

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BETAHİSTİN DİHİDROKLORİD, GİNKGO BİLOBA VE L-KARNİTİN’İN
AKUSTİK TRAVMA UYGULANAN SIÇANLARIN KOKLEASI ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN OTOAKUSTİK EMİSYONLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMALIK TEZİ

DR. NİHAT SESSİZ

BOLU

2009

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BETAHİSTİN DİHİDROKLORİD, GİNKGO BİLOBA VE L-KARNİTİN'İN
AKUSTİK TRAVMA UYGULANAN SIÇANLARIN KOKLEASI ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN OTOAKUSTİK EMİSYONLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMALIK TEZİ

DR. NİHAT SESSİZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SERAP KÖYBAŞI ŞANAL
YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. AHMET EMRE SÜSLÜ

BOLU

2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle bugüne gelmemi sağlayan ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve bölüm başkanımız saygıdeğer hocam Doç. Dr. Serap Köybaşı Şanal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yardımcı tez danışmanlığımı yapan ve tez çalışmamın konu belirleme, planlama, gerçekleştirme, dokümantasyon gibi her aşamasında katkı gösteren Yrd. Doç. Dr. Ahmet Emre Süslü'ye,

Çok kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Fahrettin Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Yusuf Özgür Biçer'e,

Tez çalışmam esnasında sağladığı fiziksel koşullar ve destek nedeniyle hocam sayın Prof. Dr. Aysel Kükner'e

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım; Dr. Fatma Akyürek, Dr. Murat Şerefican, Dr. Beyhan Yılmaz, Dr. Yasemin Ongun Funda ve Dr. Erkan Tezcan'a,

Tez çalışmamda emeği geçen Odym. Sema Alkan'a,

Ameliyathanede ve kliniğimizde çalışan hemşire ve personelimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve babama,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca benden yardımlarını esirgemeyen, hep destek olan sevgili eşime ve bana çalışma şevki veren biricik oğluma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nihat Sessiz

2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii-ix
ÖZET.....	x-xi
ABSTRACT	xii-xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kulak Anatomisi	4
2.1.1 Kemik Labirent	4
2.1.2 Zar Labirent.....	4
2.1.3 Koklea	5
2.2 İşitme Fizyolojisi.....	9
2.2.1 Ses Dalgası ve Özellikleri.....	9
2.2.2 İşitme.....	9
2. 3 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı	15
2. 4. Otoakustik Emisyon	19
2. 4.1 Spontan Otoakustik Emisyonlar.....	21
2. 4.2 Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar	21
2. 4.3 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar	22
2. 4.4 Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar	23
2. 4.5 Otoakustik Emisyonların Klinik Kullanımı	23
2. 4.6 Koklea Monitörizasyonu.....	23
2. 5 Betahistin Dihidroklorid.....	24
2. 6 Ginkgo Biloba	25
2. 7 L-Karnitin.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Etik Onay	28
3.2 Kullanılan Deney Hayvanları.....	28

3.3 Deney Protokolü	28
3.2.1 Betahistin Dihidroklorid Grubu	29
3.2.2 Ginkgo Biloba Grubu.....	29
3.2.3 L-Karnitin Grubu	29
3.2.4 Kontrol Grubu	29
3.3 Akustik Travma.....	30
3.4 Otoakustik Emisyon.....	30
3.5 Deneklerin Sakrifikasyonu.....	31
3.6 İstatistik Uygulamalar ve Karşılaştırmalar.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1 Grup İçi Karşılaştırmalar.....	34
4.2 Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar	45
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	66
EK.1 Etik Kurul Onayı.....	
EK.2 Etik Kurul Değişiklik Onayı.....	

SİMGELER VE KISALTMALAR

- GBİK: Gürültüye bağlı işitme kaybı
PAF: Trombosit aktive edici faktör
DSH: Dış Saçlı Hücreler
İSH: İç Saçlı Hücreler
OAE: Otoakustik emisyon
SOAE: Spontan otoakustik emisyon
TEOAE: Transient otoakustik emisyon
DPAOE: Distorsiyon otoakustik emisyon
SNR: Sinyal gürültü oranı
DP: Distorsiyon ürünü
ABR: İşitsel beyin sapı cevapları (*auditory brainstem response*)
SD: Standart deviasyon
TTS: Geçici eşik kayması (*temporary treshold shift*)
PTS: Kalıcı eşik kayması (*permenant treshold shift*)
MET: Mekano-elektriksel transdüksiyon
ATP: Adenozintrifosfat
NO: Nitrik oksit
EP: Endolenfatik potansiyel
KM: Koklear mikrofonik
SM: Sumasyon potansiyeli
TSAP: Tüm sinir aksiyon potansiyeli
SOD: Süperoksid dismutaz
ROS: Reaktif oksijen türleri (*reactive oxygen species*)

ŞEKİLLER**Sayfa**

Şekil 2.1: Kulak kesiti.....	5
Şekil 2.2: Korti organının kesiti.....	8

TABLolar**Sayfa**

Tablo 4.1: Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değeri.....	35
Tablo 4.2: Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	35
Tablo 4.3: Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.....	36
Tablo 4.4: Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	36
Tablo 4.5: Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri.....	37
Tablo 4.6: Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	38
Tablo 4.7: Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.....	39
Tablo 4.8: Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	39
Tablo 4.9: Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri.....	40
Tablo 4.10: Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	41
Tablo 4.11: Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.....	42
Tablo 4.12: Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	42
Tablo 4.13: Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri.....	43
Tablo 4.14: Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	43
Tablo 4.15: Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.....	44

Tablo 4.16. Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.....	45
Tablo 4.17. Birinci OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.18. Birinci OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması	47
Tablo 4.19. İkinci OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.20. İkinci OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.	49
Tablo 4.21. Üçüncü OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması	50
Tablo 4.22. Üçüncü OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması	51

ÖZET

Nihat Sessiz, Betahistin Dihidroklorid, Ginkgo Biloba ve L-Karnitin'in Akustik Travma Uygulanan Sıçanların Kokleası Üzerindeki Etkilerinin Otoakustik Emisyonla Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2009. Gürültüye bağlı işitme kaybında(GBİK) meydana gelen koklear hasarın oluşumunda hipoksiye bağlı oksidatif stresin temel patolojik faktör olduğu uzun zamandan beri öne sürülmektedir. Bu varsayıma dayanılarak yapılan çalışmalarda GBİK profilaksisinde ya da tedavisinde etkili olabileceği düşünülen pek çok farmakolojik ajan denenmiş, fakat henüz klinik kullanım aşamasına gelinememiştir. Bu çalışmada iç kulak kan akımını arttıran ve/veya antioksidan etkiye sahip olan Betahistin Dihidroklorid, Ginkgo Biloba ve Asetil L-Karnitin'in oluşturulan bir hayvan modelinde akustik travmadaki profilaktik etkilerini ayrı ayrı olarak araştırmak amaçlandı. Çalışmamızda toplam 40 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Denekler dört gruba ayrılarak birinci gruba Betahistin Dihidroklorid, ikinci gruba Ginkgo Biloba, üçüncü gruba L-Karnitin ve dördüncü gruba salin solüsyonu 21 gün boyunca uygulandı; ardından tüm deneklere akustik travma uygulandı. Tüm deneklere farmakolojik ajan uygulaması öncesinde, sonrasında ve akustik travma uygulamasının hemen sonrasında olmak üzere toplam üçer kez DPOAE (distorsiyon ürünü otoakustik emisyon) ölçümleri yapıldı. Bulgular değerlendirildiğinde SNR değişkenleri için yapılan grup içi karşılaştırmada, Betahistin grubunda elde edilen tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($P>0,05$); Ginkgo Biloba grubunda SNR2000 ve SNR6000 değişkenlerinde 1. ve 3. ölçümler arasındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı($P<0,05$); Karnitin grubunda SNR3000 değişkeninde 1. ve 3. ölçümler arasındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı($P<0,05$); kontrol grubunda ise SNR1000 ve SNR4000 değişkenlerinde 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki; SNR2000 ve SNR3000 değişkenlerinde 1. ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı($P<0,05$). Gruplar SNR değişkenleri için karşılaştırıldığında, 3. ölçüm OAE testinden elde edilen SNR1000 değişkeni için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($P<0,05$); bu farklılığın, Betahistin grubu ile kontrol grubu arasında ve Karnitin grubu ile kontrol grubu arasında meydana geldiği gözlemlendi. DP

