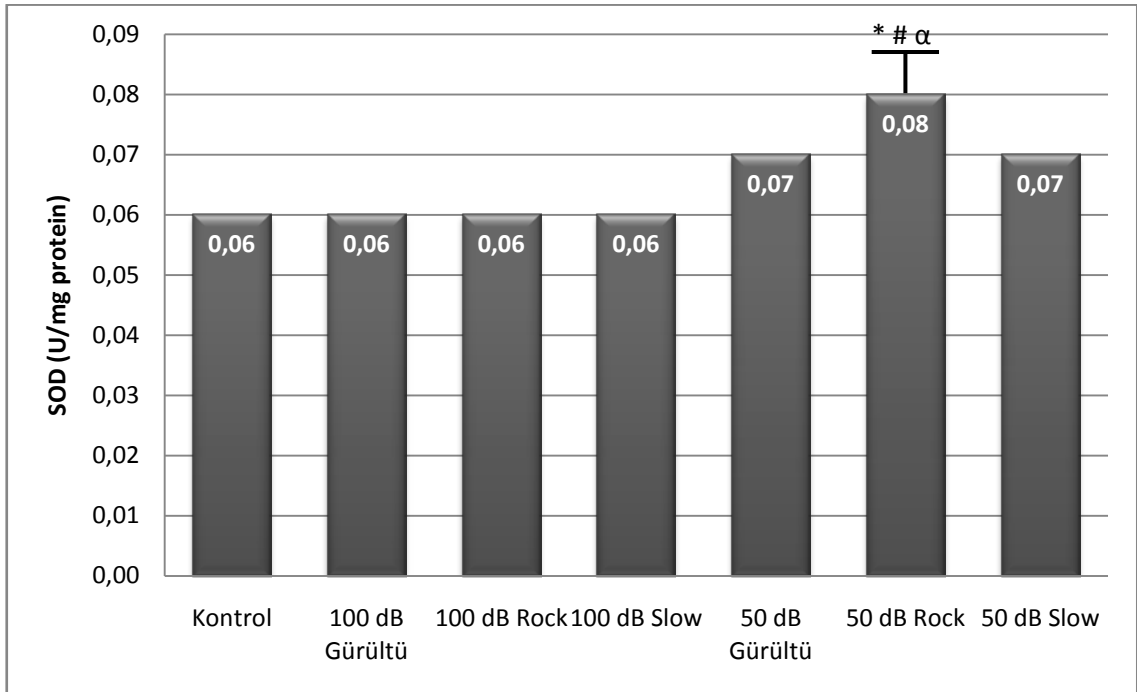
Tablo 7. Korteks oksidan/antioksidan parametre değerleri

Gruplar	SOD (U/mg Protein)	MDA (nmol/g Yaş Doku)	GSH-Px (U/g Protein)	NO ( $\mu$ mol/g Yaş Doku)	PC (nmol/mg Protein)
Kontrol	0,06 $\pm$ 0,00	54,49 $\pm$ 0,70	1,81 $\pm$ 0,07	2,08 $\pm$ 0,08	10,50 $\pm$ 0,75
100 dB Gürültü	0,06 $\pm$ 0,00	68,21 $\pm$ 17,66	1,81 $\pm$ 0,13	1,95 $\pm$ 0,09	9,87 $\pm$ 1,44
100 dB Rock	0,06 $\pm$ 0,00	62,84 $\pm$ 8,67	4,25 $\pm$ 0,35	1,49 $\pm$ 0,15	10,79 $\pm$ 0,57
100 dB Slow	0,06 $\pm$ 0,00	43,93 $\pm$ 1,23	1,43 $\pm$ 0,11	1,83 $\pm$ 0,14	9,43 $\pm$ 0,45
50 dB Gürültü	0,07 $\pm$ 0,00	115,22 $\pm$ 35,90	6,04 $\pm$ 0,36	1,40 $\pm$ 0,10	13,79 $\pm$ 1,61
50 dB Rock	0,08 $\pm$ 0,00	72,97 $\pm$ 4,54	5,49 $\pm$ 0,57	1,57 $\pm$ 0,08	11,40 $\pm$ 1,72
50 dB Slow	0,07 $\pm$ 0,01	53,63 $\pm$ 6,52	1,80 $\pm$ 0,25	1,92 $\pm$ 0,34	10,54 $\pm$ 1,80
Kontrol-100 dB Gürültü	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
Kontrol-100 dB Rock	A.D.	A.D.	0,004	0,025	A.D.
Kontrol-100 dB Slow	A.D.	0,006	0,025	A.D.	A.D.
Kontrol-50 dB Gürültü	A.D.	0,004	0,004	0,005	A.D.
Kontrol-50 dB Rock	0,008	0,004	0,004	0,006	A.D.
Kontrol-50 dB Slow	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Gürültü-100 dB Rock	A.D.	A.D.	0,004	A.D.	A.D.
100 dB Gürültü-100 dB Slow	A.D.	0,018	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Gürültü-50 dB Gürültü	A.D.	0,037	0,004	0,010	0,037
100 dB Rock-100 dB Slow	A.D.	A.D.	0,004	A.D.	A.D.
100 dB Rock-50 dB Rock	0,006	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Slow-50 dB Slow	A.D.	0,011	0,025	A.D.	A.D.
50 dB Gürültü-50 dB Rock	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
50 dB Gürültü-50 dB Slow	A.D.	0,004	0,004	0,016	A.D.
50 dB Rock-50 dB Slow	0,010	0,004	0,004	A.D.	A.D.

\* A.D: Anlamli değil.

Kortekste aynı türde sese maruz bırakılan grupların karşılaştırılmasında 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan grupta; 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruba göre korteks SOD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,006$ ). Benzer olarak 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış grupta ise 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada korteks SOD düzeyleri yüksek bulundu.

Aynı desibel şiddetinde olan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan grup, 50 dB slow ve kontrol grubuna göre korteks SOD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,01$ ,  $p=0,008$ ). 100 dB slow müzik, 100 dB rock müzik ve 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan grupların korteks SOD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Grafik 1. Korteks SOD düzeyleri \* $p<0,008$  Kontrol ile karşılaştırıldığında, # $p<0,006$  100 dB Rock ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p<0,010$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

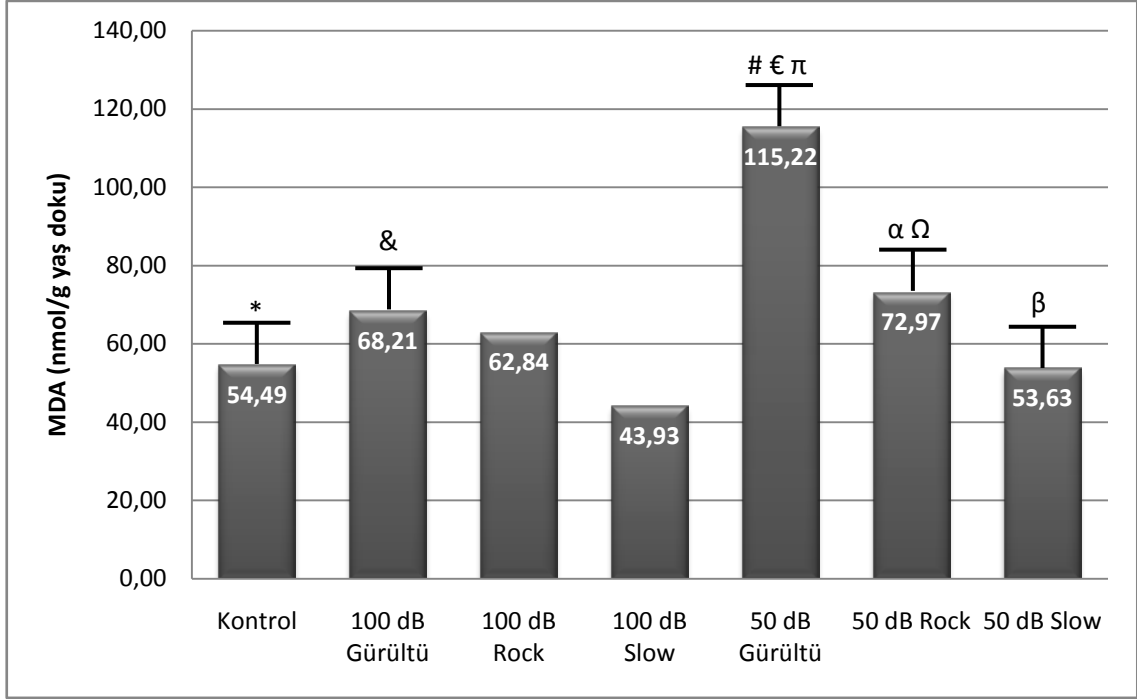


Korteksteki MDA düzeyleri aynı türde sese maruz bırakılan gruplar karşılaştırıldığında 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta; 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan gruba göre yine benzer olarak 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan grupta, 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile  $p=0,01$ ,  $p=0,037$ ).

Aynı desibel şiddetine maruz bırakılan gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta korteks MDA düzeyi, 50 dB rock müzik ve 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p= 0,004$ ,  $p=0,004$ ).

50 dB rock müzik ve 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruplarda korteks MDA düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p= 0,004$ ,  $p=0,004$ ).

Korteks MDA düzeyi 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta, kontrol ve 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile  $p=0,006$ ,  $p=0,018$ ).



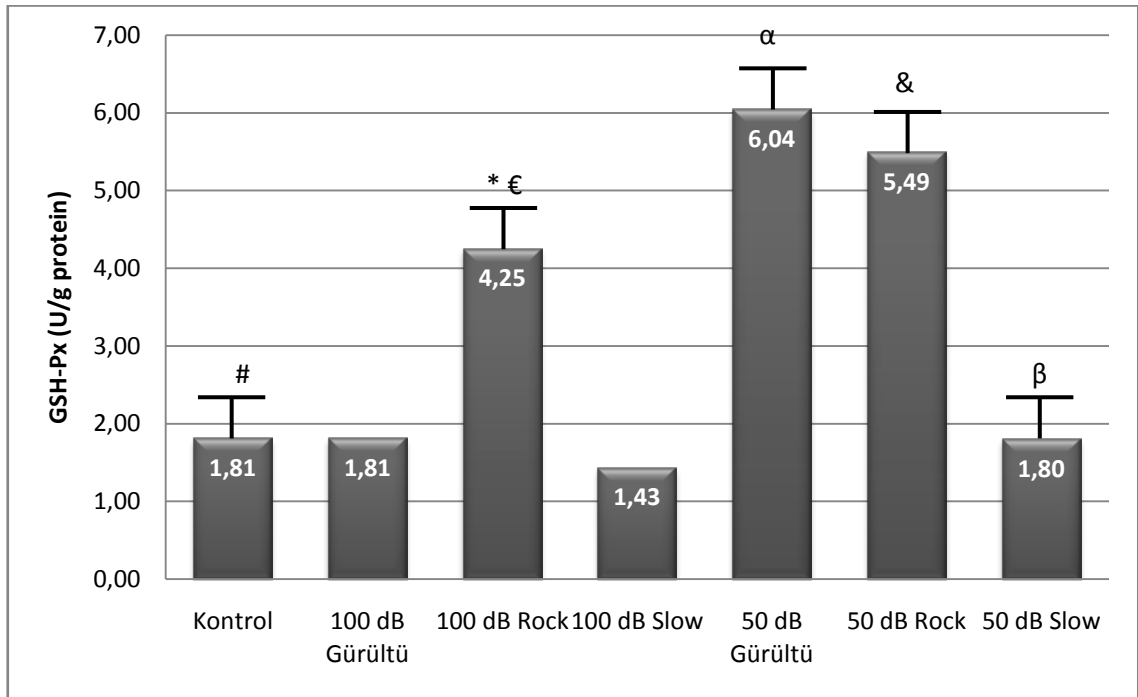
Grafik 2. Korteks MDA düzeyleri \* $p < 0,006$  100 dB Slow ile karşılaştırıldığında, # $p < 0,004$  Kontrol ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p < 0,004$  Kontrol ile karşılaştırıldığında, & $p < 0,018$  100 dB Slow ile karşılaştırıldığında,  $^{\epsilon}p < 0,037$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $^{\beta}p < 0,011$  100 dB Slow ile karşılaştırıldığında,  $^{\pi}p < 0,004$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında,  $^{\Omega}p < 0,004$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

Kontrol grubu ile 100 dB rock, 50 dB rock, 50 dB (A) gürültü grupları karşılaştırıldığında korteks GSH-Px değeri kontrol grubunda düşük saptandı (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ). 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubu lehine korteks GSH-Px değeri yüksek bulundu ( $p=0,025$ ).

Aynı türde sese maruz bırakılan gruplar karşılaştırıldığında korteksteki GSH-Px düzeyi 100dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan grupta, 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta, 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,025$ ).

Aynı desibel şiddetinde gruplar karşılaştırıldığında 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılan grupta korteks GSH-Px düzeyi, 100 dB (A) gürültü ve 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ).

Düşük desibel şiddetinde ise 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış grupta korteks GSH-Px düzeyi, 50 dB rock müzik ve 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ).

