



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

**RATLARDA AKUSTİK TRAVMA SONRASI OMEGA 3 YAĞI
KULLANIMININ ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

GİZEM BABAOĞLU

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**

**RATLARDA AKUSTİK TRAVMA SONRASI OMEGA 3 YAĞI
KULLANIMININ ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gizem BABAOĞLU

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. H. Seyra ERBEK**

ANKARA, 2016

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Gizem Babaoğlu tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/10/2016

Tez Konusu: “Ratlarda Akustik Travma Sonrası Omega 3 Yağı Kullanımının Elektrofizyolojik Etkilerinin Araştırılması”

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. H. Seyra ERBEK

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. H. Seyra Erbek

Prof. Dr. Adnan Fuat Büyüklü

Prof. Dr. Aydan Genç

Başkent Üniversitesi

Başkent Üniversitesi

Hacettepe 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 ..05 /10.... / 2016 tarih ve ..155..... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bizlere bu eğitimi alabilme şansını sağlayan hocamız Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a ve Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Ali HABERAL'a,

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 Konuşma ve Ses Bozuklukları Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gül GÜVEN basta olmak üzere, tanımaktan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygı değer tüm öğretim üyelerine,

Çalışmamı gerçekleştirebilmem için tez konumun belirlenmesinden sonuçlandırılmasına kadar tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitim süresince her zaman yanımda olan danışmanım değerli hocam Prof. Dr. H.Seyra ERBEK'e,

Yüksek lisans programına tamamlanma süresince bilgi, deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen, tez aşamasında bilgi ve yardımları ile çalışmamıza destek veren değerli, saygıdeğer Prof. Dr.Selim Seyra ERBEK'e,

Yüksek Lisans Programına başlamamda ve ilgi duymamda destek olan saygıdeğer Prof.Dr. Erol BELGIN'e,

Tez çalışmamdaki yardımları, katkıları ve desteklerinden dolayı sevgili arkadaşım Uzm. Odyolog Belde Çulhaoğlu'na,

Manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olarak bana güç veren eşim ve aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Gizem Babaoglu

ÖZET

Akustik travma sık karşılaşılan işitme kaybı nedenlerindedir ve tüy hücrelerini etkileyerek kalıcı yada geçici işitme kayıplarına sebep olabilir. Güçlü bir antioksidan olarak bilinen Omega-3 yağı , vücudun üretemediği ve dışarıdan alınması gereken bir yağdır. Hücre koruması ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkilerinden yola çıkarak çalışmamızın amacı akustik travma önce ve sonrasında Omega -3 kullanımının emisyon testi aracılığı ile etkinliğini araştırmaktır.

Çalışmamıza 24 adet sağlıklı , ortalama ağırlıkları 350 gr , yas ortalaması 12 ay olan Sprague Downey cinsi erkek ratlar dahil edilmiştir. Eşit sayıda 3 gruba ayrılan ratlardan 1.gruba vücut ağırlıklarının 150mg/kg sıvı Omega-3 yağı akustik travma önce ve sonrası verilmiştir. 2, gruba akustik travma oluşturmadan sadece Omega-3 verilmiştir. 3. Gruba sadece akustik travma uygulanmış, rutin beslenmeleri dışında herhangi bir şey verilmemiştir. Akustik travma öncesi, hemen sonrası ve 10 gün sonrası olarak 3 kere DPOAE ölçümleri yapılmıştır.

Akustik travma öncesi yapılan testler sonucunda tüm ratların eşikleri benzer olarak bulundu ($p > 0,005$). Akustik travma modelinin uygulandığı 2 grup karşılaştırıldığında, öncesinde Omega – 3 kullanan ratlarda eşiklerin korunduğu ve eşikler arasında istatistiksel fark olmadığı; Omega – 3 kullanmayan grupta ise eşiklerin anlamlı şekilde düştüğü saptandı. Akustik travma sonrası 10. Günde yapılan ölçümlerde ise kontrol grubunun işitme esiklerinin akustik travma öncesi esiklerine yaklaştığı saptandı. Sadece Omega-3 kullanan grubun işitme esiklerinde bir değişiklik oluşmazken, Omega-3 yağı kullanımının herhangi bir toksik etkisi olmadığı saptandı.

Çalışmamızın sonucunda Omega -3yağının kullanımının akustik travmada koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığındaOmega-3 kullanımının dozu, süresi ve uygulama sıklığı açısından yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Akustik travma, Omega-3, İşitme, DPOAE

ABSTRACT

Acoustic trauma is a common reason for hearing loss and it can result with permanent or temporary hearing loss due to hair cell degeneration. since Omega-3 fat is a well known antioxidant for cell protection and strengthening immune system, the aim of this study is to evaluate the usage of Omega 3 on acoustic trauma

24 healthy, mean weight 350 gr and mean age of 12 months of Sprague Downey male rats were included in our experimental study. Rats were examined in 3 equal number of groups. 1st group was given Omega-3 fat pre and post acoustic trauma (150mg/kg). 2nd group was not exposed to acoustic trauma , only given Omega-3 fats, and 3rd group was exposed to only acoustic trauma and not given Omega-3 fats. DPOAE test were done 3 times to each group of rats as; before acoustic trauma, after acoustic trauma and 10 days later of acoustic trauma.

Prior to the acoustics trauma, hearing threshold results of the rats were similar ($p > 0,005$) .when two groups that were exposed to acoustic trauma were compared; 1st group of rats that were given Omega-3 before acoustic trauma was examined that omega-3 has a preservative effect on acoustic trauma due to similar DPOAE thresholds before and after. The group of rats which were exposed to acoustic trauma without any omega-3 given had a significant decrease of DPOAE thresholds after acoustic trauma, but able to recover almost the first thresholds after 10th day of the exposure. The group of rats that were given only Omega-3 had no negative or toxic affect of Omega-3 usage.

As a result , in comparison of groups; preservative affect of usage of Omega-3 fats was determined due to acoustic trauma exposure , However, further studies concerning on dose and acoustic trauma model should be examined.

Key Words: Acoustic Trauma, Omega-3, Hearing, DPOAE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
RESİMLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.2.Kulak Anatomisi.....	5
2.3. İşitme Fizyolojisi	12
2.4. RatKoklea Anatomisi ve İşitme.....	15
2.5. Gürültü ve Akustik Travma.....	18
2.6. Otoakustik Emisyonlar	21
2.6.1. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE)	22
2.7. Omega-3 yağ asitleri (ω -3 yağ asitleri)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKÇA	44

KISALTMALAR

GBİK	: Gürültüye bağlı işitme kaybı
DPOAE	: Distortionproduct (distorsiyon ürünü) otoakustikemiyon
OAE	: Otoakustik emiyon
ÖT	: Östaki tüpü
DKK	: Dış kulak kanalı
DTH	: Dış tüylü hücre
SOAE	:Spontan otoakustik emiyonlar
TEOAE	: Transient evoked otoakustik emiyonlar
EP	: Endolenfatik potansiyel
KM	: Koklear mikrofonik
TTS	: Geçici eşik kayması
PTS	: Kalıcı Eşik Kayması
SNR	: Sinyal - gürültü oranı
mm	: milimetre
mm²	: milimetre kare
Hz	: Hertz
kHz	: Kilo Hertz
dB	: Desibel
SPL	: Sound Pressure Level
HL	: Hearing Level

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Dış ve orta kulak	7
Şekil 2.2. Ses iletiminde rol oynayan iki orta kulak mekanizması	8
Şekil 2.3. Koklea kesitinin şematik görünümü	10
Şekil 2.4. Bekesy ve Yürüyen Dalga Modeli	14
Şekil 2.5. Ratların ve diğer laboratuvar hayvanlarının işitme frekans aralıklarının insanlar ile karşılaştırılması	17
Şekil 2.6. Rat ve Guinea pig kafatası	17
Şekil 2.7. Rat Koklea	18
Şekil 2.8. OAE Ölçüm Tekniği	23
Şekil 2.9. Yağların Kimyasal Özellikleri	24
Şekil 3.1. 1. Grup Deney Aşamaları	28
Şekil 3.2. 2. Grup Deney Aşamaları	29
Şekil 3.3. 3. Grup Deney Aşamaları	29

RESİMLER

Resim 3.1. Gavaj kanülü	27
Resim 3.2. Madsen Capella 2 (GN Otometrics, Danimarka) OAEölçüm cihazı.	30
Resim 3.3. Rat in ölçüm sırasında Prob yerleşimi ve ölçüm düzeneği	30
Resim 3.4. Akustik travma öncesi örnek ölçüm ekran resmi	31
Resim 3.5. Akustik travma sonrası örnek ölçüm ekran resmi	31
Resim 3.6. Petesi olduğu gözlenen ratlardan bazıları	35



TABLÖLAR

Tablo 1.	33
Tablo 2.	34
Tablo 3.	35



1. GİRİŞ

Yüksek sesin işitme üzerindeki negatif etkisi, yüksek şiddetteki seslerin iç kulaktaki duyu hücreleri üzerindeki yıkıcı etkisinden kaynaklanmaktadır. Günümüz iletişim çağında ve gelişmekte olan toplumlarda yüksek sese maruz kalma, işitme kayıplarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Erişkinlerde sensörinöral işitme kaybının en yaygın nedenleri; presbiakuzi ve gürültüye maruziyettir. Her yıl tüm dünya genelinde 1,6 milyon yeni olgu görülmektedir (1,2).

Gürültüye bağlı olarak oluşan işitme kayıpları belirli bir şiddetin üstündeki sese maruz kalma sonucunda açığa çıkar. Yüksek sese maruz kalma iki şekilde olabilir; silah atışları gibi ani yüksek sese maruz kalma veya uzun süreli yüksek şiddette sese maruz kalma, örneğin fabrika işçileri. Sıklıkla 90 dB'in üzerindeki seslere maruz kalmak sensörinöral işitme kaybına neden olur (2).

Yüksek şiddette ve sürekli olarak bu sesin etkisinde kalmak iç kulakta, özellikle Korti organında hasarlara ve değişikliklere yol açmaktadır. Çörtü organında bulunan tüylü hücreler bundan etkilenirler, en çok etkilenen hücre grubu ise dış saçlı hücrelerdir. Bunun belirlenmesinde en yaygın ve güvenilir yöntem DPOAE (Distorsiyon Product Otoakustik Emisyon) testidir (2).

Bağışıklık sisteminin güçlü olmasının akustik travma etkilerini azalttığı yönünde yapılan çalışmalar literatürde mevcuttur (3). Beslenmenin bağışıklık sistemi üzerine etkisi, temel vitamin ve yağların vücudumuza yeterli miktarda alınmasının genel sağlığımıza pozitif etkileri son zamanlarda çalışmalarda tartışılmıştır (4). Omega3, vücut tarafından yapılamayan ve dışarıdan yiyeceklerle alınması gereken doymamış yağ asitlerinden biridir ve antioksidan özelliğine sahiptir(5). Omega3 diğer bir adıyla 'alfa linolenik asit' olarak da bilinir, en fazla yağlı balıklarda, ceviz-badem gibi yağlı tohumlarda, soya filizi, kuru fasulye, soya fasulyesi, nohut, keten tohumu ve yeşil yapraklı sebzelerde bulunmaktadır (5).

Omega 3 son zamanlarda vücuda olumlu etkileri ve faydaları ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkileri sayesinde oldukça gündeme gelmiştir. Vücuda sağladığı enerjinin yanı sıra kalp, diyabet , tansiyon, romatizma gibi hastalıklarda fayda sağladığı bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra kanser, Alzheimer, depresyon gibi rahatsızlıklarda ise bağışıklık sitemini güçlendirerek önleyici özelliğinin bulunması son zamanlarda öneminin artmasına sebep olmuştur (5).

Yaşa bağlı işitme kayıplarında (presbiakuzi); düzenli Omega 3 kullanımının bu süreçte engelleyici ya da geciktirici etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (6). Başka bir çalışma ise uzun dönem düzenli Omega-3 kullanımının ilerleyen işitme kayıplarında önleyici ve koruyucu etkisi olduğundan bahsetmiştir (7).

Yüksek ses maruziyetinin tamamen önlenmesi mümkün olmadığından, hücrelerin biyokimyasal hasardan korunması ve güçlendirilmesi en önemli noktadır. Dolayısı ile gürültüye maruziyet sonrası koruyucu, hasarı önleyici bir protokolün geliştirilmesi önem arz etmektedir.

Hayvanlarda akustik travma modelleri üzerinde uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır. Ratlarda Omega 3 kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmış, 200 mg a kadar tolere edildiği gözlemlenmiş ve bazı hastalık gruplarındaki önleyici veya gerileyici özellikleri tartışılmıştır (8). Ancak Omega 3 ve akustik travmaya etkileri üzerine yapılan çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı; akustik travma sonrası oral sıvı formda Omega 3 yağı kullanımının koklear tüylü hücrelere olan etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ses Dalgaları ve Özellikleri

Ses:

Titreşim yapan bir kaynağın hava basıncında meydana getirdiği dalgalanmalar sonucu oluşan ve canlılarda işitme duyusunu uyaran fiziksel bir olaydır (9)

İşitme organını uyarıp, beyinde ses duyumu oluşturabilen etkenlere ‘ses enerjisi – akustik enerji’ denir. Ses enerjisi mekanik bir dalga olup katı-sıvı-gaz gibi maddeden oluşan bir ortamda yayılan enerjidir. Ses dalgalarının en basit şeklinin bile bir yüksekliği (amplitüd) ve tek bir dalga frekansı vardır. Bu dalga sinüs dalgası olarak adlandırılır.

Sesin iki temel özelliği, frekansı ve şiddetidir.

Frekans:

Saniyedeki titreşim sayısıdır. Birimi *hertz* (Hz)’dir. Frekans arttıkça ses tizleşir, frekans düştükçe ise ses pesleşir.

İnsanların duyabildikleri frekans aralığı 20 – 20.000 Hz’ dir. Frekansı 20 Hz den düşük olan seslere subkonik - infrasound sesler, 20.000 Hz den yukarı olan seslere ise ultrasonik-ultrasound sesler denir. İnftrasound sesler duyulmuyor olsalar bile zararlı etkileri görülmektedir. Bu sesler genellikle üstün teknoloji ile üretilen toplumsal silahlardır (9-10-11)

Günlük hayatta konuşma seslerimiz 500-2000 Hz arasındadır. Birçok diğer memeliler ultrasonik (>20.000 Hz) sesleri işitebilmektedirler (12). Ses hızı ise ses

titreşimlerinin bir ortamda ilerleme hızı olarak tanımlanır. Ses farklı ortamlarda farklı hızlarda hareket eder. Ses dalgasının ilerlemesi sırasında karşısına çıkan engellerin özelliklerine bağlı olarak, bir kısmı yansır, bir kısmı emilir, bir kısmı da iletilir. Örneğin katı ortamlarda yayılan ve dokunma duygusu ile hissedilebilen sesler alçak frekanslı ve yüksek genlikli mekanik titreşimler olarak adlandırılır (13).