değişkenleri için her grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında beklenenin aksine tüm farmakolojik ajan gruplarında birkaç frekansta istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı($P<0,05$); kontrol grubunda ise tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($P>0,05$). Gruplar DP değişkenleri için kendi aralarında karşılaştırıldığında ise tüm değerlerin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı($P<0,05$). Bu bulguların ışığında, DP değişkenleri için yapılan grup içi değerlendirmelerde beklenin aksine kontrol grubuna göre farmakolojik ajan kullanılan gruplarda bazı frekanslarda anlamlı düşüş saptanmasına rağmen, OAE testinde SNR değerlerinin DP değerlerine göre daha değerli olması da göz önüne alınacak olursa, elde edilen sonuçlar özellikle Betahistin Dihidroklorid ve L-Karnitin olmak üzere, çalışmada kullanılan tüm farmakolojik ajanların akustik travma profilaksisinde etkili olabilecekleri olasılığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Betahistin Dihidroklorid, Ginkgo Biloba, L-Karnitin, Akustik Travma, Otoakustik Emisyon

ABSTRACT

Nihat Sessiz, The Evaluation of The Effects of Betahistine Dihydrochloride, Ginkgo Biloba and L-Carnitine on The Cochlea of Rats That Has Been Applied Acoustic Trauma with Otoacoustic Emmision. Speciality Thesis, Bolu, 2009. It has been long suggested that oxidative stress due to hypoxia is the main pathological feature in cochlear damage that occur in noise-induced hearing loss (NIHL). Several pharmacological agents for NIHL prophylaxis or treatment have been studied in different trials however these agents can not be used in clinical practise, currently. In the present study, we aimed to investigate prophylactic effects of Betahistine Dihydrochloride, Ginkgo Biloba and Asetyl L-Carnitine separately on acoustic trauma in an animal model. In our study, a total of 40 Sprague-Dawley mature female rats were used. The animals were divided into four groups. While first group was given Betahistine Dihydrochloride; second, third, and fourth group was given Ginkgo Biloba, L-Carnitine and saline solution respectively for a period of 21 days, which was followed by administration of acoustic trauma to all subjects. DPOAE (distortion product otoacoustic emission) measurements were performed three times to all subjects, before and after administration of pharmacological agents, just after administration of acoustic trauma. Results were evaluated statistically and each group in itself was compared for SNR variables, no statistically significant difference was found in Betahistine group in terms of all frequencies ($P>0,05$) whereas a statistical significant decrease was detected in Ginkgo Biloba group in terms of SNR2000 and SNR6000 at 1. and 3. assesment ($P<0,05$) and a statistical significant decrease was detected in Carnitine group in terms of SNR3000 at 1. and 3. assesment; a statistical significant decrease was detected in terms of SNR1000 and SNR4000 at 2. and 3. assesment and in terms of SNR2000 and SNR3000 at 1. and 3. assesment in the control group ($P<0,05$). When the groups were compared in terms of SNR variables, statistically significant difference was detected in SNR1000 that obtained from AAE test at 3. assesment ($P<0,05$); the difference was observed between Betahistin group and the control group; Carnitine group and the control group. When each group was compared in itself for DP variables, statistically significant difference was observed in a few frequencies in pharmacological agent

groups ($P < 0,05$) whereas no statistically significant difference was detected in all frequencies in the control group ($P > 0,05$). When the groups were compared to each other in DP variables, it was found that all frequencies displayed no statistical difference ($P < 0,05$). Given these findings, although a significant decrease was detected in some frequencies in pharmacological agent administered group when compared to the control group according to in-group evaluations for DP variables, we suggest that all pharmacological agents used in our study particularly Betahistine Dihydrochloride and L-Carnitine, can be effective in acoustic trauma prophylaxis, considering the fact that SNR parameters are more valuable than DP parameters.

Key Words: Betahistine Dihydrochloride, Ginkgo Biloba, L-Carnitine, Acoustic Trauma, Otoacoustic Emission

1.GİRİŞ

İşitme azlığının en sık nedenlerinden biri yüksek şiddetteki sese maruz kalmaktır. Günümüzde pek çok insan, gürültüye bağlı işitme kaybından (GBİK) dolayı çevresiyle iletişim kurma güçlüğü yaşamaktadır. Ayrıca bu kişilerde işitme kaybıyla birlikte gelişen çınlama nedeniyle yaşam kalitesinde azalma meydana gelmektedir.

Gürültü terimi istenmeyen sesleri ifade etmek için kullanılır ve işitmeye zarar verme potansiyeli olan yüksek şiddette ses anlamına gelir. Genel olarak akustik aşırı uyarının neden olduğu işitme azlığı iki gruba ayrılır. Akustik travma olarak adlandırılan tip çok şiddetli kısa süreli bir sese maruz kalındığında oluşur ve ani işitme kaybı ile sonuçlanır. Diğer tip işitme kaybı ise sıklıkla GBİK olarak adlandırılır ve daha düşük şiddetteki seslere kronik olarak maruz kalma sonucu oluşur(1).

GBİK’de anatomik hasarın başlıca yeri, işitme sistemi uç organının mekanik duyu reseptörleri seviyesindedir. Yani, yüksek şiddetteki ses korti organının iç ve dış saçlı hücrelerine zarar verir. Erken evrelerde en fazla dış saçlı hücreler etkilenir(1,2,3).

Pek çok çalışmada gürültü maruziyetinden sonra sensorial hücrelerin dejenerasyonuna ya da hasarına neden olan temel mekanizmalar araştırılmıştır. Bu doğrultuda vazokonstrüksiyona neden olan aktivite sonucunda oluşan iskemi ve buna bağlı oluşan hipoksi, baziller membranın olağandan fazla olan hareketinden kaynaklanan mekanik yaralanma, sensorial ve destek hücrelerinin organizasyonundaki çok küçük bozulmalara bağlı olarak kokleanın normal kimyasal cevaplarının kesintiye uğraması sonucu iyonik zehirlenme, aktive olan hücrelerin metabolik yorgunluğu gibi birçok mekanizma ileri sürülmüştür(4).

Hipoksinin ve buna bağlı olarak gelişen oksidatif stresin işitme kaybına yol açan gürültüye bağlı koklear zedelenmelerin oluşumunda temel rol aldığı varsayılmaktadır(5). Gürültüye bağlı oksidatif stres nedenleri olarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, glutamat eksitotoksitesisi ve glutatyon azalması sayılabilir(6). GBİK'nin potansiyel bir mekanizmasının, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerinin aktivasyonu yoluyla serbest radikallerin oluşumu olduğu varsayılmaktadır(1,5,6). Bu varsayıma dayanılarak, kokleanın

intrinsik savunma mekanizmasını hızlandırmak için çeşitli farmakolojik stratejiler geliştirilmiştir(6-14). Yapılan çalışmalarda, gürültüye bağlı oluşan koklear zedelenmeye hipoksinin neden olduğu varsayımı, bu zedelenmenin profilaktik olarak iç kulak kan akımını arttıran ve/veya antioksidan ajanların kullanımı sonucu engellenebilmesi ile desteklenmektedir (6-16).