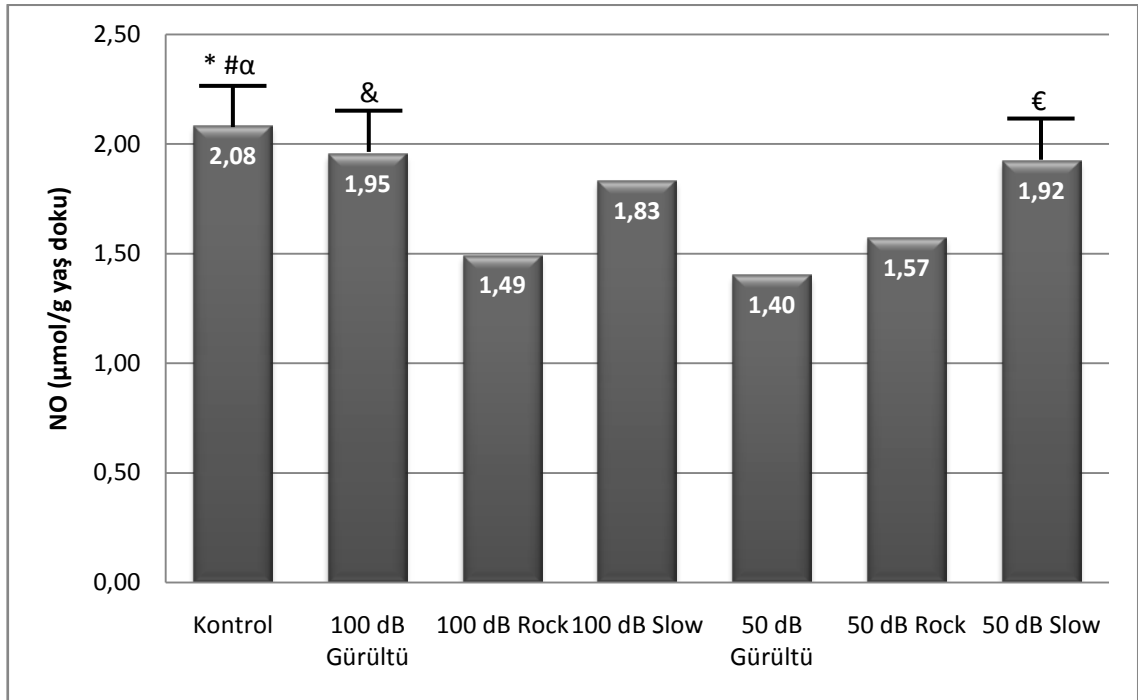


Grafik 3. Korteks GSH-Px düzeyleri \* $p<0,004$  Kontrol ve 100 dB Slow ile karşılaştırıldığında, # $p<0,025$  100 dB Slow ile karşılaştırıldığında, α $p<0,004$  Kontrol, 100 dB (A) Gürültü ve 50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, & $p<0,004$  Kontrol ve 50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, € $p<0,004$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında, β $p<0,025$  100 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

Korteksteki NO düzeyleri kontrol grubunda 100 dB rock müzik, 50 dB (A) gürültü ve 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,025$ ,  $p=0,005$  ve  $p=0,006$ ).

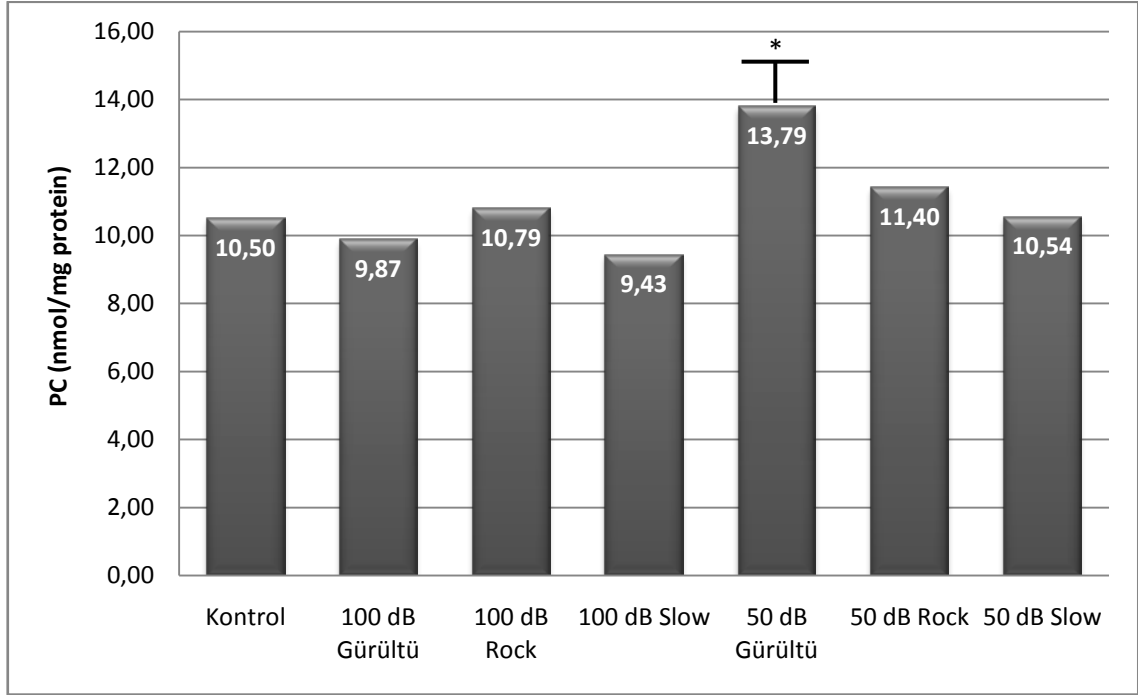
Aynı türde sese maruz bırakılan gruplar karşılaştırıldığında korteks NO düzeyi 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan grupta, 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,01$ ).

Aynı desibel şiddetindeki gruplar karşılaştırıldığında korteks NO değeri 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış grupta 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,016$ ).



Grafik 4. Korteks NO düzeyleri \* $p<0,025$  100 dB Rock ile karşılaştırıldığında, # $p<0,005$  50 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında, α $p<0,006$  50 dB Rock ile karşılaştırıldığında, & $p<0,010$  50 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında, € $p<0,016$  50 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında.

Korteksteki PC düzeyleri 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan grupta 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,037$ ).



Grafik 5. Korteks PC düzeyleri  $*p<0,037$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında.

#### 4.1.2. Serebellum

Serebellumda oksidan ve antioksidan parametre değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Serebellum oksidan/antioksidan parametre değerleri

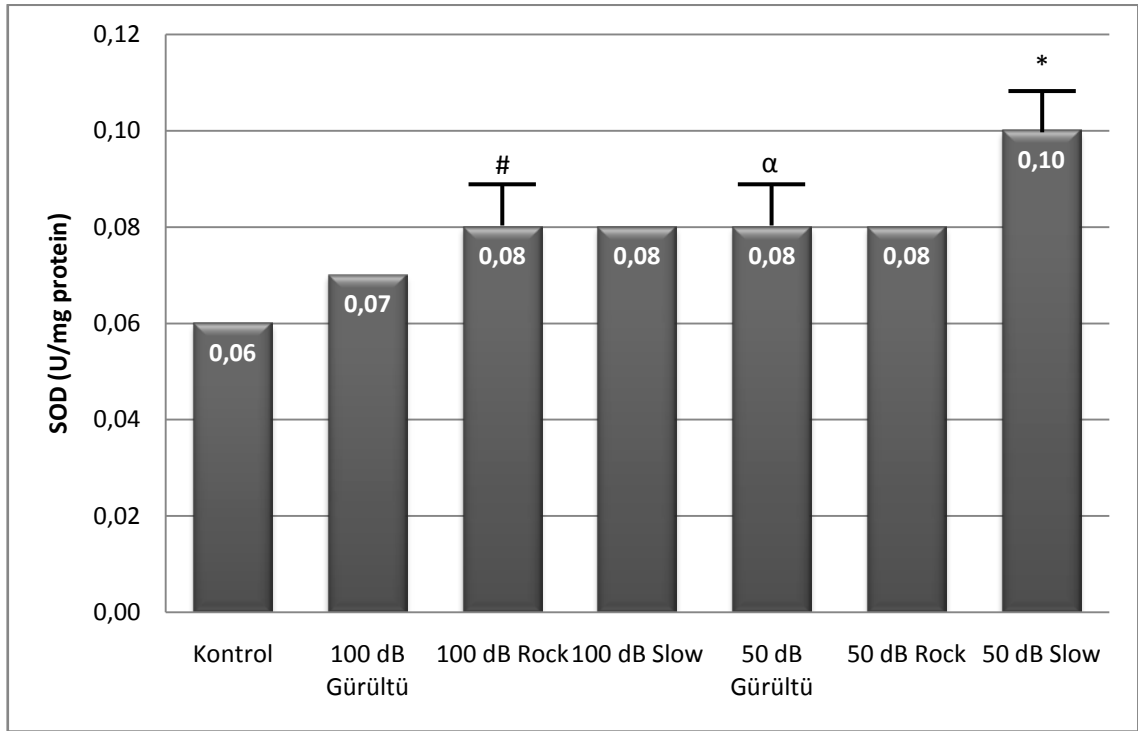
Gruplar	SOD (U/mg Protein)	MDA (nmol/G Yaş Doku)	GSH-Px (U/g Protein)	NO (µmol/g Yaş Doku)	PC (nmol/mg Protein)
Kontrol	0,06±0,01	64,02±3,12	2,93±0,28	4,29±0,27	11,43±0,68
100 dB Gürültü	0,07±0,00	109,57±39,16	2,39±0,22	4,04±0,27	12,58±1,29
100 dB Rock	0,08±0,00	134,63±29,41	6,87±0,53	2,32±0,29	15,24±1,13
100 dB Slow	0,08±0,00	73,99±5,93	2,98±0,15	3,88±0,26	11,25±0,65
50 dB Gürültü	0,08±0,00	151,16±54,98	7,18±1,07	2,99±0,20	13,72±1,05
50 dB Rock	0,08±0,00	139,41±29,21	6,64±0,25	2,60±0,16	13,64±1,45
50 dB Slow	0,10±0,00	55,86±5,63	2,45±0,59	3,83±0,55	9,94±0,99
Kontrol-100 dB Gürültü	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
Kontrol-100 dB Rock	A.D.	0,010	0,004	0,006	0,016
Kontrol-100 dB Slow	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
Kontrol-50 dB Gürültü	A.D.	0,004	0,016	0,010	A.D.
Kontrol-50 dB Rock	A.D.	0,004	0,004	0,004	A.D.
Kontrol-50 dB Slow	0,004	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Gürültü-100 dB Rock	0,016	A.D.	0,004	0,010	A.D.
100 dB Gürültü-100 dB Slow	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Gürültü-50 dB Gürültü	0,006	A.D.	0,004	0,016	A.D.
100 dB Rock-100 dB Slow	A.D.	A.D.	0,004	0,010	0,016
100 dB Rock-50 dB Rock	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Slow-50 dB Slow	0,004	0,010	A.D.	A.D.	A.D.
50 dB Gürültü-50 dB Rock	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
50 dB Gürültü-50 dB Slow	0,004	0,004	0,006	0,037	0,004
50 dB Rock-50 dB Slow	0,004	0,004	0,004	0,006	0,037

\* A.D: Anlamly değil.

Serebellum SOD düzeyi 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,004).

Aynı türde sesler karşılaştırıldığında serebellum SOD düzeyi 50 dB slow müzik maruziyetinde 100 dB slow müzik maruziyetine göre 50 dB (A) gürültü maruziyetinde 100 dB (A) gürültü maruziyetine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,006$ ).

Aynı desibel şiddetinde sese maruz kalan gruplar karşılaştırıldığında serebellum SOD düzeyi 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta 50 dB rock, 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruplara göre 100 dB rock maruziyetine bırakılan grupta; 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,016$ ).