Sesin Şiddeti –Desibel:

Ses enerjisinin sıkışma ve gevşemeler sırasında birim yüzeye yaptığı basınç nesnel olarak ses dalgalarının kompresyon fazı sırasında hava moleküllerini ne kadar sıkıştırdığını yansıtır. Yani ses basıncı sesin lokal atmosferik basınçta yaptığı değişimdir. Ses basıncının birimi *pascal* (Pa)' dır. Ses basınç seviyesi (*Sound Pressure Level, SPL*) ise ses basıncının logaritmik bir ölçüsüdür ve birimi dB' dir. Desibel değerindeki sesin şiddeti logaritmik olarak artar. Örneğin, 10 dB 1 dB' in 10 katı şiddetinde, 20 dB 100 katı 40 Db ise 10000 katı şiddetindedir. Desibel cinsinden yapılan değerlendirmelerin bir diğer özelliği ise iki farklı sesin ses basıncı düzeylerinin aritmetik olarak toplanamamasıdır. Örnek vermek gerekirse; 60 dBlik bir ses başka kaynaktan gelen 60 dBlik bir ses ile toplandığında artış 120 dB değil 63dB olacaktır. Doğrusal bir ölçek kullanılmasının yerine logaritmik bir ölçü kullanılmasının sebebi, alt ve üst sınır değerleri arasında büyük farklar olan ses ölçümü için en ideal olan hesaplamadır.

İşitme ölçümü yapılırken de desibel çizelgesinde duyulan eşikler belirlenir. Kulak 0-140 dB arası sesleri algılamakta olup, 0 sağlıklı kulağın duyabildiği en düşük ses seviyesini tanımlarken, 140 dB üst sınırı göstermekte ve kulak zarını yırtıcı etkileri olmakla beraber kalıcı etkileri vardır(14-18).

Ses Gücü:

Birim zamanda yayılan toplam ses enerjisine ses gücü denir ve ölçüm birimi Watt dır.

Gürültü:

Gürültü bir çok kişi tarafından çok farklı şekillerde tanımlanmıştır. Birisi için gürültü niteliğinde tanımlanabilecek bir müzik türü bir başkası için normal ya da güzel kabul edilebilmektedir. Genel bir tanım ve toplumları etkileyici yanını ele alırsak gürültüyü ‘belirsiz yapıda, istenmeyen, ahenksiz, içerdiği öğeler sebebi ile bireyi ya da toplumları fizyolojik ya da psikolojik etkileyen ve işitme sistemini olumsuz etkileyen ses düzeni’ olarak tanımlanmıştır (13-19).

Akustik Travma:

Gürültü nün işitme duyusu üzerinde ki etkisi gürültüden etkilenme boyutu, süresi, frekansı, şiddeti, gürültüye sürekli ya da ara ara maruz kalması gibi etkenlerin sonucunda işitme sisteminin olumsuz etkilemesi ile beraber ortaya çıkabilen durumdur (20).

2.2.Kulak Anatomisi

Kulak temelde işitme işlevini gören ve içinde denge organını da barındıran anatomik yapıdır. İşitmenin anatomi ve fizyolojisi, dış kulak, orta kulak, koklea ve santral işitme sistemi başlıkları altında değerlendirilir. Her birinin görevleri ve yapıları birbirinden farklıdır (21).

Dış kulak

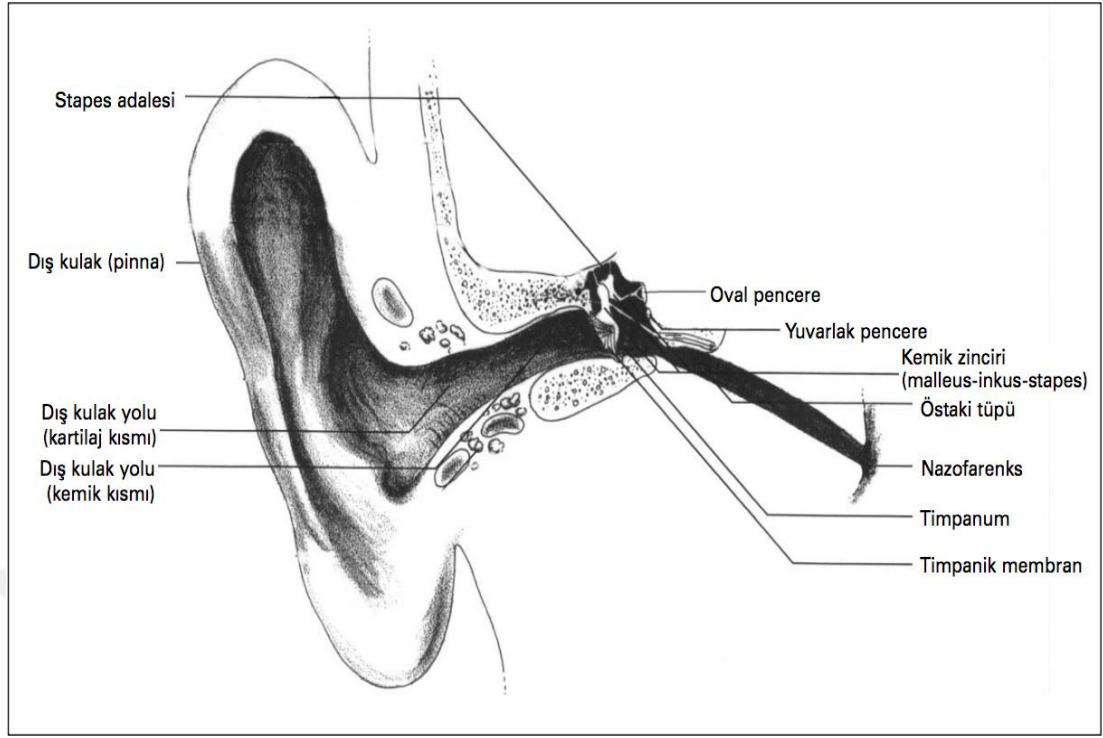
Dış kulak iki kısımdan oluşur; pinna (kulak kepçesi) ile lateralde timpanik membran ile sonlanan, ortalama 25 mm uzunluğunda ve dış 1/3 kısmı kıkırdak iç 2/3 kısmı kemik yapıya sahip olan dış kulak yolu oluşturur. Dışa doğru çıkıntı yapan ve görülebilir olan kısma pinna – kulak kepçesi denir. Dış kulak ve baş akustik

özelliklerinden dolayı işitmede pasif ama ses toplama ve ses yönünün tayin edilmesinde anatomik yapısı ve rezonans özelliklerinden dolayı önemli role sahiptirler(22).Sadece insanlar için değil, dış kulak yolu belirgin olan hayvanlarda da pinnanın temel işlevi aynı olup hassasiyeti değişkenlik gösterebilir (23).

Dış kulağın işitme mekanizmasındaki rolü temelde; ses uyarınının timpanik membrana iletimi ve ses uyarınının amplifikasyonu olarak iki maddede sıralanabilir. Pinnanın konka bölümü yaklaşık 5 kHz rezonansa sahiptir (24). İnsanlarda sesler timpanik membrana 1.5 – 7 kHz arası 5-20 dB amplifikasyon ile ulaşır (25)Gerçekleşen bu amplifikasyonda kulak kepçesinin 5 kHz rezonansa sahip olması ve dış kulak kanalının da 2.5-4 kHz arası rezonansa sahip olması etkindir (26).

Orta kulak

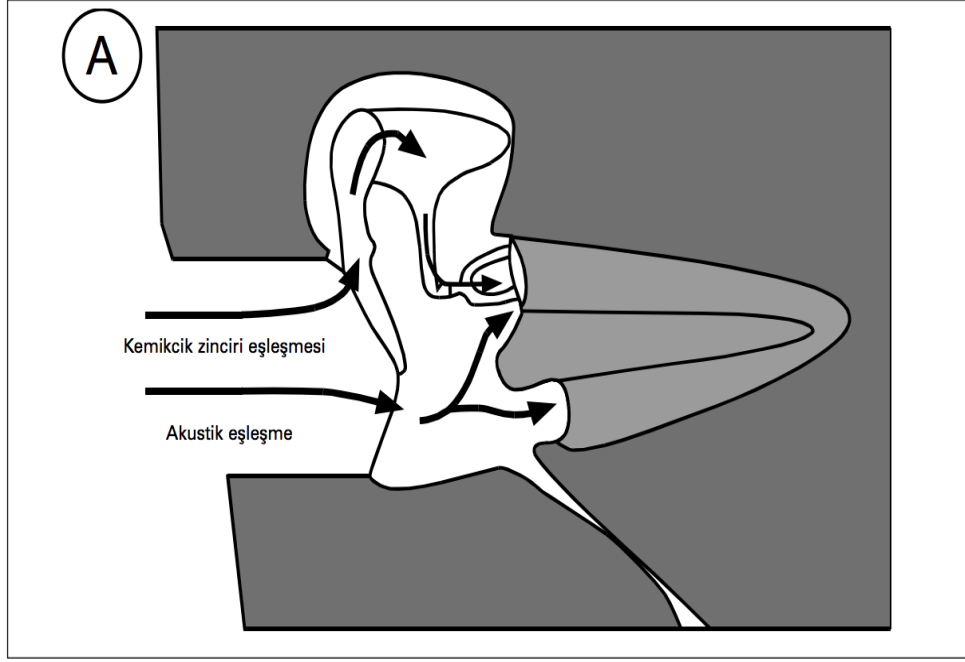
0.5 – 0.9 cm² lik alana sahip olan timpanik membran, orta kulak boşluğundaki kemikcik zinciri, ligamentler, adeler ve östaki borusu orta kulağı oluşturur (25).Dış kulak yolundan gelen ses orta kulak yolunda ilerler. İşitme mekanizmasının gerçekleşmesi için Orta kulağın temel görevi dış kulak yolundan aldığı akustik enerjiyi içi sıvı dolu kokleaya transfer etmektir. Enerji transferinin farklı ortamlar arasında olması sonucu enerji kaybı meydana gelir. Bu sebeple hava ile yolculuğuna başlayan ses dalgalarının sıvı dolu kokleaya enerji geçişinde, ses uyarınının enerji kaybını gidermeyi sahip olduğu mekanizma sayesinde orta kulak sağlar (27) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Dış ve orta kulak

Ses dalgaları ortam değiştirirken ses enerjisinin bir kısmı yansırken diğer bir kısımda ikinci ortama geçer. Havanın akustik impedansı 41.5 ohm, iç kulak sıvısının impedansı ise 143.000 ohm dur. İki ortamın akustik impedansının arasındaki fark diğer ortama geçen ses enerjisinin miktarını verir (27). Orta kulağın yapısında bulunan timpanik membran, kemikçik zincir, östaki tüpü ve stapes tabanı akustik impedansı gerçekleştirir. Orta kulağın temel görevlerini sıralayacak olursak; dış kulak yolundaki hava ortamı ile labirentteki sıvı ortamındaki impedans eşleşmesini, timpanik membrandan kokleaya akustik vibrasyonların geçmesini ve akustik refleks mekanizması ile iç kulağın zarardan korunmasını sağlamak olarak sıralayabiliriz (28) Timpanik membran elips şeklinde, 0.07 mm kalınlığındadır ve hem elastik hem de gergin olma özelliklerinden dolayı basınç değişikliklerine aşırı hassastır (29). Ses uyarınının şiddeti arttıkça timpanik membranın yüzey hareketinde değişiklikler gözlenir. Bazı yazarlar timpanik membranın 2/3 lük kısmının hareketli olduğunu belirtmişlerdir. Stapes tabanının timpanik membranın hareketli kısmına bağlandığı nokta alan teorisi ile açıklanır. Bu teoriye göre bu alanların birbirine oranı 1/14 dür ve bu oran ses iletiminde 22,9 dBlik amplifikasyon sağlar (27).

Malleus, inkus ve stapesden oluşan kemikçik zincir sesin timpanik membrandan iç kulağa geçişini sağlar (Şekil 2.2). Malleusun uzun kolu ile inkus arasındaki 1/1.32 lik oran da ekstra 2.5 dB amplifikasyon sağlamaktadır ve bu da kaldıraç teorisi ile açıklanır (30). Bu kemikçik zincirin mekanizması ise tensortimpani ve stapesadelesinin altı ligament ve iki tendonu tarafından sağlanır.



Şekil 2.2. Ses iletiminde rol oynayan iki orta kulak mekanizması

Orta kulağın basınç ayarlamasındaki en önemli görevlerden biri östaki tüpü tarafından sağlanır. Östaki tüpünün ventilasyon ve drenajı sağlamak gibi görevlerinin başında ses iletimindeki fonksiyonu çok önemlidir. Orta kulakta meydana gelen hem pozitif hem de negatif basınç orta kulağın gelen uyarılara karşı hassasiyetini etkiler (31).

İç Kulak

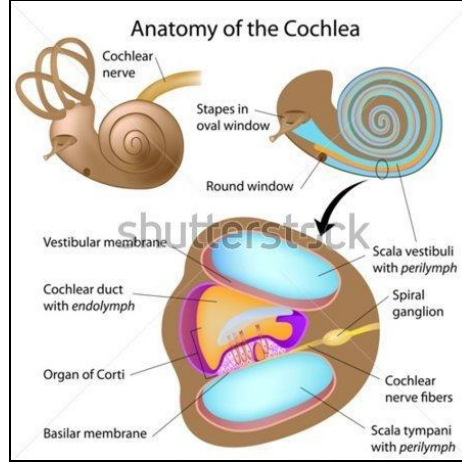
İç kulak temporal kemiğin petröz kısmına yerleşen oldukça karmaşık yapıları içeren bölümdür. İşitme ve denge organlarını barındırır. Kemik ve zar olmak üzere iki kısımdan oluşur ve kemik kısmının çevresinde otik kapsül bulunur. İç kulak

morfolojisinin incelenmesi ve anlaşılması içindeki çeşitli sıvılar ve zar nedeniyle oldukça zor olmuştur. İç kulak morfolojisinin incelenmesinde günümüzde de kabul edilen en önemli çalışma Alfonso Korti (1851) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre önce dış yapılar temizlenir, hazırlanır ve akabinde radyal kesitler yapılarak yapılar tanınmaya çalışılır (32). Spiral ganglion, korti, koklear duktus ve tokterial membranı ilk kez tanımlamış ve bunları anatomik plan halinde çizmiştir.

İç Kulak; Kemik ve zar olmak üzere iki kısımdan oluşur.