Otoakustik emisyon (OAE), dış saçlı hücrelerin titreşimi sonucunda oluşan uyarıların dış kulak yolundan ölçülmesi prensibine dayalı bir testtir. OAE testi koklear fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır(17). Bu çalışmada sonuçların kısa sürede alınabilmesi ve güncel literatürde kabul gören bir yöntem olmasından dolayı koklear fonksiyonların OAE ile değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

Betahistin Dihidroklorid kapiller dilatasyonu sağlayan, kapiller permeabilityi artıran vasküler yatakta histamin benzeri etkilere neden olan H1 reseptör agonisti ve H3 reseptör antagonistidir(18,19). Prekapiller sfinkterleri gevşetici etkisiyle iç kulağa giden kan akımını artırdığı öne sürülmektedir(20,21). Buna dayanarak Betahistin'in akustik travma sonucunda kokleada meydana gelebilecek hipoksi ve oksidatif stresi, iç kulak kan akımını arttırarak önleyebileceği düşünülmüş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Ginkgo Biloba Ekstresi platelet aktive edici faktörü (PAF) antagonize eden, serbest radikal uzaklaştırıcı aktivite gösteren, antiapoptotik ve vasküler relaksasyon sağlayan bir moleküldür(20,22-24). Buradan hareketle Ginkgo Biloba'nın akustik travma sonucunda kokleada meydana gelebilecek hipoksi ve oksidatif stresi; antioksidan, beyin kan akımını düzenleyici ve antiapoptotik etkiler göstererek önleyebileceği düşünülmüş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

L-Karnitin mitokondriyal enerji substratı olan Asetil CoA ve ATP (Adenozintrifosfat) üretimini düzenleyen, beta oksidasyon için mitokondriyal lipid substratlarının iletimini sağlayan bir aminoasittir. Mitokondriyal biyoenerjiyi düzeltme ve oksidatif stresi azaltmadaki rolü bilinen bir antioksidandır(6,25-27). Bundan yola çıkılarak L-Karnitin'in akustik travma sonucunda kokleada meydana gelebilecek hipoksi ve oksidatif stresi; antioksidan, antiapoptotik ve mitokondriyal biyoenerjiyi düzenleyici etkiler göstererek önleyebileceği düşünülmüş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Böyle bir çalışmanın sonuçlarından hareketle GBİK'ye maruz kalabilecek kişilerin, özellikle de endüstriyel alandaki çalışanların işitme sağlığının korunabileceğine ilişkin çalışmalara öncülük edebileceği düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KULAK ANATOMİSİ

Kulak yapı ve fonksiyonları bakımından dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur. Burada konunun daha iyi anlaşılması amacıyla iç kulak ve özellikle koklea anatomisinden bahsedilecektir.

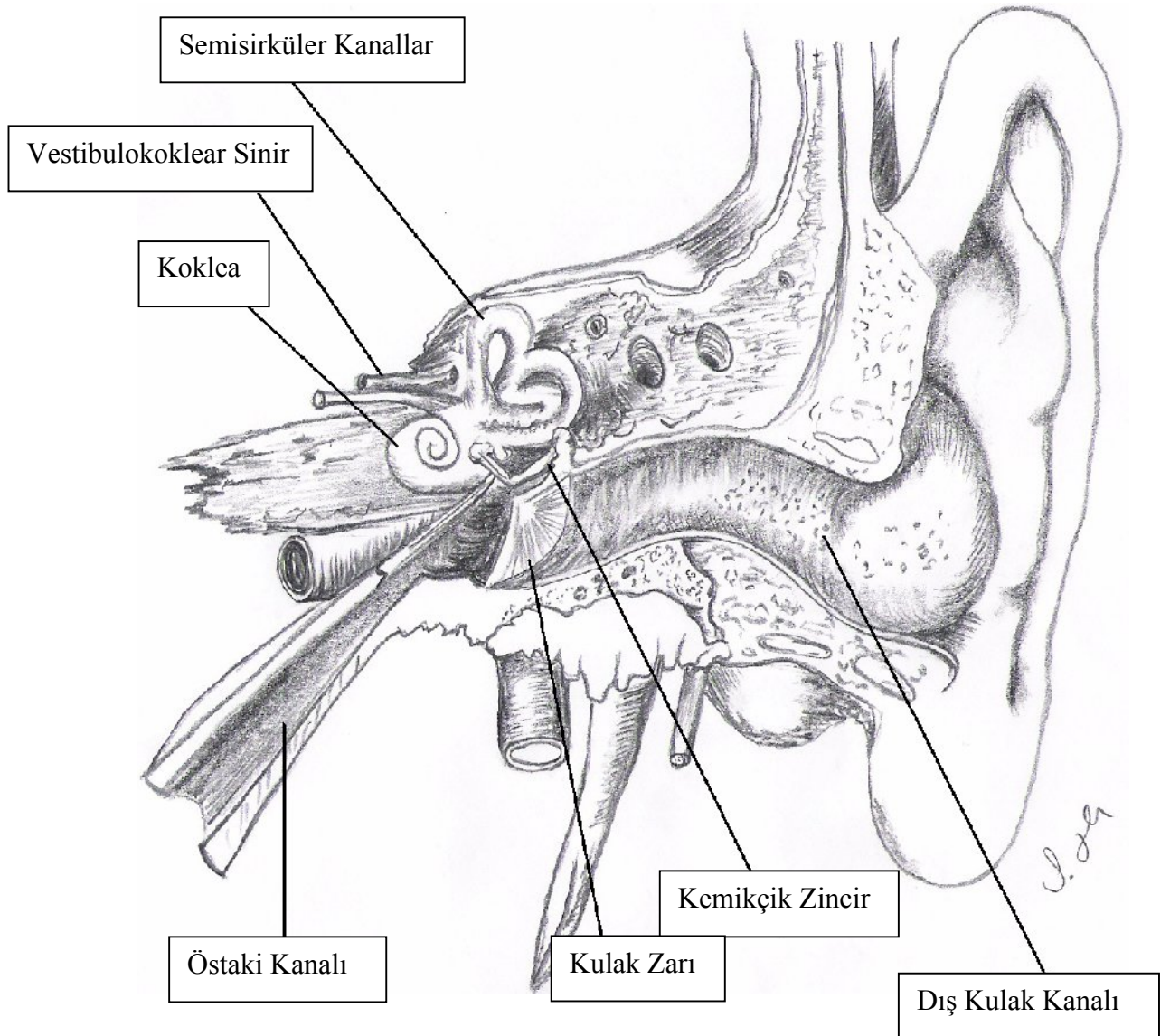
İç kulak; temporal kemiğin petroz parçası içinde yer alır. İşitme ve denge duyusu ile ilgili spesifik duyu hücrelerini içerir. Morfolojik olarak ikiye ayrılır: Kemik (osseöz) labirent ve zar (membranöz) labirent.

2.1.1.Kemik Labirent

Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Kemik labirent ön labirent (koklea), vestibul ve arka labirent (yarım daire kanalları) olmak üzere üç parçadan oluşur(Şekil.2.1). Vestibul yaklaşık 4 mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye, ön duvarı kokleaya komşudur(28).

2.1.2.Zar Labirent

Zar labirent kemik labirenti aynen taklit eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder. Zar ve kemik labirentler arasında perilenf, zar labirentin içinde ise endolenf adı verilen sıvılar bulunur. Zar labirent koklea, vestibulde yer alan iki otolit organı ve arka labirentteki üç yarım daire kanalı olmak üzere üç parçadan oluşur(29).



Şekil 2.1.Kulak kesiti.

2.1.3.Koklea

İç kulağın ön kısmında bulunan, şekli salyangoza benzeyen ve arkadan öne, içten dışa doğru 2,5 defa dolanan kemik bir kanaldır. Modiolus, koklear spiral kanal ve kemik spiral laminadan oluşur.

Modiolus, kokleanın eksenini oluşturan koni şeklinde bir yapıdır. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve akustik sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun

spiral kanalı adı da verilen *Rosenthal* kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen korti ganglionu bulunur.

Koklear kanal, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlar ve kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır.

Kemik spiral lamina, modiolustan uzanan kemik bir çıkıntıdır. Bu laminanın üst kısmında kalan kanala skala vestibuli, alt kısmında kalan kanala skala timpani denir. Bu iki kanal kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen yerde birleşir. Bu iki kanalın arasında ise skala media adı da verilen koklear kanal bulunur(28).

Koklear Kanal

Üçgen şeklinde bir kanaldır. Üst kenarını *Reissner* membranı, dış yanını lateral duvar ve tabanını da kemik spiral lamina ile bazal membran oluşturur(Şekil 2.2).

***Reissner* Membranı**

Skala vestibuli ve skala mediayı birbirinden ayıran ince bir zardır. Birer sıra hücre ile arasına yerleşmiş ince bir bazal laminadan oluşur. Endolenfe bakan hücreler kübik yapıda olup birçok mikrovilluslar içerir. Perilenfe bakan hücreler ise yassıdır ve gevşek biçimde birbirlerine bağlıdır. Suya geçirgendir, fakat büyük moleküllerin geçişine engel olur(30). Bu şekilde perilenfteki büyük moleküllerin endolenfe geçmesi engellenmiş olur.