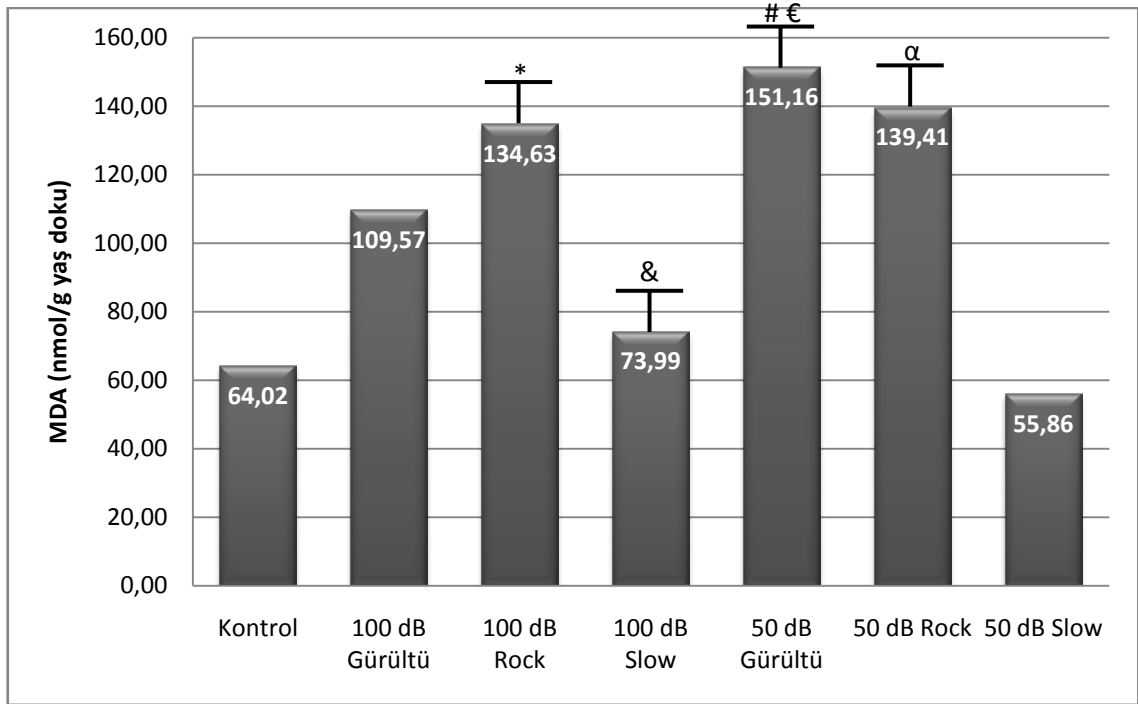
Grafik 6. Serebellum SOD düzeyleri \* $p<0,004$  Kontrol, 100 dB Slow, 50 dB Rock ve 50 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında, # $p<0,016$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p<0,006$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında.

Serebellum MDA düzeyi kontrol grubunda, 100 dB rock müzik, 100dB slow müzik, 50 dB (A) gürültü, 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,025$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ) saptandı.

Aynı türde sese maruz kalan gruplar karşılaştırıldığında serebellum MDA düzeyi 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış grupta, 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,004$ ).

Aynı desibel şiddetinde sese maruz kalan gruplar karşılaştırıldığında 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta; 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruba göre 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta; 50 dB rock müzik ve 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılan gruplara göre serebellum MDA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (sırası ile  $p=0,016$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ).





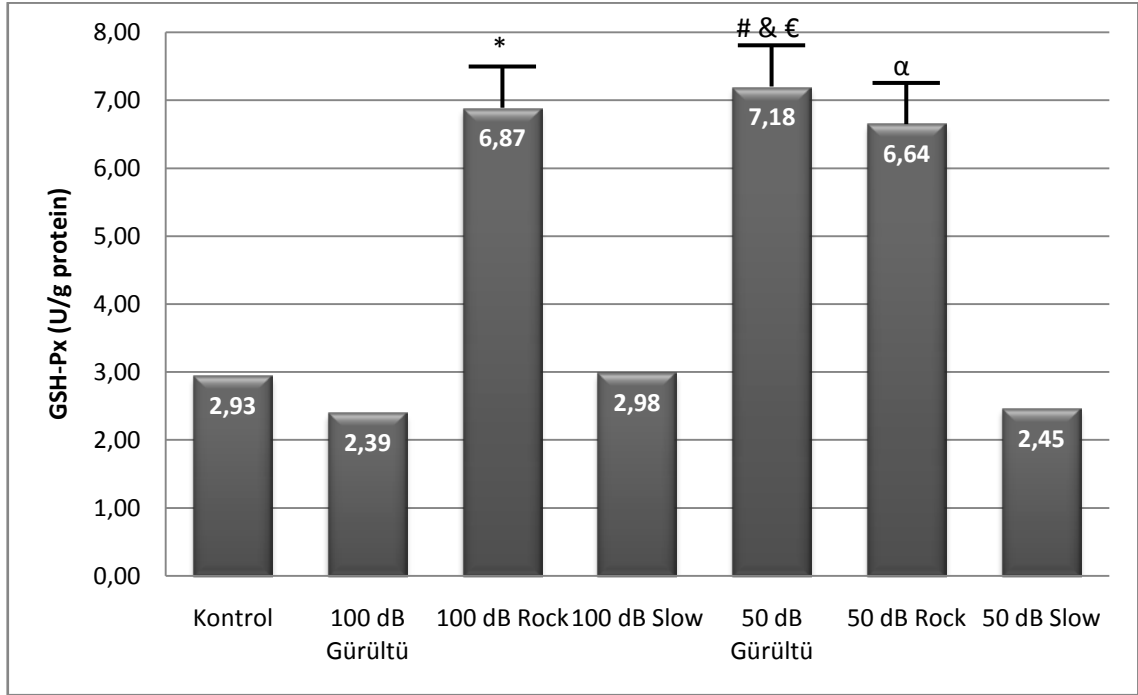
Grafik 7. Serebellum MDA düzeyleri \* $p < 0,010$  Kontrol ile karşılaştırıldığında, # $p < 0,004$  Kontrol ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p < 0,004$  Kontrol ve 50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, & $p < 0,010$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, € $p < 0,004$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

Serebellum GSH-Px düzeyi kontrol grubunda; 100 dB rock, 50 dB (A) gürültü, 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,016$ ,  $p=0,004$ ).

Aynı türde sese maruz kalan grupların karşılaştırmasında 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış grupta serebellum GSH-Px düzeyi, 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,004$ ).

Aynı desibel şiddetinde sese maruz kalan gruplar karşılaştırıldığında; 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış grupta; 100 dB (A) gürültü ve 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış gruba göre serebellum GSH-Px düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ).

Düşük desibel şiddetinde maruziyette ise 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış grupta; 50 dB (A) gürültü ve 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış gruba göre serebellum GSH-Px düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (sırası ile  $p=0,006$ ,  $p=0,004$ ).



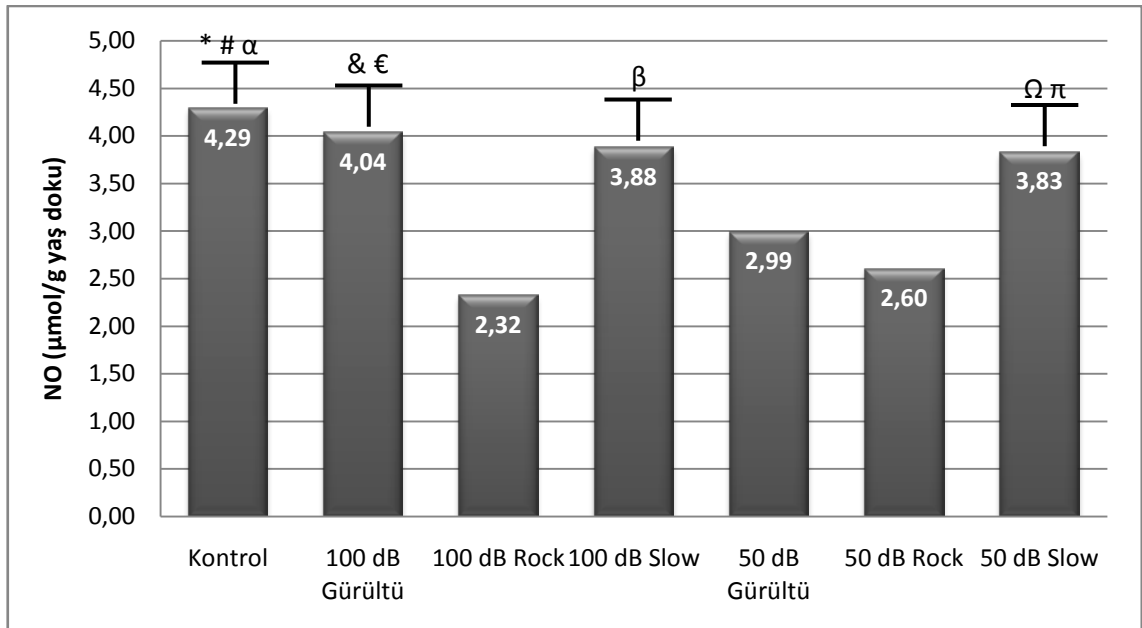
Grafik 8. Serebellum GSH-Px düzeyleri \* $p<0,004$  Kontrol, 100 dB (A) Gürültü ve 100 dB Slow ile karşılaştırıldığında, # $p<0,016$  Kontrol ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p<0,004$  Kontrol ve 50 dB Slow ile karşılaştırıldığında,  $^{\&}p<0,004$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $^{\epsilon}p<0,006$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

Serebellar dokuda kontrol grubunun 100 dB rock müzik, 50 dB (A) gürültü, 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruplar ile karşılaştırmasında kontrol grubunda NO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırası ile  $p=0,006$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,004$ ).

Aynı türde sese maruz kalan gruplar karşılaştırıldığında 100dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış grupta serebellum NO düzeyi, 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,016$ ).

Aynı desibel şiddetinde gruplar karşılaştırıldığında 100 dB (A) gürültü ve 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış grupta serebellum NO düzeyi, 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,01$ ,  $p=0,01$ ).

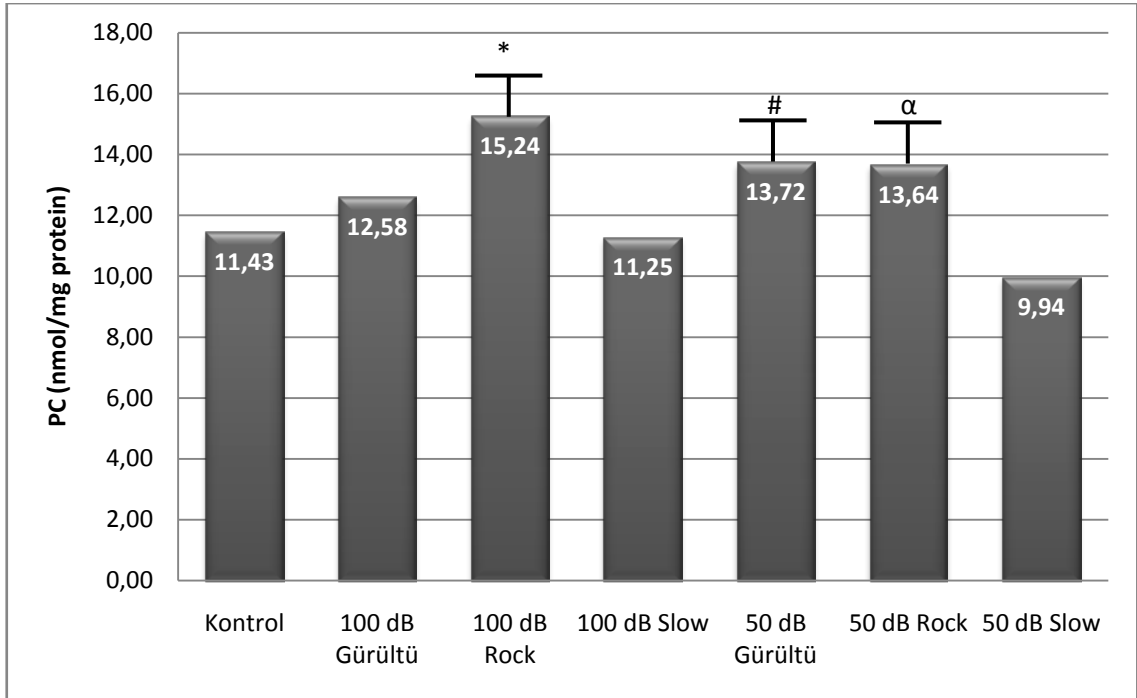
Düşük desibel şiddetinde gruplar karşılaştırıldığında ise 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta serebellum NO düzeyi; 50 dB (A) gürültü ve 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,037$ ,  $p=0,006$ ).



Grafik 9. Serebellum NO düzeyleri \* $p<0,006$  100 dB Rock ile karşılaştırıldığında, # $p<0,010$  50 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p<0,004$  50 dB Rock ile karşılaştırıldığında, & $p<0,010$  100 dB Rock ile karşılaştırıldığında, € $p<0,016$  50 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $^{\beta}p<0,010$  100 dB Rock ile karşılaştırıldığında,  $^{\Omega}p<0,037$  50 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $\pi p<0,006$  50 dB Rock ile karşılaştırıldığında.

Serebellum PC düzeyi aynı desibel şiddetine maruz kalan gruplar karşılaştırıldığında 50 dB (A) gürültü ve 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış gruplarda 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,037$ ).

Yüksek desibel şiddetinde sese maruziyette serebellum PC düzeyi; 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış grupta, kontrol ve 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,016$ ,  $p=0,016$ ).