Kemik Labirent 3 parçadan oluşur;

- i) Vestibül:** 4mm çapında iç kulağın orta bölümünü oluşturur. Dış duvarı yuvarlak ve oval pencereye ön duvarı ise kokleaya komşudur, vestibülün arkasında ise semisirküler kanallar bulunmaktadır (33).
- ii) Semisirküler kanallar:** Kemik labirentin parçası olan ve vestibülün posteriorunda bulunan semisirküler kanallar, anterior, posteriorve lateral olmak üzere 3 yarım daireden oluşur. Her semisirküler kanalın ön ucunda ampulla bulunmaktadır (34).
- iii) Koklea:** İç kulağın ön kısmında bulunan, yaklaşık 35mm uzunluğunda ve şekli salyangoza benzeyen organdır. Modiolus adı verilen koni şeklinde bir yapı etrafında arkadan öne, içten dışa doğru 2,5 defa dolanan bir kanaldır. Ekseninin olduğu modiolusun içinden koklear damarlar ve 8. kraniyel sinirin lifleri geçer. Kokleadan yatay bir kesit alındığında skala vestibuli, skala media, ve skala timpani adlı üç bölüm görürüz. Skala vestibuli ve skala timpani kokleanın apeksinde helikotrema denilen yerde birbirleriyle bağlantılıdır ve içerisinde perilenf, skala mediada ise endolenf bulunur. Perilenf ve endolenf sıvıları arasındaki kimyasal farklılık duyu hücrelerinin aktivasyonu için gerekli elektrokimyasal enerjiyi sağlar. Skala media ile skala vestibuliyi birbirinden ayıran membran Reissner membrandır. Bazillar membran ise skala media ile skala timpaniyi birbirinden ayırır. Korti organı bazillar membranın üzerindedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Koklea kesitinin şematik görünümü

Baziller membran barındırdığı yapılar açısından çok önemlidir. Baziller Membranda Boettcher hücreleri, Claudius hücreleri, Korti organı, Pillar hücreleri, Deiters, Hensen , iç sınır hücreleri, dış titreşim tüylü hücreler, iç titreşim tüylü hücreler, iç sulkus, spiral limbustaki inerental hücreler ve tektoryal membran vardır.

Reissner membran, Skala media ve skala vestibuliyi birbirinden ayıran, ince ve suya geçirgen zardır. Suya geçirgendir, fakat büyük moleküllerin geçişine engel olur ve bu sayede perilenfteki büyük moleküllerin endolenfe geçmesini ve kimyasal yapının bozulmasını engeller.

Bazal Membran: İşitme dokusunda çok önemli fonksiyonu olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artarak gider ve insanlarda uzunluğu 31,5mm olarak kabul edilmektedir. Bazal membranın dış tarafında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur (35).

Korti Organı: işitme fonksiyonunun en önemli yapısıdır. Perilenfte meydana gelen mekanik titreşimleri, sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür. Korti organı dıştan içe doğru sırasıyla saydığımız zaman; Hansen hücreleri, dış korti tüneli, 3-4 sıra tüylü hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nüel aralıkları, dış pillar hücreleri , iç titreşim tüylü hücreler , iç parmaksı hücreler, iç sınır hücrelerinden oluşur. Rektülerlamina adı verilen sert yapı da Korti organına destek hücrelerinin apikal uzantıları ile duyu hücrelerinden oluşur (36-38).

Hensen hücreleri: Korti organının yan sınırını oluştururlar.

Deiters Hücreleri: Dış tüylü hücrelerin destekleyici ve koruyucu hücreleridir. Dış titrektüylü hücrelerin çevresini sararlar fakat efferent ve afferent sinir liflerine ulaşabilmek için tabandan açıktırlar.

Pillar Hücreleri (Sütun Hücreleri): İki tip pillar hücre vardır; dış ve iç. Pillar hücrelerin parmaksı çıkıntıları hem dış hem de iç titrektüylü hücrelerin yan sınırlarını yaparlar.

Falangeal (parksı) Hücreler : Görevi iç titrektüylü hücreler ike iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırmaktır.

Sensöriyel Hücreler: Titrektüylere sahiptirler ve sterosilya olarak da adlandırılırlar. Sterosilyalar hem iç hem de dış titrektüylü hücrelerin apikal kısımlarında bulunurlar. Uzunlukları bazaldan apikal tura ve içten dışa doğru gittikçe artarlar. Sert yapıdadırlar ve bu sertliğin sebebi içindeki aktif elementidir. Kinosolyum içermezler. İç titrektüylü hücrelerin sterosilyaları dış titrektüylü hücrelerin sterosilyalarına göre iki kat daha kalınlardır ve şekilleri küpe benzer. Bu sterosilyolar birbirlerine yatay ve vertikal olmak üzere iki çeşit bağ ile bağlanmışlardır. Dış titrektüylü hücre sterosilyaları 'V' ya da 'W' şeklinde dizilmişlerdir. Her titrektüylü hücrenin apeksinde 6 veya 7 sıra sterosilya vardır (36).

Dış Titrektüylü Hücreler: Korti organının içinde bulunan bu hücrelerin biçimleri silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Elektrik stimulusyonlara kasılıp uzayabilme özelliklerine sahip olan hücreler Korti organında apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaksı yapıdaki çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar. Retikülerlamina içerisinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilirken boylarının apekse doğru arttığı gözlemlenir.

İç Titrektüylü Hücreler : Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler. Özellikleri bakımından dış titrektüylü hücrelerden ayrılırlar. Yapısal olarak

çekirdekleri hücrenin ortasında yer alır ve yuvarlaktır. Destek hücreleri ile çevrili olan bu hücreler tek katlı hücre dizinleri halinde yerleşmişlerdir. Taban kısımlarında bir çok taban sinapsi sonlanması görülür.

Tektoryal Membran: Korti organını örten ekstrasellüler bir yapıdır ve fibröz materyelden yapılmış olup endolenf ile ıslanmıştır. Hücre içermezler ve Korti seviyesinde dış titretili tüylü hücreleri örterler.

Lamina Spiralis Ossea: Kemiksi bir çıkıntı olan bu yapı modiolustan baziller membranın iç tarafına kadar uzanır. İçerisinde bulundurduğu kanallardan sinir lifleri geçer, korti organına gider ve geri dönerler. Lamina spiralisosseanın dış kenarında iç titretili tüylü hücreler bulunur.

İç kulağın damarları: Arterialabirentica ve arteriastilomastoidea iç kulağın önemli damarların oluştururlar.

Korti organının sinirleri: İç ve dış titretili tüylü hücreler hem efferent hem de afferent sinir liflerini barındırırlar. Afferent liflerin yaklaşık %90 ı iç titretili tüylü hücreler ile birlikte sinaps yaparlarken geri kalan afferent sinir lifleri dış titretili tüylü hücrelere gider.

Spiral Ganglion: İç ve dış titretili tüylü hücreleri inerve eden sinir lifleridirler ve yerleşim yerleri gangliondur (37,38).

2.3. İşitme Fizyolojisi

İşitme atmosferde meydana gelen ses dalgalarının dış kulak tarafından toplanıp beyindeki merkezlere iletilene kadar ki süre olarak tanımlanır. Fonksiyonel olarak işitme organı birbiri ile bağımlı ya da bağımsız bir çok hücrenin, sıvının, kemikçiklerin ve başka yapıların işbirliği içerisinde çalışması sonucu işlevini sürdürür.

İşitme birbirini takip eden dört fazda gerçekleşir;

1. İletim (conduction fazı) : İşitmenin gerçekleşmesi için gereken ilk fazdır. Atmosferde oluşan ses dalgalarının dış ve orta kulak aracılığı ile Korti organına iletilir. Bu mekanik bir olaydır ve ses enerjisi ile sağlanır.
2. Dönüşüm (transduction fazı) : Korti organına ulaşan akustik enerjinin elektriksel enerjiye dönüşme fazıdır.
3. Sinirsel kodlama (neuralcoding fazı) : Korti organında tüylü hücrelerde oluşan elektriksel potansiyellerin sinir lifleri tarafından daha üst merkezlere iletilmesidir.
4. Birleştirme – algılama (association – cognition fazı) : Koklear çekirdeklerden temporal lobdaki işitme merkezine gelen uyarıların birleştirilmesi ve analiz yapılması fazıdır (39-40).

Dış kulak – Orta Kulak – İç Kulak Fizyolojisi

Sesin atmosferden Korti organına iletilmesi sürecinde başın, vücudun, kulak kepçesinin, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici, yükseltici veya azaltıcı etkileri vardır. Atmosferde dolanan ses dalgaları başımıza çarptığı zaman yansır yada az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre ses dalgalarının çarptığı kulak tarafından ses dalgalarının basıncı artarken aksi taraftaki kulak bölgesinde bu basıncın düşmesi sebebiyle iki kulak arasında 0.6 msn lik bir fark oluşur ve bu fark bizim sesin yön tayini yapmamıza olanak tanır (41,42).

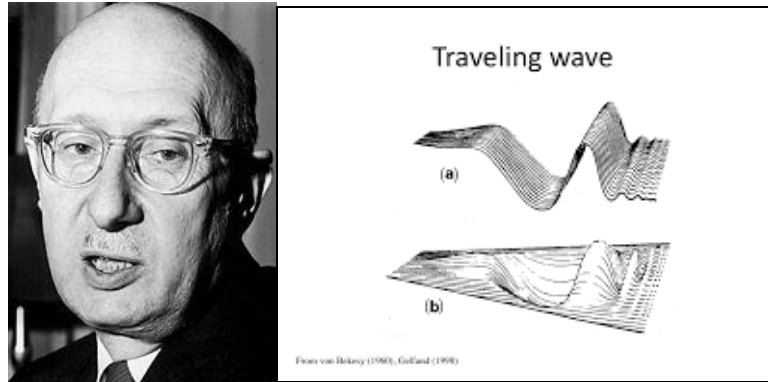
Kulak kepçesi anatomisi ve kafa üstündeki konumu ile çevredeki sesleri toplamaya yardımcı olur ve topladığı sesleri dış kulak kanalına yönlendirir. Dış kulak kanalından ilerleyen ve timpanik zara ulaşan ses dalgaları kemikçik zincir ve oval pencere yoluyla iç kulağa aktarılmaktadır. Ses dalgaları akustik direnci düşük olan atmosferden akustik direnci çok yüksek olan perilenfe geçinceye kadar ortalama 30 dB'lik bir kayba uğrar. Bu dalgaların ancak 1/1000 i perilenfe geçer. Bu iki iletim arasında kulak zarı ve kemikçikler sistemi 30 dB daha şiddetli iletim sağlar. Bu iletim kısmında önemli rol oynayan malleus ve inkus sesi 1.3 oranında yükseltirler

(41) Kulak zarı stapes tabanından 17 kat büyüktür ve ses oval pencereye yüzey farkından dolayı 17 kat yükselerek geçer. Bu sayede en başta oluşan 30 dB kayıp önlenerek iletilmektedir.

Orta kulakta yerleşmiş pencerelerin ise işitmenin sağlanmasında iki temel görevi vardır.

1. Timpanik zar titreştiği zaman kemikçikler yardımıyla oval pencere titreşirken hava yoluyla da yuvarlak pencere titreşir. Oval ve yuvarlak pencerelere ulaşan ses dalgaları arasındaki farklı iletim hızından dolayı faz farkı ortaya çıkar. Bu az farkı koklear potansiyelin optimal düzeyle olması için gerekli olan faz farkıdır.
2. Perilenfin hareket etmesi ve bu sayede ses dalgalarının basiller membranı uyarması gerekir. Baziller membranda meydana gelen bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır (41, 42).

1960 yılında Bekesy tarafından fare tavuk gibi koyalarda yapılan çalışmada, stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda yaptığı değişiklikler araştırıldı. Bekesy bu çalışmasına 'ilerleyen dalga'(traveling wave) adını vermiştir (42) (Şekil 2.5).



Şekil 2.4. Bekesy ve İlerleyen Dalga Modeli

Bazal membran bazal turda dar ve gerginken, apikal turda ise daha geniştir ve apikale gidene kadar gerginliği azalır. Bu fark ile ses dalgaları bazal turdan apikal tura kadar yürüyen dalga şeklinde görülür. Bu çalışmalarda Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta ise baziller membranın amplitüdünün sesin frekansına göre

değişiklik gösterdiğiidir. Buna göre, yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdleri bazal turda en yüksekken alçak frekanslarda bazal membran amplitüdleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır (43).

İletim Dalgası basiller membran üzerinde stimulusun taşıdığı frekansa karşılık gelen bölgede maksimum amplitüde ulaşır ve bu bölgedeki fibrilleri uyarır. Kokleaya giren titreşimler perilenfte oval pencereden yuvarlak pencereye doğru hareketlenmeye neden olur ve skala vestibül de ilerlemeye devam ederler. Bu ilerleme devam ederken skala vestibuli de perilenfin karşı koyuculuğu ile bazillar membranda her frekans için ayrı olan yerlerde yönetilirler. Aynı anda hava yolu ile yuvarlak pencereye iletilen titreşimlerin oluşturduğu ve skala timpanide hareketlenir. Bu iki skala arasındaki dalga hareketi korti organında bir dalgalanmaya sebep olur. Kokleadaki basiller membranın tabana yakın kısmı tiz sesler tarafından uyarılırken , apekse yakın yeri pes sesler tarafından uyarılır (44).

2.4. Rat Koklea Anatomisi ve İşitme

Ratlar insanlara kıyasla ultrasonik sesleri duyma yönünden daha farklı olsalar da, yapısal ve fonksiyonel olarak incelendiğinde genel olarak işitme sistemi bütün memelilerde benzerdir (45). İnsanlar 20 Hz – 20kHz arasındaki işitmeye sahiplerken ratlarda bu aralık 250 Hz – 80kHz arasındadır.

Yapısal ve fonksiyonel benzerlikleri, maliyetlerinin az olması, kolay üreyebilmeleri, psikolojik dayanıklılıkları, deney uygulamalarında kullanımlarının kolay olması ve hastalıklara dirençli olmaları ratların deney hayvanı olarak çok yaygın bir şekilde kullanılmalarının başlıca sebepleridir. Özellikle farmakolojik çalışmalarda çok fazla kullanılan Ratların, sadece PubMed de 1 milyondan fazla yayında deney hayvanı olarak kullanıldığı raporlanmıştır (46).

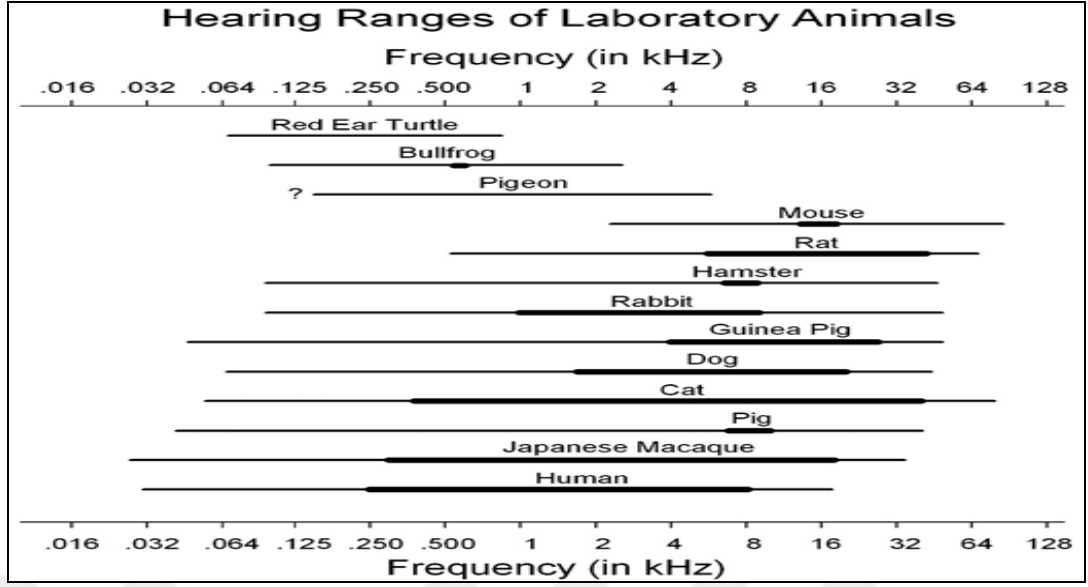
İnsan orta kulağı ve iç kulaktaki bir çok yapısal özelliklerinin benzerliğinden dolayı ratlar kulak ve işitme ile ilgili çalışmalarda da sıklıkla kullanılmaktadır (47).

