



T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOĞİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI YÜKSEK
LİSANS PROGRAMI

İNTRATİMPANİK OKSİTOSİN UYGULAMASININ AKUSTİK
TRAVMAYA BAĞLI İÇ KULAK HASARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

F. Ceyda AKIN ÖÇAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA 2016



T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI YÜKSEK
LİSANS PROGRAMI

İNTRATİMPANİK OKSİTOSİN UYGULAMASININ AKUSTİK
TRAVMAYA BAĞLI İÇ KULAK HASARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

F.Ceyda AKIN ÖÇAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SELİM S. ERBEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA 2016

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Fatma Ceyda Akın Öçal tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/09/2016

Tez Konusu:“İnatimpanik Oksitosin Uygulanmasının Akustik Travmaya Bağlı İç Kulak Hasarı Üzerine Etkisinin Araştırılması”

TEZ DANIŞMANI: **Prof. Dr. Selim S. ERBEK**

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Selim S. Erbek

Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Bülent Gündüz

Gazi Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun ...29... / ...09... / 2016 tarih ve ...150... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu'na ve Başkent Üniversitesi Odyoloji Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gül Güven başta olmak üzere saygıdeğer tüm öğretim üyelerine,

Yüksek lisans eğitimimde benden bilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Erol Belgin'e,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yüksek lisans eğitimime yaptığı bilimsel katkılarına minnettar olduğum, bilimsel alanda bana yeni ufuklar açan, sabrını ve hoşgörüsünü hiçbir zaman benden esirgemeyen tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selim S. Erbek'e,

Yüksek lisans eğitimime büyük katkısı olan, aynı zamanda tezimin her aşamasında bilgi ve yardımları ile bana destek veren, bilimsel yönüyle bana ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Seyra Erbek'e,

Yüksek lisans programına başlamamda büyük katkısı olan ve eğitimim sırasında deneyimlerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Odyoloji Bölüm Başkanı Doç. Dr. Bülent Gündüz'e,

Eğitimim süresince tecrübelerini ve arkadaşlıklarını benden esirgemeyen Odyom. Sinem Kapıcıoğlu, Odyom. Güldeniz Pekcan ve Odyom. Melike Kürklü'ye,

Yollarımızın kesiştiği ve yeni dostluklar kurduğum dönem arkadaşlarıma ve tezim sırasında desteğini esirgemeyen Uzm. Ody. Belde Çulhaoğlu'na,

Yüksek lisans eğitimim süresince eğitimime ve yaşamıma olan tüm katkıları, sabrı ve sevgisinden dolayı değerli eşime ve yaşamımın yön bulmasında sonsuz emekleri olan annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

F. Ceyda Akın Öçal

ÖZET

F. Ceyda Akın Öçal. İntratimpanik Oksitosin Uygulamasının Akustik Travmaya Bağlı İç Kulak Hasarı Üzerine Etkisinin Araştırılması. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Programı Yüksek Lisans Tezi, 2016

Gürültüye bağlı işitme kaybına (GBİK) yol açan hücrel mekanizmalar günümüzde henüz netliğe kavuşmamıştır. GBİK, korti organındaki dış tüy hücrelerinin (DTH) apoptozisine yol açar. Reaktif oksijen radikalleri (ROS), DTH'lerinde apoptotik sinyali başlatır. Sonuç olarak kokleada ROS'lerinin aşırı birikmesi ve eşlik eden inflamasyon akustik travmada esas rol oynar. Dolayısıyla ROS azaltıcı, antioksidan ve antiinflamatuvar ilaçlar GBİK'lerinde kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği olan oksitosinin (OT) akustik travmaya bağlı iç kulak hasarını önleyip önlemediğinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla çalışmaya dahil edilen 28 adet rat ,yedişer ratdan oluşan dört gruba ayrıldı. (1.Gürültü grubu, 2.Kontrol grubu, 3. Gürültü+ Oksitosin grubu, 4.Oksitosin grubu).Genel anestezi altında öncelikle bütün ratlara DPOAE (amplitüd ve Sinyal/Gürültü oranı (SNR))ve beraberinde ABR (Auditory Brainstem Response) testi uygulandı. 3. ve 4. gruba bazal ölçümler sonrası 1., 2., 4., 6., 8. ve 10. gün intratimpanik oksitosin uygulandı. 1.ve 3.gruba ise bazal ölçümler sonrası 3.gün 15 saat süreyle 107 dB SPL şiddetindebeyaz gürültü ile akustik travma verildi. Daha sonra bazal ölçüm sonrası bütün gruplara 4.,10. ve 24. günlerde DPOAE ve ABR yapıldı.

Grup 1'de, travma öncesine göre travma sonrası 1,7. ve 21. günlerde ABR eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü. Grup 3'de akustik travma öncesine göre,travma sonrası 1.günde ABR eşikleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenirken ($p=0,001$), akustik travma öncesi ile travma sonrası 7. ve 21. günlerde ABR eşikleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi (sırayla $p=0,564, 0,655$).

Grup 4’de ise yapılan 4 ölçüm arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,101$). Grup 1’de bazal DPOAE amplitüd değerlerine (1191, 3359, 4755, 6728 ve 9511 frekanslarında)ve SNR oranlarına (1191, 2001, 3359, 4755, 6728, 9511 frekansları) göre travma sonrası 1,7 ve 21. günlerdeki değerler istatistiksel olarak anlamlı kötü izlendi ($p<0,05$).Grup 3’de ise travma sonrası 7. ve 21. günlerdeki DPOAE amplitüd (1191, 2001, 3359, 6728 ve 9511 frekanslarında) ve SNR değerleri (1191, 2001, 3359, 4755 ve 9511 frekanslarında) ile bazal ölçümler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Bu çalışma ile intratimpanik oksitosinin gürültüye bağlı iç kulak hasarını tedavi etmede yararlı olabileceği gözlenmiş olup,literatürde bununla ilgili herhangi bir yayın bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Gürültü, Oksitosin, İşitsel Beyinsapı Cevabı (ABR), Otoakustik Emisyon (OAE)

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirilen bu çalışma için etik kurul izni alındı(DA 16/28 proje nolu, 25/04/2016 tarih ve 16/31 sayılı karar ile).

ABSTRACT

F. Ceyda Akın Öçal. The Effect of Intratympanic Oxytocin Treatment For Inner-ear Acoustic Trauma. Baskent University Institute of Health Sciences Department of Ear nose Throat Audiology and Speech Voice Disorders Master Thesis, 2016.

The cellular mechanisms leading to noise-induced hearing loss (NIHL) are not clear yet. NIHL leads to death by apoptosis of the outer hair cell (OHC) of the organ of Corti. The reactive oxygen species (ROS) are the starting apoptotic signal in the OHC. Consequently, excess accumulation of ROS and accompanying inflammation in the cochlea are the basis of NIHL. Thus, ROS quenchers, antioxidants and anti-inflammatory drugs can be used at NIHL. The aim of this study is to investigate if oxytocin that has both antioxidant and antiinflammatory activity can prevent the ototoxicity related to NIHL.

Twenty-eight rats were divided into 4 groups. (1.Noise group, 2.Control group, 3.Noise+Oxytocin group, 4.Oxytocin group). Baseline distortion product otoacoustic emission (DPOAE) (amplitude and Signal/ Noise Ratio (SNR)) and auditory brainstem response (ABR) testing were performed on all rats under general anesthesia. Following baseline measurement intratympanic oxytocin was administered on the 1st, 2nd, 4th, 6th, 8th and 10th days to group 3 and 4. After baseline measurements group 1 and 3 were exposed to acoustic trauma using 107 dB SPL white noise for 15 hours. Beside the baseline measurements, DPOAE and ABR testing were performed in all groups on the 4th, 10th and 24th days.

In the first group, the ABR threshold value increased significantly after acoustic trauma exposure on the 1st, 7th and 21st days ($p=0,000$) compared with baseline measurements. In the third group, compared with baseline measurements the mean ABR threshold increased significantly on the 1st day after acoustic trauma ($p=0,001$). No significant differences were detected between the the

baseline and on the 7th and 21st days ABR thresholds (respectively $p=0,564$, $0,655$). In group four, no significant differences were observed in ABR thresholds between the baseline measurements and measurements taken on the 1st, 7th and 21st days ($p=0,101$). In the first group statistically significant differences were observed between DPOAE amplitude (in the 1191, 3359, 4755, 6728 ve 9511 frequency) and SNR (in the 1191, 2001, 3359, 4755, 6728, 9511frequency) values measured before and on the 1st, 7th and 21st days after exposure to acoustic trauma ($p<0,05$). In group 3, no significant differences were observed between the DPOAE amplitude (in the 1191, 2001, 3359, 6728 ve 9511 frequency) and SNR (in the 1191, 2001, 3359, 4755 ve 9511 frequency) values measured before and on the 7th and 21st days after exposure to acoustic trauma ($p>0,05$). This is the first study in the literature to investigate the relationship between intratympanic oxytocin and acoustic trauma in rats, and the first to show the therapeutic effect of oxytocin on damage caused by acoustic trauma.

Key words: Noise, Oxytocin, ABR, OAE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İşitme Sistemi Fizyolojisi.....	2
2.1.2. İşitme.....	2
2.2. Rat Kulak Anatomisi ve İşitsel Özellikler	6
2.3. Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları.....	7
2.3.1.Gürültüye bağlı işitme kaybı tedavisi	9
2.3. Otoakustik Emisyon (OAE)	10
2.4. İşitsel beyin Sapı Cevabı (ABR).....	13
2.5. Oksitosin	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Deney Hayvanları.....	18
3.2. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonla (DPOAE) Ölçüm Metodu.....	21
3.3. İşitsel Beyin Sapı Cevabı (ABR) ile Ölçüm Metodu.....	22
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	23
4. BULGULAR	25
4.1. İşitsel Beyin Sapı Cevabı Eşik Sonuçları.....	25
4.2. İşitsel Beyin Sapı Cevabı Latans Sonuçları	27
4.3. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Amplitüd Sonuçları	28
4.4. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Sinyal/Gürültü Oranı Sonuçları.....	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABR	: Auditory Brainstem Response (İşitsel Beyinsapı Cevabı)
AT	:Akustik Travma
Ca	: Kalsiyum
CN	:Cochlear nucleus
cps	: Cycle per second
dB	:desibel
DPOAE	: Distortion Product Otoacoustic Emission (Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon)
DTH	:Dış tüy hücresi
EOAE	:Uyarılmış otoakustik emisyonlar
EP	: Endolenfatik Potansiyel
GBIK	:Gürültüye bağlı işitme kayıpları
GED	:Geçici eşik değişikliği
Hz	: Hertz
ITH	: İç tüy hücresi
İC	:İnferior Colliculus
IGF-1	:İnsülin Growth Faktör 1
KED	:Kalıcı eşik değişikliği
KM	:Koklear mikrofonik
LL	:Lateral Lemniscus
Mg	: Magnezyum
Mhz	:Megahertz
OAE	:Otoakustik Emisyon
OT	:Oksitosin
ÖT	:Östaki tüpü
nHL	:Normal Hearing Level
NO	:Nitrik oksit
PVN	:Paraventriküler nucleus
SD	:Standart Deviasyon
SFOAE	:Stimulus frekans Otoakustik Emisyon

SM	:Sumasyon potansiyeli
SNR	:Sinyal Gürültü Oranı
SOR	:Serbest Oksijen Radikalleri
SOAE	:Spontan otoakustik emisyonlar
SOC	:Superior Olivary Complex
SOD	:Superoksit dismutaz
SOPN	:Supraoptik nucleus
SPL	:Sound Pressure Level
TEOAE	:Transient Evoked Otoakustik Emisyon
TSAP	:Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koklea kesiti

Şekil 2.2 .İnsanlar ile laboratuvar hayvanlarının işitme aralıklarının karşılaştırılması

Şekil 2.3. Ratlardan kaydedilen 2 farklı ABR örneği

Şekil 2.4. Ratlarda ABR eşik değerlendirmesinde kullanılan dalga paterni örnekleri

Şekil 2.5. Ratlarda ABR örneği

Şekil 3.1. Ratlarda Capella ile DPOAE ölçümü

Şekil 3.2. Ratlarda ABR ölçümü için propların ve elektrotların yerleştirilmesi

Şekil 4.1. Akustik travma grubundaki bir ratın travma öncesi ve sonrası ABR eşikleri

Şekil 4.2. Kontrol grubundaki bir ratın DPOAE örneği

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İnsanlarda ve Ratlardaki ABR Dalgalarının Anatomik Lokalizasyonu

Tablo 3.1. Deney grupları

Tablo 4.1. ABR eşik ölçümlerinin gruplar arası ve grup içi bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Tablo 4.2. ABR II. dalganın latans ölçümlerinin gruplar arası ve grup içi bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Tablo 4.3. DPOAE amplitüd değerlerinin gruplara, frekanslara ve grup içi bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Tablo 4.4. DPOAE amplitüd değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olan ölçümlerin ikili olarak karşılaştırması

Tablo 4.5. DPOAE SNR ölçümlerinin gruplarda frekanslara ve bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Tablo 4.6. DPOAE SNR ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark olan ölçümlerin ikili fark karşılaştırması

1.GİRİŞ

Gürültüye bağlı işitme kayıpları (GBİK) tüm dünyada giderek artan ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gürültü ile kokleadaki Corti organında tüylü hücrelerin stereosilyaları kaybolmaya başlar, gürültüye maruziyet devam ettikçe tüylü hücreler ölür (apoptozis), hasar destek hücrelerinde de devam eder. Sinir lifleri ve sinir uçları dejene olur ve bu etkiler geri dönüşümsüzdür. Esas hasar dış tüylü hücrelerindedir.

Oksitosin (OT) ise antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği sebebiyle son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Oksitosin, glutasyon ve superoksit dismutaz (SOD) tüketimini azaltır, NADPH oksidaz ve myeloperoksidazı inhibe eder, nitrikoksit (NO) seviyelerini yükseltir ve böylece apoptozisi ve inflamasyonu engeller.

Dolayısıyla oksitosin gürültüye bağlı işitme kaybında iyi bir tedavi alternatifi olabilir.Yüksek doz sisplatin ototoksitesinde intraperitoneal ve intratimpanik OT'in protektif etkisi gösterilmiş olmakla beraber literatürde akustik travmada etkinliği ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı oksitosinin gürültüye bağlı iç kulak hasarını önlemede yararlı olup olmadığının gösterilmesidir.

H0: İntratimpanik oksitosin akustik travmaya maruz kalan ratlarda tedavi edici etkiye sahip değildir.

H1:İnatimpanik oksitosin akustik travmaya maruz kalan ratlarda tedavi edici etkiye sahiptir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İşitme Sistemi Fizyolojisi

2.1.1. Ses dalgası ve özellikleri

Ses bir titreşim enerjisi olup yayıldığı ortam moleküllerinin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olur. Ses katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Ses dalgaları havada 340 m/sn hızla yayılır (1).

Frekans, sesin saniyedeki titreşim sayısıdır. Birim olarak cps (cycle per second) veya Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 20 – 20000 Hz aralarında seslere duyarlıdır. Sesin şiddet birimi desibel (dB) olup logaritmik bir sistemdir ve eşik işitmeye göre kulak tarafından duyulan sesin şiddetini tanımlar (2). Ses dalgalarının yayılmasına ortam tarafından gösterilen dirence akustik direnç ya da empedans denmektedir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılı olup, ses dalgaları ortam değiştirirken iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.

2.1.2. İşitme

İşitme; dış ortamda meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanması ve beyindeki merkezler tarafından algılanmasına kadar olan süreç olarak tanımlanmaktadır. İşitme sistemi içinde dış, orta ve iç kulak ile santral işitsel yollar ve işitme merkezi yer almaktadır. İşitme birbirini izleyen 4 fazda gerçekleşir. Bunlar;

1) İletim (conduction) fazı: İlk olarak ses dalgaları atmosferden dış ve orta kulak aracılığı ile iç kulağa iletilmelidir. Bu olay sesin kendi enerjisi ile olur. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların iletilmesinde görevlidir.

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Ses enerjisinin orta kulak gibi gaz ortamdan iç kulak gibi sıvı ortama geçişi sırasında ortalama 30 dB kadar enerji kaybı olur. Orta kulağın (timpanik membran ve kemikçik zincir) en önemli görevi sesin hava ortamından sıvı ortamına geçişinden ve iç kulak sıvılarının akustik empedansından oluşan enerji kaybını karşılamaktır.