Lateral Duvar

Duktus koklearisin yan ve dış duvarının yapar. En dışta çoğunluğu tip I fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden yapılmış olan stria vaskularis bulunur. Stria vaskularis endolenfin potasyumdan zengin ve sodyumdan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alan marjinal hücreler, fagositoz yeteneği

olan intermediyer hücreler ve bariyer görevi gören bazal hücrelerden oluşur(31). Stria vaskularis ile bazal membran arasında tip II fibroblast hücrelerinden oluşmuş, iyon taşımada rol oynayan spiral prominens bulunur.

Bazal Membran

İşitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Kemik spiral laminadan lateral duvara uzanır. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Bazal membran boyunca genişlik büyük değişiklikler gösterir. Bazal membran hareketlerinin frekansa özel olması, yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi, bu özellik sayesinde gerçekleşmektedir.

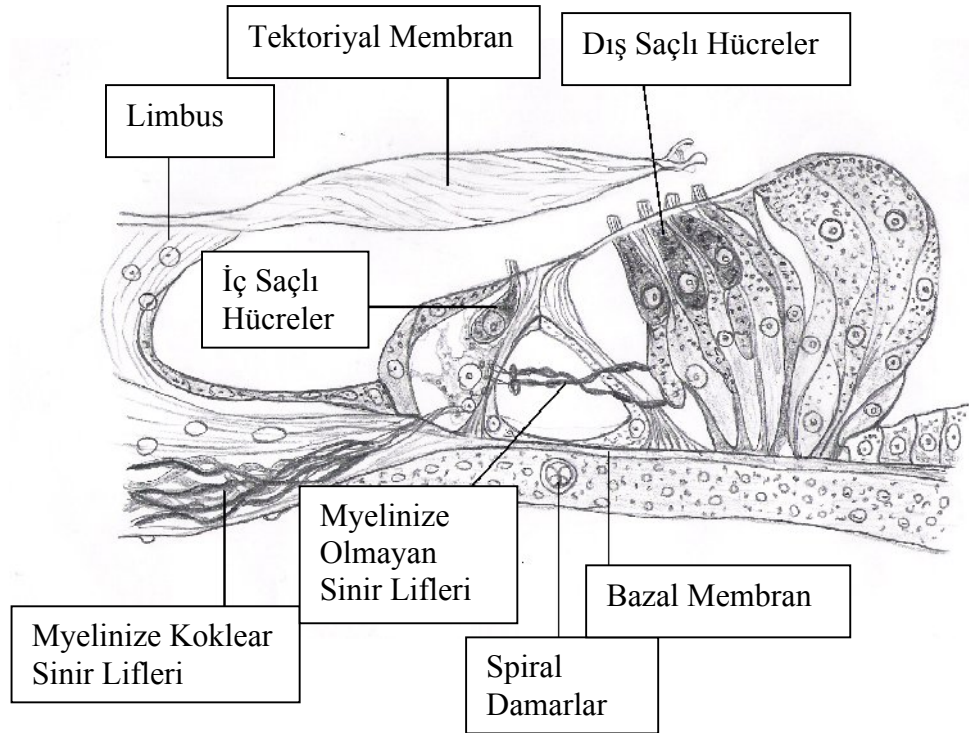
Korti Organı

Bazal membran üzerine yerleşmiş destek hücreleri, spiral şeklinde dizilmiş çeşitli sensöriyel hücreler ve bunların üzerini örten tektorial membrandan oluşur. İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür(32).

Korti organı birçok yapıdan oluşur. Bunları dıştan içe doğru sıralayacak olursak; *Hensen* hücreleri, dış korti tüneli, 3-4 sıra saçlı hücre dizisi, *Deiters* hücreleri, *Nuel* aralıkları, dış sütun hücreleri, iç saçlı hücreler, iç parmaklı hücreler ve iç sınır hücreleri şeklindedir(32). Bunlardan önemli olan birkaçı incelenecektir.

Sensöriyel Hücreler: Sterosilya adı da verilen bu hücreler titreşim tüylere sahiptirler. Sterosilyalar hem iç hem de dış saçlı hücrelerin apikal kısmında bulunur. Uzunlukları bazal turdan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç saçlı hücrelerin sterosilyaları dış saçlı hücrelerin sterosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir. Sterosilyalar gerçek silya değildirler. Saçlı hücrenin kutikular tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar.

Her saçlı hücrenin apeksinde 6 ya da 7 dizi sterosilya vardır. Dış saçlı hücrelerin en uzun sterosilyaları tektoryal membranın alt yüzüne bağlanır. Ancak kısa olan iç saçlı hücrelerin sterosilyaları tektoryal membranla ilişki kurmaz.



Şekil 2.2.Korti organının kesiti.

Dış Saçlı Hücreler (DSH): Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından *Deiters* hücrelerine ve bunların parmakı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar ve elektrik stimülasyonla kasılıp uzayabilirler. Sayıları insanda 13400 olarak kabul edilmektedir. Dış saçlı hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apekse doğru artar, 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. Dış saçlı hücrelerinin apikal yüzünde stereosilialar bulunur. En uzun dış saçlı hücrenin stereosiliyası, tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. Dış saçlı hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile işgal edilir(33).

İç Saçlı Hücreler (İSH): Bu hücreler vestibuler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış saçlı hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvarlaktır. Organelleri sitoplazma içine dağılmıştır. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu

sitoplazma içinde bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar(32).

Tektoriyal Membran: Spiral limbus, iç sulkus ve korti organının üzerini örten ekstrasellüler bir matrikstir. Hücre içermez, fibröz materyalden yapılmıştır. Korti organı seviyesinde dış titreşim tüylü hücreleri örter(29).

2.2.İŞİTME FİZYOLOJİSİ

2.2.1.Ses Dalgası ve Özellikleri

Ses, bir maddedeki moleküllerin titreşmesi sonucunda oluşan, dalgalar halinde yayılan periyodik basınç değişimleri bütünüdür. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı Hertz (Hz) ile ifade edilir. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir. İnsan kulağı 16-20000 Hz arasındaki sesleri duyar. Konuşma sesleri en geniş olarak 500-4000 Hz arasındadır(29). Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği amplitüde bağlıdır.

Sesin şiddetini ölçmek için ses dalgalarının yayılımı doğrultusunda, bir birim kareye rastlayan ses şiddeti esas alınır. Şiddet birimi desibel(dB) logaritmik bir birimdir. İnsan kulağı tarafından duyulabilen en küçük ses basıncı yaklaşık 10-16 watt/cm² olup karşılığı 0 dB'dir(34).

Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği direnç akustik rezistans ya da impedans denmektedir. İmpedans ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın impedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.

2.2.2.İşitme

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının dış kulak tarafından toplanıp, beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar geçen süreç işitme olarak tanımlanır. “İşitme sistemi” olarak adlandırılan kompleks bir yapı

tarafından gerçekleştirilir(29). Dış, orta ve iç kulak, merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen dört fazda gerçekleşir:

- 1.İletim (*conduction*) fazı
- 2.Dönüşüm (*transduction*) fazı
- 3.Sinirsel Kodlama (*neural coding*) fazı
- 4.Birleştirme-Algılama (*association- cognition*) fazı

İletim (*conduction*) Fazı

İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığıyla korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisiyle sağlanır.

Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar. Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplama ve dış kulak yoluna yönlendirme görevi görür. Konka bir megafon gibi ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetinin 6 dB arttığı düşünülmektedir. Dış kulak yolunun girişi ve kanalın kendisi akustik rezonatör gibi rol oynar ve kulak zarındaki ses basıncını etkiler. Ses dalgasının atmosferdeki yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda 1000-8000 Hz frekanslarında ses şiddetinin arttığı saptanmıştır. Bu şiddet artışı 3500-4000 Hz frekansı çevresinde en yüksek değerine ulaşmaktadır. 3500 Hz frekansındaki bir ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık 15-20 dB kuvvetlenmektedir. Bu da GBİK odyogramlarında tespit edilen “akustik çentik” olarak adlandırılan 4000 Hz’deki ani düşüşe neden olur(1,29).