Rat orta kulak morfolojisine baktığımız zaman ayırt edici özellikleri; kulak zarı ortalamalarının 10mm² kadar oluşu, malleusgonial bone bölgesinde timpanik anulusa yapışık olması ve malleus üzerinde orbikülerapofiz olarak adlandırılan kitlenin olmasıdır (48).Ayrıca insan kulağından farklı olarak orta kulak kavitesi bulla adı verilen ince bir kemik yapının içine yerleşmiştir (49).

Rat orta kulağında Östaki tüpü mukozası goblet hücreleri ve glandlar içerirken horizantele daha yakındır fakat açılma basıncı insanınki ile benzer yapıdadır. Ratlarda internalkarotis arter yuvarlak pencereyi tamamen örter, bu da yapısal olarak insanlara göre farklılık gösterir (49,50).

Ratlarda kemikçiklerin boyları insanlara kıyasla yaklaşık olarak $\frac{1}{4}$ kadardır (49). Koklear kanal uzunlukları ortalama 12,16mm dir ve membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir. Rat kokleası 2,5 kez dönüş yapar (47,51) (Şekil 2.8).

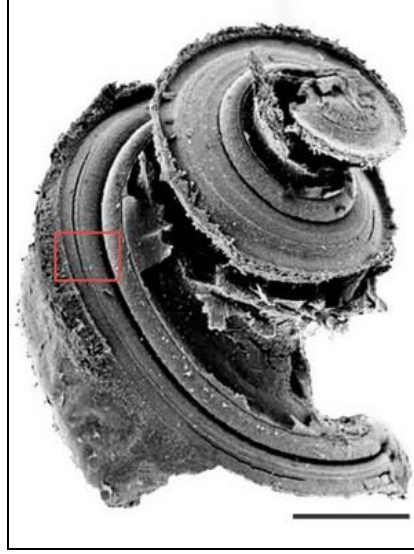
Ratlarda yüksek frekans işitme insanlara göre kıyasladığımızda çok daha iyidir. Koka ve ark., yaptıkları çalışmada ratların kafa ve pinna uzunlukları, birbirlerine göre açılarının ölçümleri, kafanın sferik oluşu ve pinnanın hareketliliğinin ölçümlerini ve farklılıkları değerlendirmişler ve sonuç olarak tüm bu anatomik özelliklerin yüksek frekans işitmedeki önemini tespit etmişlerdir. Ratlarda pinnanın 20-35 kHz aralığında 5-12 dB, 15 kHz'in altında ise daha az bir kazanç sağladığı tespit edilmiştir (52). Sadece kafa ve pinnanın anatomik ve fonksiyonel özellikleri değil ama aynı zamanda kokleanın da anatomik özellikleri gereği ratların işitme duyuları yüksek frekanslarda iyi gelişmiştir (Şekil 2.6).



Şekil 2.5. Ratların ve diğer laboratuvar hayvanlarının işitme frekans aralıklarının insanlar ile karşılaştırılması



Şekil 2.6. Rat ve Guinea pig kafatası



Şekil 2.7. Rat kokleası

2.5. Gürültü ve Akustik Travma

Gürültü

Genel anlamıyla istenmeyen ses veya ses kirliliği olarak adlandırılan gürültünün akustik anlamda kullanımının yüksek seviyeye ulaşmış her hangi bir sestir.

Gürültü bir çok farklı şekilde sınıflandırılarak ele alınabilmektedir. Gürültülerin oluştuğu yere göre çevre gürültüleri, mekanik cihaz ve donatım gürültüleri, kara yolu/ hava yolu gibi ulaşım gürültüleri, makine/iş yeri gibi endüstriyel gürültüler, eğlence alanları/konser gibi ticari amaçlı gürültüler; inşaat /yol yapımı gibi daha uzun süre maruz kalınan gürültülerin yanı sıra tüfek patlaması, yanardağ patlaması, şimşek çakması gibi ani gürültüler de sıralanabilir (13-19).

Gürültünün çeşitlerini ;

A. Frekans spektrumu ve

B. Zamana bağlı olarak iki grupta inceleyebiliriz

A. Frekans Spektrumuna göre gürültü tipleri

1. Sürekli Geniş Bant Gürültüsü – Beyaz Gürültü

Bütün Frekans aralıklarına ve eşit dağılma özelliğine sahip, sürekli spektrumlu seslerden oluşan gürültüdür. Beyaz gürültüye en iyi örneklerden biri makine gürültüsüdür.

2. Sürekli Dar Bant Gürültüsü

Dar bant gürültü de birkaç frekans yoğun olarak yer alır.

a. Zamana Bağlı olarak gürültü tipleri

1- Kararlı Gürültü – Sabit Gürültü

Gürültü seviyesi ölçüm boyunca önemli değişimler göstermeyen gürültüdür.

2- Kararsız gürültü

Gürültü seviyesi ölçüm boyunca önemli ölçüde değişimler gösteren gürültüdür.

- Dalgalı gürültü : Ölçüm süresinde sürekli ve önemli değişiklikler olan gürültü
- Kesikli gürültü : Ortam gürültü seviyesinden yüksek değerdeki seviyelerde 1sn den fazla veya 1sn sabit olarak devam eden gürültüdür. Örneğin; trafik gürültüsü
- Vurma gürültüsü: Anlık gürültü olarakta adlandırılan bu gürültü her biri 1sn den daha az süren veya 1 den fazla vuruşun çıkardığı gürültüdür. Örneğin Çekiç Gürültüsü (19,53,54).

Gürültünün İnsan Sağlığı Üzerine etkileri

- **Fiziksel etkileri:** Geçici veya sürekli işitme bozuklukları, Akustik Travma
- **Fizyolojik Etkileri :** kan basıncının artması, dolaşım bozuklukları, hızlı solunum gibi vücut aktivitesindeki etkiler
- **Psikolojik etkileri:** stres, sinirlilik, davranış bozuklukları
- **Performans Etkileri:** konsantrasyon bozukluğu, verimliliğin düşmesi

Akustik Travma

Gürültünün sağlık üzerine etkisi temelde işitme duyusunun üzerine olup , verdiği zarar sesin şiddeti ve maruz kalma süresi gibi sesin fiziksel özelliklerine göre değişiklik gösterebilir.

Yüksek düzeyde sese bir ya da birkaç kez maruz kalma sonucu **akustik travma** oluşur. Çoğunlukla iç kulaktaki tüy hücrelerini ve baziller membranı olumsuz yönde etkilerken, nadiren de olsa kulak zarı ve orta kulak yapılarında yırtılmalara neden olur.

Akut Akustik Travma : Aniden yüksek şiddetli sesin işitme üzerindeki blast etkisi ile oluşan ve işitme kaybına kadar gidebilen veya çınlama, ağrı , işitmenin azalması gibi sorunları ortaya çıkaran travma şeklidir.

Kronik Akustik Travma : patlayıcı tarzda olmayan ve sürekli olan gürültünün oluşturduğu etkilerdir.

Gürültü düzeyi eğer çok yüksek değil ve kısa zamanlı gürültüye maruziyet var ise işitme zamanla orijinal haline döner. Bu durum **geçici eşik kayması**(*temporary thresholdshift –TTS*) olarak adlandırılır. Gürültü şiddeti yüksek ve etkileşim zamanı uzun ise bu durum da **kalıcı eşik kayması** (*permanent thresholdshift-PTS*) olarak adlandırılır. TTS iç kulak duyu hücrelerinin fonksiyon bozukluğuna bağlı iken, PTS bu hücrelerin geri dönüşsüz hasarına bağlıdır (19).

2.6. Otoakustik Emisyonlar

Elektrofizyolojik ölçümlerin temelleri 1948 yılında Gold (55) tarafından atılmış olsa da, 1978 de David Kemp tarafından ispat edilmiştir (56). 1948 yılında Goldiç kulakta baziller membranın hareketlerinin otoakustik emisyonlara yol açtığını ve bu emisyonların dış kulak yolundan kayıt edebileceğini öne sürmüştü. Bu teoriyi 30 yıl sonra David Kemp ispatlamış ve kulak zarının önüne yerleştirilen çok hassas mikrofonlar aracılığı ile sağlıklı kulaklardan elde edilen çok düşük seviyeli seslerin varlığını göstermiştir (56). Bu çalışma ile kokleanın pasif bir transdüktör olmadığı teorisi doğrulanmıştır. Dış tüylü hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyarı olmakta ve bu uyarı ile birlikte; stapes tabanı, kemikçikler ve zar yolu ile dış kulak yoluna geçmekte ve buradan da ölçüm yapılabilmektedir (57-59).

Ses uyarısını kokleadaki sıvıların ve korti organı ile beraber bunları tamamlayan oluşumların etkileşimi sonucu korti organında bir harekete neden olur. Korti organının bu hareketi tüysü uzantılarındaki bükülmelere bağlı olarak dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücreler içerisinde bir potansiyele ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. iç tüylü hücrelerin reseptör potansiyeli, hücre içerisinden işitme siniri liflerine bir nörotransmitter madde salınımı kontrol ederler. Dış tüylü hücreler ise aktin ve miyosin yapıları sayesinde kasılabilme yeteneklerine sahip hareketli bir sisteme sahip olup reseptör akımı ile senkron olarak hareket eder (57). Ürettikleri titreşimin kuvveti korti organının vibrasyonunu artırır ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır ve bu da *koklear amplifikasyon* olarak adlandırılır(60). Koklear amplifikasyon duyarlılığın, frekans seçiciliğinin ve geniş dinamik ranjın ortaya çıkmasını sağlar. Kokleadan kaynaklanan “otoakustik emisyon”lar dış tüylü hücrelerin aktivitesine bağlı olarak oluşurlar ve bu nedenle kokleanın sadece motor fonksiyonunu yansıtırlar. Dış saçlı hücrelerin hasarı sonucu işitsel duyarlılık, frekans keskinliği ve dinamik aralık özelliği azalır (61).

Otoakustik emisyonların sınıflandırılması uyarılara göredir.

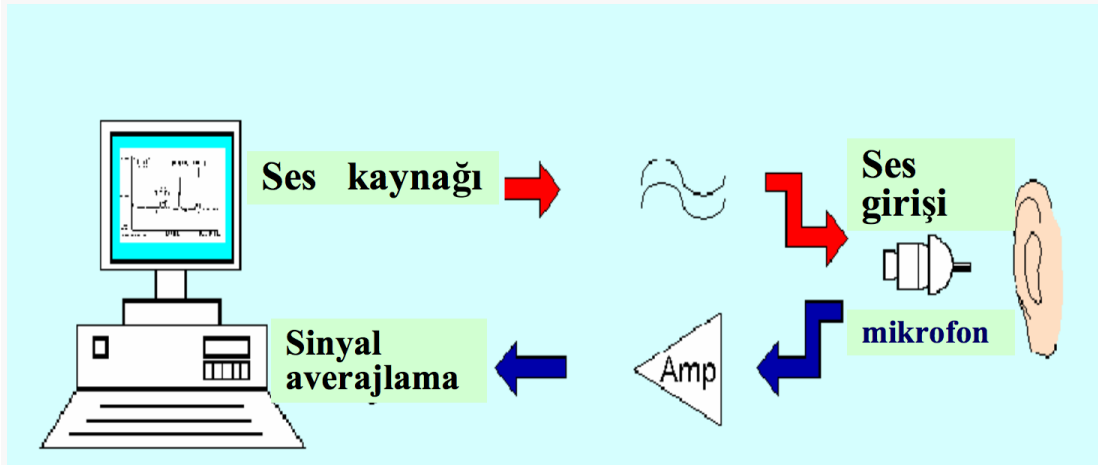
- Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE) : Herhangi bir uyarı olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlardır

- Evoked Otoakustik Emisyonlar (EOAE) : Uyararı göndererek kayıt edilen emisyonlardır. Uyararın tipine göre kendi içlerinde üçe ayrılırlar.
 - i. Transient Evoked – TEOAE : kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt edilenler geçici uyarılmış akustik emisyonlardır. Klik veya ton burst uyararı kullanılır.
 - ii. Stimulus Frekans – SFOAE : tek bir saf ses uyararı sonrası kayıt edilen stimulus frekans emisyonlardır
 - iii. Distorsion Product – DPOAE : Genellikle iki saf ses ile elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlardır.

2.6.1. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE)

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) farklı frekans ve şiddetteki İki farklı frekanstaki saf sesin eş zamanlı olarak kulağa verilmesi sonrasında oluşan emisyonlardır. Distorsiyon ürünlerinin bulunması normal kokleanın nonlinear özelliğinin kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Normal işitmesi olan insanların %90 ında saptanırlar (62).

Kulağa verilen iki saf sesin frekansı f_1 ve f_2 , şiddetleri ise L_1 ve L_2 olarak tanımlanmaktadır ve ortaya çıkan OAE'nun frekansı (f_3), uyararı temel frekanslardan adlandırılır ve bu iki uyararı gelen emisyon cevabı matematiksel olarak ilişkilidir. F_1 apikal ve alçak frekanslı iken, F_2 basal ve yüksek frekanslıdır. Uyararı olarak verilen iki sesin frekansı, şiddeti ve birbirleriyle oranları elde edilen DPOAE amplitütleri üzerinde etkilidir ve iki frekansın oranı en yüksek amplitüdü DPOAE elde edilecek şekilde ayarlanır. İnsan kulağında en belirgin distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların $2f_1-f_2$ frekanslarında oluştuğu kaydedilmiştir (63,57). DPOAE normal koklear fonksiyonlarında iki ton uyararının kokleada iki farklı dalga oluşturmasına ve bunların üst üste bindiği bölgede otoakustik emisyonlar çıkmasına bağlıdır (64) (Şekil 2.9).