Bu 30 dB'lik kaybı üç şekilde karşılar:

a) Kulak zarının titreşim bakımından sabit iki noktası kemik anulus ve manibrium malleidir. Kulak zarı anulusta titreşmez, ince olan orta kısımda titreşir. Ses enerjisi manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi kısmen hareketli manibriumu iki katına ulaştırarak geçer (Catenary lever).

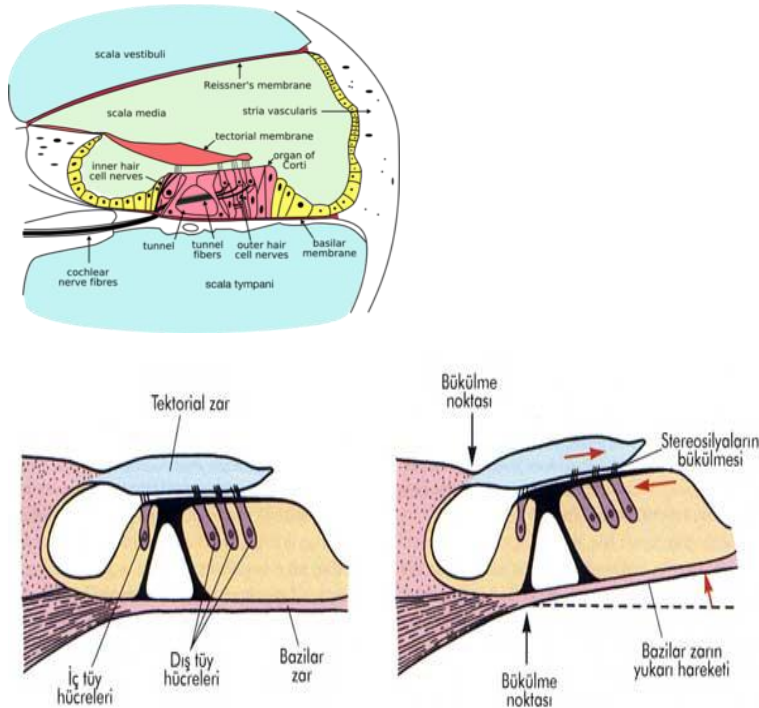
b) Malleus ve incus arasındaki eklemin özelliği kaldıraç şeklinde etki etmesidir. Böylece malleus kolundaki enerji incusa 1.3 kat güçlenerek aktarılır (Ossiküler lever).

c) Kulak zarının ve stapes tabanının titreşen bölümlerinin genişlikleri arasındaki oran 15/1 ile 20/1 arasında değişir. Ses kulak zarından kendisine göre çok küçük bir yüzeye sahip olan stapes tabanına geçerken bu iki yüzeyin oranı ölçüsünde şiddetlenir. Böylece kulak zarındaki enerji, stapes tabanına yaklaşık 17 kat arttırılmış olarak iletilir (Hidrolik lever) (3).

2. Dönüşüm (transduction) fazı: Frekansların iç kulakta analizi yapılır ve ses enerjisi bir takım biyokimyasal olaylarla elektrik enerjisi haline dönüştürülür (4). Bekesy'nin yaptığı araştırmalarda ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikler incelenmiştir. Ses dalgaları perilenfe geçerek perilenfi hareketlendirir ve bazal turdan başlayarak apikal tura doğru baziller membranda titreşimler oluşur. Bekesy buna ilerleyen dalga teorisi (travelling wave) adını vermiştir.

Baziller membran, bazal turda daha katı ve dar (0.12 mm), apikal turda daha esnek ve geniştir (0,5 mm). Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdünün sesin frekansına göre değişiklik göstermesidir. En büyük amplitüdle titreşen bölge yüksek frekanslarda baziller membranın bazal turundadır. Frekans düştükçe baziller membranın en çok titreşen bölgesi kokleanın apeksine yaklaşır (5).

Kokleada yaklaşık 12.500 dış tüy hücresi (DTH) ve 3.500 iç tüy hücresi (İTH) bulunur. Bu hücreler mekanik enerjinin elektrik potansiyele çevrilmesinde rol oynar. En uzun DTH stereosiliası (kinosilyum), tektorial membranın alt yüzüne bağlı olup, daha kısa silialar ve iç tüy hücre stereosiliasının tektorial membrana bağlı olmadığı düşünülmektedir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DTH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İTH'lerini hareketlendirir. Bu durumda İTH'leri hız, DTH'leri yer değiştirme algılayıcısı olarak görev yapar. Her tüy hücresinin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitütleri için de geçerlidir (4,6,7) (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Koklea kesiti

Kokleada 4 tip elektriki potansiyel vardır :

a-Endolenfatik Potansiyel(EP): Koklea uyarılmadığı zaman da var olan elektrik potansiyelidir. Kokleadaki stria vaskularisten kaynaklanır. Bir doğru akım olup 80-100 mV luk çapa sahiptir. EP, transdüksiyon için şarttır. Oluşumunda Na⁺, K⁺ ve ATPaz'ın rolü vardır. Endolenfin meydana gelişindeki patolojiler EP'yi etkiler ve metabolik presbiakuziye neden olur.

b- Koklear mikrofonik (KM): Dış titretek tüylü hücrelere ve bunların ortaya çıkardığı K⁺ iyon akımına bağlı olan KM, koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen alternatif akımdır. Baziler membran hareketleri ve ses uyarınları ile direk ilişkilidir. Dış titretek tüylü hücrelerin tahribinde kaybolur.

c- Sumasyon potansiyeli (SM): Dış titretek tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgili olup ses uyarınına, frekansına ve şiddetine göre değişir.

d- Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP): Kafatasına, dış kulak yoluna, yuvarlak pencereye veya sinire yerleştirilen elektrotlarla ölçülen TSAP, Meniere hastalığı tanısı için kullanılmaktadır (8).

Transdüksiyonun meydana gelişinde titretek tüylü hücreler ve stereosilyaların rolü çok önemlidir. İTH 'lerin stereosilyaları tectoriyal membran ile doğrudan ilişki kurmazken DTH'ler sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Bu kanallar baziler membran hareketi ile hareket eden stereosilyalar ile açılır veya kapanır. Endolenfte +80 mV luk EP mevcuttur. Titretek tüylü hücrelerin içinde ise negatif yük bulunur. Bu yük İTH 'lerde -45 mV, DTH'lerde -70 mV'dir. Bu fark hücre içine doğru K⁺ akımı ortaya çıkarır ve elektriki polarizasyon ortaya çıkar. Sonuç olarak baziler membrandaki hareket elektriki akıma dönüşür ve bu potansiyeli kendisi ile ilişkili sinir lifine aktarır. Böylece transdüksiyon oluşmuş olur (9).

3. Nöral şifre (neural coding) fazı: Tüy hücrelerinde meydana gelen

elektriksel akım, kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde elektriksel enerji, frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur. İnsanlarda işitme siniri 30.000 liften oluşur. Bu liflerin %90-95'i tip 1 nöron şeklinde olup, miyelinli, bipolar ve İTH' nde sonlanır. Geri kalan %5-10'u ise miyelinsiz, unipolar ve DTH'nde sonlanan, tip II nöron şeklindedir. Her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans bölgesi mevcuttur (3,10).

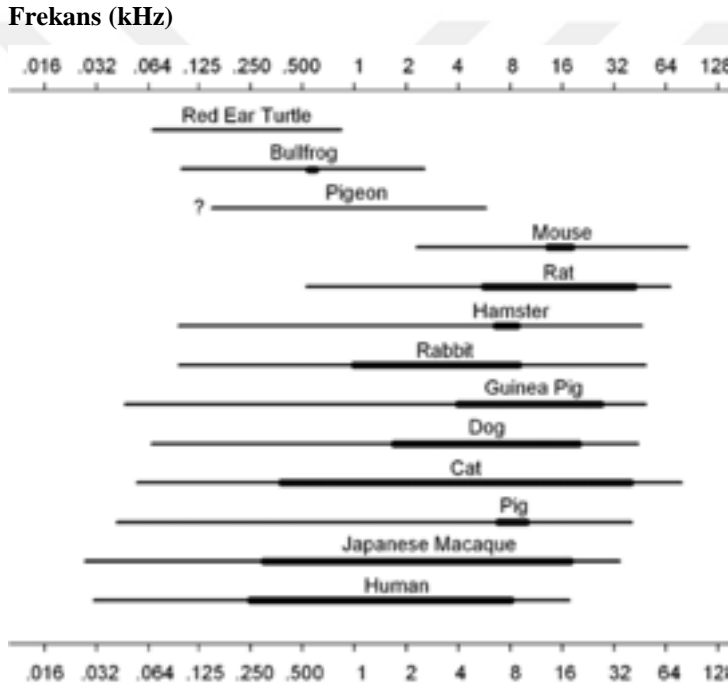
4. Algı (cognition) – birleştirme (association) fazı: Gelen bu sinir iletimleri, işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelmiş olur (11).

2.2. Rat Kulak Anatomisi ve İşitsel Özellikler

Ratlarla insanlar arasında temel olarak işitme sistemi benzerdir. (12). Bundan ötürü rat çalışmaları insan çalışmaları için öncü olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ratlar gerek uzun yaşamları (özellikle de kronik veya yaşlanma ile ilgili çalışmalarda faydalıdır), gerekse de guinea piglere göre çoklu dozda anestezi ajanlarına daha az hassas oluşları ile alternatif bir hayvan modeli olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak ratların timpanik bullasına cerrahi yaklaşımda yoğun vaskülarizasyon ve sırt ve boyun kaslarının varlığı ciddi bir zorluk yaratmaktadır (13). Ratlarda da insanlardaki gibi koklea 2,5 tur dönüş yapar (12). Timpanik membranları tüm dış kulak yolunu doldurmaz. Ratların timpanik membranında orta kulağa girişi sağlayan incus ve malleus arasında bir açıklık vardır. Bu açıklık bu hayvanlardaki otitis media sebebi olabilir. Guinea piglerle mukayese edildiğinde , ratların orta kulak anatomik yapıları insanlara daha çok benzer. Ancak ratların fasiyal sinir lokalizasyonu insan ve guinea piglere göre daha yüzeysel ve antero-rostral pozisyonundadır (14). Yine ratlarda insanlardan farklı olarak stapes anterior, posterior krus ve footplate arasında aşağı inen stapediale arter mevcuttur (12). Ratlar stapes cerrahisi ve ossiküloplasti için uygun modeller değildir. Çünkü karotis arter koklea tabanı ve stapes cruraları boyunca ilerler (14). Ratların iç kulak yapıları da insana çok benzer olmakla birlikte Hensen hücreleri yoktur. Ratlarda östaki tüpü (ÖT), yaklaşık 4,5 mm.dir. Hemen

hemen horizontal yerleşimli bir ÖT vardır ve az miktarda müköz bezler, çok miktarda da goblet hücresi mevcuttur (15).

Ratların işitme duyuları iyi gelişmekle beraber işitme aralığı 70 dB'de 250-80.000 Hz aralığında değişmektedir. Ancak en duyarlı aralık 8.000- 50.000 Hz'dir. Yüksek frekansta iyi işitmeleri baş ve pinna uzunlukları, bunların birbirlerine göre uzaysal konumları, kafalarının şekli (sferik oluşu) ve pinna hareketliliğinin mevcudiyeti ile açıklanmaktadır. İnsanlar ve laboratuvar hayvanlarının işitme aralıkları şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Frekans (kHz)

Şekil 2.2. İnsanlar ile laboratuvar hayvanlarının işitme aralıklarının karşılaştırılması (İnce çizgiler 60 dB SPL (Sound Pressure Level)'de duyulabilen frekans aralığını, kalın çizgiler ise 10 dB SPL'de duyulabilen frekans aralığını göstermektedir) (16) (Heffner'in çalışmasından alınmıştır)

2.3. Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları

Gürültü, yüksek şiddette kısa veya uzun süreli ve kulakta geçici/kalıcı hasara yol açabilen ses veya seslerdir. Tüm işitme kayıplarının yaklaşık üçte birini gürültüye

bağlı işitme kayıpları (GBİK) oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devlet'lerinde yaklaşık 22 milyon yetişkinin gürültüye bağlı işitme kaybına sahip oldukları bilinmektedir (National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, 2011). Ülkemizde ise gürültüye bağlı işitme kayıpları ile ilgili epidemiyolojik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Uluslararası standartlara göre, işitmeye zarar veren gürültü düzeyi 100-10.000 Mhz (Megahertz) ve 85 dB olarak kabul edilmektedir (17). GBİK , her zaman sensorinöral tip işitme kaybı ile seyretmekte olup, iç kulaktaki tüylü hücreler etkilenmiştir. Genelde her 2 kulakta simetrik işitme kaybı görülür. İlk olarak 3000, 4000 ve 6000 Hz de 'V' şeklinde çentik görülür. Erken dönemde konuşma frekansları etkilenmemiştir (18).

GBİK ları 3 alt başlıkta incelenebilir:

1)Geçici eşik değişikliği (GED) : Gürültüye bağlı işitme kaybının olması, ancak bir süre sonra işitme eşiklerinin normale dönmesidir. Düzelmeye maruz kalan gürültünün süre ve şiddetine bağlıdır. Birçok geçici eşik değişikliği ilk iki günde (16 saatte) düzelir .

2) Kalıcı eşik değişikliği (KED): Gürültüye maruziyet sonucunda işitme eşiği tekrar gürültü öncesi ölçülen eşik seviyesine yükselmezse KED ortaya çıkar. Gürültü şiddeti, spektrumu ve süresi KED miktarını birlikte etkiler (19,20).

3) Akustik travma (AT): Ani ve yüksek şiddetteki gürültüye maruziyet sonucu oluşur. Geçici veya kalıcı işitme kaybı yapabilir. Tüm koklea etkilenbilir. Ancak en çok corti organı hasar görür. Timpanik membranda perforasyon, oval veya yuvarlak pencere fistülleri, kemikçiklerde kopmalar görülebilir.

Gürültü koklear yapılarda mekanik hasar ve metabolik değişiklikler oluşturmaktadır. Doğrudan mekanik hasar öncelikle kokleadaki Corti organında tüylü hücrelerin stereosilyalarının kaybolmasıyla başlar, gürültüye maruziyet devam ettikçe tüylü hücreler ölür (apoptozis), hasar destek hücrelerinde de görülür. Sinir lifleri ve sinir uçları dejene olur ve bu etkiler irreversibledir. Dış tüylü hücrelerde hasar ve kayıp iç tüylü hücrelere göre daha fazladır (21,22).

Metabolik değişiklikler ise hücrede oluşur ve bunların bazıları önlenebilir niteliktedir. Son yıllarda bu metabolik değişiklikleri açıklayan çeşitli çalışmalar yapılmış ve her biri için koruyucu önlemler ve tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (23). Glutamat salınımının bozulması, nitrik oksit (NO) salınımının artması (Corti organındaki hücrelerde hasar ve sayıca azalmaya yol açar) , serbest oksijen radikalleri (SOR) ve hidroksil radikallerinin artması (lipid peroksidasyonunu artırır, iyon dengesi bozulur ve plazma membranları yıkılır), magnezyumun azalması (Gürültü özellikle Mg ve Ca'a bağımlı enerji tüketimini artırır. Ekstrasellüler Mg azalması tüylü hücrelerdeki intrasellüler Ca'u da etkiler) , intrasellüler Ca artışı (Oksidatif strese neden olur), sodyum-potasyum dengesinin bozulması (endolenf-perilenf arası geçirgenliği artırır) tespit edilen metabolik ve biyokimyasal değişikliklerdir(24-27).

2.3.1.Gürültüye bağlı işitme kaybı tedavisi

GBİK'nın temelinde yer alan kokleadaki mekanik ve metabolik hasarın rolünün anlaşılması ile birlikte koruyucu ve terapötik tedavi seçenekleri ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Genel olarak sensorinöral işitme kayıplarının birçoğunda temelde SOR 'nin aşırı birikimi ve eşlik eden kokleadaki inflamasyon suçlanmaktadır. Böylece SOR supresörleri, antioksidanlar ve anti-inflamatuar ilaçlar GBİK'nda proflaksi ve kurtarma tedavisi için önerilmektedir. Burada amaç lipid peroksidasyonunu azaltmak, yeterli koklear kan akımını sağlamak ve tüylü hücrelerin apoptotik ölümlerini inhibe etmektir (23).