Grafik 10. Serebellum PC düzeyleri \* $p<0,016$  Kontrol ve 100 dB Slow ile karşılaştırıldığında, # $p<0,004$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, ^ $p<0,037$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

#### 4.2. Serum Oksidan/Antioksidan Parametre Değerleri

Serum oksidan ve antioksidan parametre değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

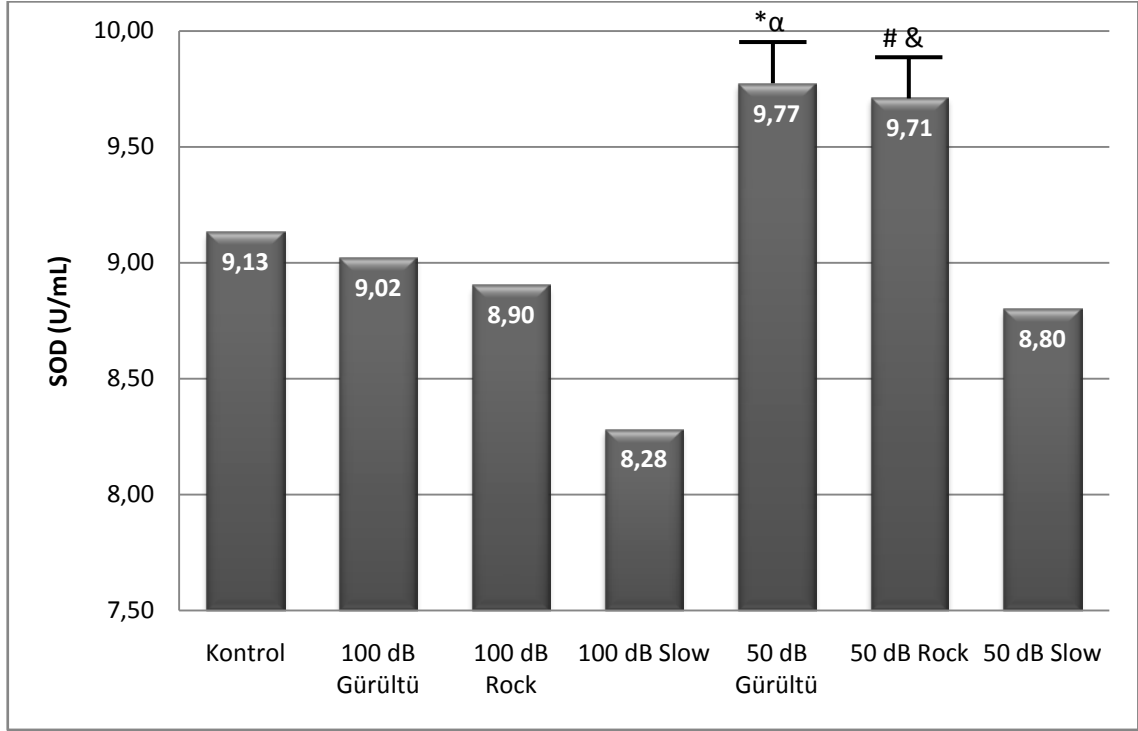
Tablo 9. Serum oksidan/antioksidan parametre değerleri

Gruplar	SOD (U/mL)	MDA (µmol/L)	GSH-Px (U/L)	NO (mmol/L)	PC (nmol/ml)
Kontrol	9,13±0,36	2,65±0,02	1871,77±67,79	71,27±2,83	746,92±26,60
100 dB Gürültü	9,02±0,26	2,69±0,08	1759,30±62,85	84,22±15,21	748,00±21,33
100 dB Rock	8,90±0,19	2,87±0,06	2100,72±115,48	145,24±7,24	711,47±51,82
100 dB Slow	8,28±0,39	2,77±0,07	1731,18±145,19	75,03±1,92	740,20±14,75
50 dB Gürültü	9,77±0,15	2,74±0,03	1815,53±78,38	80,00±1,94	714,17±15,57
50 dB Rock	9,71±0,19	2,78±0,04	1944,47±54,53	67,65±3,09	756,86±40,30
50 dB Slow	8,80±0,65	2,75±0,14	1530,35±107,51	77,60±7,06	631,28±110,89
Kontrol-100 dB Gürültü	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
Kontrol-100 dB Rock	A.D.	0,016	A.D.	0,004	A.D.
Kontrol-100 dB Slow	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
Kontrol-50 dB Gürültü	A.D.	0,007	A.D.	0,030	A.D.
Kontrol-50 dB Rock	A.D.	0,029	A.D.	A.D.	A.D.
Kontrol-50 dB Slow	A.D.	A.D.	0,004	A.D.	A.D.
100 dB Gürültü-100 dB Rock	A.D.	A.D.	0,019	0,030	A.D.
100 dB Gürültü-100 dB Slow	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Gürültü-50 dB Gürültü	0,030	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.
100 dB Rock-100 dB Slow	A.D.	A.D.	A.D.	0,004	A.D.
100 dB Rock-50 dB Rock	0,013	A.D.	A.D.	0,004	A.D.
100 dB Slow-50 dB Slow	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	0,010
50 dB Gürültü-50 dB Rock	A.D.	A.D.	A.D.	0,010	A.D.
50 dB Gürültü-50 dB Slow	0,010	A.D.	0,015	A.D.	0,037
50 dB Rock-50 dB Slow	0,024	A.D.	0,004	0,045	A.D.

Aynı türde sese maruz bırakılan grupların karşılaştırılmasında 50 dB gürültü (A) ve 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruplarda serum SOD düzeyi; 100 dB (A) gürültü ve 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırası ile p=0,03, p=0,013).

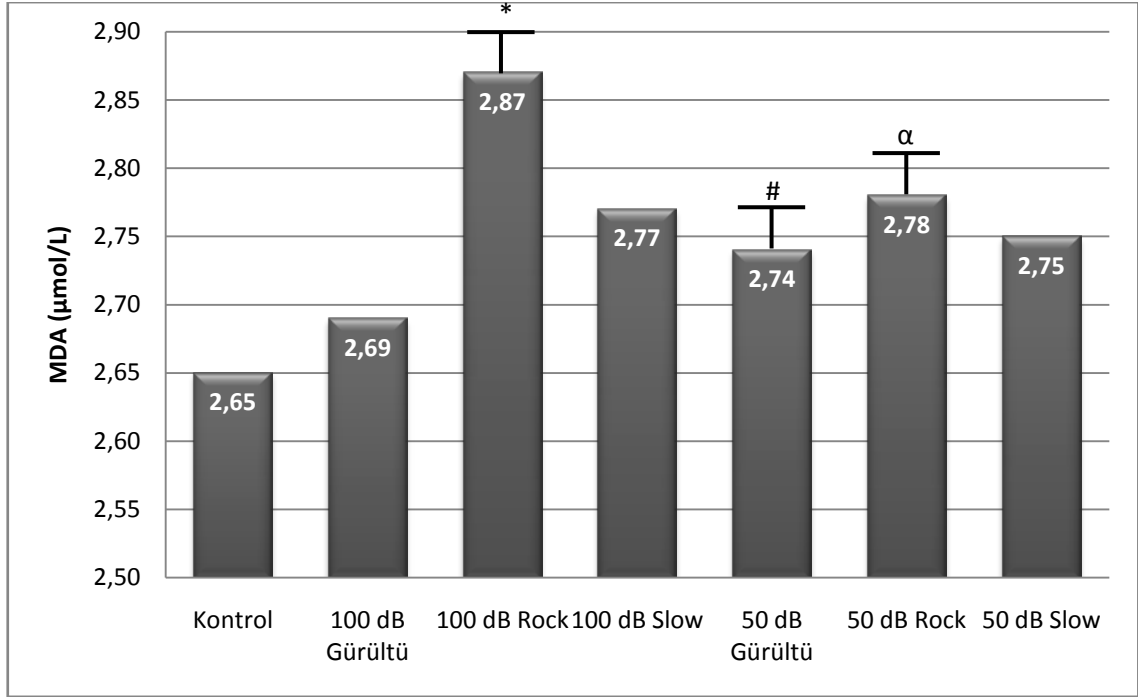
Aynı desibel şiddetinde sese maruz bırakılan gruplar karşılaştırıldığında 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılan grupta serum SOD düzeyi; 50 dB (A) gürültü ve 50

dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile  $p=0,010$ .,  $p=0,024$ ).



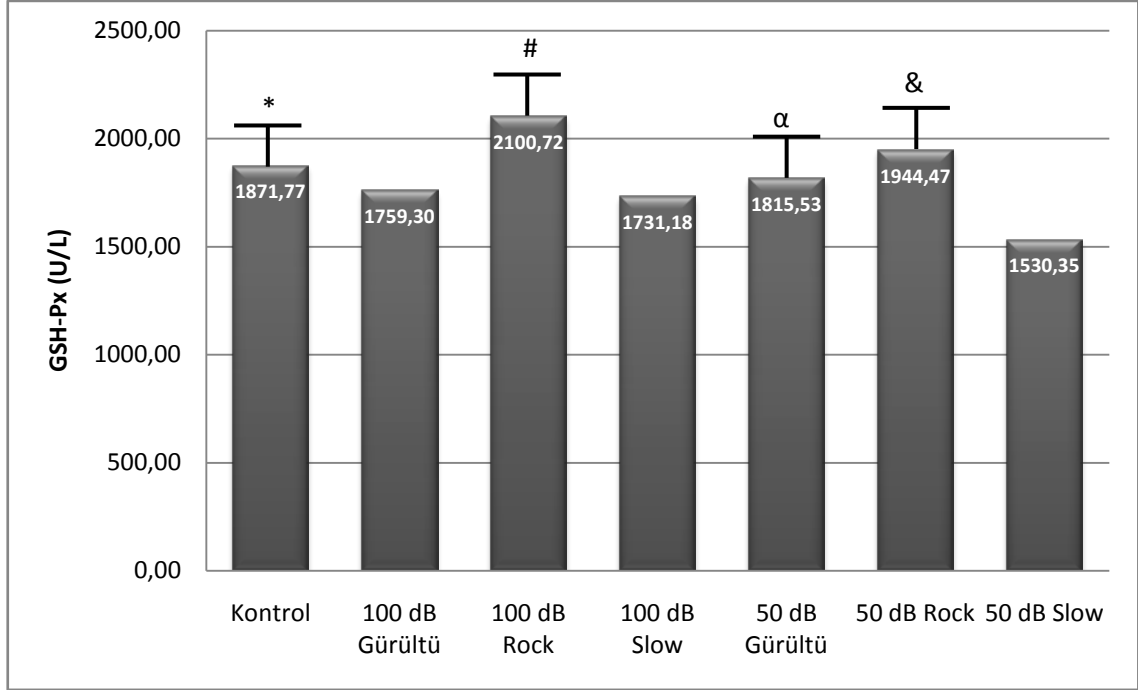
Grafik 11. Serum SOD düzeyleri \* $p<0,030$  100 dB Gürültü ile karşılaştırıldığında, # $p<0,013$  100 dB Rock ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p<0,010$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında,  $^{\&}p<0,024$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

Serum MDA değerleri 100 dB rock müzik, 50 dB (A) gürültü ve 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış gruplarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,016$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,029$ ).



Grafik 12. Serum MDA düzeyleri \* $p < 0,016$  Kontrol ile karşılaştırıldığında, # $p < 0,007$  Kontrol ile karşılaştırıldığında,  $\alpha p < 0,029$  Kontrol ile karşılaştırıldığında.

Aynı desibel şiddetine maruz bırakılan gruplar karşılaştırıldığında serum GSH-Px düzeyi düşük desibel şiddetinde sese maruz kalan gruplarda, 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış grupta; kontrol, 50 dB (A) gürültü ve 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ( $p=0,004$ ,  $p=0,015$ ,  $p=0,004$ ), yüksek desibel şiddetinde sese maruz kalan gruplarda ise 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış grupta; 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,019$ ).



Grafik 13. Serum GSH-Px düzeyleri \* $p < 0,004$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, # $p < 0,019$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $\alpha p < 0,015$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, & $p < 0,004$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

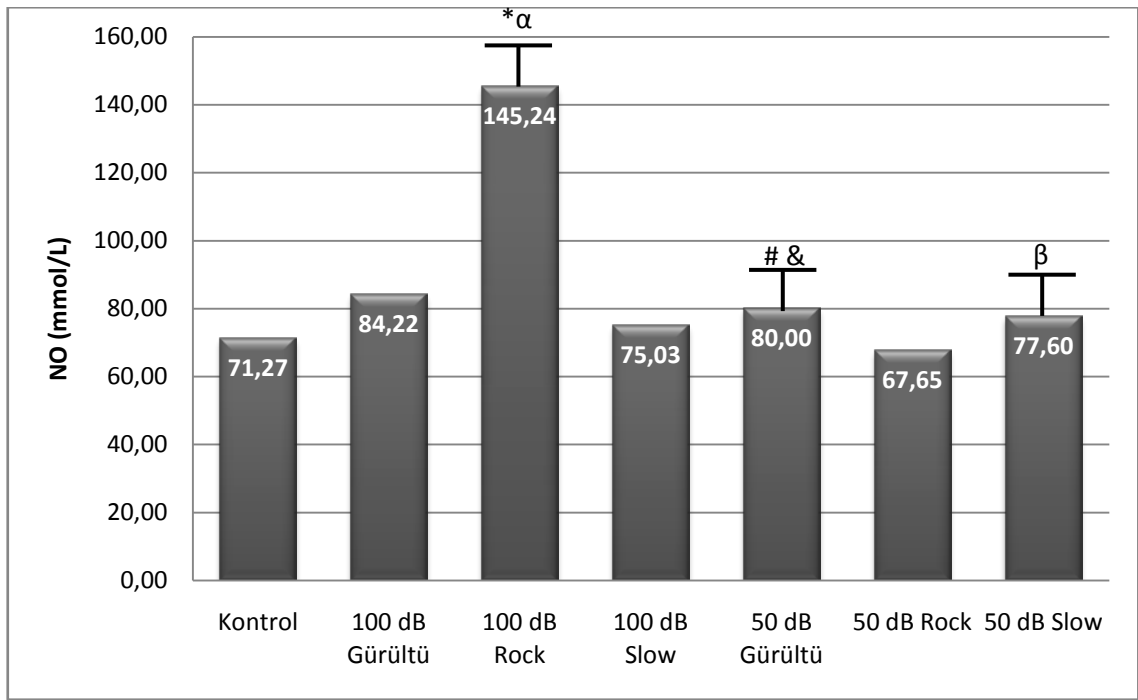
Serum NO düzeyi kontrol grubunda; 100 dB rock müzik ve 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,03$ ).