Şekil 2.8. OAE ölçüm tekniği

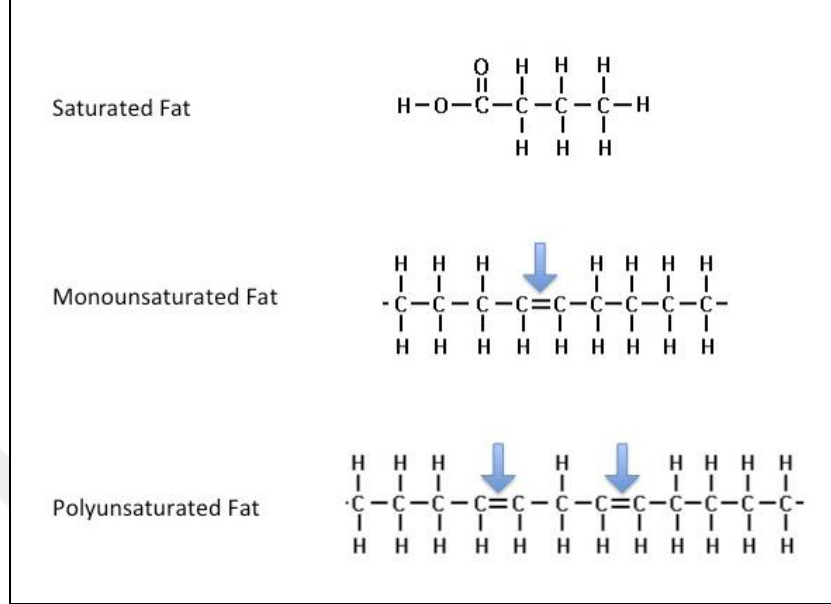
Yeni doğanlarda DPOAE amplitüdlerinin erişkinlerden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (63,57). DPOAE ölçümü açısından insanlar ve hayvanlar arasında bir takım farklar vardır. Kemirgenlerde iki tonla uyarı verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur (56,65,66). İnsanlara göre daha yüksek DPOAE seviyelerine, daha az belirgin DPOAE yapısına ve daha düşük transient OAE ve stimulus frekansı OAE' a sahiptirler.

2.7. Omega-3 yağ asitleri (ω -3 yağ asitleri)

Omega-3 yağ asitleri n-3 pozisyonunda çift bağ içeren doymamış yağ asitleridir. Vücut için gerekli olup insan vücudunun üretmediği ve dışarıdan gıdalarla elde edilirler. Vücudumuzun Omega-3 yağ asitlerine ihtiyacı daha anne karnında başlar ve çocukluk, ergenlik, yetişkinlik ve yaşlılık boyunca devam eder (67).

Doğada 40'ı aşkın yağ asidinin mevcut olduğu bilinmektedir ve yağ asitlerinin fiziksel, kimyasal ve beslenme özellikleri; molekülündeki karbon atom sayısı, bu karbon atomların arasında çift bağ sayısı ve karbon atomların pozisyonu ile belirlenmektedir (68, 69). Yağ asitlerinin fiziksel özellikleri ele alındığında karbon sayısı 10 a kadar olan bütün doymamış yağ asitlerinin sıvı olduğu ve uçucu özellikte

olduğu belirtilmektedir (70). Katı ve sıvı yağlar yağ asidi zincirlerinden oluşurlar ve Omega-3 doymamış yağların adına verilen isimdir (Şekil 2.10).



Şekil 2.9. Yağların Kimyasal Özellikleri

Omega-3 ve Sağlık etkileri

Yağların temel görevi enerji sağlamalarıdır. Hücreleri saran hücre membranını oluştururlar ve biyokimyasal olayları kontrol ederler (71). Günlük beslenmedeki yağ oranının günlük elde edilen kaloringin %10-30 aralığında olması gerektiğini ve bu alınan kalori miktarının çoğunun çoklu doymamış yağ asitlerinden olmasının sağlık için faydalı olduğu diyet uzmanları tarafından belirtilmiştir (67). Balık yağları en zengin Omega 3 besin kaynağıdır ve bu yüzden haftada minimum 3 kez yenilmesi önerilmektedir. Balık ve deniz ürünlerini tüketmeyen insanlar ise balık, sebze ve tohumlardan elde edilen Omega 3 yağ asitlerini hap yada sıvı formatta satın alıp kullanabilirler.

Çeşitli alanlarda yapılan bir çok bilimsel çalışmada insanların karşı karşıya kaldıkları bazı hastalıklarda beslenme alışkanlıklarının önemli olduğu ortaya çıkmakta ve bu yönde bir bilinçlendirme kazandırılmaya çalışılmaktadır. Balık ürünleri üzerinden yapılan çalışmalarda ise içeriğindeki Omega 3 yağ asitlerinin

tedavi edici veya önleyici özellikleri ile ilgili iddialar araştırılmaktadır (67) . Migren, beyin fonksiyonları, eklem romatizması, şeker hastalığı, hipertansiyon, görme bozuklukları, damar hastalıkları, kanser türleri ve bazı alerjilere karşı vücudu koruduğu belirtilmiştir (70). Beslenmede Omega 3 yağ asitleri olmayan bebeklerin görme ve sinir dokularının yetersiz olduğu, insan sütündeki Omega 3 yağ asidinin balık tüketen kadınlarda en yüksek, vejetaryenlerde ise en düşük olduğu yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (74).

Omega 3 yağ asitlerinin tüketiminin olumlu etkileri daha çok kalp, tansiyon ve beyin fonksiyonları ile ilgili çalışmalarda gösterilmiştir. Neil J Stone tarafından 1996 da yayınlanmış bir çalışmada, Omega 3 kullanımının kardiyovasküler hastalıklarda, ve bağışıklık sisteminin güçlenmesinde önemli rol oynadığını belirtmiştir (75,76).

Omega 3 yağ asitlerinin inflamasyon ve otoimmün hastalıklarındaki etkilerinin araştırıldığı ve plasebo kullanılan başka bir çalışmada ise, ülseratif kolit ya da Chron hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda faydaları ve olumlu etkileri belirtilmiş ve alevli hastalık dönemlerinde gerileme kaydedilmiştir (77).

İşitme sağlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, hücreleri koruyucu, yenileyici ve bağışıklık sistemini kuvvetlendirici özelliğinden dolayı yaşa bağlı işitme kayıplarında koruyucu oldukları gösterilmiştir (6,7). Literatür tarandığında akustik travma etkileri ile ilgili ilişkilendirilmiş bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız Omega 3 kullanımının, akustik travma önce ve sonrasındaki etkilerini , toksik etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (DA16/37) alındıktan sonra Ankara Başkent Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyuldu. Çalışmaya başlamadan önce güç analizi planlaması istatistiksel bir yazılım kullanılarak gerçekleştirildi.

Deney hayvanları

Çalışmamıza 24 adet, 12 aylık, ortalama 350 gram ağırlığında, sağlıklı Spraquey Downey erkek ratlar dahil edildi. Ratlar; aynı oda ve eşit koşullarda 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta 20-22°C sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri, arka plan gürültü seviyesinin 50 dB SPL'nin altında olduğu kafeslerin içerisinde barındırıldı.

DeneySEL işlemler

Tüm ratların genel anestezi altında otoskopik muayeneleri yapıp, dış kulak yolundaki debris ve buşonlar deney öncesinde temizlendi. Genel anestezi, ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazineHCl (Rompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal(ip) verilerek sağlandı. Birkaç uygulama hariç genel olarak idame anesteziye ihtiyaç duyulmadı.

Ratların işitme değerlendirmeleri için akustik travma öncesi DPOAE ölçümleri yapıldı. Emisyon sonuçları her kulakta farklı çıkabileceği ve birbirinden bağımsız olduğu için tüm deneklerin her iki kulağına birden otoakustik emisyon testi

uygulandı. DPOAE ölçümleri sonucu, sinyal gürültü oranı (SNR) 3 dB'nin üzerinde olan 24 adet rat çalışmaya dahil edildi.

Deneklerden 8'erli gruplar halinde olan iki grup 60 dB SPL gürültü izolasyonu sağlanan kabinde, 4 kHz 103 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü (White noise) serbest alanda 4 saat boyunca uygulanarak, akustik travma oluşturuldu. Gürültü *Interacoustics* AC 40 model odyometre cihazından *Interacoustics* AP 70 model yükselticiye, oradan da iki adet hoparlöre aktarıldı. Akustik travma sonrası çalışmaya katılan bütün hayvanların OAE ölçümleri her iki kulaklarına yapıldı.

Literatürde Omega 3 ile ilgili yapılan farklı çalışmalar bulunmaktadır. Ratların Omega 3'ü 200 mg' a kadar tolere edebildiği ve farklı hastalık gruplarında önleyici ve tedavi edici etkilerinin bulunduğu araştırmalar bulunmaktadır. Ratların bu özelliği göz önüne alınarak çalışmamızda Omega 3 kullanımı 150 mg/kg olarak belirlendi. Çalışmamızda ratlara Omega 3 gavaj yoluyla belirlenen dozda günde bir kez verilmiştir (8).



Resim 3.1. Gavaj kanülü

Çalışma grupları

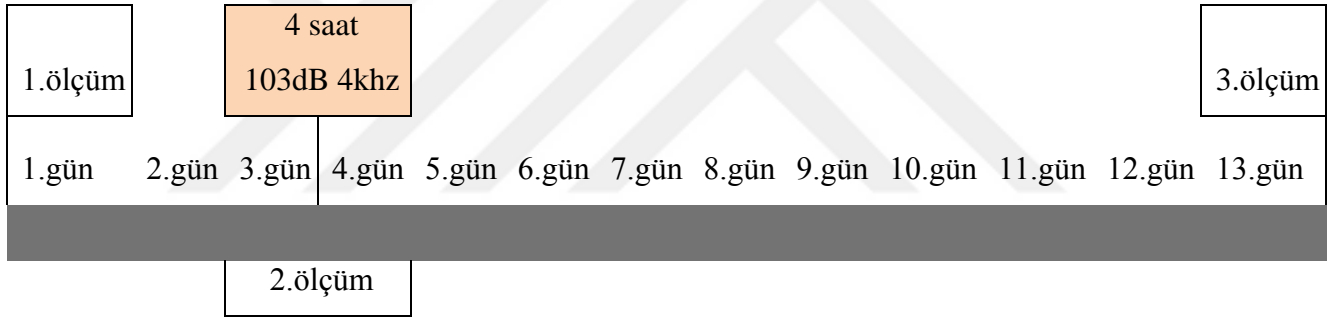
Çalışmaya dahil edilen 24 adet rat, her grupta 8 rat olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışma sonrası tüm ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

1. Grup : Omega 3 + gürültü grubu (n=8) Hem gürültü maruziyeti olan hem de akustik travmadan 3 gün önceden itibaren Omega 3 alan grup

2. Grup: Omega 3 (n=8) : 10 gün süresince sadece Omega 3 alan grup
3. Grup: Gürültü grubu (n=8): Sadece gürültü maruziyeti olup Omega 3 almayan grup

1. Grup (Omega 3 Yağı+ Gürültü Grubu):

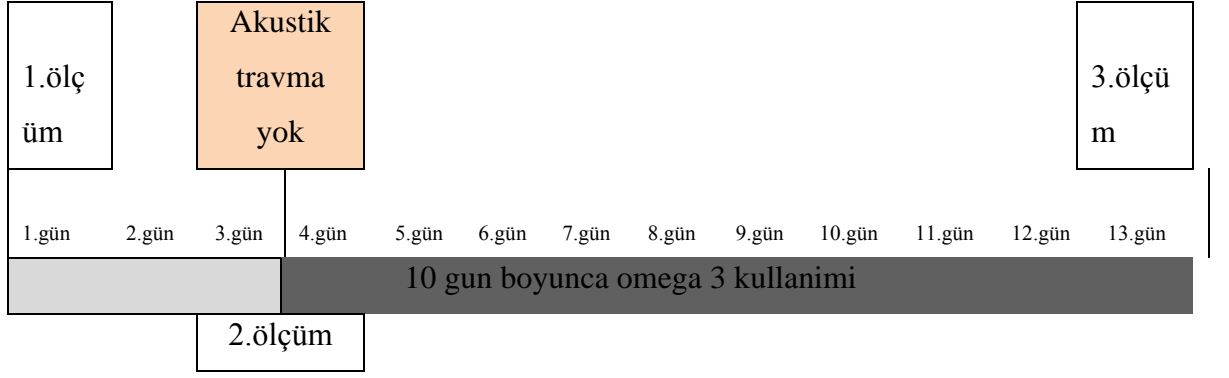
8 deney hayvanının her birine gürültü maruziyetinden 3 gün önce, günde bir defa 50 mg gavaj yolu ile sıvı Omega 3 yağı verilmiştir. Akustik travma sonrası 10 gün boyunca Omega 3 yağı kullanımı aynı mg esas alınarak düzenli verilmeye devam edilmiştir. Akustik travma öncesi, akustik travma sonrası ve takiben 13. günler olmak üzere toplam 3 kez DPOAE ölçümleri yapılmıştır.



Şekil 3.1. 1. Grup deney aşamaları

2. Grup (Omega 3)

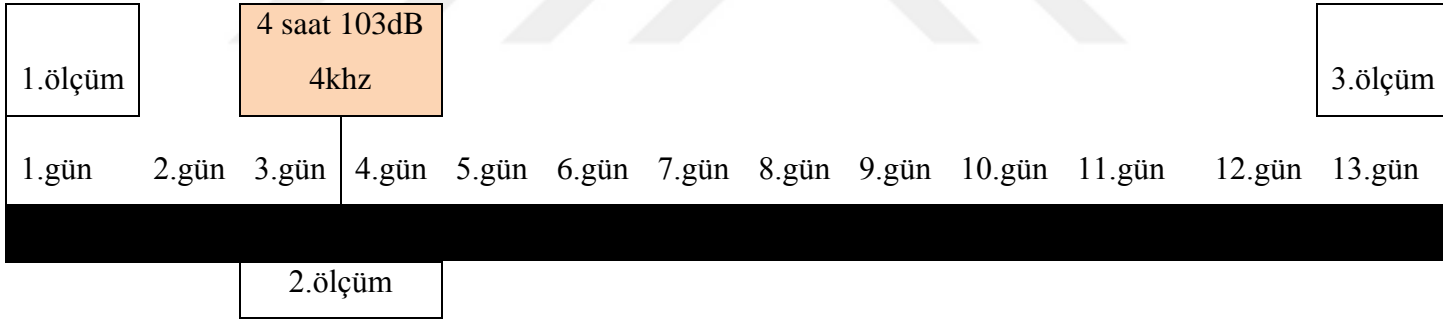
Bu gruptaki 8 deney hayvanına akustik travma uygulanmadan, 10 gün süresince sadece Omega 3 yağı günde bir defa 150mg/kg Omega 3 yağı gavaj yoluyla verilmiştir. Deneye başlanan 1. Gün, 3.gün ve 13.günler olmak üzere toplam 3 kez DPOAE ölçümleri yapılmıştır.



Şekil 3.2. 2. grup deney aşamaları

3. grup (Gürültü Grubu):

8 deney hayvanı akustik travmaya uğramış ancak herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır. Doğal yolla beslenmesi sağlanmıştır. Akustik travma öncesi, akustik travma sonrası ve 13. günler olmak üzere toplam 3 kez DPOAE ölçümleri yapılmıştır.