Günümüzde GBİK tedavisinde;

a)Antioksidanlar (Ebselen, N-asetilsistein, Ringer laktat, Ginkgo biloba, Vitaminler ve mineraller- A,C,E vitaminleri,enzimler,selenyum ve magnezyum, NAC, alfa lipoikasit)

b)Antiinflamatuvarlar (Kortikosteroidler)

c)Biyolojik ajanlar (Gevokizumab, Anakinra, Etanercept,RNA kısa inhibitörü, CMV aşısı)

- d)Transport inhibitörleri
- e) Proton pompa inhibitörleri
- f) Zonisamide ve metilprednizolon
- g)Hiperbarik oksijen kullanılabilir seçenekler arasındadır (23).

2.3. Otoakustik Emisyon (OAE)

1978 yılında David Kemp'in OAE'ü keşfetmesiyle kokleanın aktif bir organ olduğu ve ses ürettiği doğrulanmıştır. OAE'ler, insanların ve hayvanların dış kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofonla kaydedilebilen, kokleada dış tüy hücrelerden kaynaklanan düşük şiddette seslerdir. Bu sesler, dış tüy hücrelerinin uzayıp kısılması sonucu oluşmaktadır (28,29).

Düşük şiddetteki akustik uyarın, OAE amplitüdünde doğrusal (lineer) artış gösterirken, orta veya yüksek şiddetteki akustik uyarınlar, OAE amplitüplerinde doğrusal dışı (nonlineer) özellikte amplifikasyona yol açarlar. Düşük şiddetteki akustik uyarınlar baziler membranda oluşan dalgaların amplitüdünün artmasına ve ince frekans seçiciliğinin ortaya çıkmasına neden olur (koklear amplifikatör mekanizması) Dış tüy hücre hasarlarıyla OAE elde edilemezken, iç tüy hücre hasarlarında OAE üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

OAE'lar akustik bir uyarın olmaksızın ortaya çıkan spontan veya akustik bir uyarınla ortaya çıkan uyarılmış otoakustik emisyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar.

1-Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE)

SOAE 'lar herhangi bir uyarı olmadan dış kulak yolundan kaydedilen dar bantlı düşük yoğunluklu akustik sinyallerdir. Normal popülasyonun %40-60'inde gözlenir. SOAE saptanmasının nasıl yorumlanması gerektiği henüz tartışmalıdır (28,29).

2-Uyarılmış otoakustik emisyonlar (EOAE)

EOAE lar verilen uyarın şekline göre 3'e ayrılır:

a) **SFOAE (Stimulus frekans OAE)** : Stimulus frekans otoakustik emisyonlarda kesintisiz saf ses uyarınlar verilerek koklea uyarılır ve cevaplar alınır. Cevaplar uyarının sürekli olarak verildiği sırada kaydedilir. Bu nedenle elde edilen cevabı uyarından ayırmak için özel donanım gerekir. Teknik zorluklar ve detaylar, klinikte sık kullanımına engeldir (28,29).

b) **TEOAE (Transient Evoked OAE)**: Kısa süreli klik ya da tone burst akustik uyarını takiben kaydedilir. Klinik kullanımı çok yaygındır. Normal işitmeye sahip bireylerin hemen hemen tamamında TEOAE vardır. Ancak 30-50 dB'i geçen koklear işitme kayıplarında yanıt alınamayabilir. TEOAE cevaplarında önemli noktalardan biri de 3500 Hz den sonra emisyon cevabının azalmaya başlamasıdır (30). TEOAE, objektif ve kolay uygulanan ve koklear fonksiyonların tespiti için uygun bir metod olmakla birlikte laboratuvar hayvanlarında TEOAE kaydı kısa latans süresi nedeniyle çok zordur (31).

c) **DPOAE (Distorsiyon Ürünü OAE)**: Eş zamanlı olarak iki farklı frekanstaki saf sesin kokleaya verilmesinin ardından elde edilir. Bu iki saf ses (f_1 ve f_2) temel frekanstır, ortaya çıkan OAE'un (f_3) frekansı temel frekanslardan farklı ancak onlarla aritmetik ilişkedir. En belirgin emisyon $2f_1-f_2$ 'de alınır. Temel frekanslar (f_1 ve f_2) arasındaki ve uyarın şiddetleri (L_1 ve L_2) arasındaki oransal durum DPOAE amplitüdüleri üzerinde çok etkilidir. En yüksek amplitüdü DPOAE ; f_2/f_1 oranı 1,22 ve uyarın şiddetleri arasındaki fark ($L_1 > L_2$) 0-15 dB arasında olduğunda alınır. DPOAE' lar 50 dB den fazla sensorinöral işitme kayıplarında elde edilemezler. DPOAE ile hasarlı koklear bölgelerde emisyon cevabı azalmış veya kaybolmuş bulunurken, diğer hasarsız bölgelerde normal cevap alınır. 4000 Hz üzerinde TEOAE 'a göre daha üstündür. Kemirgenlerde (ratlar gibi) gözlenen DPOAE bulguları insanlardakine benzer bulunmuştur (32).

*** OAE Kullanım Alanları**

1- İşitmenin değerlendirilmesi

-Yenidoğan ve bebeklerde tarama amacıyla,

-Odyolojik değerlendirmede güvenilir yanıt alınamayan otistik, mental retarde vb hastalarda ,

-Psikojenik işitme kayıplarında

2-Koklear fonksiyonun tespiti

-Ototoksik ilaç kullanımı,

-Dış tüy hücre fonksiyonunun tespiti,

-Gürültüye bağlı işitme kayıpları,

-Ani işitme kayıplarında lezyon yerinin tespiti

3-Ayırıcı tanıda

-Koklear -retrokoklear ayırımında

4-İşitme cihazı adaylarında DTH fonksiyonunun tespiti

5-Diğer odyolojik testlerin sağlamlasının yapılması.

*** OAE Avantajları**

1- Objektif ve güvenilirdir.

2- Non-invazivdir.

3- Ucuzdur.

4- DTH aktivitesini yansıtır.

5- Test süresi çok kısadır.

6- Hastanın genel durumundan bağımsız olup, aktif katılım gerektirmez.,

***OAE Dezavantajları**

1-Test için sessiz bir ortam şarttır, gürültüden kolaylıkla etkilenir.

2-Dış ve orta kulak patolojileri, sonucu kolaylıkla etkileyebilir (buşon, vernix kazeoza, kulak zarı perforasyonu, efüzyonlu otitis media, kronik otitis media, östaki disfonksiyonu, otoskleroz, kemikçik zincirde kopukluk)

2.4. İşitsel beyin Sapı Cevabı (ABR)

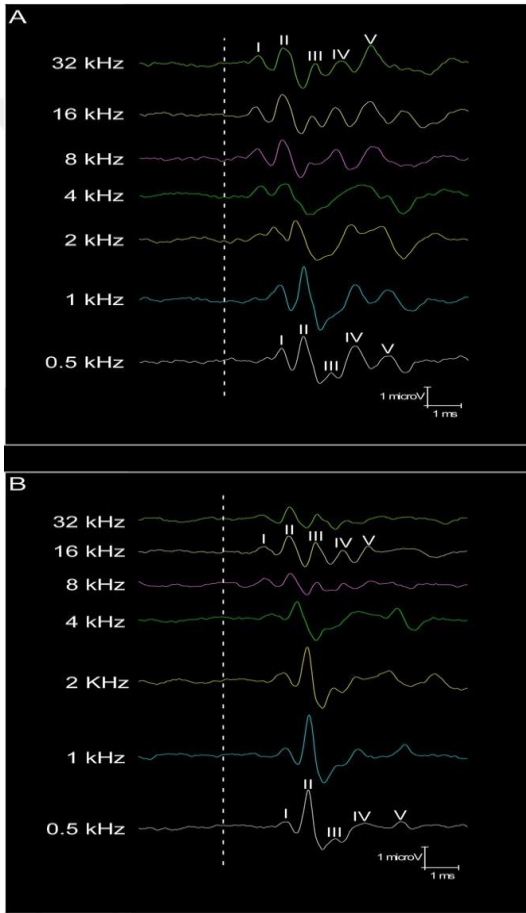
ABR, akustik uyaran ile işitsel sistemden kaydedilen elektrofizyolojik kayıtlardır. Ortaya çıkan cevaplar işitme siniri ve işitme yollarındaki sinir liflerinin senkronizasyonu temelinde 8. sinir ve beyin sapından kaydedilir . İşitsel fonksiyonu değerlendirmede kullanılan, kafaya yerleştirilmiş elektrotlardan kaydedilen nöronal yanıtlardır. Objektif olması, kolay yapılabilmesi ve non invaziv olması nedeniyle klinik ve deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (33). ABR dalgaları uyarı sonrası 2-12 msn arasındaki yanıtlardır. 8. sinirden ve beyin sapının farklı bölgelerinden kaynaklanan 7 dalgadan oluşmaktadır. İlk 5 dalga özellikle klinikte yaygın kullanım alanı bulmuştur (34). Herbir dalganın kaynaklandığı yer net olmamakla birlikte I. dalganın işitme sinirinin distal kısmına, II. dalganın işitme sinirinin proksimal kısmına, III. dalganın poststaki işitme yolları ve yapılarına (koklear nukleus (CN), trapezoid cisim), IV. dalganın süperior olivary kompleks'e (SOC),V. dalganın beyin sapının rostral bölgesindeki işitme yolları ve yapılarına (lateral lemniskus'un (LL) inferior kollikulus'a (İC) giriş kısmı), VI ve VII. dalganın ise inferior kollikulus'a ait elektriksel aktiviteleri gösterdiği düşünülmektedir (33,34). I ve II. dalgalar uyarının verildiği ipsilateral işitsel sistemden kaynaklanırken, III. ve sonraki dalgalar bilateral hatta ağırlıklı olarak kontrilateral işitsel yollardan kaynaklanırlar.

ABR'de farklı anatomik bölgelerden köken alan dalgaların morfolojileri (piklerin varlığı yada yokluğu), pik amplitüdüleri , latans ve eşikleri değerlendirilir.

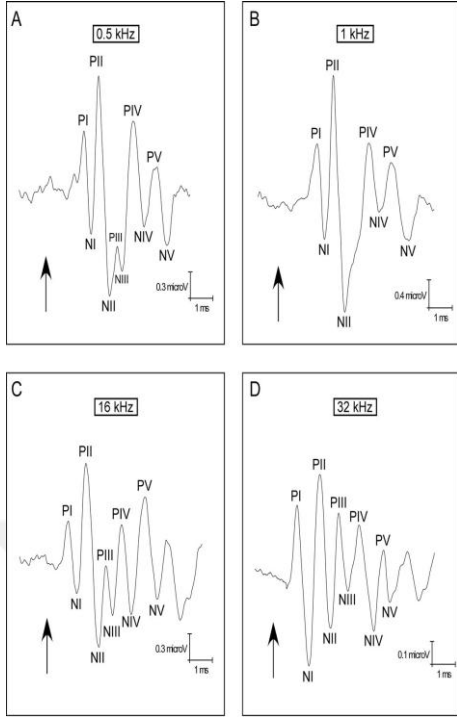
Literatürde kemirgenler ve insanlar arasında ABR'de önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Bu farklılıklar dalgaların kaynaklandığı anatomik bölgeler (Tablo 2.1), dalga morfolojisi ve paterni (Şekil 2.3.) ve eşik değerlendirmede kullanılan dalga (Şekil 2.4.) (Şekil 2.5.) olarak sayılabilir. İnsanlarda III. ve V. dalgalar en yüksek amplitüdü olmasına rağmen ratlarda, II. Dalga en yüksek amplitüdüdür. Ratlarda III. dalga en küçüktür. En önemli farklardan biri de ratlarda V.dalğanın eşik değerlendirilmesinde kullanılmamasıdır.(33,35-37).

Tablo 2.1. İnsanlarda ve Ratlardaki ABR Dalgalarının Anatomik Lokalizasyonu (38)

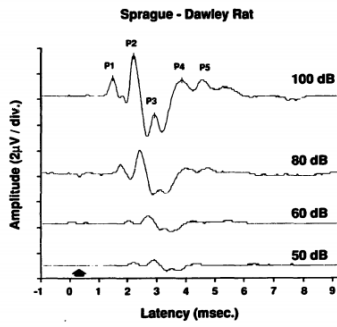
	İnsanlarda	Ratlarda
I. Dalga	VIII. sinirin distali	VIII.sinir
II. Dalga	VIII. sinirin proksimali	Posterior ventral CN
III. Dalga	Cochlear nucleus	Anterior ventral CN ve trapezoid cisim
IV. Dalga	SOC	SOC
V. Dalga	LL ve IC	LL ve IC



Şekil 2.3. 7 test frekansında 80 dB SPL de normal Wistar ratlardan kaydedilen 2 farklı ABR örneği (Alvarado'nun çalışmasından alınmıştır) (33)



Şekil 2.4. Ratlarda ABR eşik değerlendirmesinde kullanılan dalga paterni örnekleri (A:0,5 kHz Tone- burst uyaranda, B: 1kHz Tone- burst uyaranda, C: 16 kHz Tone- burst uyaranda, D: 32 kHz Tone- burst uyaranda)(Alvarado'nun çalışmasından alınmıştır)(33)



Şekil 2.5. Sprague-Dawley ABR örneği (Overbeck'in çalışmasından alınmıştır) (35)

*ABR'nin günümüzdeki kullanım alanları

1. İşitme kaybı riski taşıyıcılarından dolayı yoğun bakım ünitelerindeki yeni doğanların işitme taramalarında,

2. İşitsel Nöropati Spektrum bozukluğu tanısında,
3. İnfantların, küçük çocukların, kooperasyon sorunu yaşayan erişkin ve simülasyon yapan hastaların işitme eşiği tayininde,
4. Retrokoklear lezyonların tanısında,
5. İntraoperatif moniterizasyonda,
6. İşitsel beyin sapı implantı operasyonunda,
7. Kafa travmaları, koma ve beyin ölümünün değerlendirilmesinde ABR yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.5. Oksitosin

Oksitosin (OT), hipotalamusta supraoptik (SOP) ve paraventriküler (PVN) çekirdeklerden salınan ve dokuz aminoasitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. Hormonun doğum eyleminde ve emzirme olaylarındaki klasik rolünün yanında antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi mevcuttur (39, 40). Hipotalamus dışında birçok farklı merkezi sinir sistemi bölgesi ve medulla spinaliste OT ve reseptörlerinin belirlenmesi (böbrek, kalp, timus, pankreas, adipöz doku vb) cinsel davranışlar, sosyal davranışlar, annelik içgüdü, beslenme ve stres ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda şeker metabolizması ve pankreas, üreme fizyolojisi, başta timus olmak üzere immün sistem, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri de gösterilmiştir (41).

OT, kanda serbest dolaşan bir peptittir. Atılımı genel olarak böbrekler tarafından inaktif metabolitleri yoluyla olur.

OT' in yara iyileştirmesini kolaylaştırdığı, inflamatuvar ve immün sistemi düzenlediği gösterilmiştir. Çünkü OT ve OT reseptörleri timusta bulunur ve OT reseptör geni akut faz reaktan ve interlökin (IL-6, Prostatiklin, Nitrik oksit, IGF-1, ve Growth hormon) cevap elemanlarını içerir (42). Antiinflamatuvar etkisine uygun olarak, OT' in analjezik ve termoregülatör etkisi de bildirilmiştir (43).

Yapılan alışmalarda OT'in asetik aside bağlı kolon inflamasyonunda, renal iskemi/reperfüzyona bağlı ve pyelonefrite bağlı böbrek hasarında antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiştir (39,44).Yine aynı araştırmacılar OT'in multiple organ yetmezliğinin bir parçası olarak sonuçlanan rat sepsis modelinde hepatik hasara karşı koruyucu etkisini göstermiştir (45).

Yapılan alışmalar OT'in antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin sisplatin nefrotoksisitesindeki koruyucu rolünü göstermiştir (39,40). OT, glutasyon ve superoksit dismutaz (SOD) tüketimini azaltır, NADPH oksidaz ve myeloperoksidazı inhibe eder, nitrikoksit (NO) seviyelerini yükseltir ve apoptozisi ve inflamasyonu engeller (46-48)

Yüksek doz sisplatin ototoksisitesinde kullanılan intraperitoneal ve intratimpanik OT 'in protektif etkisi gösterilmiş olmakla beraber literatürde akustik travmada etkisi ile ilgili herhangi bir yayın bulunmamaktadır (49).

Bu çalışmanın hipotezi 'İnatimpanik oksitosin akustik travmaya maruz kalan ratlarda koruyucu etkiye sahiptir' şeklinededir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Program tezi olarak yapıldı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirilen çalışma için etik kurul izni alındı(DA 16/28 proje nolu, 25/04/2016 tarih ve 16/31 sayılı karar ile). Çalışmada , uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyuldu.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya başlamadan önce güç analizi planlaması istatistiksel bir yazılım kullanılarak yapıldı ve çalışma 28 adet sağlıklı, 11 aylık ve ortalama 300-350 gr erkek Sprague Dawley cinsi ratlar üzerinde yapıldı.