Aynı türde sese maruz bırakılan grupların karşılaştırılmasında 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılan grupta serum NO düzeyi; 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,004$ ).

Aynı desibel şiddetine maruz bırakılan gruplar karşılaştırıldığında 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılan grupta serum NO düzeyi; 100 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış gruba göre, 100 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış grupta; 100 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile  $p=0,004$ ,  $p=0,030$ ).

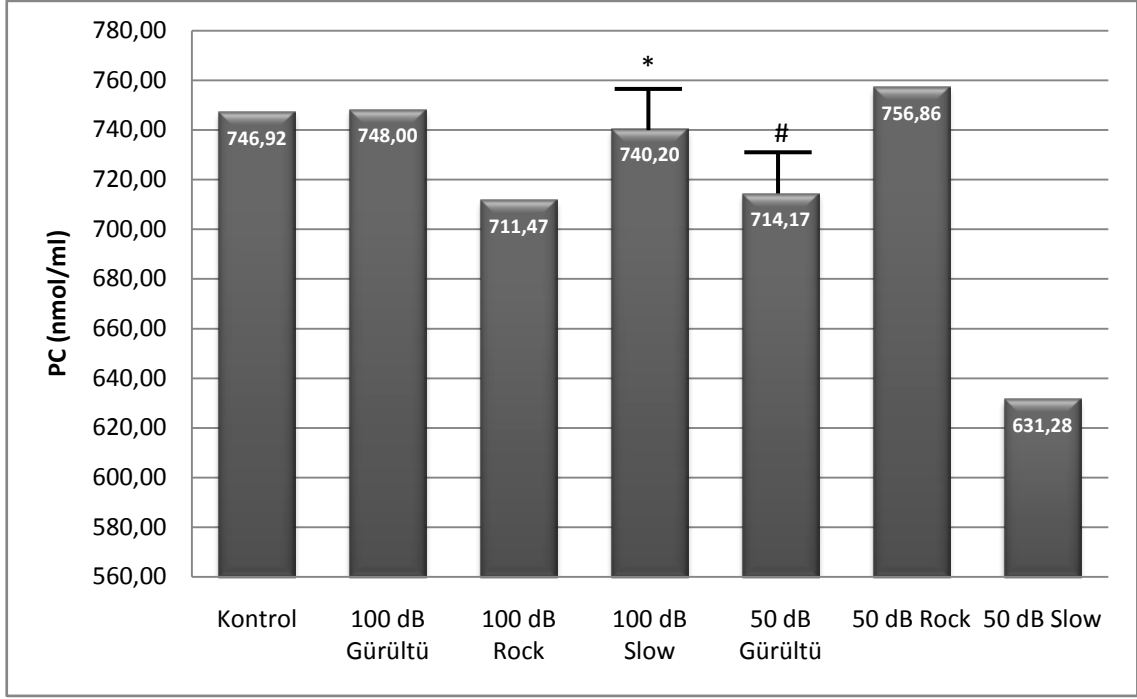


50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış grupta serum NO düzeyi; 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ( $p=0,01$ ), 50 dB rock müzik maruziyetine bırakılmış grupta ise 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,045$ ).



Grafik 14. Serum NO düzeyleri \* $p<0,004$  Kontrol, 100 dB Slow ve 50 dB Rock ile karşılaştırıldığında, # $p<0,030$  Kontrol ile karşılaştırıldığında,  $^{\alpha}p<0,030$  100 dB (A) Gürültü ile karşılaştırıldığında,  $^{\&}p<0,010$  50 dB Rock ile karşılaştırıldığında,  $^{\beta}p<0,045$  50 dB Rock ile karşılaştırıldığında.

Serumda PC düzeyi 50 dB slow müzik maruziyetine bırakılmış grupta, 100 dB slow müzik ve 50 dB (A) gürültü maruziyetine bırakılmış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırası ile  $p=0,01$ ,  $p=0,037$ ).



Grafik 15. Serum GSH-Px düzeyleri \* $p < 0,010$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında, # $p < 0,037$  50 dB Slow ile karşılaştırıldığında.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Canlılarda çeşitli nedenlerle meydana gelen oksidatif stres tüm dokularda oluşarak önemli bir hastalık etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle vücudumuzun temel yapı taşları olan proteinler, lipitler ve DNA, oksidatif stresin bu zararlı etkilerine karşı çok hassastır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar oksidatif stresin inflamasyon, ateroskleroz, AIDS, multipl skleroz, karsinogenez gibi patolojik ve yaşlanma gibi fizyolojik olayların patogenezinde giderek artan önemini göstermiştir.

Parkinson, Alzheimer ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların başlamasında ve progresyonunda oksidatif stresin bir katkısının olup olmadığı tartışılmış, bu hastalıklarla serbest radikallerin üretimi arasında nedensel bir bağlantı kurulmuştur.

Beynimiz ise vücuttaki tüm organlarımızdan daha fazla olarak oksidatif stresten etkilenmektedir. Nöronların dejenerasyon kabiliyetinin olmaması, beyin dokusunun poliansatüre yağ asitlerinden zengin olması, yüksek metabolik hız, yüksek oksijen tüketimi ve oksidan savunma mekanizmalarının eksikliği beynimizin oksidatif hasara karşı neden daha savunmasız olduğunu açıklamaktadır (109, 110).

Serbest radikal oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı engellemek için vücutta bir takım savunma mekanizmaları oluşturulmuştur. Oksidatif stres antioksidanlar dediğimiz bu savunma mekanizmaları ile serbest radikallerin oluşum hızları arasında dengesizlik sonucunda meydana gelir. Bu dengesizlik başta proteinler, lipitler ve DNA olmak üzere söz konusu molekülleri oksidatif hasara uğratarak hücre metabolizmasının bozulmasına ve hücrenin ölümüne neden olmaktadır (110).

Proteinlerin oksidasyonu sonucunda PC düzeyleri, lipidlerin peroksidasyonu sonucunda peroksidasyonun son birleşeni olan MDA söz konusu dokuda artarak oksidatif hasarı belirlemeye yardımcı olur (93, 99, 101).

Herhangi bir uyarının veya çalışmamızda tartıştığımız gürültü gibi eksojen stres faktörünün nöronal hücrelerde iletimi enerji gerektirmektedir. Bu enerjiyi sağlamak için oksijenin mitokondrielerde ATP (adenozin trifosfat) enerjisine dönüştürülmesi sırasında %2-3 lük kısmı süperoksit radikali haline gelir (111).

Yine yüksek sesle dinlenen müzikde benzer etkiler göstermektedir. Yüksek sesle dinlenen müziğin stria vaskulariste oksidatif hasar oluşturduğu Yamane ve ark. (3) tarafından bildirilmiştir. 3 saat boyunca 120-125 dB şiddetinde rock-'n-roll müzik maruziyetinden 5 dakika sonra süperoksit anyonu stria vaskularis marjinal hücrelerinin luminal membranı boyunca ortaya çıkmıştır.

Artan süperoksit radikalini temizlemek için vücut bir takım antioksidan mekanizmalar geliştirmektedir. Bu antioksidan mekanizmalar içindeki en önemli enzimler SOD, CAT, GSH-Px dir. Söz konusu enzimler sıra ile solunum zinciri üzerinde yer alarak oluşan serbest oksijen radikallerini temizler.

Süperoksit dismutaz geliştirilen antioksidan mekanizmalar içerisinde ilk ve en önemli enzimdir. Süperoksit anyonunun arttığı durumlarda SOD aktiviteside artarak hidrojen peroksit oluşumuna neden olur. SOD tarafından katalizlenen reaksiyonda oluşan hidrojen peroksit, GSH-Px ve CAT enzimleri tarafından su ve oksijene parçalanır (9).

Literatürde serbest oksijen radikallerinin artışına bağlı SOD aktivitesindeki artış ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Manikandan ve ark. (38) hipokampus ve medial prefrontal kortekste akut, subakut, kronik gürültü maruziyetinde çeşitli

oksidatif parametreleri incelemiştir. Akut dönemde SOD değeri yükselmiş, kronik dönemde ise relatif olarak yüksek saptanmasına rağmen bu değer düşüşe geçmiştir. Yine aynı yazarın farklı beyin bölgelerinde gürültünün indüklediği oksidatif strese alfa-asorone ve acorus calamus LINN'in antioksidan etkilerini incelediği iki ayrı çalışmada farklı beyin dokularında kronik gürültü maruziyeti sonucunda SOD aktivitesi yükselmiş ve lipit peroksidasyonu artmıştır (2, 112). Beynin farklı bölgelerinde akut, subakut, kronik gürültü maruziyeti sonucunda oksidan ve antioksidan durumun incelendiği diğer bir çalışmada kronik gürültü stresi sonucunda beynin bazı bölgelerinde (korteks, serebellum, hipokampus, hipotalamus) akut dönemde yükselen SOD düzeyi kronik dönemde normale dönmüş, beynin bazı bölgelerinde (orta beyin ve pons) ise SOD düzeyinde kontrole göre artış saptanmıştır. Ancak bu artış akut maruziyet ile karşılaştırıldığında kronik maruziyette anlamlı derecede düşmüştür (111). Bizim çalışmamızda da 100 dB (A) 21 gün kronik gürültü maruziyetinde kortekste SOD düzeyleri değişmemiştir. Bohne ve Harding raporunda ise gürültüye sürekli maruz kalma sonucunda işitme eşiğinde kayma olduğu bildirilmiştir (113). Samson ve ark.'ın (111) raporunda bu kaymanın azalmış nöronal uyarıma ve buna bağlı serbest oksijen radikallerinin üretiminde azalmaya neden olabileceği, serbest oksijen radikallerindeki bu azalmanın da SOD düzeyini normale getirebileceği belirtilmiştir. Uran ve ark.'ın yaptığı çalışma bu durumu desteklemektedir. Farklı davranışsal görevler üzerine akut ve kronik gürültünün etkisinin incelendiği çalışmada hipokampus ve serebellumda oksidatif stres belirteçlerine bakılmış, gürültüye ilk maruziyette erken dönemde serebellumda reaktif oksijen türlerinde artış, 30. günde hipokampus ve serebellumda reaktif oksijen türleri düzeyinde azalış tespit edilmiştir (37). Bu çalışmalar tekrarlayan gürültü stresine karşı bazı bölgelerde adaptasyon mekanizmalarının gelişebileceğini de

düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalar bu durumu destekler niteliktedir. Gürültü dâhil akut stres durumunda immünsüpresyon geçerleşirken tekrarlayan stres durumunda immün fonksiyonlarda düzelme saptanarak immün adaptasyon kavramı ortaya çıkmıştır (9). Diğer bir çalışmada akut ve subakut gürültü maruziyetinde serebral korteks ve striatumdaki dopamin seviyesi yükselirken, aynı bölgelerde kronik gürültü maruziyetinde dopamin düzeyi değişmemiştir. Bu durum adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile açıklanmıştır (114).

Çalışmamızda kortekste yüksek desibelde gürültü, rock ve slow müzik maruziyetlerinde SOD düzeyleri değişmemiş, GSH-Px düzeyleri yüksek desibel gürültü grubunda kontrolle aynı, yüksek desibel slow grubunda anlamlı derecede kontrolün altında ve yüksek desibel rock müzik grubunda ise kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MDA düzeyleri ise yüksek desibel gürültü ve rock müzik gruplarında kontrol ile aynı, yüksek desibel slow müzik grubunda kontrolün altına düşmüştür. Samson ve ark.'ın yaptığı çalışma da bizim çalışmamızla uyumludur. Kortekste kronik gürültü maruziyetinde SOD ve GSH-Px düzeyleri değişmemiş, MDA düzeyleri aynı kalmıştır. Akut dönemde bu parametreler yükselirken kronik maruziyette normale gelmiştir (111). Ersoy ve ark.'ın (9) bizim çalışmamıza benzer çalışması da çalışmamızı desteklemiştir. 21 gün 100 dB (A) gürültü maruziyetinde beyin dokusunda GSH-Px değerleri değişmemiştir. Manikandan ve ark.'ın (38) akut, subakut ve kronik dönemde medial prefrontal korteks ve hipokampüste 100 dB şiddetinde günde 4 saat gürültünün oluşturduğu oksidatif hasarın incelediği diğer bir çalışmada akut dönemde 100 dB (A) gürültü maruziyeti sonucunda GSH-Px düzeyi yükselmişken kronik dönemde azalmıştır. MDA düzeyleri akut dönemde çok yüksekken kronik dönemde kontrole göre yüksek olmasına rağmen düzeylerinde azalma saptanmıştır. Yapılan diğer

çalışmalarda ise 30 günlük 100 dB (A) gürültü maruziyetinde GSH-Px değerleri düşmüş, lipid peroksidasyon değerleri yükselmiştir (2, 112). Kaushik ve ark.'ın çalışmasında ise bizim çalışmamızdaki 100 dB rock müzik maruziyetine benzer şekilde kronik soğuk maruziyetinde beyin dokusunda GSH-Px değerleri yükselmiştir (115). Çalışmamızda yüksek desibel kronik gürültü maruziyetine uğramış grupta SOD, MDA ve GSH-Px değerlerinin kontrolle aynı olması tekrarlayan maruziyete bağlı adaptasyon mekanizmalarının gelişimi veya işitme eşiği kayması ile açıklanabilir.