Şekil 3.3. 3. grup deney aşamaları

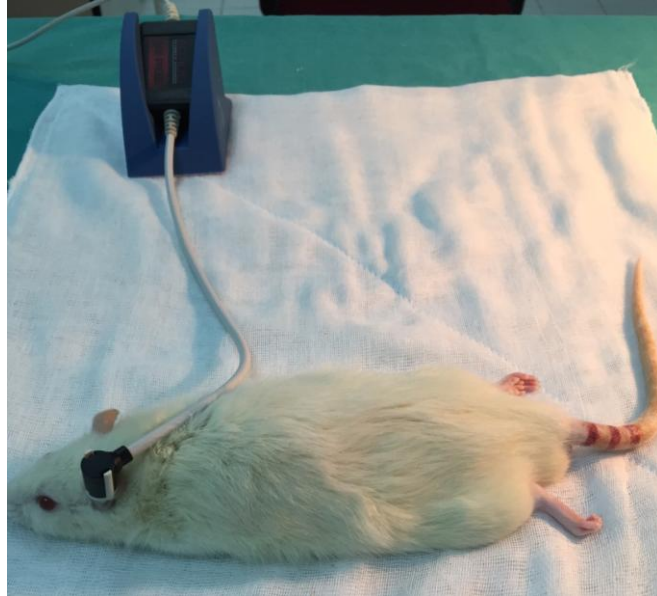
DPOAE (Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon) Testi Uygulanması

Anestezi verildikten sonra, ratlar test için bekleme süresince ısıtıcı altında vücut sıcaklıkları korunmuştur. Testler *MadsenCapella 2(GN Otometrics, Danimarka)* OAE ölçüm cihazı ile yeni doğan probu kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Resim 3.2).



Resim 3.2. Madsen Capella 2 (GN Otometrics, Danimarka) OAE ölçüm cihazı

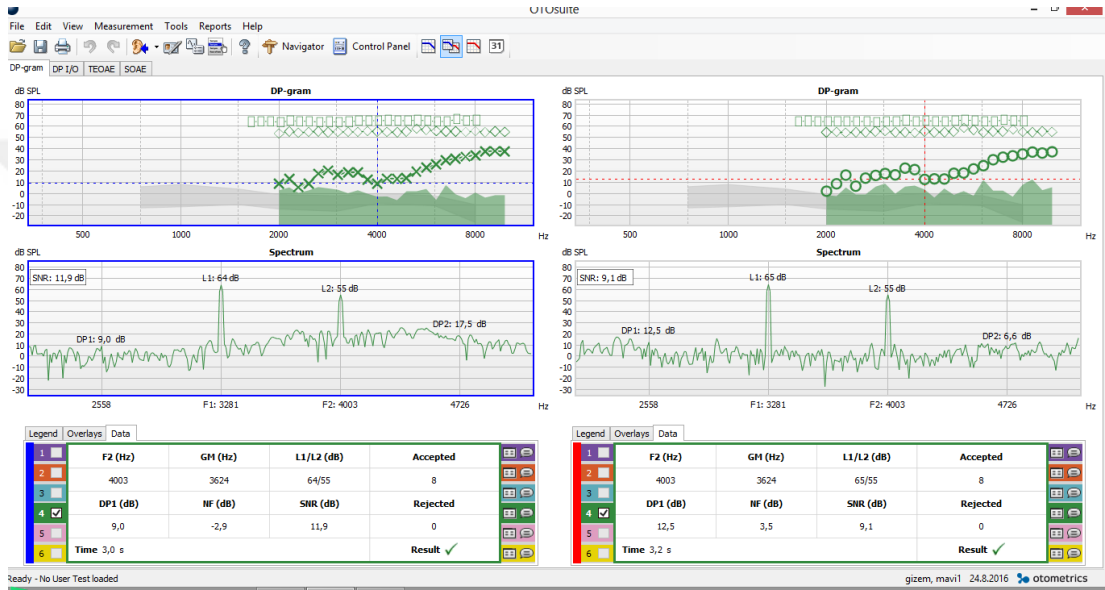
Tüm grupların DPOAE ölçümleri eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir. Ratın kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra ölçüm yapılacak kulağın dış kulak kanalına prob iyice yerleştirilmiştir. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlanmıştır (Resim 3.3).



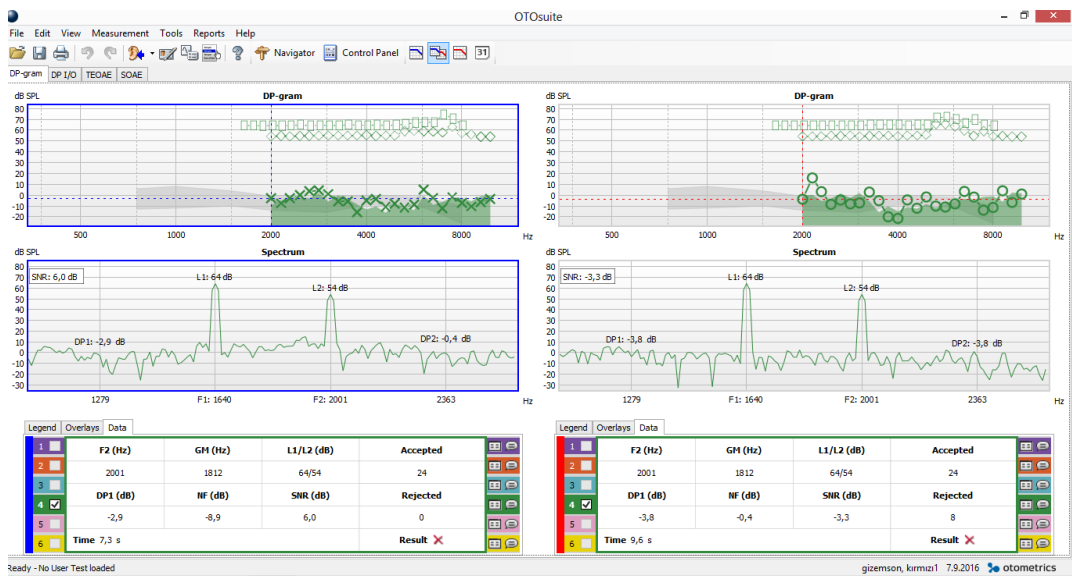
Resim 3.3 Ratın ölçüm sırasında prob yerleşimi ve ölçüm düzeneği

Ölçüm parametreleri

f2 ve f1 frekansları arasındaki oran ($f2/f1$) 1.22 olacak şekilde tutuldu. L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1 = 65 dB SPL, L2 = 55 dB SPL) olarak ayarlanmıştır. DPOAE'lar, $2f1-f2$ frekansında ölçülmüştür. DPOAE ölçümleri sonucu, 2002, 4004, 6064, 7998 ve 9854 Hz frekanslarında oluşan sinyal gürültü oranları (SNR) kaydedilmiştir (resim 3.4 , resim 3.5).



Resim 3.4. Akustik travma öncesi örnek ölçüm ekran resmi



Resim 3.5. Akustik travma sonrası örnek ölçüm ekran resmi

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 20.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişken sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sayısal verilerin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması "Kruskal Wallis testi" ile, grupların kendi içinde karşılaştırılması "Wilcoxon test" ile yapıldı. P değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Akustik travma sonrası ratlarda Omega-3 yağının etkinliğinin DPOAE kullanılarak araştırılması amaçlı deneysel çalışmamız, toplam 24 rat üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmamıza katılan ratlar her grupta 8 rat olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Her bir gruptaki 8 ratın sağ ve sol kulak emisyon ölçümleri yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 24 adet sağlıklı, Spraquey Downeyratlar yaş, cinsiyet ve ağırlık bakımından benzer özelliklere sahiptirler. Ratlar 12 aylık, ortalama 350 gr ağırlığında erkektir.

Çalışmamızda travma öncesi bütün ratlarda DPOAE ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sonuçlarına göre tüm ratlarda emisyon elde edilmiş ve benzer özellikte olduğu saptanmıştır.

Akustik travma öncesi Omega 3 yağı kullanmaya başlayan ve travma sonrası kullanımına devam eden grubun değerlendirme sonucuna göre DPOAE ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmedi (Tablo 1).

frekans	İlk ölçüm	İkinci ölçüm	Son ölçüm	P değeri
2002	2,73 ±7,01	3,76±6,76	2,36±9,95	İlk-ikinci ölçüm:518 İkinci-son ölçüm:698 İlk-son ölçüm:887
4004	8,90±6,64	8,78±9,53	7,86±10,79	İlk-ikinci ölçüm:897 İkinci-son ölçüm:469 İlk-son ölçüm:326
6064	17,34±14,13	16,18±14,68	15,58±14,91	İlk-ikinci ölçüm:679 İkinci-son ölçüm:897 İlk-son ölçüm:266
7998	20,18±16,49	22,06±14,38	20,89±16,18	İlk-ikinci ölçüm:215 İkinci-son ölçüm:408 İlk-son ölçüm:836
9854	26,65 ± 15,18	25,87±14,41	24,90±15,96	İlk-ikinci ölçüm:856 İkinci-son ölçüm:959 İlk-son ölçüm:518

Tablo 1.

Akustik travmaya uğramayan ve 10 gün süresince Omega-3 kullanan grubun DPOAE sonuçları değerlendirildiğinde ölçümler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (tablo2).

frekans	İlk ölçüm	İkinci ölçüm	Son ölçüm	P değeri
2002	4,08 ±7,17	3,88 ±4,73	2,31 ±7,89	P > 0.05
4004	8,44 ±11,68	8,24 ±13,09	6,94 ±9,79	P > 0.05
6064	11,20 ±19,51	15,88 ±20,60	12,43 ±16,15	P > 0.05
7998	18,54 ±17,88	20,50 ±19,26	18,63 ±19,52	P > 0.05
9854	21,07 ±19,42	22,67 ±17,97	18,78 ±19,21	P > 0.05

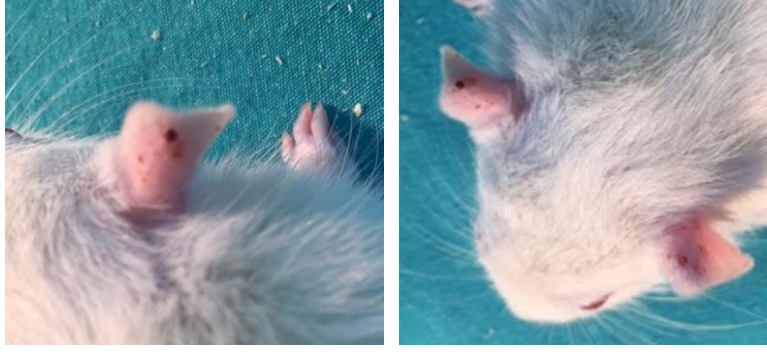
Tablo 2.

Omega 3 kullanmayan ancak akustik travmaya uğrayan grubun akustik travma öncesi ve sonrası DPOAE değerlerini incelediğimizde travma öncesi ve sonrası değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Ancak; son değerlendirmede akustik travma öncesi değerlere yaklaştığı saptanmıştır (Tablo 3).

frekans	İlk ölçüm	İkinci ölçüm	Son ölçüm	P değeri
2002	7,90 ±5,02	0,90 ±8,52	5,11 ±6,82	İlk-ikinci ölçüm:0,06 İkinci-son ölçüm:0,070 İlk-son ölçüm:0,245
4004	11,90 ±9,79	9,18 ±9,38	15,96 ±8,99	İlk-ikinci ölçüm:0,363 İkinci-son ölçüm:0,012 İlk-son ölçüm:0,163
6064	22,35 ±14,65	13,70 ±9,80	23,97 ±18,24	İlk-ikinci ölçüm:0,044 İkinci-son ölçüm:0,017 İlk-son ölçüm:0,642
7998	25,84 ±12,38	16,86 ±12,07	24,56 ±17,05	İlk-ikinci ölçüm:0,015 İkinci-son ölçüm:0,036 İlk-son ölçüm:0,717
9854	28,31 ±14,13	19,43 ±13,05	25,87 ±15,95	İlk-ikinci ölçüm:0,001 İkinci-son ölçüm:0,015 İlk-son ölçüm:0,518

Tablo 3.

Çalışmamız sırasında Omega 3 kullanan ratlarda kulak bölgelerinde Omega 3 kullanımına bağlı olduğunu düşündüğümüz peteşi lezyonları gözlemlenmiştir.



Resim 3.6. Petesi olduğu gözlenen ratlardan bazıları



5. TARTIŞMA

Yaşadığımız çevrede işitmemizi olumsuz etkileyen ve yaygın olarak karşılaştığımız unsur gürültüdür. Birçoğumuz gündelik hayatımızda istemli yada istemsiz gürültülü ortamlarda bulunuyoruz. Literatürde yapılan çalışmalara göre: 75/85 dB ve daha üzeri şiddetteki sese uzun süre maruz kalınırsa gürültüye bağlı işitme kayıpları (GBİK) gelişir; eğer aniden ortaya çıkan 115/120 dB 'i geçen yüksek sese maruz kalınırsa akustik travma ortaya çıkar. Akustik travmada tanı koymak ve tedaviye yönelik plan yapmak daha kolay olsa da, GBİK tanısı çok daha zor ve tedavisi -bugün için yoktur; ancak gürültünün kaynaқта durdurulması, korunma ve risk faktörlerinin azaltılmasıyla ciddi anlamda önlenabilir (78). Akustik travmadan korunmayı, akustik travmaya bağlı işitme kayıplarının tedavisinde kullanılmak ve yeni tedavi yöntemlerini geliştirmek üzere planlanmış bu çalışmada, akustik travma öncesi ve sonrası Omega 3 yağı kullanımının etkisi araştırılmıştır.

Gürültüye bağlı işitme kayıpları günümüzde en sık rastlanan ve en çok araştırılan konular arasındadır. Bu nedenledir ki konu ile ilgili birçok klinik ve deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Gürültüye bağlı işitme kayıpları çoğunlukla dış tüylü hücrelerin fonksiyonlarında değişime ve gürültünün oranı ve süresine bağlı olarak işitsel sinir mekanizmasında hasara neden olmaktadır. Gürültüye bağlı işitme kaybı yaygın olduğu kadar tedavisi zor bir sağlık sorunudur. Bir çok karmaşık mekanizma GBİK'yı tetikler (78).

Günümüzde deneysel çalışmalar yapılırken yapılan çalışmanın ihtiyacı ve amacına göre farklı denek hayvanları kullanılmaktadır. Etik olarak hala tartışılrsa da çok çeşitli hayvan türleriyle deneysel çalışma yapılabilmektedir. Cıvciv, bildircin, fare, rat, Guineapig, hamster, çinçilya gibi deney hayvanları sıklıkla kullanılanlardır (79,80).