Ratlar; 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta, 25 °C sıcaklıkta serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı.

Tüm ratlara genel anestezi altında otoskopik muayene yapıldı, dış kulak yolundaki debris ve buşonlar temizlendi ve normal timpanik membran görüntüsü sağlandı. Ayrıca herhangi bir orta kulak patolojisi veya timpanik membran patolojisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 28 adet rat ,yedışer ratdan oluşan dört gruba ayrıldı (Tablo 3.1).

Grup	Uygulanan işlem	Rat sayısı
1.grup	Akustik Travma	7
2.grup	Kontrol	7
3.grup	Akustik Travma + Oksitosin (intratimpanik)	7
4.grup	Oksitosin (intratimpanik)	7

Tablo 3.1. Deney grupları

Genel anestezi altında öncelikle bütün ratlara DPOAE (Distortion Product Otoakustik Emisyon) yapıldı ve beraberinde ABR (Auditory Brainstem Response) testi uygulanarak işitsel eşik değerleri elde edildi. Elektrofizyolojik testler ve intratimpanik enjeksiyonlarda kullanılacak genel anestezi, ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazin HCl (Rhompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlandı.

a) Akustik travma grubu (1. grup)

Bu grup ratlarda ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazin HCl (Rhompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlanan genel anestezi ile otoskopik kulak muayenesi yapıldı ve varsa debris ve buşonları temizlenerek bazal olarak DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Bu grup ratlar 15 saat süreyle 107 dB SPL şiddetinde, hoparlör mesafesi eşit olacak şekilde serbest ortamda white noise ile akustik travmaya maruz bırakıldı (İnteracoustic AC 40 Odyometri cihazı ile). Çalışma süresi olan 23 gün boyunca bu grup ratlara ek herhangi bir işlem uygulanmadı. Çalışmada bu grup ratlara genel anestezi altında akustik travmadan sonraki 1. 7. ve 21. gün DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Ratlar çalışmanın 23. gününde sakrifiye edildi.

b) Kontrol grubu (2. grup)

Bu grup ratlarda ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazin HCl (Rhompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlanan genel anestezi ile otoskopik kulak muayenesi yapıldı ve varsa debris ve buşonları temizlenerek bazal olarak DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma süresi olan 23 gün boyunca bu grup ratlara herhangi bir işlem yapılmadı. Çalışmada bu grup ratlara diğer gruplarla aynı günde genel anestezi altında DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Ratlar çalışmanın 23. gününde sakrifiye edildi.

c) Akustik travma öncesinde ve sonrasında intratimpanik oksitosin verilen grup (3. grup)

Bu grup ratlarda ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazin HCl (Rhompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlanan genel anestezi ile otoskopik kulak muayenesi yapıldı ve varsa debris ve buşonları temizlenerek bazal olarak DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Bazal ölçümler sonrası 1. ve 2. gün bu gruba genel anestezi altında 1-3 mg (0,1-0,3 ml) intratimpanik oksitosin verildi. Ardından ratlar 3.gün 15 saat süreyle 107 dB SPL şiddetinde, hoparlör mesafesi eşit olacak şekilde serbest ortamda white noise ile akustik travmaya maruz bırakıldı .(İnteracoustic AC 40 Odyometri cihazı ile).Akustik travma sonrası bu gruba genel anestezi altında 1.,3., 5. ve 7. günlerde 1-3 mg (0,1-0,3 ml) intratimpanik oksitosin (Synpitan fort 5IU/5 ml amp,Deva İlaç,Turkey)dental enjektör yardımıyla timpanik membran postero-inferior kadranauygulandı.Aynı zamanda çalışma süresince bu grup ratlara akustik travmadan sonra 1., 7. ve 21. gün DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler

gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Ratlar çalışmanın 23. gününde sakrifiye edildi.

d) İntratimpanik oksitosin verilen grup (4.grup)

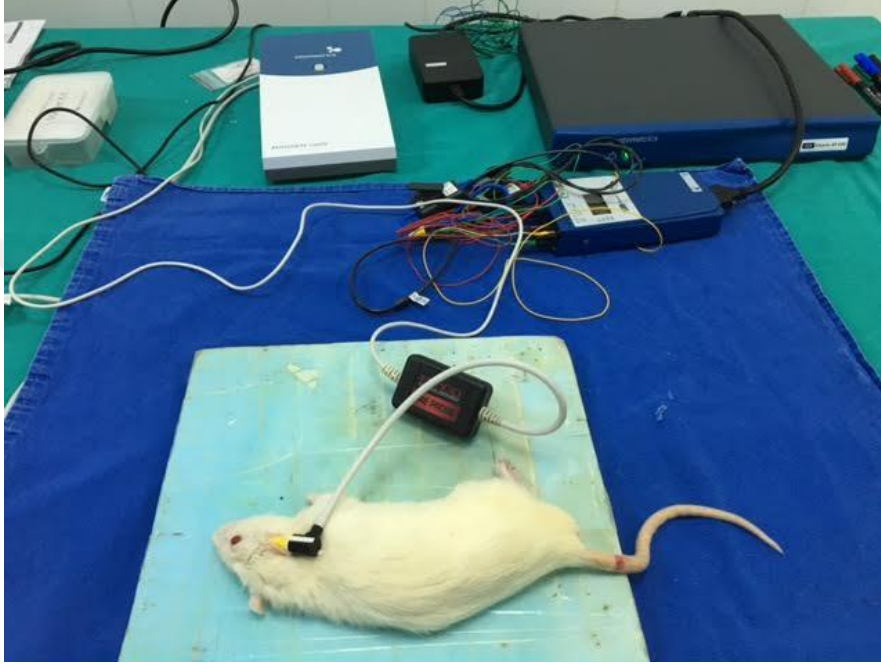
Bu grup ratlarda ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazin HCl (Rhompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlanan genel anestezi ile otoskopik kulak muayenesi yapıldı ve varsa debris ve buşonları temizlenerek bazal olarak DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21° sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Bazal ölçümler sonrası 1., 2., 4., 6., 8. ve 10. gün bu gruba genel anestezi altında 1-3 mg (0,1-0,3 ml) intratimpanik oksitosin (Synpitan fort 5IU/5 ml amp,Deva İlaç,Turkey) dental enjektör yardımıyla timpanik membran postero-inferior kadrana uygulandı. Çalışmada bu grup ratlara diğer gruplarla aynı günde genel anestezi altında DPOAE ve ABR ölçümleri yapıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Ratlar çalışmanın 23. gününde sakrifiye edildi.

3.2. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonla (DPOAE) Ölçüm Metodu

Bu çalışmada kullanılan distorsiyon product otoakustik emisyon (DPOAE) cihazı Capella (Madsen, Danimarka) olup, cihazın probunun ucuna dış kulak yolunu kapayacak timpanometri kauçuk probu takılarak ölçüm yapıldı (Şekil3.1). Ratın kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra prob sıçanın kulağına yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarıcı dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı.

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ile DPgram ölçümü yapıldı. f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1.22 olacak şekilde ayarlandı. Uyarıcı şiddeti f1

frekansı için L1 ve f2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1=55 ve L2=55 düzeyinde tutuldu. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarıcı (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'lar dış kulak kanalındaki mikrofon ile 1191, 2001, 3359, 4755, 6728 ve 9511 kHz frekanslarında kaydedildi. Seçilen frekanslar cihazın otomatik belirlediği frekanslardır.

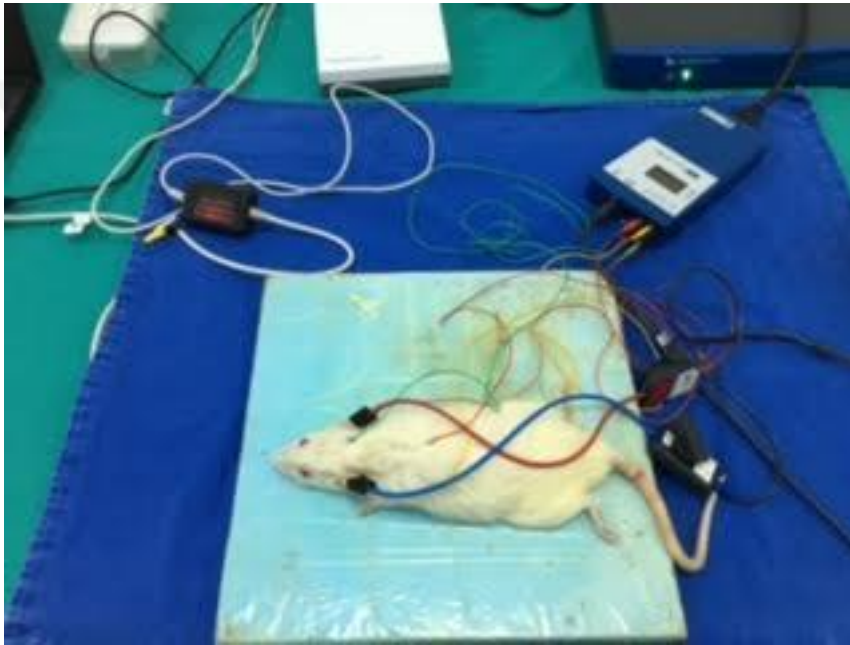


Şekil3.1.Ratlarda Capella ile DPOAE ölçümü

3.3. İşitsel Beyin Sapı Cevabı (ABR) ile Ölçüm Metodu

Bu çalışmada ABR ölçümleri için ICS Chartr EP 200 cihazı kullanıldı. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. ABR cevapları cilt altı iğne elektrotlarla kaydedildi. Elektrot yerleşimi, aktif elektrot vertex'te, referans elektrotlar bilateral mastoid üzerinde ve toprak elektrot sırt bölgesinde olacak şekilde yapıldı (Şekil3.2). Uyarılar "insert" kulaklıklar vasıtasıyla klik uyarıcı kullanılarak verildi. Uyarıcılar rarefaction polaritede sunuldu. Filtre 100-3000 Hz; tekrar oranı 21,1/sn; zaman penceresi 15 msn olarak ayarlandı. Sinyal ortalama için 2000 örnek alındı. Ölçüm yapılmadan önce impedans bakılıp, 0 ile 3 kOhm arasında olması

sağlandı. Eşik düzeyi, gözle saptanabilen, tekrarlanabilirliği olan en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlandı. Uyarıcı, 80 dB nHL düzeyinde verilmeye başlandı ve şiddet düzeyi eşiğe yaklaşıncaya kadar 20 dB'lik adımlarla azaltıldı. Eşiğe yaklaşıncaya 10 dB'lik şiddet artışları tercih edilerek, eşik saptandı. Dalganın güvenilirliği açısından her ölçüm için en az iki trase oluşturuldu. 80 dB nHL düzeyinde davranım elde edilmediği durumlarda 90 dB nHL uyarıcı seviyesi kullanıldı. ABR eşiği, ABR'nin II. dalgasının gözlenebildiği en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlandı. ABR latansı ise 80 dB HL seviyesinde II. dalga latans süresi olarak belirlendi.



Şekil3.2. Ratlarda ABR ölçümü için problemlerin ve elektrotların yerleştirilmesi

3.4. İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS versiyon 15 paket programı (Statistical Package for Social Sciences v.16, IBM, Chicago, IL) ile analiz edildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. ABR latanslarının herbir grup içindeki dört ölçüm arasında (bazal, post travma 1,7,21.gün) fark olup olmadığının analizi için parametrik testlerden (tekrarlayan ölçümler analizi) yararlanıldı. ABR eşik değerleri, DPOAE amplitüd ve SNR

değerlerinin analizinde ise nonparametrik testlerden gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testinden ve grup içi ölçümlerin karşılaştırmasında Friedman testinden yararlandı. Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılan analizlerde gruplar arası fark anlamlı bulunduğunda hangi grubun birbirinden farklı olduğunun gösterilmesi için ikişerli Mann Whitney U testi kullanılarak p değerine Bonferroni düzeltmesi uygulandı ($p < 0,0083$). Friedman testi kullanılarak yapılan analizlerde grup içi ölçümler arasında anlamlı fark bulunduğunda hangi ölçümlerin birbirinden farklı olduğunun gösterilmesi için ikişerli Wilcoxon testi kullanılarak p değerine yine Bonferroni düzeltmesi yapıldı ($p < 0,0083$). Tanımlayıcı istatistikler için parametrik testlerde mean, standart deviasyon (SD), minimum-maksimum değerleri, nonparametrik testlerde ise mean, standart deviasyon (SD), median, minimum-maksimum ve 25. ve 75. çeyrek değerleri verildi.

4. BULGULAR

Herbir grup için her gruptaki 7 ratın her iki kulağı olmak üzere toplam 14 kulak değerlendirildi. 14 kulakta her frekans için (1191, 2001, 3359, 4755,6728,9511) DPOAE ortalama değerleri (amplitüdüleri) , DPOAE sinyal/gürültü (SNR) oranları, ABR eşik değerleri ve 80 dB HL da II. dalga latans değerleri hesaplandı. Akustik travma uygulama öncesi (bazal ölçümler) ile travma sonrası 1., 7. ve 21. gün DPOAE amplitüd, SNR, ABR eşik değerleri ve II. Dalga latans süreleri ölçümlerinin sonuçları karşılaştırıldı.

4.1. İşitsel Beyin Sapı Cevabı Eşik Sonuçları

**Tüm gruplar arasında bazal ölçümlerde ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,351$)(Tablo 4.1)

** Gruplar arasında akustik travma sonrası 1., 7. ve 21 günlerde ölçülen ABR eşiklerinde anlamlı fark saptandı ($p=0,000$)

**Gürültü sonrası 1.günde ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-4, grup 2-3 ve grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. (Tablo 4.1)

**Gürültü sonrası 7. Günde ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3 ve grup 1-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. (Tablo 4.1)

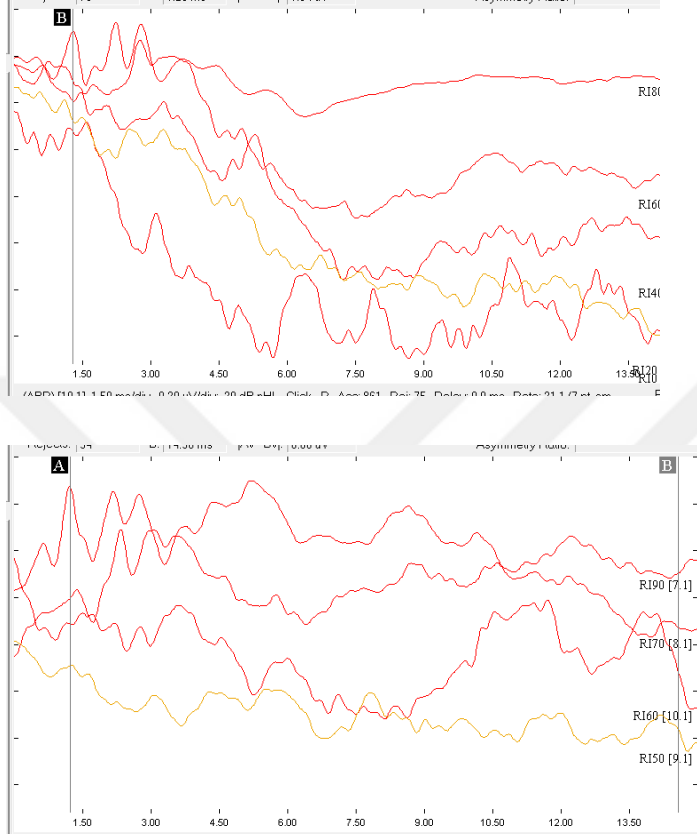
**Gürültü sonrası 21.günde ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3 ve grup 1-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.(Tablo 4.1)

**Grup 1’de (Akustik travma), travma öncesi ile travma sonrası 1,7. ve 21. günlerde ABR eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. (Tablo 1) Bu gruptaki bir ratın gürültü öncesi ve sonrası ABR örneği şekil 4.1.da verilmiştir.