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Bu geçiş iki yolla olmaktadır: Ses titreşimleri ya kulak zarı ve kemikçik sisteminin titreşimi ile oval pencereden perilenfe geçer ya da ses titreşimleri kulak zarı ve orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacıyla empedans adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen

akustik enerji amplifiye olur. Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizma ile olmaktadır(35).

1. Kulak zarının tahterevalli etkisi (*catenary lever*): Kulak zarının titreşim bakımından iki sabit noktası vardır: Kemik anulus ve manubrium mallei. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez. Ancak ince olan orta kısımda titreşir. Ses enerjisi fibröz tabakadaki elastik lifler yardımıyla manubrium malleide yoğunlaşır. Böylece ses enerjisi kısmen hareketli olan manubriuma, büyüterek geçer. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar(36).

2. Kemikçik zincirinin yükseltici etkisi (*ossiküler lever*): Kemikçikler bir kaldıraç gibi hareket eder. Bu kaldıraçta manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıracın kollarını, malleus başı da destek noktalarını oluşturur. Ses dalgası ile inkudomalleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1,3 kat güçlenerek ulaşmış olur(29).

3. Kulak zarı ve stapes yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (*hidrolik lever*): Orta kulağın amplifikatör etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından kaynaklanmaktadır. Kulak zarının titreşen bölümü yüzölçümü ile oval pencere yüzölçümü arasındaki oran 17/1'dir ve kemikçiklerin kuvvetlendirici etkisi de hesaba atıldığında, ses kulak zarından stapes tabanına 22 kez kuvvetlenerek geçer(35,37). Logaritmik hesaplara göre bu enerji artması yaklaşık 26 dB'lik kazanç sağlar. Sonuç olarak orta kulak, sesin ortam değiştirmesinden kaynaklanan kaybı telafi etmiş olur.

Orta kulak kaslarının da ses iletimine etkisi vardır. Stapes kası ve tensortimpani kaslarının kontraksiyonu şiddetli sesleri söndürme etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir(38).

Dönüşüm (*transduction*) Fazı

İç kulakta frekansların periferik analizleri yapılır ve korti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüşür.

Ses dalgası, kulak zarı ve kemikçik zincir aracılığıyla oval pencereye, oradan da kokleadaki iç kulak sıvısına iletilir. Kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses

enerjisinden daha hızlı iletilir. Ayrıca yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı oval pencereye ulaşan ses enerjisi yuvarlak penceredekinden daha yüksektir. Pencereye ulaşan ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu olaya dezafaj denir. Bu faz farkı sonucu ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura uzanır. Ses dalgalarının baziler membranda meydana getirdiği bu değişikliklere gezinen dalga (*traveling wave*) adı verilir. Baziler membran bazal turda dar, apikal turda geniştir. Bazal turda baziler membran gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Baziler membran amplitüdüleri her yerde aynı değildir, sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerin baziler membran amplitüdüleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır(29).

Orta kulaktaki özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri nonlineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir. Baziler membranın hareketi saçlı hücre hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Saçlı hücrelerin titreşim amplitüdüleri arttıkça baziler membran amplitüdüleri de artar. Amplitüd artması özellikle dış saçlı hücrelerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Her saçlı hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır.

Kokleadaki yaklaşık 3500 iç saçlı hücre (İSH) ve 13000 dış saçlı hücre (DSH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde rol oynarlar. En uzun dış saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır, muhtemelen daha kısa silialar ve iç saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlı değildir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DSH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İSH'leri hareketlendirir. Böylece İSH'ler hız, DSH'ler yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür(39).

Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde saçlı hücre ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir boru şeklinde bir yapıdır ve kutikular tabaka içine girmiştir. Ayrıca kendi aralarında çaprazlaşmalar da yapmaktadırlar. İç saçlı hücrelerin stereosilyaları tektorial membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Buna karşılık dış saçlı hücrelerin stereosilyaları tektorial membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Bu kanallar stereosilyaların hareketi ile açılır ya da kapanır. Baziler membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır ya da kapanır(36,38).

Transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile sinir enerjisinin oluşması kokleada bulunan dört farklı ekstrasellüler elektriksel potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu potansiyeller endolenfatik potansiyel (EP), koklear mikrofoni (KM), sumasyon potansiyeli (SM) ve tüm sinir aksiyon potansiyeli (TSAP) olarak adlandırılır(29).

Endolenfatik Potansiyel: Akustik uyarıdan bağımsız, skala mediada varolan elektriksel potansiyeldir. EP dışındaki diğer elektriksel potansiyeller ise akustik uyarıyla değişim gösterirler. EP bir doğru akımdır ve stria vaskülaris tarafından oluşturulur. EP transdüksiyon için mutlaka gereklidir. Meydana gelişinde $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ ' ın rolü vardır. ATPaz bazı koklea hücrelerinde ve stria vaskülarisin kenar hücrelerinde vardır. Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, varlığı stria vaskülarisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır(29). Endolenfin yapım bozukluğu EP'yi etkiler ve metabolik presbiakuzi olarak adlandırılan işitme kaybına neden olur(39).

Koklear Mikrofoni: Koklea içinde ya da oval pencere kenarında ölçülen bir alternatif akımdır. Büyük ölçüde dış saçlı hücrelere ve bunların meydana getirdiği K^+ iyonu akımına bağlıdır. Baziler membran hareketleri ve ses uyarıları ile direkt ilişkidir. Dış saçlı hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış saçlı hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket K^+ iyonlarının dış saçlı hücrelere girişine neden olur(40). Dış saçlı hücrelerin tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziler membran hareketinin aynısıdır(38).

Sumasyon Potansiyeli: Saçlı hücrelerin içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği ve daha çok ise dış saçlı hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgili bir akımdır. Sumasyon potansiyeli ses uyarının frekansına ve şiddetine bağlıdır. Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyarının frekansına ve şiddetine göre değişir(29).

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli: Bileşik aksiyon potansiyeli olarak da adlandırılan bu potansiyel işitme siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinirin kendisine konan elektrodlar ile ölçüm yapılabilir.

Endolenf içinde +80 mV'luk bir EP vardır. Buna karşılık saçlı hücrelerin içinde ise negatif elektriksel yük bulunur. Bu yük iç saçlı hücrelerde -45 mV, dış saçlı hücrelerde ise -70 mV'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K^+ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K^+ akımı bir elektriksel polarizasyon ortaya çıkarır(40). Sonuçta baziler membran hareketleri elektriksel akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriksel potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra saçlı hücrelerde elektriksel akıma dönüştürülür ve böylece işitmenin transdüksiyon aşaması gerçekleşmiş olur(36).

Sinirsel Kodlama (*neural coding*) Fazı

Ses dalgası dış kulak yolu ve kemikçik sistem aracılığıyla perilenfte bir dalgalanma hareketine neden olur. Bu mekanik hareket korti organında saçlı hücrelerde bir elektriksel akım oluşturur ve bu akım akustik nöronların dendritlerini uyarır. Her frekanstaki ses stimulusu baziler membranda farklı bir alanı uyarır. Yüksek frekanstaki sesler kokleanın bazal bölgesinde, alçak frekanslı sesler ise apeks bölgesinde maksimum amplitüd oluşturur. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Sonuç olarak kulağa gelen ses, şiddetine ve frekansına göre korti organında kodlanmış olur(38,39).

Birleştirme-Algılama (*association- cognition*) Fazı

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları koklear sinir adını alarak ponstaki koklear nukleuslara ulaşırlar. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nukleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan dorsal nukleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giderler. Inferior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nukleus aracılığıyla kortekste bulunan işitme merkezine gelirler. İşitme merkezi temporal lobdaki *Silvian* fissürüne yerleşmiştir(29). Sonuçta kokleadan gelen sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelir(29,36).