Literature incelendiğinde civ civ, bildircin gibi hayvanların iç kulak çalışmalarında kullanıldığı gözlemlenmiştir (79,81). Bu çalışmaların çoğunda amaç akustik travma oluşumu sonrası kaybolan ya da hasar gören tüy hücrelerinin tekrar

yenilenip yenilenmediği ile ilgilidir. Bu çalışmaların sonucunda akustik travma sonrası civciv yada bildircin türündeki hayvanlar iyileşme sürecine girdiği saptanmıştır (81) Literatürde iç kulak yapısal özelliklerinin birbirine benzer olması sebebiyle son dönemde yapılan çalışmalarda guineapig ve ratların oldukça fazla kullanıldığı saptanmıştır. Özellikle kulak ve iç kulak çalışmalarında otologlanguineapig ve ratların iç kulak yapılarının çalışmak için elverişli olduğunu belirtmişlerdir (47).

Bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda; benzer iç kulak özellikleri, kolay ulaşılabilir olmaları, yaşam koşullarına çabuk adapte olmaları ve orta kulak enfeksiyonlarına dirençli olmaları sebebiyle ratları tercih ettik. Geniş frekans aralığı, akustik travma hassasiyeti gibi özelliklerinden dolayı işitme araştırmalarında sıklıkla kullanılan rat modeli DPOAE ölçümleri yaparken en elverişli deney hayvanıydı. Deney hayvanlarımıza çalışma sırasında herhangi bir acı, rahatsızlık hissetmemelerini sağlamaya çalışılmıştır.

Literatürde yapılmış çalışmalarda akustik travma modellerinde kullanılan gürültünün cinsi, frekansı, şiddeti, süresi ve yöntemi arasında farklı örnekler vardır. Bu farklılık çalışmaların karşılaştırılmasını ve bir arada değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Akustik travma tanımına uygun olan net bir deney protokolü henüz belirlenememiştir. Yapılan bazı çalışmalardan örnekler vermek gerekirse:

Beyaz gürültünün; 1-12 kHz bandında 110 dB 6 saat [57], 6 kHz 115 dB de 1 m³ alanda 2 saat (82)

Oktav bant gürültünün; 4 kHz 126 dB 5 saat [59], 8 kHz 105 dB 4 saat [60], 10-20 kHz 104 dB 35 gün [61] ya da iki gün 12 saat arayla 2 kez 6 saatlik 4 kHz 105 dB(83)

Dar bant gürültünün; 12 kHz 126 dB 2 saat [63], 16-20 kHz 104 dB 8 gün [61] ya da 16 kHz 115 dB 1 saat insert kulaklık ile (84)

Band-pass gürültünün; 8-12 kHz 110 dB 24 saat [65], 125-20.000 Hz 110 dB 2 saat (84)

saf sesin; 10 kHz 120 dB 60 dakika (85) verildiği gibi literatürde çok değişik gürültü tipinde, frekans aralığında, şiddetinde ve süresinde çalışma bulunmaktadır.

Bunların yani sıra başka çalışmalarda akustik travma tanımlarken de farklı zaman ve gürültüler uygulayarak bunları da bu kapsamda değerlendirmişler ve çalışmaları yapmışlardır. Bazı çalışmalar ‘akustik travma’ bazı çalışmalarda ‘gürültüye bağlı işitme kaybı ya da impulse noise trauma’ “acusticinjury” gibi farklı isimler kullanılmıştır (86,87,3). Gürültünün veriliş şekilleri çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda insert kulaklıklar kullanılırken bazı çalışmalarda sessiz kabinde eşit mesafede ki hoparlör kullanılarak gürültü verilmektedir.

Çalışmamızdaki akustik travma modeli 4 kHz, 105 dB ve 4 saat süreyle sessiz kabininde beyaz gürültü uygulayarak gerçekleştirilmiştir. Beyaz gürültü (White noise) bütün dalga boylarını barındırmaktadır ve bu sebeple tüm frekanslarda eşit miktarda ses şiddeti içerir. tüm koklea boyunca homojen bir hasar meydana getirdiği için çalışmamızda beyaz gürültü uyguladık. Bu çalışmada, Omega 3 kullanımının bağışıklık sistemini güçlendirmesi sebebiyle akustik travmaya koruyucu etkisinin olup olmadığını görmek, akustik travma sonrası iyileşme dönemine faydasını analiz etmek ve diğer gruplarla kıyaslanmıştır.

Hayvan deneyleri yapılırken ve özellikle iç kulak ölçümleri ile çalışırken en önemli problem, hayvanların dış kulak yollarının küçük ve dar olmasıdır. Ratlarda OAE işlemleri sırasında dar ve küçük kulak yollarına yerleştirilen probe her zaman uygun şekilde yerleştirilemeyebilir. Probe kullanırken en küçük probe olan yeni doğan probunu kullanılması ve nazik olunması önerilmektedir. Probenin yerleştirilmesinin ardından ölçüm yapabilmek ve yanıtları alabilmek için birkaç kez probun pozisyonunun değiştirilmesi gerekebilir. Ratlar anestezi altında yatay pozisyondayken probun ratın gözüne paralel şekilde nazikçe dik yerleştirilmesi ölçüm için en uygun pozisyon olarak belirlenmiştir.

Akustik travmanın en yıkıcı etkisi tüylü hücrelerde bıraktığı kalıcı hasardır. Gürültünün dejenerasyonuna sebep olduğu iç ve dış tüylü hücrelerin insanlarda

tekrar yenilenmesi zor bir süreçtir ve travmanın türüne göre geri dönülmez olabilir (81,88).

Her türlü hücre hasarını önlemek ya da geciktirmek için bireylerin hayat tarzı ve bu hayat tarzının içinde de beslenme çok büyük rol oynamaktadır. Özellikle günümüz tıp ve alternatif tıp dünyasında vitaminler, tamamlayıcı gıdalar, faydalı yağlar tüketmek konusunda bilinç yükselmektedir. Birçok gıdanın klinik çalışması yapılmakta ve faydaları işlevleri tartışılmaktadır (89).

Antioksidan kelimesi dilimize yerleşmiştir ve tükettiğimiz gıdaların antioksidan özelliği olup olmadığı önem kazanmıştır. Antioksidanlar yağların oksidasyonunu önleyen maddelerdir ve vücuttaki serbest radikallerle bağ kurarak hücrelere zarar vermelerini önlemektedirler (90). Bir çok besin barındırdığı vitaminler ve ya kimyasal yapıları sebebiyle antioksidan içermektedir ve bu gıdaların tüketimi hızla artmaktadır. Kanser hücrelerini yenme, engelleme, hücre yıkımlarını azaltma, bağışıklık sistemini güçlendirme, hafızayı yenileme, kan akışını kontrol altına almak gibi bir çok olumlu etkileri ayrı çalışmalarda aktarılmıştır (89,90).

Antioksidan içeren gıdalar ve baharatlar çeşitlilik göstermektedir. Örneğin E vitamininden zengin olan ceviz, badem gibi kuru yemişler, C vitamininden yüksek turunçgiller, domates, yeşil yapraklı sebzeler, koenzim Q, havuç, brokoli gibi sebzelerde bulunan beta-caroten'in yani sira, yeşil çay, keten tohumu, üzüm çekirdeği yağı, zerdeçal ve Miçeren somon, karides gibi deniz ürünleri ve balık yağları en popüler, kolay ulaşılabilen ve tüketilebilen antioksidanlardır (5, 91).

Literatür incelendiğinde farklı antioksidan ajanların, akustik travmaya bağlı koklear hasar üzerine etkisini araştıran pek çok çalışmaya rastlanmıştır. Antioksidan özelliği ve bağışıklığı kuvvetlendirici özellikleri açısından çok güçlü bir ajan olarak kabul edilen Omega 3 yağının işitme sağlığını koruduğuna ve özellikle yasa bağlı işitme kayıplarında koruyucu etkisinin olduğu bir çok çalışmada kanıtlanmıştır. Bağışıklık sisteminin güçlü olmasının akustik travma etkilerini azalttığı yönünde yapılan çalışmalar literatürde mevcuttur (3).

Literatürde Omega 3 ile yapılmış çalışmalar araştırıldığında çok farklı alanlarda bir çok deneysel çalışma yapıldığı görülmüştür. Omega 3'ün tümörler üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; Rashida A. Ve arkadaşları 4 gruba ayırdıkları ratların diyetlerine düzenli olarak Omega 3 yağları eklemişler ve beslenmeyi takiben 4. Haftada tümörlerin küçüldüğünü gözlemlemişlerdir (92).

Pandalai ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise günlük beslenmesinde Omega 3 den zengin beslenen kişilerde prostat kanseri riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (93).

Majid Fotuhu ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise uzun dönem Omega 3 yağlarını tüketmenin Alzheimer hastalığını engelleyici değil ama açık bir şekilde yavaşlatıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir (94).

İşitme ile ilgili çalışmaları taradığımızda ise BaminaGominath ve arkadaşlarının yaşa bağlı işitme kaybı – presbiakuzi ile omega 3 kullanımının araştırıldığı ve 50 yaşın üzerinde 2956 kişinin katıldığı, beslenme alışkanlıklarının araştırıldığı bir anket çalışmasında Omega 3 kullanımı ve presbiakuzi arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (95).

Fakat literatürde akustik travma ya maruziyet öncesi ve sonrası Omega 3 kullanımının etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda akustik travma modelinde güçlü bir antioksidan olan Omega 3 kullanımının önce ve sonrasında ki etkileri kullanmayan grup ile karşılaştırılmıştır.

Araştırmamızda akustik travma öncesi Omega 3 yağı kullanımının koruyucu bir etkisi olduğu saptanmıştır. Akustik travma öncesi Omega-3 kullanmaya başlayan grubun travma öncesi ve sonrası DPOAE değerleri karşılaştırıldığında, işitme esiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmadığı gözlemlenmiştir. Omega 3 yağı kullanımının çalışmamızda yarattığımız akustik travma modelinde koruyucu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda akustik travmaya uğramayan ama 10 gün süresince Omega-3 kullanan grubun DPOAE esiklerinde herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir. Düzenli Omega 3 kullanımının işitme üzerine toksik yada zararlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda Omega 3 verilen ratların kulak kepçelerinde Omega 3 kullanımına bağlı olduğunu düşündüğümüz petesi görülmüştür. Literatürde ratlar ile yapılan başka deneysel çalışmalarda da, verilen ilaç ya da başka besin maddelerinin alerjik reaksiyonuna bağlı çoğu zaman hafif / orta derecede petesi lezyonları ortaya çıktığı belirtilmiştir (96, 97).

Akustik travmaya maruz kalan gürültü gurubunda akustik travma öncesi ve akustik travma sonrası ilk gün yapılan ölçümler kıyaslandığında işitmelerinde anlamlı bir düşüş olduğu, akustik travmayı takiben 10. Günde yapılan ölçümlerde ise işitmelerinin tekrar normale dönmüş olduğu görülmüştür. Bu durumda 4 saat boyunca verdiğimiz yüksek şiddetteki beyaz gürültünün geçici eşik kaymasına (TTS) sebep olduğu ve iç kulaktaki fonksiyonel bozukluğun 10 gün süresince düzelmeye başladığı sonucu çıkartılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ratlar da Akustik travma öncesi, sonrası Omega 3 kullanımının Elektrofizyolojik etkilerinin araştırıldığı çalışmamız 24 rat üzerinde 3 gruba ayırarak gerçekleştirilmiştir.

- 1- Akustik travma öncesi ve sonrası Omega 3 yağı kullanan grubun akustik travmaya karşı koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır.
- 2- 10 gün boyunca sadece Omega 3 yağı kullanan grubun işitme ölçümlerinde her hangi bir değişikliğe rastlanılmamış ve bir değişiklik beklenmemiştir. Bu gruptan aldığımız sonuç, ratların 150mg/kg Omega 3 yağını tolere edebildiği ve herhangi bir toksik etki yaratmadığıdır.
- 3- Gürültü gurubunda oluşan ilk ve akustik travma sonrası ölçümler kıyaslandığında işitme eşiklerinde anlamlı düşüş saptanırken; 10 gün sonrasında ki işitme eşiklerinde tekrar yükselme kaydedilmiştir. 4 kHz, 105 dB ve 4 saat süreyle sessiz kabininde beyaz gürültü ile verilen akustik travma modelinin geçici eşik kaymasına - TTS yol açtığı görülmüştür.
- 4- Omega 3 yağı alan ratların kulak kepçelerinde kullanımlarına bağlı petesi gözlemlenmiştir.
- 5- Omega 3 yağı gavaj yoluyla verilmiştir. Farklı çalışmalarda besinlerine katılarak verildiği gözlemlenmiştir. İlerleyen çalışmalarda deney hayvanlarına besinleri aracılığı ile günlük diyetlerine katılabilir.
- 6- Bu sonuçlar doğrultusunda Omega 3 kullanımında yeni bir akustik travma modeli uygulayarak, daha uzun süre yüksek sese maruziyet sonrası etkileri araştırılmasına ihtiyaç vardır.
- 7- Hayvanlarda uyguladığımız deneysel çalışmamızın insan modeline uyarlanmasına yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

- 1- Niskar AS, Kieszak SM, Holmes AE, Esteban E, Rubin C, Brody DJ. Estimated prevalence of noise-induced hearing threshold shifts among children 6 to 19 years of age: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, United States. *Pediatrics* 2001;108:40-3
- 2- Belgin E, Şahlı S, Temel Odyoloji, GüneşKitapevi, sayfa 19-25
- 3- Shizgu Yang et al; Immune defense is the primary function associated with the differentially expressed genes in the cochlea following acoustic trauma; *Hearing Research* Volume 333, March 2016; 283-294
- 4- Dr.Mercola, Your practical Guide to Omega-3 Benefits and Supplementation, Take Control of Your Health, 2016 Retrieved from <http://articles.mercola.com/omega-3.aspx>
- 5- KaratayCananEfendigil; KaratayDiyeti ,Haykitapyayinevi, 2011: 108-110
- 6- GopinathBamini; Consumption of omega-3 fatty acids and fish and risk of age-related hearing loss, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2010
- 7- Raquel Martinez-Vega; Long-term omega-3 fatty acid supplementation prevents expression changes in cochlear homocysteine metabolism and ameliorates progressive hearing loss in C57BL/6J mice; *The Journal of Nutritional Biochemistry*; December 2015 volume 25; 1424-1433
- 8- Ji Sung Shim; Effects of Omega-3 Fatty Acids on Erectile Dysfunction in a Rat Model of Atherosclerosis-induced Chronic Pelvic Ischemia: *Journal of Korean Medical Science*, February 22, 2016; 585-589
- 9- Tekbaş, Ö.F., Vaizoğlu, SA:GürültüveSağlık, Tıbbi Dökümantasyon Merkezi, Toplum Sağlığı Dizisi:35, Ankara, 2000.
- 10- Sağlık Boyutuyla Ergonomi. Ed. Güler Ç, Palme Yayıncılık, Ankara, (2004).
- 11- Andrews G. J. A., Kornas, B. Ergonomics, Fundamentals of senior pupils, Napier College, Collington Road, Edinburgh, (1982)
- 12- Moller, AR. Hearing: Its Physiology and Pathophysiology. San Diego: Academic Press; (2000).