**Grup 2’de (kontrol) yapılan 4 ölçüm arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,511$). (Tablo 4.1)

**Grup 3’de (Akustik travma+oksitosin) akustik travma öncesi ABR eşikleri ile sonrası 1.günde ABR eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken ($p=0,001$), akustik travma öncesi ile travma sonrası 7. ve 21. günlerde ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark gözlenmemiştir (sırayla $p=0,564, 0,655$) (Tablo 4.1)

** Grup 4'de (oksitosin) yapılan 4 ölçüm arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,101$). (Tablo 4.1)



Şekil 4.1. Akustik travma grubundaki bir ratın travma öncesi ve sonrası ABR eşikleri (20 -70 HL)

Tablo 4.1. ABR eşik ölçümlerinin gruplar arası ve grup içi bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Gruplar	ABR eşik ölçümü				p*	p**
	Bazal	Post 1.gün	Post 7.gün	Post 21.gün		
1.grup Gürültü grubu n=14 Mean±SD (min-max) 1.ve 3. çeyrek	5,7±7,55 (0-20) 0-10	33,5±16,91 (20-70) 20-40	23,5±12,77 (10-50) 10-32,5	23,5±13,92 (10-60) 10-30	0,000	Pre-post1 0,001 Pre-post7 0,002 Pre-post21 0,002 Post1-7 0,011 Post1-21 0,013 Post7-21 1,000
2.grup Kontrol grubu n=14 Mean±SD (min-max) 1.ve 3. çeyrek	7,1±6,11 (0-20) 0-10	9,2±7,30 (0-20) 0-12,5	8,5±5,34 (0-20) 7,5-10	7,8±5,78 (0-20) 0-10	0,511	
3.grup Gürültü+oksitosin grubu n=14 Mean±SD (min-max) 1.ve 3. çeyrek	5,0±5,18 (0-10) 0-10	26,4±7,44 (20-40) 10-40	4,2±5,13 (0-30) 0-10	4,2±5,13 (0-20) 0-10	0,000	Pre-post1 0,001 Pre-post7 0,564 Pre-post21 0,655 Post1-7 0,001 Post1-21 0,001 Post7-21 1,000
4.grup Oksitosin grubu n=14 Mean±SD (min-max) 1.ve 3. çeyrek	8,5±5,34 (0-10) 0-20	5,0±5,18 (0-20) 0-10	3,5±4,97 (0-10) 0-10	5,7±5,13 (0-10) 0-10	0,101	
p*	0,351	0,000	0,000	0,000		
p**	Grup1-2 0,51 Grup1-3 1,00 Grup1-4 0,22 Grup2-3 0,42 Grup2-4 0,57 Grup3-4 0,15	Grup1-2 0,00 Grup1-3 0,45 Grup1-4 0,00 Grup2-3 0,00 Grup2-4 0,15 Grup3-4 0,00	Grup1-2 0,001 Grup1-3 0,000 Grup1-4 0,000 Grup2-3 0,085 Grup2-4 0,039 Grup3-4 0,769	Grup1-2 0,000 Grup1-3 0,000 Grup1-4 0,000 Grup2-3 0,164 Grup2-4 0,427 Grup3-4 0,541		

p* Grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile yapıldı (istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$), p** Gruplar arası farklar için Mann-Whitney U testi kullanıldı (anlamlılık seviyesi için Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,0083$ alındı), p*** Grup içi karşılaştırmaları Friedman testi ile yapıldı (istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$), p**** Grup içi ölçümlerinin birbirleriyle karşılaştırması için Wilcoxon testi uygulandı (anlamlılık seviyesi için Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,0083$ alındı)

4.2. İşitsel Beyin Sapı Cevabı Latans Sonuçları

**Tüm gruplar arasında ABR latansları bakımından istatistiksel fark izlenmedi.(Tablo 4.2)

**Herbir grup içinde de bazal, post 1,7, 21. günlerde ölçülen ABR latansları bakımından istatistiksel fark görülmedi.(Tablo 4.2)

Tablo 4.2. ABR II. dalganın latans ölçümlerinin gruplar arası ve grup içi bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Gruplar	ABR latans ölçümü				p**
	Bazal	Post 1.gün	Post 7.gün	Post 21.gün	
Gürültü grubu ortalama \pm SD	1,182 \pm 0,077	1,185 \pm 0,077	1,181 \pm 0,097	1,181 \pm 0,074	0,996
Kontrol grubu ortalama \pm SD	1,177 \pm 0,082	1,200 \pm 0,097	1,221 \pm 0,084	1,220 \pm 0,076	0,209
Gürültü+Oksitosin grubu ortalama \pm SD	1,189 \pm 0,054	1,181 \pm 0,065	1,178 \pm 0,052	1,244 \pm 0,071	0,183
Oksitosin grubu ortalama \pm SD	1,222 \pm 0,044	1,189 \pm 0,041	1,172 \pm 0,069	1,256 \pm 0,088	0,627
p*	0,282	0,920	0,339	0,067	

(p* One Way ANOVA testi , p** Tekrarlayan ölçümler analizi testi)

4.3. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Amplitüd Sonuçları

** DPOAE amplitüd değerlerinin gruplara, frekanslara ve grup içi bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre dağılımı Tablo 4.3' de gösterilmiştir.

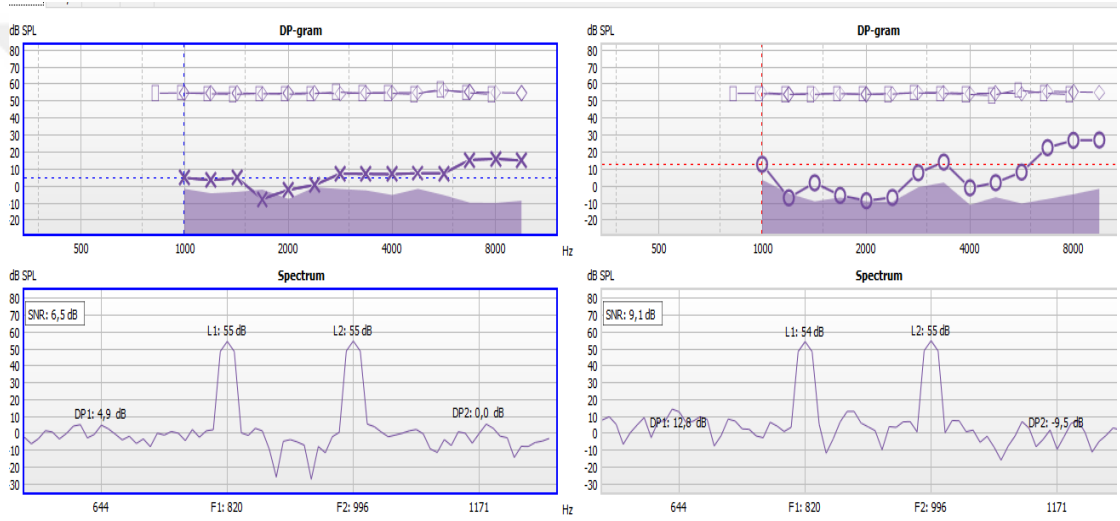
**1. grup (Akustik travma) için 1191, 3359, 4755, 6728 ve 9511 frekanslarında bazal DPOAE amplitüd değerleri ile travma sonrası 1, 7 ve 21. günlerdeki değerler arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. 2001 frekansı içinse bazal DPOAE amplitüd değeri ile gürültü sonrası 1. gün değeri arasında fark mevcuttu (Tablo 4.3)(Tablo 4.4)

**2. grup (Kontrol) DPOAE ölçümünün yapıldığı her bir frekans için (1191 Hz, 2001 Hz, 3359 Hz, 4155 Hz, 6728 Hz, 9511 Hz) bazal, gürültü maruziyetinin 1., 7., 21. günlerinde yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.3).Şekil 4.2. de kontrol grubundaki bir ratın DPOAE örneği görülmektedir.

**3.grupta (Akustik travma+Oksitosin) 2001 ve 6728 frekansları için bazal-travma sonrası 1. gün, travma sonrası 1.gün-7.gün, travma sonrası 1.gün-21.günlerdeki amplitüdlere arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 1191, 3359 ve 9511 frekanslarında bazal-travma sonrası 1.günler arasında amplitüdlere

bakımından anlamlı fark mevcuttu. 4755 frekansında ise bazal-travma sonrası 1.gün, bazal-travma sonrası 7.gün, bazal-travma sonrası 21.gün, travma sonrası 1.gün-21.günler arasında istatistiksel olarak amplitüdüleri açısından anlamlı fark görüldü (Tablo 4.3)(Tablo 4.4).

**4.grupta (oksitosin) 1191, 3359, 4755 ve 9511 frekanslarında bazal-akustik travma sonrası 1.,7.,21. günler arasında amplitüdüler bakımından fark izlenmezken, 2001 frekansında bazal-travma sonrası 7.gün, bazal- travma sonrası 21.gün ve travma sonrası 1.-21.günler arasında ve 6728 frekansında akustik travma sonrası 1.-7.günler arasında DPOAE amplitüdüleri bakımından istatistiksel fark izlendi (Tablo 4.3)



Şekil 4.2. Kontrol grubundaki bir ratın DPOAE örneği

Tablo 4.3. DPOAE amplitüd değerlerinin gruplara, frekanslara ve grup içi bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Ölçüm değerleri	Gürültü grubu (1.grup)	Kontrol grubu (2.grup)	Gürültü + Oksitosin grubu (3.grup)	Oksitosin grubu (4.grup)
Pre Ölçüm değerleri				
1191 Hz Amplitüd (dB)	8,58±4,26 (7,9)	7,9±3,26 (8,1)	9,04±2,76 (8,95)	10,75±4,61 (9,65)
2001 Hz Amplitüd (dB)	3,45±1,79 (3,3)	3,8±2,32 (3,75)	4,00±1,80 (4,05)	3,86±1,72 (4,1)
3359 Hz Amplitüd (dB)	5,31±1,54 (5,55)	5,28±2,36 (4,6)	3,82±1,83 (3,95)	4,2±1,78 (4,5)
4755 Hz Amplitüd (dB)	11,7±4,72 (12)	10,7±5,22 (11,4)	10,2±3,32 (11,45)	9,52±4,05 (10)
6728 Hz Amplitüd (dB)	11,15 ±8,44 (7,25)	10±7 (7,25)	9,95±5,34 (8,4)	9,37±4,33 (8,65)
9511 Hz Amplitüd (dB)	12,51±7,81 (12,55)	11,5±7,38 (11,0)	11,18±5,16 (11,2)	10,72±4,12 (9,75)
Post 1 Ölçüm değerleri				
1191 Hz Amplitüd (dB)	-10,7±8,95 (-11,0)	8,05±8,35 (7,4)	-6,05±10,97 (-5,35)	7,40±3,27 (8,00)
2001 Hz Amplitüd (dB)	-11,1±9,79 (-13,3)	4,73±4,8 (3,8)	-7,72±8,38 (-7,15)	4,74±2,75 (3,95)
3359 Hz Amplitüd (dB)	-11,96±6,53 (-9,75)	4,92±8,59 (6,65)	-9,87±8,94 (-9,5)	4,85 ±1,81 (4,6)
4755 Hz Amplitüd (dB)	-10,4±7,44 (-10,5)	8,12±11,1 (11,4)	-9,89±4,9 (-11,3)	7,53±3,35 (7,25)
6728 Hz Amplitüd (dB)	-8,52±7,27 (-10,2)	9,68±7,26 (8,7)	-6,03±8,24 (-6,85)	9,02±4,49 (7,95)
9511 Hz Amplitüd (dB)	-9,07±11,43 (-8,9)	11,62±6,98 (13,85)	1,72±7,35 (3,95)	10,92±5,39 (8,45)
Post 7 Ölçüm değerleri				
1191 Hz Amplitüd (dB)	-7,05±5,68 (-8,9)	8,39±8,63 (8,55)	2,48±8,05 (3,95)	8,35±4,26 (7,3)
2001 Hz Amplitüd (dB)	-7,77±12,9 (-9,15)	3,36±4,00 (4,65)	0,07±9,73 (3,7)	7,46±4,03 (6,75)
3359 Hz Amplitüd (dB)	-9,46±9,34 (-9,95)	4,53±8,8 (6,95)	-0,73±5,4 (-1,55)	6,32±3,7 (7,1)
4755 Hz Amplitüd (dB)	-8,23±10,49 (-10,2)	6,7±12,1 (12,1)	-3,35±9,57 (-3,1)	6,1±4,32 (4,6)
6728 Hz Amplitüd (dB)	-8,06±9,07 (-10,2)	10±8,48 (8,85)	4,97±6,2 (5,75)	5,24±1,72 (5,1)
9511 Hz Amplitüd (dB)	-8,82±13,39 (-11,5)	12,2±7,32 (12,2)	7,97±6,66 (5,45)	6,62±3,54 (6,1)
Post 21 Ölçüm değerleri				
1191 Hz Amplitüd (dB)	-3,96±10,35 (-5,15)	8,32±5,69 (8,3)	2,02±10,56 (4,3)	10,66±6,54 (11,5)
2001 Hz Amplitüd (dB)	-3,37±9,48 (-6,45)	4,72±7,76 (4,25)	-0,16±7,27 (2,35)	8,76±4,1 (8,5)
3359 Hz Amplitüd (dB)	-7,79±8,54 (-10,6)	4,48±3,97 (4,75)	-0,62±12,48 (3,9)	8,1±5,12 (6,75)
4755 Hz Amplitüd (dB)	-7,54±8,72 (-9,1)	6,47±5,59 (7,4)	-1,91±8,11 (0,15)	5,55±2,41 (5,15)
6728 Hz Amplitüd (dB)	-7,68±12,26 (-10,6)	8,16±6,32 (7,85)	4,5±5,76 (2,1)	6,18±3,11 (5,65)
9511 Hz Amplitüd (dB)	-8,02±10,7 (-9,4)	11,67±9,0 (13,0)	8,12±5,55 (8,4)	7,46±2,7 (6,5)
p				
1191 Hz Amplitüd (dB)	0,000	0,119	0,008	0,073
2001 Hz Amplitüd (dB)	0,014	0,409	0,001	0,000
3359 Hz Amplitüd (dB)	0,000	0,398	0,023	0,412
4755 Hz Amplitüd (dB)	0,000	0,053	0,000	0,060
6728 Hz Amplitüd (dB)	0,000	0,952	0,000	0,010
9511 Hz Amplitüd (dB)	0,000	0,478	0,002	0,060

p* Friedman testi

Tablo 4.4. DPOAE amplitüd değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olan ölçümlerin ikili olarak karşılaştırması

Gruplar	P değerleri					
	Pre-post1	Pre-post7	Pre-post21	Post1-7	Post1-21	Post7-21
Gürültü grubu (1.grup)						
1191 Hz amp	0,001	0,001	0,003	0,221	0,109	0,300
2001 Hz amp	0,003	0,013	0,041	0,433	0,022	0,331
3359 Hz amp	0,001	0,002	0,001	0,530	0,167	0,638
4755 Hz amp	0,001	0,002	0,001	0,433	0,638	0,778
6728 Hz amp	0,001	0,001	0,001	0,925	0,875	0,826
9511 Hz amp	0,001	0,002	0,001	0,975	0,345	0,510
Kontrol grubu (2.grup)						
1191 Hz amp						
2001 Hz amp						
3359 Hz amp						
4755 Hz amp						
6728 Hz amp						
9511 Hz amp						
Gürültü+Oksitosin grubu (3.grup)						
1191 Hz amp	0,002	0,026	0,033	0,019	0,096	0,826
2001 Hz amp	0,001	0,272	0,158	0,006	0,006	0,975
3359 Hz amp	0,004	0,011	0,433	0,03	0,035	0,66
4755 Hz amp	0,001	0,005	0,001	0,019	0,006	0,594
6728 Hz amp	0,001	0,035	0,056	0,006	0,005	0,778
9511 Hz amp	0,001	0,272	0,198	0,035	0,030	0,660
Oksitosin grubu						
1191 Hz amp	-	-	-	-	-	-
2001 Hz amp	0,706	0,007	0,001	0,048	0,001	0,258
3359 Hz amp	-	-	-	-	-	-
4755 Hz amp	-	-	-	-	-	-
6728 Hz amp	0,638	0,017	0,055	0,005	0,014	0,363
9511 Hz amp	-	-	-	-	-	-

p* Grup içi ölçümlerinin birbirleriyle karşılaştırması için Wilcoxon testi uygulandı (anlamlılık seviyesi için Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,0083$ alındı)

4.4. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Sinyal/Gürültü Oranı Sonuçları

**Akustik travma grubunda bütün frekanslarda (1191, 2001, 3359, 4755, 6728, 9511) pre-post 1.gün , pre-post 7.gün ve pre-post 21.günler arasında SNR oranı açısından istatistiksel anlamlı fark izlendi (Tablo 4.5) (Tablo 4.6).

**Kontrol grubunda bütün frekanslarda yapılan 4 farklı zamandaki ölçümler arasında SNR açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.5).