2.3.GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI

Gürültü terimi istenmeyen sesleri ifade etmek için kullanılır. Bu terim işitmeye zarar verme potansiyeli olan yüksek şiddette ses anlamına gelir. İşitme azlığının en sık nedenlerinden biri yüksek şiddetteki sese maruz kalmaktır. Günümüzde pek çok insan, GBİK'den dolayı çevresiyle iletişim kurma güçlüğü çekmekte ve ayrıca kulak çınlamasından yakınmaktadır. Bu durum yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır(1).

Maruz kalınan ses seviyesine bağlı olarak kokleada geri dönüşümlü ya da kalıcı hasar meydana gelebilir. Geçici eşik kayması (*temporary threshold shift* - TTS) olarak ifade edilen geri dönüşümlü kayıp orta şiddetteki seslerle meydana gelir. TTS ile ilişkili işitme problemleri özellikle 3-6 kHz aralığındaki yüksek frekanslarda görülür. TTS adı üzerinde geçici bir durumdur. Gürültünün şiddeti ve maruz kalma süresine bağlı olarak, TTS'nin iyileşmesi dakikalar içinde olabileceği gibi saatler ya da günler süren bir dönem içerisinde de meydana gelebilir. Fakat gürültüye maruz kaldıktan sonra, TTS iyileşmeden önce eğer tekrar aşırı sese maruz kalınırsa, kalıcı eşik kayması (*permenant threshold shift* - PTS) olarak ifade edilen işitmede kalıcı bir değişiklik meydana gelebilir. PTS oluşumuna neden olan diğer bir durum ise ileri derecede şiddetli gürültüye maruz kalmaktır. Bu durumda TTS aşaması görülmeden

direkt olarak PTS meydana gelebilir(1,29).

PTS'de kokleanın önemli elemanlarında kalıcı yapısal hasar meydana geldiğinden, işitme eşiklerindeki yükselme geri dönüşümlü değildir. Gürültüye maruz kalmaya bağlı TTS ve PTS işitme kaybı evreleri arasındaki kesin ilişki bilinmemektedir. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, geçici ve kalıcı GBİK oluşumundaki temel olayların birbiriyle ilişkili olmadığı sonucu ortaya konmuştur(41,42). Örneğin, Nordman ve ark. (42) TTS ve PTS gürültü hasarının histopatolojik bulgularının farklı olduğunu göstermişlerdir. TTS maksimum etkilenen frekans bölgesindeki destek sütun cisimlerindeki bükülme ile ilişkilidir. Bunun aksine, PTS ile sürekli ilişkili olan morfolojik bozukluklar fokal saçlı hücre kaybı ve bunlara giden sinir liflerinin uçlarında tam dejenerasyondur.

Akustik aşırı uyarının neden olduğu PTS iki gruba ayrılır. Akustik travma olarak adlandırılan tip, çok şiddetli kısa süreli bir sese maruz kalındığında oluşur ve ani işitme kaybı ile sonuçlanır. Diğer tip işitme kaybı ise sıklıkla GBİK olarak adlandırılır ve daha düşük şiddetteki seslere kronik olarak maruz kalma sonucu oluşur(1,2). Akustik travmanın semptomlarının ve iyileşmesinin altında yatan anatomik süreçler hakkında GBİK'e göre oldukça fazla şey bilinmektedir. Bunun nedeni akustik travma uygulayarak yapılan çalışmaların, kronik gürültü maruziyeti uygulayarak yapılan çalışmalara göre daha kolay ve uygulanabilir olmasıdır.

İleri derecede yüksek şiddetteki bir gürültüyle tek bir kez karşılaşmak periferik işitme organında, özellikle kulak zarı, kemikçikler ve korti organında direkt hasar ile sonuçlanabilir. Bunun aksine, daha düşük şiddetteki gürültüye düzenli olarak maruz kalmak, işitme azlığının diğer yaygın semptomları ile birlikte sonunda kaçınılmaz olarak işitme seviyesinde artışa yol açan koklear elemanların yavaş ilerleyen harabiyetiyle sonuçlanır(2,5).

GBİK'de hasarın başlıca yeri, kokleanın mekanik duyu reseptörleri seviyesindedir. Yani, yüksek şiddetteki ses korti organının iç ve dış saçlı hücrelerine zarar verir. Erken evrelerde en fazla dış saçlı hücreler etkilenir. Çok şiddetli akustik uyarının olduğu durumlarda destek hücre elemanları da direkt olarak etkilenebilir. Gürültü, maruz kalınan uyarıların fiziksel özelliklerine bağlı olarak, saçlı hücrelerde değişen oranlarda zarara neden olur. Bu zararlar subsellüler bölgelerdeki minimal değişikliklerden (örneğin stereosilier demetleri oluşturan siliaların birleşmesi ya da

eğilmesi) total harabiyete kadar uzanan bir spektrumdadır. Kokleadaki dejeneratif süreç ya da yapısal değişiklikler önemli bir seviyeye ulaştığında, buna bağlı işitme yeteneğinde bir azalma oluşabilir(3).

GBİK odyogramlarında saptanan 4 kHz'teki çentiğin kaynağının dış kulak yolunun rezonator fonksiyonu ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Pek çok çalışmada gürültü maruziyetinden sonra sensorial hücrelerin dejenerasyonuna ya da hasarına neden olan temel mekanizmalar araştırılmıştır. Bu doğrultuda baziller membranının ciddi hareketinden kaynaklanan mekanik yaralanma, aktive olan hücrelerin metabolik yorgunluğu, vasküler daralmaya neden olan aktivite sonucunda oluşan iskemi, sensorial ve destek hücrelerinin organizasyonundaki çok küçük bozulmalara bağlı olarak kokleanın normal kimyasal cevaplarının kesintiye uğraması sonucu iyonik zehirlenme gibi birçok mekanizma ileri sürülmüştür(4). Ultrastrüktürel seviyede sterosilyalardaki kısalma ya da köklerinde kırılma şeklindeki değişimler, sırasıyla TTS ve PTS oluşumuna yol açan muhtemelen başlangıçtaki patolojik olaylardır(43-45). Yeni bulgular saçlı hücrelerin 48 saatlik bir dönemde tepeden tabana kadar ultrastrüktürlerini yeniden oluşturabilme yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir(46). Bununla birlikte, gürültüye maruz kalma devam ederken, kendini tamir etme mekanizmasını aşacak kadar ciddi hasar oluşursa, direkt mekanik ayrılma, muhtemelen koklear kanalın yapısal çatısındaki küçük parçalanmalardan endolenf ve perilenfin toksik karışımına neden olarak bu saçlı hücre ve bunlara uyan sinir liflerinin kaybını içeren sekonder etkilere yol açar(47).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda çeşitli gürültüye bağlı oksidatif stres nedenleri ortaya konmuştur(4,6,16,48,49). Hipoksinin ve buna bağlı olarak gelişen oksidatif stresin işitme kaybına yol açan gürültüye bağlı koklear zedelenmelerin oluşumunda temel rol aldığı varsayılmaktadır(5,50). Kopke ve ark. (6)'larına göre gürültüye bağlı oksidatif stres nedenleri mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, glutamat eksitotoksitesi ve glutatyon azalmasıdır. Çinçillalar üzerinde yapılan bu araştırmada, gürültüye bağlı oksidatif strese bağlı durumlarda farmakolojik ajanların uygulanmasıyla, saçlı hücre kaybı ve GBİK azalmıştır. Bir endojen mitokondriyal membran bileşiği olan Asetil-L-Karnitin, mitokondriyal biyoenerji ve biyogenesizin korunmasına yardımcı olarak; Karbamatyon, koklear N-Metil-D- Aspartat (NMDA)

reseptörleri için glutamat antagonisti olarak görev yaparak; GSH-replasman ilacı olan D-Methionin (MET), glutamat replasmanı yaparak aşırı gürültüye maruz kalan hayvanlarda işitmenin düzelmesini sağlamakta ve saçlı hücre kaybında azalmaya neden olmaktadır.