Dikkat edilmesi gereken diğer bir husus çalışmamızda korteks MDA düzeyleri 100 dB slow müzik grubunda, 100 dB (A) gürültü ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğudur. Bu durum yüksek desibel de olsa slow müziğin kronik dönemde 100dB (A) gürültü ve kontrol grubundan daha az lipid peroksidasyonuna neden olduğu anlamına gelebilir. Daha az lipid peroksidasyonuna neden olduğunu göz önüne aldığımızda söz konusu grupta GSH-Px değerlerinin düşük oluşu daha az oksidasyon ve daha az hidrojen peroksit birikimi ve GSH-Px enzimine daha az ihtiyaç duyulması ile açıklanabilir.

Kortekste alışmamızda yer alan tüm gruplarda proteinlerin oksidasyonu sonucunda oluşan PC düzeylerinde kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bilindiği gibi proteinlerin oksidasyonu sonucu PC düzeyi artarken, proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonu sonucunda P-SH düzeyi azalmaktadır (101, 116). Gürültüye bağlı oksidatif sretede proteinlerin oksidasyonundan dolayı P-SH'm miktarı düşer (111). Yapılan bir çalışmada 30 gün boyunca günde 4 saat gürültü maruziyeti sonucunda kortekste P-SH seviyesi dşmştir (2). Benzer şekilde Dereköy ve ark.'ın (117) tavşanlarda yaptığı çalışmada 100 dB (A) şiddetinde 1 saat gürültü maruziyeti sonucunda PC düzeyi artarken P-SH düzeyi

düşmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada da proteinlerin oksidasyon düzeyi P-SH düzeyine bakılarak değerlendirilmiş ve kortekste P-SH düzeyi düşmüştür. P-SH düzeyi akut ve subakut dönemde daha fazla düşerken kronik dönemde relatif olarak yükselmiştir (111). Çalışmamızda kortekste proteinlerin oksidasyonuna neden olan gruplarda PC düzeyinin akut dönemde yükseldiğini varsayarsak kronik (21 gün) dönem sonunda bu yükseliş düşüşe geçerek kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamayacak düzeye gelmiştir. Bunun sebebi tekrarlayan stres maruziyeti sonucunda işitme eşiği kayması veya adaptasyon mekanizmalarının gelişmesi olabilir.

Düşük şiddetteki sesler tüy hücrelerinin hafif dejenerasyonuna neden olurken yüksek şiddetteki seslerin hücrelerin uç bağlantılarını bozarak kırılmalara neden olduğu bildirilmiştir (42). Böylelikle düşük desibel şiddetindeki maruziyetin yüksek desibel şiddetindeki maruziyete göre daha az işitme eşiği kaymasına neden olabileceği söylenebilir. Bu da nöronal uyarımın ve buna bağlı serbest oksijen radikallerin üretiminin devamına neden olabilir. Çalışmamızda kortekste 50 dB gürültü ve rock müzik maruziyetine uğramış gruplarda kontrole göre SOD değerleri yükselmiştir. Bu yükseliş sadece 50 dB rock müzik grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır. GSH-Px ve MDA düzeyleri 50 dB gürültü ve rock müzik grubunda istatistiksel olarak anlamlı, PC düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede kontrole göre bu iki grupta yüksektir. Bu sonuçlar bize düşük desibel şiddetinde maruziyette henüz adaptasyon mekanizmalarının gelişmediğini, oksidatif hasarın devam ettiğini, düşük desibel şiddetinde tekrarlayan maruziyete rağmen işitme eşiği kaymasının oluşmadığını düşündürmektedir.



Zubkova ve ark.'ın (86) MMEA kullanarak yaptığı çalışmada ateroskleroz modeli oluşturulan hayvanlarda MMEA'nın uygulandığı grupta, kortekste ve miyokart dokusunda lipit peroksidasyonunda azalma saptanmıştır ve MMEA'nın antioksidan rolüne dikkat çekilmiştir. Bizim çalışmamızda kortekste düşük desibel şiddetinde slow müzik maruziyetinde SOD, MDA, GSH-PX ve PC değerlerinde kontrole karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar düşük desibel slow müziğin oksidatif hasar meydana getirmeyip oksidatif dengeyi sağladığını düşündürmektedir.

Literatürde serebeller dokuda meydana gelen serbest oksijen hasarı ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Mandavilli ve Rao'nun (118) yaptığı çalışmanın raporunda serebellumun korteks, hipotalamus ve striatuma göre oksidatif hasara karşı daha az duyarlı olduğu söylenmiş, oysa Manikandan ve ark.'ın (2) yaptığı çalışmada serebeller dokunun pons-medulla ve ortabeyin ile oksidatif hasara karşı aynı duyarlılıkta olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da serebeller dokuda SOD düzeyi Manikandan ve ark.'ın (2) çalışmasına benzer olarak tüm gruplarda artmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık sadece düşük desibel şiddetindeki slow müzik maruziyetine bırakılmış gruptadır. Buna karşılık söz konusu dokuda MDA değeri düşük desibel slow müzik grubunda azalmış, düşük ve yüksek desibel rock müzik ve düşük desibel gürültü gruplarında artmıştır. 100 dB (A) gürültü grubunda ise anlamlı olmasa da kontrole göre artış sözkonusudur. PC düzeyleride 100 ve 50 dB slow müzik grupları hariç tüm gruplarda yüksek saptanmakla birlikte sadece yüksek desibel rock müzik grubunda kontrole göre anlamlı artış söz konusudur. GSH-Px düzeyi ise serebeller dokuda yüksek ve düşük desibel rock müzik grubunda ve düşük desibel gürültü grubunda kontrole göre yüksek saptanmıştır. Literatürde GSH-Px artışı ile ilgi çelişkili

sonuçlar yer almaktadır. Gürültü ile yapılan bir çalışmada akut ve subakut gürültü maruziyetinde GSH-Px enzimi tüm beyin bölgelerinde artarken kronik dönemde sadece hipotalamusta arttığı gözlenmiştir (119). Başka bir çalışmada 20 günlük deney sonunda serumda GSH-Px değeri yükselmiştir (120). Diğer çalışmalarda kronik gürültü maruziyetinde GSH-Px değerleri düşük bulunmuştur (2, 112). Ersoy ve ark.'ın (9) alışmasında 21 gün sonunda 100 dB (A) gürültü maruziyetine uğramış grubun beyin dokusunda GSH-Px düzeyleri değişmemiştir. Samson ve ark.'ın (111) alışmasında ise kronik gürültü maruziyetinde serebellumda GSH-Px değerleri artmıştır. Çalışmamızda yüksek desibel şiddetinde gürültü maruziyetine uğramış grupta SOD, MDA, GSH-Px ve PC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede değişmemiştir. Yüksek desibel gürültü grubunun GSH-PX, MDA ve PC değerlerinin düşük desibel gürültü grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanması serebellar dokunun tekrarlayan yüksek desibel gürültü stresine karşı adaptasyon sağladığını veya söz konusu maruziyetin işitme eşiği kaymasına neden olduğunu düşündürmektedir. Düşük ve yüksek desibel rock müzik ve düşük desibel gürültü gruplarının kronik maruziyette serebellar dokuda oluşturduğu SOD, MDA, GSH-Px ve PC düzeyleri; serbest oksijen üretiminin, dolayısı ile oksidatif hasarın devam ettiğini ve söz konusu dokunun GSH-Px düzeylerini artırarak oksidatif dengeyi sağlamaya çalıştığını düşündürmektedir.

Yukarıda bahsedildiği gibi düşük desibel şiddetinde slow müzik maruziyeti serebellumda MDA ve PC değerlerini anlamlı olmayarak kontrolün altına düşürmüş ve SOD değerini anlamlı derecede yükseltmiştir. Bir hayvan çalışmasında 15 gün (subakut) 100 dB (A) gürültü maruziyetinin lipit peroksidasyonunu önemli derecede artırdığı ve SOD düzeylerini azalttığı grlmştir (121). Bu durum Ersoy ve ark.'ın (9) raporunda lipit peroksidasyonun artışına bağlı antioksidan enzimlerin tüketilmesi ile açıklanmıştır.

Tam tersi olarak düşük desibel slow müzik grubunda SOD değerinin yüksek, MDA ve PC değerinin düşük oluşu düşük desibel slow müziğin serebellumda antioksidan mekanizmaları artırdığı ve oksidatif stres oluşturmadığını düşündürebilir.

Tüm bu değerler serebellar dokuda kronik maruziyette ses türüne ve desibel şiddetine göre değişmekle birlikte adaptasyonun hemen olamayacağını ve hâlen oksidatif stresin devam edebileceğini, düşük desibel şiddetinde rock müzik ve gürültü maruziyetinde serebral kortekse benzer şekilde bu adaptasyonun daha da güç olacağını, yüksek ve düşük desibel rock müziğin de protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonuna neden olabileceğini, düşük desibel slow müziğin ise olumlu etkilerde bulunabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca 100 dB slow müzik grubunda serebellar dokuda SOD, GSH-Px, MDA, PC düzeylerinin kontrolle aynı olması, yüksek desibelde olsa slow müziğin serebellar dokuda oksidatif dengeyi sağladığı ile açıklanabilir.

Tekstil fabrikasında 105 dB (A) şiddetinde gürültüye maruz bırakılan işçilerle sağlıklı erkek gönüllülerin karşılaştırıldığı çalışmada; serum SOD düzeyleri işçilerde istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde düşük, MDA düzeyleri yüksek saptanmıştır (122). Demirel ve ark.'ın (120) yaptığı çalışmada 20 gün süre boyunca günde 4 saat gürültüye maruz bırakılan hayvanların serumunda MDA düzeylerinde artış bulunmuştur. Tavşanların bir saat süresince 100 dB (A) gürültüye maruz bırakıldığı bir başka çalışmada ise tavşanlarda oto akustik emisyonunda saptanan işitme eşiği kayması ve serum MDA düzeyinde yükselme tespit edilmiştir (117). Çalışmamızda serumda bakılan SOD düzeyleri tüm gruplarda, GSH-Px düzeyleri ise düşük desibel slow grubu hariç kontrol grubu ile aynı bulunmuştur. Ayrıca MDA düzeyi düşük ve yüksek desibel rock müzik ve düşük desibel gürültü grubunda kontrole göre yüksek saptanmıştır. PC

düzeyleri ise tüm gruplarda kontrol ile aynı saptanmıştır. Serum MDA düzeylerinin düşük ve yüksek desibel rock müzik ve düşük desibel gürültü grubunda kontrole göre yüksek saptanması kronik maruziyette söz konusu gruplarda oksidatif stresin halen devam ettiğini ve lipit peroksidasyonunu artırdığını düşündürmektedir. 100 dB (A) gürültü grubunda serum SOD, MDA, GSH-Px, PC düzeylerinin kontrol grubu ile aynı saptanması serumda 100 dB (A) gürültü maruziyetinde adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi ve ya işitme eşiği kayması ile açıklanabilir (113).

Düşük desibel slow müzik grubunda serum PC düzeyleri düşük desibel gürültü ve yüksek desibel slow müzik grubuna göre anlamlı derecede, kontrol ve diğer gruplara göre anlamlı olmayan derecede düşük bulunmuştur. Bu bulgular bize düşük desibel slow müziğin olumlu etkiler göstererek PC düzeyini düşürdüğünü düşündürmektedir.