**Gürültü+oksitosin grubunda 2001, 3359, 4755 ve 9511 frekanslarında pre-post 1.günler arasında SNR bakımından fark izlendi. 1191 frekansında pre-post1, post1-7. günler arasında, 6728 frekansında pre-post1.gün, pre-post 21.gün, post1-post7.gün ve post1-21.günler arasında SNR bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi(Tablo 4.5) (Tablo 4.6).

**Oksitosin grubunda 1191, 2001, 3359, 4755,6728 frekanslarında herbir frekans için 4 farklı zamandaki ölçümler arasında SNR açısından fark izlenmezken, 9511 frekansında pre-post 7.gün, pre-post21. günler arasında SNR açısından istatistiksel fark izlendi(Tablo 4.5) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5.DPOAE SNR ölçümlerinin gruplarda frekanslara ve bazal, gürültü sonrası 1., 7., 21. günlerdeki ölçümlere göre karşılaştırması

Ölçüm değerleri	Gürültü grubu (1.grup)	Kontrol grubu (2.grup)	Gürültü + Oksitosin grubu (3.grup)	Oksitosin grubu (4.grup)
Pre Ölçüm değerleri				
1191 Hz SNR	4,27±2,87 (4,05)	4,84±3,9 (2,75)	7,06±2,05 (6,85)	6,445±1,78 (6,85)
2001 Hz SNR	4,67±3,19 (5,2)	5,76±2,06 (6,50)	6,1±1,94 (6,45)	6,03±1,89 (6,0)
3359 Hz SNR	4,3±2,34 (5,4)	5,21±1,69 (5,35)	4,47±1,13 (4,75)	5,12±1,01 (5,3)
4755 Hz SNR	7,19±4,66 (6,1)	7,84±4,19 (7,1)	7,12±2,85 (7,25)	8,24±2,67 (7,55)
6728 Hz SNR	10,91±8,11 (9,55)	11,95±8,73 (10,7)	11,74±5,93 (10,1)	10,73±4,61 (9,7)
9511 Hz SNR	15,27±8,95 (12,8)	14,07±8,86 (10,4)	12,29±6,01 (10,25)	12,91±5,14 (13,3)
Post 1 Ölçüm değerleri				
1191 Hz SNR	-6,47±8,13 (-6,1)	8,13±5,12 (9,0)	-4,57±7,52 (-2,7)	7,96±2,92 (6,95)
2001 Hz SNR	-8,41±7,87 (-8,4)	5,04±3,84 (5,10)	-5,31±6,63 (-4,1)	5,59±1,82 (5,90)
3359 Hz SNR	-10,6±5,38 (-10,1)	4,73±5,1 (5,4)	-6,7±6,83 (-8,5)	5,24 ±1,66 (4,75)
4755 Hz SNR	-8,59±9,00 (-9,9)	8,05±7,42 (8,6)	-5,14±7,52 (-5,6)	7,35±2,92 (7,65)
6728 Hz SNR	-8,8±9,41 (-8,6)	10,0±7,22 (7,6)	-4,87±9,52 (-4,4)	9,35±3,79 (9,05)
9511 Hz SNR	-10,39±12 (-10,9)	12,55±7,57 (12,1)	1,47±9,35 (1,9)	11,01±5,23 (10,1)
Post 7 Ölçüm değerleri				
1191 Hz SNR	-7,87±8,97 (-7,35)	7,73±5,43 (9,25)	4,43±4,58 (4,6)	6,30±2,64 (6,10)
2001 Hz SNR	-8,09±9,89 (-9,8)	4,56±3,35 (5,55)	-1,62±9,52 (1,00)	8,16±3,65 (7,95)
3359 Hz SNR	-8,34±7,42 (-8,3)	4,52±5,55 (5,55)	-0,82±8,97 (1,9)	7,00±3,31 (6,6)
4755 Hz SNR	-6,87±10,67 (-10)	8,09±8,13 (8,4)	-0,3±8,29 (2,55)	5,82±2,44 (5,55)
6728 Hz SNR	-11,03±5,81 (-9,8)	9,59±7,36 (8,35)	5,81±3,79 (4,2)	6,93±1,74 (6,65)
9511 Hz SNR	-10,07±11,7 (11,6)	11,44±8,27 (8,8)	6,97±4,43 (7,0)	6,5±3,12 (6,05)
Post 21 Ölçüm değerleri				
1191 Hz SNR	-6,17±9,22 (-9,05)	6,04±5,89 (5,40)	3,12±9,85 (6,8)	6,72±2,80 (7,00)
2001 Hz SNR	-5,1±8,87 (-5,65)	3,2±5,32 (5,05)	-0,36±8,49 (2,8)	6,15±2,27 (6,20)
3359 Hz SNR	-6,98±10,8 (-5,1)	4,21±3,85 (5,0)	-1,32±11,29 (2,85)	6,88±2,56 (7,6)
4755 Hz SNR	-7,38±10,98 (-5,7)	6,47±4,49 (7,4)	0,22±10,48 (3,25)	6,2±3,43 (4,5)
6728 Hz SNR	-11,24±12,89 (13)	8,60±5,47 (7,7)	6,85±3,41 (7,05)	6,52±2,02 (6,5)
9511 Hz SNR	-8,73±12,05 (-8,8)	11,45±8,27 (8,8)	5,64±6,02 (5,35)	6,7±2,43 (7,35)
p				
1191 Hz SNR	0,007	0,194	0,001	0,951
2001 Hz SNR	0,007	0,419	0,006	0,416
3359 Hz SNR	0,000	0,938	0,020	0,244
4755 Hz SNR	0,000	0,653	0,017	0,100
6728 Hz SNR	0,000	0,448	0,000	0,093
9511 Hz SNR	0,000	0,503	0,001	0,004

p* Friedman testi

Tablo 4.6.DPOAE SNR ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark olan ölçümlerin ikili fark karşılaştırması* Grup içi ölçümlerinin birbirleriyle karşılaştırması için Wilcoxon testi uygulandı (anlamlılık seviyesi için Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,0083$ alındı)

Gruplar	P değerleri					
	Pre-post1	Pre-post7	Pre-post21	Post1-7	Post1-21	Post7-21
Gürültü grubu (1.grup)						
1191 Hz SNR	0,002	0,002	0,004	0,470	0,638	0,594
2001 Hz SNR	0,001	0,008	0,004	0,975	0,198	0,638
3359 Hz SNR	0,001	0,001	0,007	0,470	0,221	0,638
4755 Hz SNR	0,001	0,002	0,002	0,950	0,754	0,730
6728 Hz SNR	0,001	0,001	0,002	0,551	0,600	0,875
9511 Hz SNR	0,001	0,002	0,002	0,730	0,510	0,551
Kontrol grubu(2.grup)						
1191 Hz SNR						
2001 Hz SNR						
3359 Hz SNR						
4755 Hz SNR						
6728 Hz SNR						
9511 Hz SNR						
Gürültü+Oksitosin grubu(3.grup)						
1191 Hz SNR	0,001	0,103	0,397	0,002	0,074	0,826
2001 Hz SNR	0,001	0,024	0,048	0,272	0,064	0,875
3359 Hz SNR	0,001	0,096	0,140	0,096	0,140	0,683
4755 Hz SNR	0,001	0,026	0,035	0,109	0,075	0,975
6728 Hz SNR	0,001	0,011	0,002	0,006	0,005	0,433
9511 Hz SNR	0,001	0,011	0,022	0,074	0,198	0,300
Oksitosin grubu(4.grup)						
1191 Hz SNR	-	-	-	-	-	-
2001 Hz SNR	-	-	-	-	-	-
3359 Hz SNR	-	-	-	-	-	-
4755 Hz SNR	-	-	-	-	-	-
6728 Hz SNR	-	-	-	-	-	-
9511 Hz SNR	-	0,006	0,003	-	-	-

5. TARTIŞMA

Gürültüye bağlı işitme kayıpları tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gürültü ile kokleadaki Corti organında tüylü hücrelerin stereosilyaları kaybolmaya başlar, gürültüye maruziyet devam ettikçe tüylü hücreler ölür (apopitozis), hasar destek hücrelerinde de devam eder. Sinir lifleri ve sinir uçları dejene olur ve bu etkiler irreversibledir. Esas hasar dış tüylü hücrelerindedir. Günümüzde birçok antioksidan ve antiinflamatuvar ajan GBİK tedavisinde denenmektedir. Oksitosin ise antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi ile son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Ancak akustik travma modelinde kullanımı ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. OT, glutatyon ve superoksit dismutaz (SOD) tüketimini azaltır, NADPH oksidaz ve myeloperoksidazı inhibe eder, nitrikoksit (NO) seviyelerini yükseltir ve apopitozisi ve inflamasyonu engeller. Bu çalışmada oksitosin gürültüye bağlı iç kulak hasarını önlemede yararlı olabileceği gösterilmiştir. Oksitosin gürültüye bağlı işitme kaybında iyi bir alternatif tedavi edici olarak düşünülebilir.

İşitme kaybının en sık nedenleri yaş, genetik faktörler, ilaç ototoksitesisi ve akustik travmadır. Gürültüye bağlı işitme kayıpları (GBİK), akkiz işitme kayıplarının en sık ikinci nedenidir (50). GBİK, gelişmiş ülkeler dahil dünyanın farklı bölgelerindeki çalışan sağlığını ilgilendiren en önemli sorundur (51-53). Amerika Birleşik Devlet'lerinde (ABD) yaklaşık 30 milyon işçi gürültüye maruz kalmakta ve bunun 10 milyonunda GBİK görülmektedir (54). National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 'e göre imalat sanayisinde çalışan yaklaşık 5,7 milyon işçi (tüm ABD işçilerinin %25'i) tehlikeli seviyelerde gürültüye maruz kalmaktadır (55). Yapılan bir çalışmada ABD' de GBİK maliyeti tahmini olarak 1 milyar dolardan fazladır. (56).

GBİK'na yol açan hüresel mekanizmalar günümüzde henüz netliğe kavuşmamıştır. Sürekli yüksek şiddetli gürültüye maruziyet koklear seviyede kaskad reaksiyonu başlatır bu da Korti organındaki dış tüy hücrelerinin (DTH) apopitozisi yoluyla ölümüne yol açar (57). Reaktif oksijen radikalleri (ROS) GBİK'nda primer

rol oynar ve bunların hücrel konsantrasyonu DTH 'lerinde apoptotik sinyali başlatır. Ohlemiller ve ark.ları sürekli gürültüye maruziyetten sonra fare kokleasında hidroksi radikal seviyesinin on kat arttığını göstermişlerdir (25).Yine yapılan diğer çalışmalarında ROS seviyelerinin gürültüye maruz kalan hayvanlarda kalmayanlara göre ortalama dört kat yüksek olduğu gösterilmektedir (58, 59). Ohinata ve ark.ları ROS konsantrasyonunu ölçmeye yarayan 8-izoprostan seviyesinin gürültüye maruz bırakılmış (4 kHz, 115 dB SPL, 5 saat) guinea piglerde 30 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır (60). ROS , DTH 'lerine hücrel DNA'sının yapısını değiştirerek, lipid peroksidasyonu aracılığıyla hücre membranına hasar vererek ve koklear kan akımını azaltarak zarar verir (61-63).Sonuç olarak kokleada ROS 'lerinin kronik aşırı birikmesi ve eşlik eden inflamasyon akustik travmada esas rol oynar. Bundan ötürü ROS azaltıcı antioksidan ve antiinflamatuvar ilaçlar akustik travmaya bağlı işitme kayıplarında kurtarma veya proflakside kullanılabilir potansiyel ilaçlardır. (23).Bu nedenle akustik travmadan iç kulağın korunmasında antioksidanların rolü son yıllarda birçok çalışmada yer almıştır. Ohinata ve ark.ları guinea piglerde gürültüye bağlı işitme kayıplarında glutatyonun (GSH) iç kulağı koruduğunu göstermişlerdir (60,62,64).Yine iyi bilinen bir antioksidan olan E vitamini deney hayvanlarında akustik travma modelinde kullanılmış ve güzel sonuçlar alınmıştır (65).Günümüzde GBİK tedavisinde üzerinde çalışılmış antioksidan ajanlar ebselen, N-asetil sistein, Ringer laktat, Ginkgo biloba, vitaminler, mineraller ve enzimler (A,C,E vitaminleri, selenyum, magnezyum, NAC, manganez), alfa lipoik asit olup, kortikosteroidler en sık kullanılan antiinflamatuvar ajandır. Bunların dışında gevokizumab, anakinra, etanercept, short inhibitory RNA , CMV aşısı gibi biyolojik ajanlar üzerinde çalışılmış, transport inhibitörleri, proton pompa inhibitörleri ve zonisamide ve metilprednizolon ile gerek hayvanlarda gerek insanlarda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. (23)Bu çalışmanın amacı da antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği kanıtlanmış oksitosinin akustik travma modeli oluşturulan ratlarda hem travma öncesi hem de travma sonrası intratimpanik uygulanmasının objektif işitme ölçümleri olan Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE) ve Auditory Brainstem Response (ABR) ile akustik travmaya bağlı iç kulak hasarını önleyip önlemediğinin araştırılmasıdır.

Kato ve ark.ları ilk kez değişik hayvan türlerinde akustik travmaya duyarlılığı araştırmış ve kedilerin tavşanlara göre gürültüye daha dirençli olduklarını bulmuşlardır (66). Yapılan başka bir çalışmada çinçillaların guinea piglere göre gürültüye daha duyarlı oldukları bulunmuştur (67). Saunders ve Tilney, çinçillaların kedilere, hamsterlara ve guinea piglere göre gürültüye daha duyarlı olduklarını göstermişlerdir (68). Engström ve ark.ları tavşanın guinea pige göre gürültüye duyarlılıklarının fazla olduğunu tespit etmişlerdir (69). Aynı zamanda farelerin guinea piglere göre gürültüye oldukça fazla duyarlı oldukları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(70, 71). Yukarıda bahsettiğimiz tüm bu gürültüye duyarlılık çalışmaları sürekli gürültü kullanılarak yapılmıştır. Duan ve ark.ları ise ratların ve farelerin guinea piglere göre gürültüye daha duyarlı olduklarını bulmuşlardır (72).Yaptığımız çalışmada bahsedilen çalışmalardan yola çıkarak akustik travma modelinde gürültüye daha duyarlı olan ratlar (Sprague–Dawley) tercih edildi.