- 13- “Çevresel Gürültünün Değerlendirilmesi ve Yönetimi Yönetmeliği” 4 Haziran 2010 tarihli Resmi Gazete.
- 14- Andrews G. J. A., Kornas, B. Ergonomics, Fundamentals of senior pupils, Napier College, Collington Road, Edinburgh, (1982).
- 15- Güler, Ç. Ergonomiye Giriş, SSBY Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Ankara (1997).
- 16- Mraller, Aage, R.: Effects of the Physical Environment: Noise as a Health Hazard; in Maxcy-Rosenau-Last, Public Health & Preventive Medicine, (John M. Last, Robert B. Wallace, eds), Prentice Hall, New York
- 17- Moller, A.R. ; Noise as a Health hazard; 755-762, in Robert B. Wallace, Neal Kohatsu(eds); wallace/Maxcy-Rosenau-Last, Public Health and Preventive Medicine, pg755-762. 15th edition, McGraw Hill, Medical, New York, (2007)
- 18- ÖZGÜVEN, N., “Endüstriyel Gürültü Kontrolü”, Makine Mühendisleri Odası Yayınları, Ankara, (1986) : 1-17, 37-42.
- 19- Tekbaş, Ömer Faruk, Çevre Sağlığı GATA Basımevi, Ankara, (2010)
- 20- Güler Ç. Çobanoğlu Z. Gürültü: Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 19 Ankara-1994
- 21- Belgin, E. Periferik işitme sisteminin anatomi ve fizyolojisi (Bölüm 3), Temel Odyoloji, (Belgin E, ed), Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 30, 2015
- 22- Hofman, Paul M: Relearning Sound Localization with New Ears, Nature Neuroscience 417-421; Netherlands (1998)
- 23- Rice, Jih J; Pinna Based Spectral Cues for Sound Localization in Cat; Hearing Research, Volume 58, Issue 2, March 1992, Pages 132-152
- 24- J., B. 3rd ed. ed. Bailey Head and Neck Surgery-Otolaryngology 2001: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- 25- Madanoğlu Nevma Atay; Dis ve Orta Kulağın İşitme Mekanizmasındaki Yeri, Otoskop 2003 : p 33-38
- 26- Gerhardt K, Rodriguez GP, Hepler EL, et al. Ear canal volume and variability in the patterns of temporary threshold shifts. Ear and Hearing 1987; Vol.8, No:6, 316-325.

- 27-** Relkin ME. Introduction to the analysis of middle-ear function, in John AF, Santos-Sacchi F (eds). *Physiology of the Ear*, New York, Raven Press, 1988, pp 103-123
- 28-** Ayarbe I, Negrevergne M, Ucelay R, et al. Physiologie de l'oreille moyenne. *Rex LaryngolOtolRhinol (Bord)* 1999; 120(5):291-9
- 29-** Darwin L. Perception: Hearing Lecture Notes (2): Ear and Auditory Nerve. Ear, Human, Encyclopaedia Britannica, <http://www.britannica.com/bcom/eb/article/printable/8/0,5722,117508,00.html>
- 30-** Merchant S, Ravicz M, Voss SE, et al. Toynbee memorial lecture 1997, middle ear mechanics in normal, diseased and reconstructed ears. *The Journal of Laryngology and Otology* 1998; 112:715-731
- 31-** Walsh E, McGee J. The development of function in the auditory periphery, in Altschuler RA, Hoffman DW. (eds). *Neurobiology of Hearing: The Cochlea*, New-York, Raven Press, 1986, pp 247-248
- 32-** Kley, Walter :Alfonso Korti (1822–1876) – Discoverer of the Sensory End Organ of Hearing in Würzburg; *ORL* 48, 1986, p 61-67
- 33-** J, Snow J.B ed). 15. Baskı, İstanbul, Noel Tıp Kitabevleri, 838-857,2000
- 34-** Graaff VD. Senses of hearing and balance. *Human Anatomy*(Graaff VD, ed). Sixth Edition. USA, The McGraw- Hill Company:16-30, 2001
- 35-** Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL *Otolaryngology* 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. Volume 1 Basic Sciences and Related Principles. (1991) : 199-205.
- 36-** Kuran O. *Sistemik Anatomi*. İstanbul (1983) : 759-788.
- 37-** Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, Vol 4. *Anatomy of the Skull Base, Temporal Bone, External Ear and Middle Ear*. (1998) : 2533-2546.
- 38-** Akyıldız NA. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi* Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, *Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi* (1998) : 22-57

- 39-** Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the Auditory System. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Otolaryngology Head & Neck Surgery. Mosby-Year Book. 4: 2831- 2874,,1998.
- 40-** PJ. A. Physiology of the auditory system., 2. ed. St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc, 2566-603,,1993.
- 41-** AKYILDIZ NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi s: 22-57.
- 42-** . BALLENGER JJ., SNOW JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi 879-900.
- 43-** BROWNELL W, SHEHATA W. The Effect of Cytoplasmatic Turgor Pressure on The Static and Dynamic Mechanical Properties of Outer Hair Cells. Acta Otolaryngol 1991: 3;70
- 44-** Akyıldız NA . Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, İşitme Fizyolojisi (1998) : 77-128.
- 45-** Fay, R.R., Comparative psychoacoustics. Hear Res, 1988. 34(3): p. 295-305.
- 46-** Iannaccone, Philip M., and Howard J. Jacob. "Rats!" Disease Models & Mechanisms 2.5-6 (2009): 206–210. PMC. Web. 21 Sept. 2016.
- 47-** ALBUQUERQUE, Agnes Afrodite Sumarelli et al . Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. Rev. Bras. Otorrinolaringol., São Paulo , v. 75, n. 1, p. 43-49, Feb. 2009 .
- 48-** Pinilla M, Ramírez-Camacho R, Jorge E, Trinidad A, Vergara J. Ventral approach to the rat middle ear for otologic research. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;124(5):515-7
- 49-** Antonio J., Oliveira A De., Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 75:43–49, 2009.

- 50-** Albiin N, Hellstrom S, Stenfors LE, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann OtolRhinolLaryngolSuppl* 126: 2–15, 1986.
- 51-** Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy of the laboratory rat*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1976.
- 52-** Koka, K., H.L. Read, and D.J. Tollin, The acoustical cues to sound location in the rat: measurements of directional transfer functions. *J Acoust Soc Am*, 2008. 123(6): p. 4297-309.
- 53-** Møller, Aage R. "Occupational noise as a health hazard: Physiological viewpoints." *Scandinavian journal of work, environment & health* (1977): 73-79.
- 54-** Choiniere, Denise B. "the effects of hospital noise." *Nursing administration quarterly* 34.4 (2010): 327-333 40. . Berglund B, Lindvall T, Schwela DH. *Guidelines for community noise*. World Health Organisation (1999).
- 55-** ESMER N., AKINER MN., KARASALIHOĞLU AR., SAATÇI MR. *Klinik Odyoloji 1. Baskı Özışık Matbaacılık Ankara 1995 Bölüm 6 İşitmenin Değerlendirilmesinde Elektrofizyolojik Teknikler*. 123-136
- 56-** KEMP DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. *Journal of Acoustic Society of America* 1978; 64:1386-1391.
- 57-** LONSBURY-MARTİN BL. İntroduction to Otoacoustic Emissions. *American Journal of Otology*. 1994; 15: Suppl 1:1-3.
- 58-** HOTZ MA., HARRİS FP., Probst R. Otoacoustic Emissions: An Approach for Monitoring Aminoglycoside-ototoxicity. *Laryngoscope* 1994; 104: 1130-1134.
- 59-** NAKAMURA M., YAMASOBA T., KAGA K. Changes in Otoacoustic Emissions in Patient with İdiopathic Sudden Defness. *Audiology* 1997; 36:121-135.
- 60-** BROWNELL WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 1990;11:82-92.

- 61-** Liberman, M.C., Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. I. Threshold shift and characteristic-frequency shift. *Hear Res*, 1984. 16(1): p. 33-41.
- 62-** KHOVELS R. FREEMAN S. SOHMER H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions Can Be Recorded in the Rats. *Hearing Research*. 1996; 97:120-126.
- 63-** HARRIS FP, LONSBURRY-MARTIN BL, STEGNER BB, COATS AC, MARTIN GK. Acoustic Distortion Products in Humans: Systemic Changes in Amplitudes as a Function of f2/f1 Ratio. *Journal of Acoustic Society of America*. 1989; 85: 220-229.
- 64-** Akşit, Mehmet : OAE Tekniği Anlatım, 2010, www.klinikodyoloji.com/pdf/OAE.pdf.
- 65-** HORNER KC, LENOIR M, BOCK GR. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Hearing-Impaired Mutant Mice. *Journal of Acoustic Society of America*. 1985; 78:1603-1611.
- 66-** WHITEHEAD M, LONSBURY-MARTIN G, MARTIN G. Evidence for Two Discrete Sources of 2f1-f2 Distortion product Otoacoustic Emission in rabbit. I. Differential Dependence on Stimulus Parameters. *J Acoust Soc Am*. 1992; 91:1587-1607.
- 67-** Turan, Hulya; Balik Etinin besin Degerive İnsan Sagligindaki Yeri, E.Ü. Su Ürünleri Dergisi 2006 E.U. *Journal of Fisheries & Aquatic Sciences* 2006 Cilt/Volume 23, Ek/Suppl. (1/3): 505-508.
- 68-** Voet, D., J.G. Voet, 1990, *Biochemistry*, Willey, New York. Yongmanitchai, W., O.P. Ward, 1989, Omega-3 fatty acids; alternative sources of production, *Process Biochem.*, 24:117-125.
- 69-** Bilgüven, M., 2002, *Food Information,, Food Technology and Fish Nutrition* (in turkish). Yayın No:1, Akademisyen Yayın Evi, Rize.
- 70-** Karabulut, Huriye Arınman; Su Ürünlerindeki Omega-3 Yağ Asitlerinin Önemi ve Sağlık Üzerine Etkisi, E.Ü. Su Ürünleri Dergisi 2006. E.U. *Journal of Fisheries & Aquatic Sciences* 2006 Cilt/Volume 23, Ek/Suppl. (1/3): 339-342.

- 71-** Halver, J.E., 1972, Fish Nutrition. Academic Press. Inc.111 Fifth Avenue, New York, p 713.
- 72-** Kromhout,D., E.B. Bosscheiter, De Lezenne-Coulander, 1985, Inverse Relation Between Fish Oil Consumption and 20 Year Mortality from Coronary Heart Disease. New England Journal of Medicine 312:1205-9.
- 73-** Kromhout,D., E.B. Bosscheiter, De Lezenne-Coulander, 1985, Inverse Relation Between Fish Oil Consumption and 20 Year Mortality from Coronary Heart Disease. New England Journal of Medicine 312:1205-9.
- 74-** Nettleton, J.A. 2000. Seafood nutrition in the 1990s., issues for the consumer. p. 32-39. In E. Graham Bligh (ed.), Seafood science and technology, Chap. 4 Can. Inst. of Fish. Tech., Tech. Uni. of Nova Scotia Halifax, Canada
- 75-** Fish Consumption, Fish Oil, Lipids, and Coronary Heart Disease
- 76-** Neil J. Stone, Circulation. 1996;94:2337-2340, published online before print November 1, 1996
- 77-** Simonopolus, Artemis P; Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases Pages 495-505 | Received 21 May 2002, Accepted 15 Aug 2002, Published online: 27 Jun 2013
- 78-** Kemaloglu Yusuf,: Tutar , Hakan Noise Induced Hearing Loss and Acoustic Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2013;6(1):44-54.
- 79-** Cotanche, Douglas A; Regeneration of hair cell stereociliary bundles in the chick cochlea following severe acoustic trauma, Hearing research Volume 30, Issues 2-3, 1987, p 181-195.
- 80-** Wimmer C, Mees K, Stumpf P. Round window application of D'methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity. Otol Neurotol,25(1):33-40. 2004.
- 81-** Ryals, Brenda M; Hair Cell Regeneration after Acoustic Trauma in Adult Coturnix Quail, Science, New Series, Vol.240, no.4860 , Jun.24, 1998, p 1774-1776.

- 82-** Cascella, V., P. Giordano, S. Hatzopoulos, et al., A new oral otoprotective agent. Part 1: Electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. *Med Sci Monit*, 2012. 18(1): p. BR1-8.
- 83-** Campbell, K.C., R.P. Meech, J.J. Klemens, et al., Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with D-methionine. *Hear Res*, 2007. 226(1-2): p. 92-103.
- 84-** Jahani, L., A.H. Mehrparvar, M. Esmailidehaj, et al., The Effect of Atorvastatin on Preventing Noise-Induced Hearing Loss: An Experimental Study. *Int J Occup Environ Med*, 2016. 7(1): p. 15-21.
- 85-** Fetoni, A.R., D. Troiani, S.L. Eramo, et al., Efficacy of different routes of administration for Coenzyme Q10 formulation in noise-induced hearing loss: systemic versus transtympanic modality. *Acta Otolaryngol*, 2012. 132(4): p. 391-9.
- 86-** Fetoni AR, Ferraresi A, Greca CL, Antioxidant protection against acoustic trauma by coadministration of idebenone and vitamin E, *Neuroreport*, 19(3):277-81, 2008.
- 87-** Choi CH, Chen K, Vasquez-Weldon A, Effectiveness of 4-hydroxy phenyl N-tert-butyl nitron (4-OHPBN) alone and in combination with other antioxidant drugs in the treatment of acute acoustic trauma in chinchilla, *Free Radic Biol Med*, 44(9):1772-84, 2008.
- 88-** Morest, D.Kent; Noise-induced degeneration in the brain and representation of inner and outer hair cells, *Hearing Research* Volume 9, Issue 2, February 1983, p 145-151.
- 89-** Aruoma OI: Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants, Food Chem Toxicol. 1994 Jul;32(7):671-83.
- 90-** Hj Forman; How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo, *Free Radic Biol Med*. 2014 Sep;74:307.
- 91-** Li Sen; Research progress of natural antioxidants in foods for the treatment of diseases *Food Science and Human Wellness* Volume 3, Issues 3-4, September-December 2014, Pages 110-116.

- 92-** RA Karmali: Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor, J Natl Cancer Inst. 1984 Aug;73(2):457-61.
- 93-** PK Pandalai; The effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on in vitro prostate cancer growth, Anticancer Research [1996, 16(2):815-820].
- 94-** Fotuhi, Majid; Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association, Nature Reviews Neurology 5, 140-152 (March 2009).
- 95-** Gopinath, Bamini; Consumption of omega-3 fatty acids and fish and risk of age-related hearing loss, Am J Clin Nutr August 2010 vol. 92 no. 2 416-421.
- 96-** EO Adewoye: Anti-ulcerogenic mechanism of magnesium in indomethacin induced gastric ulcer in rats, Nigerian Journal of Physiological Sciences, Vol 28, n0:2, 2013.
- 97-** Cai, Jingmei; Comparative effects of plant oils on the cerebral hemorrhage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, Nutritional Neuroscience Volume 19, 2016 – Issue 7, p 318-326.