Bilindiği gibi NO serbest radikal özelliği taşıyan reaktif nitrojen oksit türlerindedir. NO'nun büyük kısmı indüklenebilir NOS (iNOS) tarafından L-arjininden sentezlenir. Düşük konsantrasyonlarda önemli fizyolojik işlevlerde görev alırken yüksek konsantrasyonlarda radikal özelliği taşır. Çok kısa yarı ömrüne sahip olan NO lokal bir mesajcıdır (9, 123). Shi ve ark.'ın (124) çalışmasında yüksek desibel gürültü maruziyeti sonucu koklear dokularda iNOS aktivitesi görülmüştür. Gürültüye bağlı işitme kaybı iNOS aktivitesine bağlı olarak serbest radikal özelliği olan NO un üretimi sonucunda doğrudan kıl hücrelerine verdiği hasara bağlanmıştır. Çalışmamızda serum, korteks ve serebellumda 100dB (A) gürültü grubunda NO düzeyi değişmemiş, serumda kontrole göre yükseklik 100 dB rock müzik ve 50 dB (A) gürültü gruplarında saptanmıştır. Demirel ve ark.'ın (120) yaptığı çalışmada; 20 gün 100 dB (A) gürültü maruziyeti serum NO düzeylerini yükseltirken, Ersoy ve ark.'ın (9) çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde beyin ve serumda 100 dB (A) gürültü maruziyetinde bu

düzeyleer değişmemiştir. Çalışmamızda 100 dB rock müzik, 50 dB (A) gürültü ve 50 dB rock müzik maruziyetinde dokuda bakılan NO düzeyi düşük saptanmıştır. Aynı gruplarda MDA düzeylerinin yüksek saptanması bu dokularda söz konusu maruziyetler sonucunda oksidatif stresin varlığını göstermektedir. Bilindiği gibi gürültü dâhil herhangi bir stres varlığında glukokortikoidlerin düzeyi artmaktadır (112, 9). İNOS enzimi ise glukokortikoidler tarafından inhibisyona uğramaktadır (98). Çalışmamızda glukokortikoid düzeyine bakılmamasına rağmen dokuda söz konusu gruplarda NO'nun düşük saptanması, iNOS inhibisyonuna bağlı NO' nun sentezlenememesi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak biz bu çalışmada yüksek desibel tekrarlayan gürültü stresinin serebral korteks, serebellum ve serumda adaptasyon oluşturup (veya işitme eşiği kayması oluşturabileceğini) oksidatif dengeyi sağladığını, yüksek desibel rock müziğin tekrarlayan maruziyete rağmen serebellar doku ve serumda adaptasyona neden olmayıp oksidatif stres oluşturduğunu, düşük desibel rock müzik ve gürültünün ise tüm bölgelerde (serebral korteks, serebellum) ve serumda adaptasyon sağlamayıp oksidatif stresi daha fazla oluşturduğunu, buna karşılık yüksek ve düşük desibel slow müziğin oksidatif stres oluşturmayıp özellikle düşük desibel slow müziğin oksidatif strese karşı olumlu etkilerinin olabileceğini gözlemledik.

## 6. KAYNAKLAR

1. Atik MF, Erseven H, Öztürk L. Makamdan Şifaya (Müzikle Tedavide Türk Müziğinin Kullanımı). Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, İstanbul, 2009.
2. Manikandan S, Devi RS. Antioxidant property of alpha-asarone against noise-stress-induced changes in different regions of rat brain. *Pharmacological research the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2005;52(6):467–474. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140022>.
3. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Konishi K, Iguchi H, Nakagawa T, Shibata S, Kato A, Sunami K, Kawakatsu C. The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. *Acta otolaryngologica Supplementum*. 1995;519:87–92. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7610900>.
4. Güner L, Ergenç İ. Sesin Doğası ve Oluşumu (The Nature of Sound). Erişim: [www.jandarma.tsk.tr/kriminal/turkishinternet/.../bilarinde5.pdf](http://www.jandarma.tsk.tr/kriminal/turkishinternet/.../bilarinde5.pdf).
5. Perr J. Basic Acoustics and Signal Processing. 1994. Erişim: <http://www.linuxfocus.org/English/March2003/article271.shtml>.
6. Önen U. Ses Kayıt ve Müzik Teknolojileri 1.Bölüm (Ses ve Duyum). Çitlenbik Yayınları, İstanbul, 2007.
7. Belgin E. Müzik ve Beyin. Fatih Üniversitesi Öğrenci Kongresi, Ankara, 2012. Erişim: [ebelgin@hacettepe.edu.tr](mailto:ebelgin@hacettepe.edu.tr).
8. Alplaçın O. Ses Nedir? Genel Kült. Yalçın Ofset Yayınları, Ankara, 1970.
9. Ersoy A, İlhan A. Gürültün İndüklediği Serebral Oksidatif Hasar Üzerine Rozuvastatinin Olası Etkileri. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.
10. Taşel RG. Pompalarda Gürültü. Alarko-Carrier. 1997. Erişim: [www.alarko-carrier.com.tr/Yayin/Makaleler/Makale7.pdf](http://www.alarko-carrier.com.tr/Yayin/Makaleler/Makale7.pdf).
11. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Gürültü. Ankara: Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No:19; 1994. Erişim: [www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/css19.pdf](http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/css19.pdf).

12. Aydoğdu M. Çevresel Gürültünün Değerlendirilmesi ve Yönetimi. Erişim: [web.deu.edu.tr/cevre/belge/dersler/.../ders1\\_cevresel\\_gurultu.pps](http://web.deu.edu.tr/cevre/belge/dersler/.../ders1_cevresel_gurultu.pps). Erişim Tarihi: 16 Mart 2012.
13. Tekbaş Ö, Vaizoğlu S. Gürültü ve Sağlık. Toplum Sağ. Tıbbi Dokümantasyon Merkezi, Ankara, 2002.
14. Ses Ölçer Cihazı (Desibelmetre). Erişim: <http://www.desibelmetre.com/EgeRate.aspx?test-olcu=4>.
15. Toprak R, Aktürk N. Gürültünün İnsan Sağlığı Üzerindeki Olumsuz Etkileri. Türk Hij Den Biyol Derg. 2004;61(1,2,3):49–58.
16. Gürültü Haritaları-Eğence Merkezi Gürültüsü Haritası Örneği. Erişim: <http://www.hidro-tek.com/Programlar/programlar.html>.
17. Gürültü. Erişim: <http://www.ibb.gov.tr/trTR/kurumsal/Birimler/CevreKorumaMd/Documents/Hav aalaniGurultu/Page326.htm>.
18. Berglund B, Lindvall T, Schwela DH eds. Guidelines For Community Noise. World Health Organization, Geneva, 1999.
19. Gürültü Yönetmeliği. 25325 Sayılı Resmi Gazete. 2003.
20. Kishikawa H, Matsui T, Uchiyama I, Miyakawa M, Hiramatsu K, Stansfeld S A. The development of Weinstein's noise sensitivity scale. Noise health. 2006;8(33):154–160. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851220>.
21. Dratva J, Zemp E, Felber Dietrich D, Bridevaux PO, Rochat T, Schindler C, Gerbase MW. Impact of road traffic noise annoyance on health-related quality of life: results from a population-based study. Quality of life research an international journal of quality of life aspects of treatment care and rehabilitation. 2010;19(1):37–46. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044782>.
22. Wayne KP. Effects of Low Frequency Noise on Sleep. Acta Acustica. 2004:87–91.
23. Leventhall H. Low frequency noise and annoyance. Noise Health. 2004;6(23):59–72. Erişim: <http://search.proquest.com/docview/17570591?accountid=12763>.

24. Persson Wayne K, Bengtsson J, Rylander R, Hucklebridge F, Evans PD, Clow A. Low frequency noise enhances cortisol among noise sensitive subjects during work performance. *Life Sciences*. 2002;70(7):745–758. Erişim: [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01450-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01450-3).
25. Kishikawa H, Matsui T, Uchiyama I, Miyakawa M, Hiramatsu K, Stansfeld SA. Noise sensitivity and subjective health: questionnaire study conducted along trunk roads in Kusatsu, Japan. *Noise health*. 2009;11(43):111–117. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414931>.
26. Lincoln TM, Peter N, Schäfer M, Moritz S. Impact of stress on paranoia: an experimental investigation of moderators and mediators. *Psychological Medicine*. 2009;39(7):1129–39. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940024>.
27. Stosić L, Belojević G, Milutinović S. Effects of traffic noise on sleep in an urban population. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*. 2009;60(3):335–342. Eriřim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19789163>.
28. Güner Ç. Gürültünün Sağlık Üzerine Etkileri. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2000; (Temmuz). Erişim: <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0700/5.html>.
29. Sbihi H, Davies HW, Demers PA. Hypertension in noise-exposed sawmill workers: a cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008;65(9):643–646.
30. Tomei G, Fioravanti M, Cerratti D, Sancini A, Tomao E, Rosati MV, Vacca D, Palitti T, Di Famiani M, Giubilati R, De Sio S, Tomei F. Occupational exposure to noise and the cardiovascular system: a meta-analysis. *Science of the Total Environment*. 2010;408(4):681–689. Erişim: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V78-4XRBGY0-2/2/b80b6ec57de0f3a8a0612abb46fcbab6>.
31. Spreng M. Noise induced nocturnal cortisol secretion and tolerable overhead flights. *Noise health*. 2004;6(22):35–47. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070527>.



32. Spreng M. Possible health effects of noise induced cortisol increase. *Noise Health*. 2000;7.
33. Zheng K-C, Ariizumi M. Modulations of immune functions and oxidative status induced by noise stress. *Journal Of Occupational Health*. 2007;49(1):32–38. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314464>.
34. Pellegrini A, Soldani P, Gesi M, Lenzi P, Natale G, Paparelli A. Effect of varying noise stress duration on rat adrenal gland: an ultrastructural study. *Tissue cell*. 1997;29(5):597–602.
35. Windle RJ, Wood SA, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Ultradian rhythm of basal corticosterone release in the female rat: dynamic interaction with the response to acute stress. *Endocrinology*. 1998;139(2):443–450. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449609>.
36. Grécová J, Bures Z, Popelár J, Suta D, Syka J. Brief exposure of juvenile rats to noise impairs the development of the response properties of inferior colliculus neurons. *European Journal of Neuroscience*. 2009;29(9):1921–1930. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473244>.
37. Uran SL, Caceres LG, Guelman LR. Effects of loud noise on hippocampal and cerebellar-related behaviors. Role of oxidative state. *Brain Research*. 2010;1361:102–114. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846514>.
38. Manikandan S, Padma MK, Srikumar R, Jeya Parthasarathy N, Muthuvel A, Sheela Devi, R. Effects of chronic noise stress on spatial memory of rats in relation to neuronal dendritic alteration and free radical-imbalance in hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*. 2006;399(1-2):17–22. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481110>.
39. Sembulingam K, Sembulingam P, Namasivayam A. Effect of *Ocimum sanctum* Linn on the changes in central cholinergic system induced by acute noise stress. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;96(3):477–482. Erişim: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T8D-4DXBT8W-1/2/3f18cddb5f1a88117dc0ae90714c40c5>.

40. Cui B, Wu M, She X. Effects of chronic noise exposure on spatial learning and memory of rats in relation to neurotransmitters and NMDAR2B alteration in the hippocampus. *Journal Of Occupational Health*. 2009;51(2):152–158. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225220>.
41. Säljö A, Bao F, Shi J, Hamberger A, Hansson HA, Haglid, KG. Expression of c-Fos and c-Myc and deposition of beta-APP in neurons in the adult rat brain as a result of exposure to short-lasting impulse noise. *Journal Of Neurotrauma*. 2002;19(3):379–385. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939505>.
42. Belgin E. Gürültünün İşitme Sistemi Üzerine Etkileri. Erişim: <http://gurultu.cevreorman.gov.tr>. Erişim Tarihi: 29 Temmuz 2012.
43. Santos AS. Brainstem evoked response in bus drivers with noise-induced hearing loss. *System*. 2009;75(5):753–759.
44. Lim H-W, Choi SH, Kang HH, Ahn JH, Chung JW. Apoptotic Pattern of Cochlear Outer Hair Cells and Frequency-specific Hearing Threshold Shift in Noise-exposed BALB/c Mice. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2008;1(2):80–85. Erişim: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671795&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
45. Ebru A. Müzik ve Beyin. İstanbul Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Müzik Anabilim Dalı Doktora Tezi. 2008.
46. The Human Ear. Erişim: <http://www.cochlea.org/>. Erişim Tarihi: 27 Mayıs 2012.
47. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology/Tıbbi Fizyoloji*. 9. Baskı. (Çavuşoğlu H, ed.). Nobel Yayınları, İstanbul.
48. Weinberger NM. Music and Brain. *Scientific American*. 2004;291(5):88–95.
49. Bever TG, Chiarello RJ. Cerebral dominance in musicians and nonmusicians. 1974. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2009;21(1):94–7. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359458>.
50. Montinaro A. The musical brain: myth and science. *World neurosurgery*. 2010;73(5):442–453. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920918>.

51. Auzou P, Eustache F, Etevenon P, Platel H, Rioux P, Lambert J, Lechevalier B, Zarifian E, Baron JC. Topographic EEG activations during timbre and pitch discrimination tasks using musical sounds. Brunet M-F, Wilmsen M, Granath JW, eds. *Neuropsychologia*. 1995;33(1):25–37. Erişim: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0028393294001004>.
52. Bentes C, Pimentel J, Costa J, Santos R, Rolo V. Ictal singing: case report and reappraisal of the literature. *Epileptic Disorders*. 2008;10(2):113–118. Erişim: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18539561](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18539561).
53. Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E. Neural mechanisms underlying melodic perception and memory for pitch. *Journal of Neuroscience*. 1994;14(4):1908–1919. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158246>.
54. Eldar E, Ganor O, Admon R, Bleich A, Hendler T. Feeling the real world: limbic response to music depends on related content. *Cerebral Cortex*. 2007;17(12):2828–2840. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395609>.
55. Watanabe T, Yagishita S, Kikyo H. Memory of music: roles of right hippocampus and left inferior frontal gyrus. *NeuroImage*. 2008;39(1):483–491. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905600>.
56. Lappe C, Herholz SC, Trainor LJ, Pantev C. Cortical plasticity induced by short-term unimodal and multimodal musical training. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(39):9632–9639. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815249>.
57. Salamon E, Kim M, Beaulieu J, Stefano GB. Sound therapy induced relaxation: down regulating stress processes and pathologies. *Medical science monitor international medical journal of experimental and clinical research*. 2003;9(5):RA96–RA101. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12761468>.
58. Trappe H-J. The effects of music on the cardiovascular system and cardiovascular health. - Kardiyovasküler sistemi ve kalp sağlığı üzerine müziğin etkisi. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(23):1868–71. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062776>. Erişim Tarihi: 25 Mart 2012.