Literatür değerlendirildiğinde kullanılan akustik travma modellerinin, çalışmalar arasında oldukça farklılık gösterdiği, süre, şiddet ve yöntem farklılıkları olduğu görülmüştür. Baizer ve ark. ları, ratlara 2 saat süreyle 126 dB SPL dar bant gürültü vermişler ve akustik travma sonrası 30. gün, 60. gün, 6. ay ve 9. aylarda işitsel sinir liflerinde dejenerasyon ve mikroglialarda aktivasyon gözlemişlerdir (73). Kurioka ve ark.ları anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkinliği bulunan Aktive Protein C ‘nin akustik travma sonrası etkinliğini değerlendirmek için 126 dB SPL ,4kHz oktav-band gürültüyü 5 saatlik bir model olarak kullanmışlardır (74). Yine Cascella ve ark.ları akustik travmada Acuvul 400 ‘ün etkinliğini araştırmak amacıyla 6 kHz beyaz gürültüyü (115±3 dB SPL) 2 saat süreyle vermişlerdir (75). Yang ve ark.ları ise yoğun çevresel gürültüde koklear damarlardaki değişiklikleri analiz etmek istemişler ve gürültü modeli olarak 120 dB SPL beyaz gürültüyü 4 saat süreyle kullanmışlardır. 120 dB SPL beyaz gürültünün akustik travmaya neden olduğunu, çünkü beyaz gürültünün normal dış çevredeki gürültü ile çok benzediğini ileri sürmüşlerdir (76). Akustik travmada antioksidan özelliği olan N-asetil sistein araştırılmış, ratlar 105 dB SPL, 8 kHz oktav bant gürültüye 4 saat maruz bırakılmışlardır. N-asetil sisteinin doz bağımlı koklear korumaya sahip olduğu bulunmuştur (77). Loukzadeh ve ark. ları askorbik asidin GBİK ‘larında etkinliğini

tespit etmek amacıyla ratlara 105 dB SPL 3 kHz oktav bant gürültüyü 2 saatlik sürede vermişlerdir ve gürültü öncesinde verilen askorbik asidin koklear koruma özelliğinin doz bağımlı olduğunu göstermişlerdir (78). Aksoy ve ark.ları ratlarda akustik travma modelinde timokinon etkinliğini araştırmışlar ve 105 dB SPL beyaz gürültüyü 4 saat kullanmışlardır. Enerjisinin çoğu tek oktav bantta olan dar band gürültülerde ve saf seslerde daha çok lokalize hasarların meydana geldiğini, tüm frekanslarda eşit miktarda ses şiddeti içeren geniş band gürültülerle (beyaz gürültü) tüm koklea boyunca homojen bir hasar meydana geldiğini belirtmişlerdir (79). Gürültüye maruziyet öncesi düşük doz atorvastatin kullanımının etkinliği ile ilgili bir çalışmada Wistar ratlar 2 saat süreyle 110 dB SPL şiddetinde geniş bant (125-20000 Hz) gürültüye maruz kalmıştır (80). Kaymakçı ve ark.ları 2-aminoetilfenilborinat'ın (2-APB) iç kulak akustik travmasındaki olası koruyucu etkisini gözlemlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 6 saat süreyle 110 dB 1-12 kHz beyaz gürültü kullanmışlardır. 2-APB 'nin koklear spiral modiolar arterin vasokonstriksiyonunu inhibe ederek, koklear kan akımını iyileştirdiğini gözlemişlerdir (81). Hu ve ark.ları 39 guinea pig'e 110, 115 ve 120 dB SPL de 4 kHz dar bant gürültü ile 4 saatlik akustik travma uygulamış ve sonrasında floresan mikroskopu altında incelenen tüy hücrelerinde özellikle dış tüy hücrelerinde apoptozis markerleri olan yüksek seviyede karyoreksis ve karyopiknozis tespit etmişlerdir (82). Rosmarinik asidin gürültüye bağlı rat kokleasını koruması ve gürültünün aktive ettiği Nrf2/HO-1 yolağını düzenlemesinin araştırıldığı bir çalışmada ise 120 dB SPL gürültü 10 kHz de 60 dakika süre ile verilmiştir (83). Seidman ve ark.ları ise akustik travmada resveratrol etkinliğini araştırmak amaçlı Fischer ratlara 105 dB SPL 4500-9000 Hz dar bant gürültüyü 24 saat sürekli uygulamışlardır (84). Bas ve ark.larının yaptığı bir diğer çalışmada ise GBİK larında dexametazon, melatonin ve tacrolimus deneysel mukayeseli değerlendirilmiştir. Burada ise 120 dB SPL beyaz gürültü 4 saat süre ile verilmiştir (85). Akustik travma sonrası lokal İnsülin Growth Faktör 1 (IGF-1) uygulamasının kokleayı koruyucu etkisini araştıran Iwai ve ark.ları ratlara travma öncesi 3 gün lokal IGF-1 uygulamışlar, ardından 2 saat süre ile 120 dB SPL beyaz gürültü vermişlerdir (86). Yukarıdaki örneklerden yola çıkarak bu çalışmada ratlar 15 saat süreyle 107 dB SPL şiddetinde serbest ortamda beyaz gürültü ile akustik travmaya maruz bırakıldı.

Çalışmalarda akustik travma öncesi ve sonrası ABR ve DPOAE ile yapılan ölçümlerin karşılaştırılmasında travma sonrası ABR eşiklerinin ve DPOAE amplitüdlerinin ve SNR oranlarının artması araştırmacılara başarılı bir akustik travma modeli oluşturduklarını düşündürmüştür (79,87). Ancak literatürde standart bir travma modelinin olmaması ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. İdeal bir akustik travma modelinin oluşturulamaması, çalışmalar arasındaki standardizasyonu güçleştirmekte ve çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle karşılaştırılabilmesini zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada da 4 gruptan 2'sine gürültü verilmiş (akustik travma grubu ve akustik travma+oksitosin grubu) ve gürültü sonrası 1.günde ölçülen ABR eşikleri ve DPOAE amplitüd ve SNR'ları bazal ölçümlere göre anlamlı derecede kötüleşmiş bulunmuştur. Bu da oluşturduğumuz akustik travma modelinin etkin olduğunu göstermektedir.

Gürültü direkt kulak kanalına veya serbest alanda uygulanabilir. Serbest alanda uygulanan gürültünün akustik travma oluşturabilse de; travma oluşturmak için gerekli zamanın uzunluğu ve hayvanlarda oluşturduğu ek stres, akustik travmanın tekrarlanmasının zorluğu, kulaklar arasında fark olması, denek hayvanlarının kontrolsüz gürültüye maruz kalması ve her iki kulağa birden gürültü verilmesi gibi dezavantajları vardır. Kulak kanalı içine uygulanan gürültünün ise daha kısa sürede travma oluşturmakla beraber travma süresinde uygulanan anestezinin çeşitli komplikasyonları ile karşılaşılması gibi sakıncaları vardır. Ancak kulak kanalı içine uygulanacak gürültüde diğer kulak etkilenmeyeceğinden çalışmalarda kontrol grubu olarak kullanılabilmesi önemli avantajıdır. Çalışmamızda serbest alanda akustik travma uygulandığı için kulaklar arasında fark gözlemlendi.

Oksitosin (OT) hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinden salınan nörohipofiziyel nanopeptid bir hormondur. Doğum sırasındaki uterin kontraksiyon ve laktasyon etkilerinin yanında antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri de bilinmektedir (39, 40). OT hücrel antioksidan sisteminin parçaları olan lipid peroksidasyon markerlarını, GSH (glutatyonun azalmış formu) ve süper oksit dismutaz (SOD) tüketimini azaltır. Aynı zamanda oksijen (O₂) üretimine neden olan NADPH oksidazı azaltır (88). Laila ve ark.ları ratlarda sisplatin nefrotoksisitesinde

sistemik 1mg/kg OT uygulamasının güçlü antioksidan ve koruyucu rolünü hem biyokimyasal hem de histolojik olarak göstermişlerdir (89). Tuğtepe ve ark.ları intraperitoneal OT uygulamasının ratlarda renal iskemi/reperfüzyon bağımlı oksidatif yıkım nedeniyle oluşan mikroskobik hasar ve renal fonksiyonları düzelttiğini göstermişlerdir (39). Benzer bir çalışmada ise hepatik iskemi/reperfüzyon hasarında OT' nin koruyucu rolü gösterilmiştir ve bu koruyucu etki OT' in nötrofil infiltrasyonundaki inhibitör etkisine bağlanmıştır(40). Elberry ve ark. ları ise sisplatin bağımlı renal hasar için sisplatin öncesi OT uygulamasının etkin olduğunu bildirmişlerdir (46). Yine yapılan bir çalışmada ratların iç kulağında arginin vazopressin ve OT kodlayan genlerin reseptörleri gösterilmiştir (90). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada intratimpanik oksitosin uygulamasının akustik travma modelindeki koruyucu etkisi araştırıldı. Bu konu ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İç kulak hastalıklarının tedavisinde oral veya parenteral gibi konvansiyonel yollar kandan iç kulağı izole eden kan-perilenf bariyeri nedeniyle büyük ölçüde yetersizdir (91). Bu nedenle günümüzde lokal ilaç uygulamaları iç kulak hastalıklarını tedavide önem kazanmıştır (92, 93). İç kulağa lokal ilaç uygulamalarında intratimpanik ve intrakoklear uygulamalar yapılmakla beraber, her iki teknik de sistemik etkiyi minimize ederken iç kulakta maksimum ilaç konsantrasyonuna izin verir (94, 95). İntratimpanik uygulamalar minimal invazivdir ancak ilacın kokleaya geçişi orta kulak bariyerleri aracılığıyla difüzyona bağlıdır. Yutmakla timpanik kavitedeki sıvıların kolayca farenkse geçmesi bir dezavantajdır (96). OT'in sistemik uygulama sonrası kısa yarılanma ömründen dolayı yeterince etkin olmayacağını ve intratimpanik uygulanması ile iç kulakta daha yüksek konsantrasyon elde edebileceğimizi düşündük. Bilmez ve ark.ları sisplatin ototoksitesinde hem intratimpanik hem de intraperitoneal OT uygulamışlar ve her ikisinin de koruyucu etkisinin olduğunu ancak intratimpanik yolun daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (49).Yine aynı çalışmada sisplatin nefrotoksitesinde ve iskemik/reperfüzyon renal hasar modelinde 1mg/kg OT dozu kullanılmasına atıfta bulunularak intratimpanik OT dozu olarak 1-3 mg kullanılmıştır. Bu araştırmada da aynı etkin ve güvenli dozu kullanıldı. Bu çalışmada 3. gruba (akustik

travma+oksitosin grubu) intratimpanik oksitosin bazal ölçümler sonrası 1. ve 2. gün verildi. Ardından akustik travma verildi ve sonrasında 1.,3., 5. ve 7. günlerde yine aynı dozda uygulandı. Bazı çalışmalar tedavilerin akustik travma öncesinde kullanılmasına işaret ederken, diğer çalışmalar akustik travmadan hemen sonra veya travma sonrası 5 gün süresince kullanılmasını önermektedir (97, 98). Akustik travmada lokal ilaç uygulama süresine ait literatürde herhangi bir standardizasyon bulunmamaktadır. Bu çalışmada da intratimpanik uygulamaların genel anestezi altında yapılıyor olması nedeniyle anestezi komplikasyonlarını minimum düzeyde tutmak amacıyla travma öncesi 2 gün ve travma sonrası 1.,3.,5. ve 7. günlerde oksitosin verildi.

Yaptığımız çalışmada grup 1 ile 3 (akustik travma grubu ve akustik travma+oksitosin grubu) arasında akustik travma sonrası 7 ve 21. günlerde ABR eşikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Akustik travma grubunda bazal ölçümlere göre travma sonrası 1, 7 ve 21. günlerde yapılan ABR eşiklerinde kötüleşme izlenirken, akustik travma+oksitosin grubunda bazal ölçümlere göre akustik travma sonrası 1. günde ABR eşiklerinde kötüleşme izlenmiş ancak travma sonrası 7. ve 21. günlerde eşiklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileştiği gözlenmiştir. Bu sonuç oksitosin tedavisinin gürültü toksisitesine karşı tedavi edici etkisinin olduğunu göstermektedir.

1.ve 3. grubun akustik travma sonrası 1.gün ABR eşikleri arasında anlamlı fark gözlenmemesi , intratimpanik oksitosin uygulamasının akustik travma öncesi 2 gün verilmesinin gürültü üzerinde koruyucu etkisinin olmadığını düşündürmektedir.Oksitosin grubunda ratların bazal ölçümleri ve tedavi başladıktan sonraki ölçümler arasında ABR eşikleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç oksitosinin kulak için ototoksisiteye sahip olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm gruplar arasında ve herbir grup içindeki dört ölçüm arasında (bazal, akustik travma sonrası 1. , 7. ve 21. günler) ABR' nin II. dalga latanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu sonuç ratlarda değişik

şiddet seviyelerinde oluşturulan gürültü modellerine bağlı geçici/kalıcı işitme kaybı gözlenen Mannstrom ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzerdir (99).

DPOAE, DTH 'lerinin hasar veya kaybının objektif bir ölçüm metodudur. GBİK'lerinde esas patoloji DTH'lerindedir. ABR eşikleri normal olmasına rağmen DPOAE amplitüd ve SNR'ları DTH harabiyetine bağlı değişiklik gösterebilir (100). Yani ABR ve DPOAE sonuçları her zaman korele olmayabilir. Bundan yola çıkarak DPOAE ölçümünün akustik travmanın tespitinde kullanılabilecek iyi bir işitsel parametre olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda gürültü grubunda 1191, 3359, 4755, 6728 ve 9511 frekanslarında bazal DPOAE amplitüd değerleri ile travma sonrası 1,7 ve 21. günlerdeki değerler arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. 2001 frekansı içinse bazal DPOAE amplitüd değeri ile gürültü sonrası 1. gün değeri arasında fark mevcuttu. Yine aynı grubun bütün frekanslarında (1191, 2001, 3359, 4755, 6728, 9511) bazal DPOAE SNR değerleri ile travma sonrası 1, 7 ve 21. günlerdeki DPOAE SNR değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi. Bu farklılık emisyonların kaynağı olan DTH'lerinin hasarı ya da kaybına bağlanabilir.

Akustik travma+oksitosin grubunda travma sonrası 7. ve 21. günlerdeki DPOAE amplitüd (1191, 2001, 3359, 6728 ve 9511 frekanslarında) ve SNR değerleri (1191, 2001, 3359, 4755 ve 9511 frekanslarında) ile bazal ölçümler arasında anlamlı fark olmaması oksitosinin akustik travmanın etkisini elimine ettiğini düşündürmektedir. Bu bulgular intratimpanik oksitosin tedavisinin akustik travmaya bağlı öncelikle dış tüy hücreleri olmak üzere iç kulak hasarını onarmada yardımcı olduğunu düşündürür.

4.grupta (oksitosin) 1191, 3359, 4755 ve 9511 frekanslarında bazal-akustik travma sonrası 1.,7.,21. günler arasında DPOAE amplitüdüleri bakımından fark izlenmezken, 2001ve 6728 frekanslarında istatistiksel farklılıklar gözlenmiştir.Yine oksitosin grubunda 1191, 2001, 3359, 4755,6728 frekanslarında herbir frekans için 4 farklı zamandaki ölçümler arasında SNR açısından fark izlenmezken, 9511

frekansında SNR açısından istatistiksel farklılıklar izlendi. Bu durum DPOAE amplitüdlerine göre SNR değerlerini akustik travmada değerlendirmenin daha akılcı olduğu şeklinde yorumlanabilir ve bu durum literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak günümüzde gürültünün iç kulakta yaptığı hasarın azaltılması veya tedavi edilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışma, ratlarda akustik travmada intratimpanik oksitosinin etkinliğini araştıran ve akustik travmanın yarattığı hasarı onardığını gösteren ilk çalışmadır. İnsanlardaki etkinliğinin gösterilebilmesi için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. 15 saat süreyle 107 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü, ratlarda akustik travma yaratmış ve ABR eşiklerinde yükselme, DPOAE ölçümlerinde bozulmaya neden olmuştur.
2. Akustik travma grubunda travma sonrası 1., 7. ve 21. gün ABR eşiklerindeki yükselme gözlenirken, akustik travma+oksitosin grubunda travma sonrası 1. gün ABR eşikleri yükselmiş, travma sonrası 7. ve 21. günlerde düzelme gözlenmiştir.
3. Akustik travma grubunda travma sonrası 1.,7. ve 21. günlerde DPOAE amplitüd ve SNR oranları düşerken, akustik travma +gürültü grubunda DPOAE amplitüd ve SNR oranlarında düzelme gözlenmiştir.
4. Oksitosin grubunda 4 ölçümde ABR eşiklerinde fark oluşmamakla birlikte, bazı frekanslarda DPOAE ölçümlerinde farklılıklar gözlenmiştir.
5. İntratimpanik oksitosin,akustik travmaya bağlı iç kulak hasarına karşı tedavi edici sonuçlar vermiştir.
6. Oksitosinin insanlarda akustik travmaya bağlı iç kulak hasarına karşı tedavi ediciliğinin belirlenmesi için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Belgin E.İşitme Sisteminde Akustik Prensipler. Temel Odyoloji (Belgin E, ed). Ankara,Güneş Kitapevi.19-25,2015.
2. Goodwin J, Acoustic and electroacoustics, In:Kerr, A.G.,Grooves, J.Editors. Scott-Brown's Otolaryngology. 5th edition, Vol 1. Basic Sciences, London, 1-67, 1987.
3. Akyıldız N.İşitme Fizyolojisi.Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi (Akyıldız N,ed).Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 78-103,1998.
4. Brenda L., Lansbury M., Martin GK., Luebke AE. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi.(Ballenger JJ, Snow JB, editors. (Senocak D, çev.ed.).15. Baskı. İstanbul,Nobel Tıp Kitabevleri .879-929.
5. Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. Otolaryngology Head & Neck Surgery(Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE eds). 3rd ed. St Louis,Mosby-year Book.2533-46,1998.
6. Bluestone CD. Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. Otolaryngology.(Paparella MM, Shamrock A, Gluckman JL, Meyerhpff WL,editors.).3 rd ed.Philadelphia,WB Saunders Company.163-97,1991
7. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, Ribaupierre YD. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science227:194-96,1985.
8. Moller AR. Hearing: its physiology and pathophysiology, ch.3,4. Academy Press, California, 2000.
9. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. Dynamic Properties of the fluids. Otolaryngology. 3rd ed. WB.Philadelphia.Saunders Company, vol 1, 206-217,1991.
10. Abbas PJ., Miller CA. Physiology of the auditory system. Otolaryngology Head & Neck Surgery.(Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors).3 rd ed. St. Louis, Mosby-Year Book.2831-74,1998.
11. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 633-9,2011.
12. Li P, Gao K, Ding D, Salvi R. Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. Journal of Otology :118-124,2015.