Gürültü maruziyeti nedeniyle meydana gelen oksidatif stresin hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerinin aktivasyonu yoluyla da serbest radikallerin oluşumunu arttırdığı varsayılmaktadır(2,3,5). Bu varsayımaya dayanılarak çeşitli araştırmalarda, antioksidanların ve ilgili bileşenlerin gürültüye bağlı koklear fonksiyon bozukluğu ve korti organı morfolojisi üzerinde etkisi test edilmiştir. Bu aday maddeler arasında, GSH, Allopurinol, ksantin oksidaz blokeri, N-L-Asetilsistein ve GSH peroksidaz ve superoksit dismutaz sayılabilir(7,8,15,16). Tüm bu bulgular, profilaktik uygulamaların, gürültüye bağlı sellüler oksidatif stresin yol açtığı koklear zedelenmeyi ortadan kaldıracabileceği tezini desteklemektedir. Tüm bunlar yakın gelecekte GBİK profilaksi ve tedavisi için farmakolojik yaklaşımların klinik kullanıma gireceği umudunu vermektedir.

GBİK'ye duyarlılık konusunda yapılan uzun süreli bir araştırmaya göre, bazı kulaklar diğerlerine göre gürültüden daha fazla zarar görmektedir(51). Hem insanlarda hem de hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda gürültüye bağlı işitme kaybında bireysel olarak değişen duyarlılık düzeyi belirlenmiştir. Yaygın olan varsayımaya göre, duyarlılık konusundaki bu değişkenlik, her olgu için tek olan biyolojik faktörlerin bir göstergesidir. Örneğin, koklear duvarların sertliği gibi kokleanın fiziksel özelliklerindeki genetik kökenli bir bozukluk ya da saç hücrelerinin yoğunluğu gibi koklear yapıdaki bir değişkenlik duyarlılığa katkıda bulunmaktadır(51,52).

Gürültünün bazı farmakolojik ajanlarla birlikte uygulanması, tek başına uygulanmasından daha güçlü reaksiyonlara yol açtığı çok iyi bilinmektedir. Ototoksik ilaçların başlıcaları aminoglikozid antibiyotikler, platin türevi anti-tümör ajanlar, "loop" diüretikleri ve salisilatlardır. Sondaki iki ilaç sınıfı geri dönüşümlü etkilere neden olurken, aminoglikozidler ve platin türevleri iç kulakta ve işitmede kalıcı hasara neden olmaktadır. Bazı laboratuvarlar hayvan modellerinde farklı gürültü seviyeleri ile uygulanan kanamisin, neomisin ya da amikasinin belirgin bir

etkiyi artırıcı rol oynadığını belirlemişlerdir(53). İnteraktif etkilerin zamanla ilişkisini inceleyen diğer araştırmalar, ilaç gürültü ile eş zamanlı da verilse, birkaç ay sonra da verilse etkileşimin derecesinin aynı olduğunu göstermektedir. Çeşitli hayvan modelleri üzerinde yapılan deneyler, antineoplastik ajan sisplatinin gürültüye maruz kalmadan kaynaklanan işitme kaybını ve duyu hücreleri sayısında azalmayı önemli oranda arttırdığını göstermektedir(54,55).

Son yıllarda, sanayide ve çevrede sık bulunan kimyasal maddelerle gürültünün interaktif etkileri üzerine de araştırmalar yapılmıştır. Örneğin, ratlarda yapılan bir dizi deneysel araştırmada, eşzamanlı olarak gürültüye ve çevreyi kirleten karbon monoksit ya da hidrojen siyanüre maruz kalmanın, tek başına uygulanan her bir maddenin oluşturduğu kaybın toplamından daha fazla kalıcı işitme kaybı oluşturduğu ortaya konmuştur(56). Organik solventler toluen ve heksan, kirletici maddeler metil civa ve kurşun asetat, plastik üretiminde kullanılan poliüretan, kauçuk üretiminde kullanılan trimetiltin klorid ve stren gibi ticari ürünler ya da kimyasal ara ürünler potansiyel olarak aşırı gürültü ile sinerjik olarak etkileşim gösteren güçlü toksik maddeler olarak belirlenmişlerdir(57).

2.4.OTOAKUSTİK EMİSYON(OAE)

David Kemp 1978’de, kokleanın sadece ses algılayan bir yapı değil, aynı zamanda akustik enerji üreten bir yapı olduğunu göstermiştir(58). Buna göre dış saçlı hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyarı oluşturur; bu uyarı sırası ile stapes tabanına, kemikçiklere, oradan da zar yolu ile dış kulak yoluna geçer ve dış kulak yolundan kayıt edilebilir(59). Bir ses uyarısı, kokleadaki sıvıların, korti organının ve bunları tamamlayan komşu oluşumların oluşturduğu sistemin hidrodinamiklerine bağlı olarak korti organında bir harekete neden olur. Korti organının titreşimi hücrelerin tüysü uzantılarındaki bükülmelere bağlı olarak, mekano-elektriksel transdüksiyon (MET) olarak adlandırılan bir işlem sonucu, dış saçlı hücreler ve iç saçlı hücreler içerisinde bir potansiyele ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. İç saçlı hücrelerin reseptör potansiyeli, hücre içerisinden işitme siniri liflerine bir nörotransmitter madde olarak rol oynayan glutamat salınımını kontrol eder. Dış saçlı hücreler ise hareketli bir sisteme

sahiptirler ve reseptör akımı ile senkron olarak hareket ederler. Dış saçlı hücrelerin oluşturdukları hareket, korti organının titreşimini artırır ve bu hücreler koklea içinde bir ses kaynağı gibi davranırlar. Bu olaya “koklear amplifikasyon” adı verilir(17). Böyle bir güç yaratan işlem genel olarak “elektromekanik transdüksiyon” veya “kokleaya özel aktif süreç” diye adlandırılır. Kolaylık olması için dış saçlı hücrelerin ve korti organının vibrasyonunu içeren sistem motor sistem; iç saçlı hücreleri ve primer afferent işitme siniri nöronlarını içeren sistem ise duyuşal sistem olarak adlandırılır. Kokleanın lezyonları bu ayırım uyarınca motor, duyuşal ya da mikst olarak sınıflandırılabilir. Kokleadan kaynaklanan “otoakustik emisyon”lar dış saçlı hücrelerin aktivitesine bağılı olarak oluşurlar ve bu nedenle kokleanın sadece motor fonksiyonunu yansıtır.

OAE’lerin en sık kabul gören sınıflaması uyaranlara göre dir. Bilinen herhangi bir uyaran olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlara spontan OAE “*spontaneous-SOAE*” denir. Emisyonları kayıt için diğ er bir yol ise uyaran göndermektir. Bu yolla kayıt edilenlere ise uyarılmış OAE’ler “*evoked-EOAE*” denir.

Uyarılmış OAE’ler uyarının tipine göre kendi aralarında üç e ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt edilenler geçici uyarılmış OAE’ler “*transient evoked- TEOAE*”, tek bir saf ses uyarısı sonrası kayıt edilen stimulus frekans emisyonları (SFOAE), genellikle iki saf ses ile elde edilen distorsiyon ürünü OAE’ler “*distorsion product-DPOAE*” olarak adlandırılırlar. (60,61).

Genel olarak normal işitme seviyelerinde TEOAE seviyelerinin de normal olması beklenir. Orta kulak patolojileri koklear emisyonların mikrofonlarda kayıt edilinceye kadar kat ettiğı yolları olumsuz etkileyerek otoakustik emisyonların kaydını engeller. Yapılan çalışmalarda orta kulak tamamen izotonik sıvıyla doldurunca uyarılmış otoakustik emisyonların tamamının kaybolduğı ancak bunun geri dönüşümlü olduğı bulunmuştur. Benzer olarak rekürren sekretuar otitis media öyküsü bulunan normal işitme seviyeli çocuklarda TEOAE seviyelerinde azalma tespit edilmiştir(62,63).

OAE’nin ölçümü sırasında en önemli noktalardan biri ölçümlerin sessiz bir ortamda yapılmasıdır. Erişkin hastalar için problem olmasa da bu bazen yenidoğan

ve süt çocuklarında sorunlar yaşatabilmektedir. Bebekler için önerilen en uygun zaman öğleden sonra beslenme sonrası uykusudur(64).