59. Wachi M, Koyama M, Utsuyama M, Bittman BB, Kitagawa M, Hirokawa K. Recreational music-making modulates natural killer cell activity, cytokines, and mood states in corporate employees. *Medical science monitor international medical journal of experimental and clinical research*. 2007;13(2):CR57–R70. March: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261984>.
60. Conrad C, Niess H, Jauch K-W, Bruns C, Hartl WH, Welker L. Overture for growth hormone: Requiem for interleukin-6? *Critical Care Medicine*. 2007;35(12):2709–2713. March: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090379>.
61. Mullooly VM, Levin RF, Feldman HR. Music for postoperative pain and anxiety. 1988:4–7.
62. Allen K, Golden LH, Izzo JL, Ching MI, Forrest A, Niles CR, Niswander PR, Barlow, JC. Normalization of hypertensive responses during ambulatory surgical stress by perioperative music. *Psychosomatic Medicine*. 2001;63(3):487–492. Erişim: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11382277](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11382277).
63. Nilsson U. Soothing music can increase oxytocin levels during bed rest after open-heart surgery: a randomised control trial. *Journal of Clinical Nursing*. 2009;18(15):2153–2161. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19583647>.
64. Nilsson U. The effect of music intervention in stress response to cardiac surgery in a randomized clinical trial. *Heart lung the journal of critical care*. 2009;38(3):201–207. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486788>.
65. Migneault B, Girard F, Albert C, Chouinard P, Boudreault D, Provencher D, Todorov A, Ruel M, Girard DC. The effect of music on the neurohormonal stress response to surgery under general anesthesia. 2004:527–532, table of contents. Erişim: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000539-200402000-00047>.
66. Bradt J, Dileo C, Grocke D. Music interventions for mechanically ventilated patients. *Cochrane database of systematic reviews Online*. 2010;(12):CD006902.

67. Cervellin G, Lippi G. From music-beat to heart-beat: a journey in the complex interactions between music, brain and heart. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22(4):371–374. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767754>.
68. Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, Fundarò C, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. 2000:386–393. Erişim: <http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/content/abstract/62/3/386>.
69. Satoh M. Music therapy for dementia and higher cognitive dysfunction: a review. *Brain and nerve Shinkei kenkyū no shinpo*. 2011;63(12):1370–7. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147456>.
70. Okada K, Kurita A, Takase B, Otsuka T, Kodani E, Kusama Y. Effects Of Music Therapy On Autonomic Nervous System Activity, Incidence Of Heart Failure Events, And Plasma Cytokines And Catecholamines Levels In Patients With Cerebrovascular Disease And Dementia. *Int Heart J*. 2009;(110):50:95.
71. Raglio A, Oasi O, Gianotti M, Manzoni V, Bolis S, Ubezio MC, Gentile S, Villani D, Stramba-Badiale M. Effects of music therapy on psychological symptoms and heart rate variability in patients with dementia. A pilot study. *Current aging science*. 2010;3(3):242–246. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735342>.
72. Choi A-N, Lee MS, Cheong K-J, Lee J-S. Effects of group music intervention on behavioral and psychological symptoms in patients with dementia: a pilot-controlled trial. *The International journal of neuroscience*. 2009;119(4):471–481. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229716>.
73. Hughes JR, Daaboul Y, Fino JJ, Shaw GL. The “Mozart effect” on epileptiform activity. *Clinical Electroencephalography and Neuroscience Journal*. 1998;29(3):109–119. Erişim: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9660010](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9660010).

74. Hughes JR, Fino JJ, Melyn MA. Is there a chronic change of the “Mozart effect” on epileptiform activity? A case study. *Clinical Electroencephalography and Neuroscience Journal*. 1999;30(2):44–45. Erişim: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10358782](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10358782).
75. Kuester G, Rios L, Ortiz A, Miranda M. Effect of music on the recovery of a patient with refractory nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy behavior EB*. 2010;18(4):491–493. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637708>.
76. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H. Music for pain relief. *Cochrane database of systematic reviews Online*. 2006;9(2):CD004843. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625614>.
77. Owayolu N, Ucan O, Pehlivan S, Pehlivan Y, Buyukhatipoglu H, Savas MC, Gulsen, MT. Listening to Turkish classical music decreases patients’ anxiety, pain, dissatisfaction and the dose of sedative and analgesic drugs during colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(46):7532–7536. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167846>.
78. Tam WWS, Wong ELY, Twinn SF. Effect of music on procedure time and sedation during colonoscopy: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(34):5336–5343. Erişim: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/5336.asp>.
79. Lepage C, Drolet P, Girard M, Grenier Y, DeGagné R. Music decreases sedative requirements during spinal anesthesia. 2001:912–916. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574356>.
80. Klassen JA, Liang Y, Tjosvold L, Klassen TP, Hartling L. Music for pain and anxiety in children undergoing medical procedures: a systematic review of randomized controlled trials. *Ambulatory pediatrics the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*. 2008;8(2):117–128. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355741>.
81. Bernardi L, Porta C, Sleight P. Cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory changes induced by different types of music in musicians and non-musicians: the

- importance of silence. *Heart British Cardiac Society*. 2006;92(4):445–452.  
Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199412>.
82. Bernardi L, Porta C, Casucci G, Balsamo R, Bernardi NF, Fogari R, Sleight P. Dynamic Interactions Between Musical, Cardiovascular, and Cerebral Rhythms in Humans. *Circulation*. 2009;119(25):3171–3180. Erişim: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806174>.
  83. Reebbs SG, Cormier R. Effects of music composed by Mozart and Ligeti on blood pressure and heart rate circadian rhythms in normotensive and hypertensive rats. *Chronobiology International*. 2001;18(3):971–986. Erişim: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed8&AN=2008542990>.
  84. Erken G, Bor Kucukatay M, Erken HA, Kursunluoglu R, Genc O. Influence of classical and rock music on red blood cell rheological properties in rats. *Medical science monitor international medical journal of experimental and clinical research*. 2008;14(1):BR28–R33. Erişim: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18160935](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18160935).
  85. Yang C, Chen C, Chu H, Chen WC, Lee TY, Chen SG, Chou KR. The Effect of Music Therapy on Hospitalized Psychiatric Patients' Anxiety, Finger Temperature and Electroencephalography: A Randomized Clinical Trial. *Biol Res Nurs*. 2011;Mays(17).
  86. Zubkova SM, Varakina NI, Miklik LV, Bobkova AS, Chabanenko SS. The physiological and physicochemical mechanisms of the therapeutic and prophylactic actions of a musically modulated electrical current in experimental atherosclerosis. *Voprosy Kurortologii Fizioterapii I Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. (2):3–8.
  87. Trappe H-J. Music and health--what kind of music is helpful for whom? What music not? *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1946. 2009;134(51-52):2601–2606.

88. Labbe E, Schmidt N, Babin J. Coping with Stress: The Effectiveness of Different Types of Music. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007;32:163–168.
89. Öter Ş. Hiperbarik Oksijen Uygulamalarının Sıçan Akciğerinde Oluşturduğu Oksidatif Stresin Belirlenmesi. Gülhane Askesi Tıp Akademisi, Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. 1998.
90. Tekcan M. Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis. *Androloji Bülteni*. 2009;(37):131–136.
91. Scandalios JG. Oxidative stress responses - what have genome-scale studies taught us? *Genome Biology*. 2002;3(1019).
92. Kelly FJ. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003;60(8):612–616. Erişim: <http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.60.8.612>.
93. Gülbayzar S. Yenidoğan bebeklerde kord kanında (oksidatif stres göstergesi olarak) malondialdehit. İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi. 2006.
94. Belen AÖ. Elektif laparoskopik ve konvansiyonel kolesistektomi ameliyatlarının oksidatif stres üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği Uzmanlık Tezi. 2007.
95. Antmen ŞE. Beta talasemide oksidatif stres. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. 2005.
96. Kahraman Polat D. Retinitis pigmentosa'lı hastalarda bazı enflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin değişimi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü Uzmanlık Tezi. 2008.
97. Koç A. Antioksidanların cep telefonu ile oluşturulmuş testiküler apoptozis ve oksidatif stres üzerine etkileri. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. 2008.
98. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik oksit. Biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Palme Yayıncılık, Ankara, 2003.



99. Memişoğulları R. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;(3):30–39.
100. Cüre E. Ratlarda demir yüklenmesi ile oluşturulan oksidatif stresin önlenmesinde kafeik asit fenetil ester'in etkinliğinin araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2007.
101. Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. Cerrahpaşa J Med. 2004;(35):83–89.
102. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. Readings. 1951;193(1):265–275. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14907713>.
103. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clinical Chemistry. 1988;34(3):497–500. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205832>.
104. Durak I, Yurtarlanı Z, Canbolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. Clin Chim Acta. 1993;(214):103–104.
105. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1967;70(1):158–169. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6066618>.
106. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Methods in Enzymology. 1990;186(0076-6879 SB-IM):407–421. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233308>.
107. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clinical Chemistry. 1990;36(8 Pt 1):1440–1443. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2387039>.
108. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. Determination of carbonyl content in

- oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*. 1990;186(1983):464–478. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978225>.
109. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Annals of Neurology*. 1992;32 Suppl: S22–S27. Erişim: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1510377](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1510377).
110. Ilhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M, Akyol O, Ozen S. Ginkgo biloba prevents mobile phone-induced oxidative stress in rat brain. *Clinica chimica acta international journal of clinical chemistry*. 2004;340(1-2):153–162. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734207>.
111. Samson J, Sheela Devi R, Ravindran R, Senthilvelan M. Effect of noise stress on free radical scavenging enzymes in brain. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2005;20(1):142–148. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783581>.
112. Manikandan S, Srikumar R, Jeya Parthasarathy N, Sheela Devi R. Protective effect of *Acorus calamus* LINN on free radical scavengers and lipid peroxidation in discrete regions of brain against noise stress exposed rat. *Biological pharmaceutical bulletin*. 2005;28(12):2327–2330. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327175>.
113. Bohne BA, Harding GW. Degeneration in the cochlea after noise damage: primary versus secondary events. *The American journal of otology*. 2000;21(4):505–509.
114. Samson J, Sheela Devi R, Ravindran R, Senthilvelan M. Biogenic amine changes in brain regions and attenuating action of *Ocimum sanctum* in noise exposure. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;83(1):67–75.
115. Kaushik S, Kaur J. Chronic cold exposure affects the antioxidant defense system in various rat tissues. *Clinica chimica acta international journal of clinical chemistry*. 2003;333(1):69–77. Erişim:

<http://www.sciencedirect.com.nuncio.cofc.edu/science/article/B6T57-48SYG6K-3/2/f760d4d674cd20cec5ce9d8ab631d931>.

116. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2007;10(1):43–48.
117. Dereköy FS, Köken T, Yılmaz D, Kahraman A, Altuntaş A. Effects of ascorbic acid on oxidative system and transient evoked otoacoustic emissions in rabbits exposed to noise. *The Laryngoscope*. 2004;114(10):1775–1779.
118. Mandavilli BS, Rao KS. Neurons in the cerebral cortex are most susceptible to DNA-damage in aging rat brain. *Biochemistry and molecular biology international*. 1996;40(3):507–514. Erişim: <http://doi.wiley.com/10.1080/15216549600201073>.
119. Samson J, Sheeladevi R, Ravindran R. Oxidative Stress in Brain and Antioxidant Activity of *Ocimum Sanctum* in Noise Exposure. *NeuroToxicology*. 2007;(28):679–685.
120. Demirel R, Mollaoğlu H, Yeşilyurt H, Üçok K, Ayçiçek A, Akkaya M, Genç A, Uygur R, Doğan M. Noise Induces Oxidative Stress in Rat. *European Journal of General Medicine*, Vol. 6, No. 1, 2009, pp. 20-24
121. Srikumar R, Parthasarathy N, Manikandan S, Narayanan G, Sheeladevi R. Effect of Triphala on oxidative stress and on cell-mediated immune response against noise stress in rats. *Biochem Mol Cell*. 2006;283(1-2):67–74.
122. Yildirim I, Kilinc M, Okur E, Inanc Tolun F, Kilic MA, Kurutas EB, Ekerbicer HC. The effects of noise on hearing and oxidative stress in textile workers. *Industrial Health*. 2007;45(6):743–749. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212468>.
123. Watanabe K, Inai S, Hess A, Michel O, Yagi T. Acoustic stimulation promotes the expression of inducible nitric oxide synthase in the vestibule of guinea pigs. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004;(553):54–7.
124. Shi X, Dai C, Nuttall A. Altered expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the cochlea. *Hear Res*. 2003;177(1-2):43–52.