13. Martini A, Hatzopoulos S, Rubini R, Di Stefano M, Albertin A, Govoni E. An animal model based on the Sprague Dawley rat for the evaluation of ototoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 884:85-98,1999.
14. Albuquerque AA1, Rossato M, Oliveira JA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. *Braz J Otorhinolaryngol*.Jan-Feb;75:43-9,2009.
15. Daniel HJ 3rd, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*.91:82-9,1982.
16. Heffner HE, Heffner RS. Hearing ranges of laboratory animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS* 46:20-22,2007.
17. Kenar F, Ayçiçek A, Endüstriyel Odyoloji ve Gürültüye bağlı işitme kayıpları. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 8:132-36,2015.
18. Kemaloğlu Y, Tutar H, Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları ve Akustik Travma. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 6:44-54, 2013.
19. Hirsh IJ, Bilger RC, Auditory threshold recovery after exposure to pure tones. *J Acoust Soc Am*; 117-121,1955.
20. Mills JH, Gilbert RM, Adkins WY. Temporary threshold shifts in humans exposed to octave band noise for 16-24 hours. *J Acoust Soc Am*. 65:1238-48,1979.
21. Sataloff RT, Sataloff J. Occupational hearing loss.3rd ed. Boca Raton, FL: CRC PressTaylor and Francis ;2006
22. Bohne BA. Mechanism of noise damage in the inner ear. Effects of noise on hearing.(Henderson D, Hamernik RP, Dosanjh DS, Mills JH. eds.).Newyork,Raven Press. 41-68,1978.
23. Mukherjea D, Ghosh S, Bhatta P, Steth S, Tupal S, Borse V, Brozoski T, Sheehan KE, Rybak LP, Ramkumar V. Early investigational drugs for hearing loss. *Expert Opin. Invest. Drugs* 24:201-17,2015.
24. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Lear PM, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. *J. Assoc. Res. Otolaryngol* 1:243-254,2000.
25. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Flood DG, Reaume AG, Hoffman EK, Scott RW, Wright JS, Putchu GV, Salvi RJ. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Audiol. Neurootol* 4:237-246,1999

26. Le Prell CG, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hear Res.*226:22-43,2007
27. Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res* 878:163-73,2000.
28. Kemp d. Stimulated Acoustic Emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64:1386-91,1978.
29. Kemp DT. Otoacoustic Emissions: Concepts and origins. *Active Processes and Otoacoustic Emissions in hearing*(Manley GA, Fay RR, Popper AR, eds.). 1 st ed. New York, Springer.1-38,2008.
30. Hotz MA., Harris FP., Probst R. Otoacoustic Emissions: An Approach for Monitoring Aminoglycoside-ototoxicity. *Laryngoscope* 104:1130-4,1994.
31. Ye HB., Shi HB., Wang J., Ding DL., Yu DZ., Chen ZN., Li CY., Zhang WT., Yin SK.. Bilirubin induces auditory neuropathy in neonatal guinea pigs via auditory nerve fiber damage. *J Neurosci Res.* 90:2201-13,2012.
32. Brown AM. Acoustic Distortion from the Rodent Ears: a Comparison of Responses from Rats, Guinea Pigs and Gerbils. *Hear Res.*31:25-37,1987.
33. Alvarado JC, Fuentes-Santamaría V, Jareño-Flores T, Blanco JL, Juiz JM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in Wistar rats. *Neurosci Res* 73:302-11,2012.
34. Parkkonen L1, Fujiki N, Mäkelä JP. Sources of auditory brainstem responses revisited: contribution by magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp* 30:1772-82,2009.
35. Overbeck GW, Church MW. Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hear Res*59:129-37,1992.
36. Church MW1, Jen KL, Anumba JI, Jackson DA, Adams BR, Hotra JW. Excess omega-3 fatty acid consumption by mothers during pregnancy and lactation caused shorter life span and abnormal ABRs in old adult offspring. *Neurotoxicol Teratol* 32:171-81,2010.
37. Michael W. Church, John W. Hotra, Pamela A. Holmes, Jennifer I. Anumba, Desmond A. Jackson, and Brittany R. Adams. Auditory brainstem response (ABR) abnormalities across the life span of rats prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 36:83-96,2012.

38. Parham K, Sun XM, Kim D. Noninvasive assessment of auditory function in mice: auditory brainstem response and distortion product otoacoustic emissions. *Handbook of Mouse Auditory Research: From Behavior to Molecular Biology* (Willott J.P,ed). New York, CRC Press. 37-58,2001.
39. Tugtepe H, Sener G, Biyikli NK, Yuksel M, Cetinel S, Gedik N, Yegen BC. The protective effect of oxytocin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Regul Pept* 140:101-108, 2007.
40. Dusunceli F, Iseri SO, Ercan F, Gedik N, Yegen C, Yegen BC. Oxytocin alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Peptides* 29:1216-1222,2008.
41. Uzun mM, Sulu N. Oksitosin ve fizyolojik etkileri. *Kafkas Ünv. Vet. Fak. Derg* 8:91-7,2002.
42. Kimura T. Investigation of the oxytocin receptor at the molecular level. *Oxytocin: cellular and molecular approaches in medicine and research.*(Ivell R, Russell JA, editors).New York, Plenum Press.259-68,1995.
43. Petersson M, Wiberg U, Lundeberg T, Uvnas-Moberg K. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides* 22:1479-84, 2001.
44. Biyıklı NK, Tuğtepe H, Şener G, Velioğlu-Öğünç A, Çetinel Ş, Gedik N, et al. Oxytocin alleviates oxidative renal injury in pyelonephritic rats via a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides* 27:2249-57, 2006.
45. Iseri SÖ, Şener G, Sağlam B, Gedik N, Ercan F, Yeğen BC . Oxytocin protects against sepsis-induced multiple organ damage: role of neutrophils. *J Surg Res* 126 :73-81, 2005.
46. Elberry AA, Refaie SM, Kamel M, Ali T, Darwish H, Ashourg O .Oxytocin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in Wistar rats. *Ann Saudi Med*33:57-62, 2013
47. Ramesh G, Reeves WB . p38 MAP kinase inhibition ameliorates cisplatin nephrotoxicity in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*289:166-174, 2005.
48. Tsuruya K, Tokumoto M, Ninomiya T, Hirakawa M, Masutani K, Taniguchi M et al Antioxidant ameliorates cisplatin- induced renal tubular cell death through inhibition of death receptor-mediated pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 285:208-218,2003.
49. Bekmez Bilmez ZE, Aydın S, Şanlı A, Altintoprak N, Demir MG, Atalay Erdoğan B, Kösemihal E .Oxytocin as a protective agent in cisplatin-induced ototoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 77:875-9, 2016.

50. Rabinowitz PRT. Occupational hearing loss. In: Rosenstock L CM, Brodtkin C, Redlich C, ed. Textbook of clinical occupational and environmental medicine. 2nd ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders;2005:426–36.
51. Hong O. Hearing loss among operating engineers in American construction industry. *Int Arch Occup Environ health* 78:565-74,2005.
52. Chen JD, Tsai JY. Hearing loss among workers at an oil refinery in Taiwan. *Arch Environ Health* 58:55-8,2003.
53. McBride DI, Firth HM, Herbison GP. Noise exposure and hearing loss in agriculture: a survey of farmers and farm workers in the Southland region of New Zealand. *J Occup Environ Med* 45:1281-8, 2003.
54. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (USDOL OSHA), Noise and Hearing Conservation, 2002.
55. Tak S, Davis RR, Calvert GM. Exposure to hazardous workplace noise and use of hearing protection devices among US workers: NHANES, 1999–2004. *Am J Ind Med*52:358-71,2009.
56. Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, *et al.* Hearing loss prevention and hearing conservation practice. *J Rehabil ResDev*42:45-62,2005.
57. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res* 166:62-71,2002.
58. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurootol* 4:229-36,1999.
59. Ohlemiller KK, Dugan LL. Elevation of reactive oxygen species following ischemia-reperfusion in mouse cochlea observed *in vivo*. *Audiol Neurootol* 4:219-28,1999.
60. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathione limits noise-induced hearing loss. *Hear Res* 146:28-34,2000.
61. Van Campen LE, Murphy WJ, Franks JR, Mathias PI, Toraason MA. Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat. *Hear Res* 164:29–38,2002.
62. Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res* 878:163–73,2000.
63. MillerJM,BrownJN,SchachtJ.8-iso-prostaglandinF(2alpha), a product of noise exposure, reduces inner ear blood flow. *Audiol Neurootol* 8:207–21,2003.

64. Ohinata H, Saha SK, Ohno T, Hata N, Misawa Y, Kuroshima A. Effect of dietary docosahexaenoic acid on in vitro thermogenesis and fatty acid compositions of brown adipose tissue. *Jpn J Physiol* 48:189-96,1998.
65. Hou F, Wang S, Zhai S, Hu Y, Yang W, He L. Effects of alphatocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hear Res* 179:1-8,2003.
66. Kato T. Physiologie der Binnenmuskeln des Ohres. *Pflügers Arch Physiol* 150:569- 625,1913.
67. Drescher DG, Eldredge DH. Species differences in cochlear fatigue related to acoustics of outer and middle ears of guinea pig and chinchilla. *J Acoust Soc Am* 56:929-34,1974.
68. Saunders JC, Tilney LG. Species differences in susceptibility to noise exposure. *New perspectives on noise-induced hearing loss.* (Hamernik RP, Henderson D, Salvi RJ, editors.) New York: Raven Press. 229-48,1982.
69. Engström B, Borg E, Canlon B. Morphology of stereocilia of cochlear hair cells after noise exposure. In: Salvi RJ, Henderson D, Hamernik KP, Colletti V, editors. *Basic and applied aspects of noise-induced hearing loss.* Nato Sci Series A: vol. III Life Sciences. New York: Plenum Press; 1986. p. 1-9.
70. Burdick CK, Patterson JH, Mozo BT, Camp RT Jr. Threshold shifts in chinchillas exposed to octave bands of noise centered at 63 and 1000 Hz for three days (a). *J Acoust Soc Am* 64:458- 66,1978.
71. Henry KR. Age-related changes in sensitivity of the post-pubertal ear to acoustic trauma. *Hear Res* 8: 285-94,1982.
72. Duan M, Laurell G, Qiu J, Borg E. Susceptibility to impulse noise trauma in different species: guinea pig, rat and mouse. *Acta Otolaryngol* 128:277-83,2008.
73. Baizer JS, Wong KM, Manohar S, Hayes SH, Ding D, Dingman R, Salvi RJ. Effects of acoustic trauma on the auditory system of the rat: The role of microglia. *Neuroscience* 303:299-311,2015.
74. Kurioka T, Matsunobu T, Niwa K, Tamura A, Satoh Y, Shiotani A. Activated protein C rescues the cochlea from noise-induced hearing loss. *Brain Res* 1583:201-10,2014.
75. Cascella V, Giordano P, Hatzopoulos S, Petrucci J, Prosser S, Simoni E, Astolfi L, Fetoni AR, Skarżyński H, Martini A. A new oral otoprotective agent. Part 1: Electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. *Med Sci Monit* 18 :BR1-8,2012 .
76. Yang D, Zhou H, Zhang J, Liu L. Increased endothelial progenitor cell circulation and VEGF production in a rat model of noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol* 135:622-8,2015.

77. Lorito G, Giordano P, Prosser S, Martini A, Hatzopoulos S.Noise-induced hearing loss: a study on the pharmacological protection in the Sprague Dawley rat with N-acetyl-cysteine.*Acta Otorhinolaryngol Ital.* 26 :133-9,2006.
78. Loukzadeh Z, Hakimi A, Esmailidehaj M, Mehrparvar AH. Effect of Ascorbic Acid on Noise Induced Hearing Loss in Rats.*Iran J Otorhinolaryngol*27:267-72,2015
79. Aksoy F, Dogan R, Yenigun A, Veyseller B, Ozturan O, Ozturk B.Thymoquinone treatment for inner-ear acoustic trauma in rats. *J Laryngol Otol.*129 :38-45,2015
80. Jahani L, Mehrparvar AH, Esmailidehaj M, Rezvani ME, Moghbelolhossein B, Razmjooei Z.The Effect of Atorvastatin on Preventing Noise-Induced Hearing Loss: An Experimental Study. *Int J Occup Environ Med.*7:15-21,2016.
81. Kaymakçı M,Acar M, Burukoglu D, Kutlu HM, Shojaolsadati P, Cingi C, Bayar Muluk N. The Potential Protective Effects of 2-aminoethyl Diphenylborinate against Inner Ear Acoustic Trauma: Experimental Study Using Transmission and Scanning Electron Microscopy.*Int Adv Otol* 11:1-5,2015
82. Hu BH, Guo W, Wang PY, Henderson D, Jiang SC. Intense noise-induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochleae. *Acta Otolaryngol* 120:19–24,2000.
83. Fetoni AR, Paciello F, Rolesi R, Eramo SL, Mancuso C, Troiani D, Paludetti G. Rosmarinic acid up-regulates the noise-activated Nrf2/HO-1 pathway and protects against noise-induced injury in rat cochlea. *Free Radic Biol Med.*85:269-81, 2015.
84. Seidman M, Babu S, Tang W, Naem E, Quirk WS. Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 129:463-70,2003.
85. Bas E, Martinez-Soriano F, Láinez JM, Marco J. An experimental comparative study of dexamethasone, melatonin and tacrolimus in noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 129:385-9,2009.
86. Iwai K, Nakagawa T, Endo T, Matsuoka Y, Kita T, Kim TS, Tabata Y, Ito J.Cochlear protection by local insulin-like growth factor-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope.*116:529-33,2006.
87. Uysal SG. Ratlarda akustik travma sonrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması (Deneysel çalışma). Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Programı, Ankara,2015.

88. Kimura C, Zhao QL, Kondo T, Amatsu M, Fujiwara Y. Mechanism of UV-induced apoptosis in human leukemia cells: roles of Ca²⁺/Mg²⁺-dependent endonuclease, caspase-3, and stress-activated protein kinases. *Exp Cell Res.* 239:411–422,1998.
89. Rashed LA, Hashem RM, Soliman HM Oxytocin inhibits NADPH oxidase and P38 MAPK in cisplatin-induced nephro- toxicity. *Biomed Pharmacother.* 65:474–480,2011.
90. Kitano H, Takeda T, Suzuki M, Kitanishi T, Yazawa Y, Kitajima K, Kimura H .Vasopressin and oxytocin receptor mRNAs are expressed in the rat inner ear. *Neuroreport* 8:2289–2291,1997.
91. El Kechai N, Agnely F, Mamelle E, Nguyen Y, Ferrary E, Bochot A. Recent advances in local drug delivery to the inner ear. *Int J Pharm.* 494:83-101,2015.
92. Salt AN, Plontke SK. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discov Today.* 10:1299-306,2005.
93. Swan EE, Mescher MJ, Sewell WF, Tao SL, Borenstein JT. Inner ear drug delivery for auditory applications. *Adv Drug Deliv Rev*60:1583-99,2008.
94. Wang X, Dellamary L, Fernandez R, Harrop A, Keithley EM, Harris JP, Ye Q, Lichter J, LeBel C.,Piu F. Dose-dependent sustained release of dexamethasone in inner ear cochlear fluids using a novel local delivery approach. *Audiol Neurootol*14:393-401,2009.
95. Honeder C, Engleder E, Schöpfer H, Gabor F, Reznicek G, Wagenblast J, Gstoettner W, Arnoldner C. Sustained release of triamcinolone acetonide from an intratympanically applied hydrogel designed for the delivery of high glucocorticoid doses. *Audiol Neurootol.*19:193-202,2014.
96. Sakamoto T, Nakagawa T, Horie RT, Hiraumi H, Yamamoto N, Kikkawa YS, Ito J. Inner ear drug delivery system from the clinical point of view. *Acta Otolaryngol Suppl.* 130:101-4, 2010 .
97. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Iqucgi H, Nakaqawa T, Kojima A. Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252:504–8,1995.
98. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear;* 27:1–19,2006.
99. Mannstrom, P., M. Kirkegaard, and M. Ulfendahl, Repeated Moderate Noise Exposure in the Rat--an Early Adulthood Noise Exposure Model. *J Assoc Res Otolaryngol* 16:763-72,2015.
100. Davis B, Qiu W, Hamernik R. Sensitivity of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Noise-Exposed Chinchillas. *J Am Acad Audiol* 16:69–78,2005.