2.4.1.Spontan Otoakustik Emisyonlar

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) herhangi bir uyarı verilmeksizin dış kulak yolundan kayıt edilen dar bantlı düşük yoğunluklu akustik sinyallerdir. SOAE'ler, normal işiten kulakların ancak %50'si ile %70'inden kaydedilebilir(65). SOAE'lerin gerek amplitüd, gerekse frekans özellikleri kayıtlar arasında belirgin farklılıklar gösterir. SOAE ölçümlerinde kaydedilen değerler sıklıkla 0,8-2,5 kHz aralığında ve 10 dB SPL'nin altındadır(103). Yaşla birlikte prevalansları ve amplitüdları azalmaktadır. Tüm sayılan bu özellikleri sebebi ile SOAE'ler klinikte geniş kullanım alanına sahip değildirler(66).

SOAE'lerin varlığı, DSH'lerin intakt olduğu yönünde değerlendirilebilir. Ancak SOAE'lerin elde edilememesi klinik olarak önemli bir bulgu değildir. SOAE'ler rutin klinik pratikte kullanılsa da, bu emisyonların varlığı transient veya distorsiyon emisyonların yorumunu zorlaştırabileceği bilinmelidir(67).

2.4.2.Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar

Transient evoked (geçici olarak uyarılan) otoakustik emisyonlar (TEOAE), temel bir akustik stimulusun verilmesinin ardından gürültü seviyesinin azaltılması için ortalama tekniklerinin kullanılmasıyla dış kulak yolundan kaydedilen düşük seviyeli akustik sinyallerdir. Normal bir kokleada, kendisi de geniş bantlı bir cevap olan TEOAE'ler, tipik olarak yaklaşık 80 dB SPL şiddetinde geniş bantlı bir stimulus olan klik verilerek, kokleanın geniş bir bölümünün uyarılması sonucunda oluşur. TEOAE'lerin zamana göre dalga formasyonu, stimulusun verilmesini takip eden yaklaşık 20 ms içinde izlenmeye başlayan bir dizi dalgalanmalardan oluşur. Yüksek frekanslı komponentler, düşük frekanslı komponentlere göre daha kısa latanslı frekans grupları şeklindedir. TEOAE komponentlerinin her birinin latansı, kokleadaki gezici dalga mekaniğince belirlenir(67).

TEOAE'ler tipik olarak frekans dağılımına göre analiz edilir. Sinyal gürültü

oranının “*signal-noise ratios* - SNR” 3'e 6 dB çiftinden fazla olması ve tekrarlanabilme oranının %90'dan yüksek olması, spesifik bir frekans bandında cevap alınıp alınmamasının tespiti için en sık kullanılan kriterlerdir(60,68). Genel olarak, orta kulağın normal olduğu olgularda, TEOAE'lerin varlığı, odyometrik eşiklerin normal veya normale yakın olduğunu gösterir; TEOAE'ler genel olarak odyometrik eşik 25-30 dB' den yüksek olduğu kulaklardan elde edilemezler. Bunun nedeni TEOAE'lerin genellikle 30 dB'in altındaki zayıf stimuluslardan meydana gelmesidir(69).

2.4.3. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) sabit frekans ve şiddette iki saf ses verilerek saptanırlar. DPOAE normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarının kokleada farklı iki ilerleyen dalga oluşturmaya ve bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasına bağlıdır. Bu özellik DPOAE'nin kokleadan frekansa özgü bilgi vermesini sağlar. Normal işitmesi olan insanların %90'ında saptanırlar. TEOAE'nin aksine 40 dB'den daha fazla sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda da saptanabilirler. DPOAE'ler ototoksik ilaçlar, akustik travma gibi iç kulağı zedeleyen durumlarda diğer otoakustik emisyon türlerine göre daha geç ve daha zor etkilenirler. DPOAE da f_1 ve f_2 olarak adlandırılan iki pür ton uyarın eş zamanlı olarak uygulanır. Bu iki uyarana karşı olarak gelen emisyon cevabı matematiksel olarak ilişkilidir. Bu ilişki $2f_1-f_2$ olarak özetlenebilir. İnsan kulağında en belirgin distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların $2f_1-f_2$ frekansında olduğu gözlenmiştir. DPOAE ölçümleri patolojik koklear bölgeler test edildiğinde azalmış veya kaybolmuş olarak tespit edilirler. DPOAE'ler frekansa özgü olduklarından direkt klinik uygulama alanı bulurlar. Ek olarak DPOAE ile işitme kaybının derecesi ve odyometrik konfigürasyon ile ilgili tahminde bulunulabilir(67,68).

Kemirgenlerde iki tonla uyarın verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki $2f_1-f_2$ frekansı koklear monitörizasyonda daha büyük hassasiyet sağlar(70).

Yenidoğanlardaki DPOAE amplitüdleri erişkinlerden daha yüksektir ve yenidoğanlarda DPOAE amplitüdleri frekansa bağlı olarak 3 ila 10 dB SPL arasında değişiklikler gösterebilmektedir. DPOAE'ler yenidoğanlarda olduğu gibi sıçanlarda da kolaylıkla saptanabilir(71).

2.4.4.Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar

Stimulus frekans otoakustik emisyonlarda pür ton uyarılar verilerek koklea uyarılır ve cevaplar alınır. Cevaplar uyarının sürekli verildiği anda alınırlar. Bu nedenle elde edilen cevabı uyarandan ayırmak için özel düzenekler gerektirir. Şu anda klinik uygulamalarına geçilememesinin en önemli nedeni teknik zorluklar ve ayrıntılardır. Tüm frekanslarda uyarı verip alabilecek bir cihaz şu ana kadar üretilmemiştir(67).

2.4.5.Otoakustik Emisyonların Klinik Kullanımı

Bugün için klinikte uygulamaya giren otoakustik emisyon türleri TEOAE ve DPOAE'dir. Bunların kullanıldığı yerleri kısaca şu şekilde özetlenebilir(67,68).

1. İşitme kaybı taramaları
 - a- Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklarda tarama
 - b- Erişkinler
 - c- Davranış odyometrisinde zor karar verilen olgularda ve psikojenik işitme kayıplarında
2. Koklea fonksiyonunun monitörizasyonunda
 - a- İlaç kullanımı (aminoglikozidler, diüretikler, antineoplastik ajanlar)
 - b- GBİK vakalarında
 - c- Dejeneratif süreçler
 - d- İntraoperatif uyanma
3. Odyolojik ayırıcı tanı:
 - a- Koklea lezyonları
 - b- Kokleomekanik tinnitus

2.4.6.Koklea Monitörizasyonu

TEOAE ve DPOAE'nin yüksek hassasiyeti, ototoksisite ve akustik travma gibi kokleayı etkileyen durumlarda değerli bir tanı aracı olmalarını sağlamıştır. Salisilatlar, gentamisin ve sisplatin gibi ototoksik ajanların etkilerini erken dönemde gösterebilirler. Bazen bu erken tanı odyolojik bulgular ortaya çıkmadan da gözlenebilir. Böylece ototoksik ilaç alımı zorunlu olan hastalarda vakit kaybı olmadan ve belki de odyolojik olarak kayıp gelişmeden tanı koyulup, takip mümkün olabilmektedir(67,68).

2.5.BETAHİSTİN DİHİDROKLORİD

Betahistin bir histamin analogudur ve etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Histamin çeşitli beyin fonksiyonlarını düzenleyen bir nörotransmitterdir. Histaminin postsinaptik H1, postsinaptik H2 ve presinaptik H3 reseptörleri olmak üzere üç tip reseptörü bulunur(19,72). Damar düz kaslarında bulunan H1 ve H2 reseptörlerinin uyarılması sonucunda vazodilatasyon meydana gelir(110b). H3 reseptörleri ise beyindeki histaminerjik sinir uçlarından histamin sentez ve salınımının otoinhibisyonu ile ilişkilidir(18,19,72). H3 reseptörleri ayrıca periferik sempatik sinir uçlarında da bulunur ve uyarılmaları sonucunda noradrenalin salınımını inhibe ederler(18,72).

Betahistin orta derecede selektif, göreceli olarak zayıf bir H1 reseptör agonistidir; daha güçlü olarak H3 reseptörleri üzerine antagonistik etkiye sahiptir(18,19). Endotel hücrelerinde bulunan H1 reseptörlerinin betahistin tarafından uyarılması, damar düz kas hücrelerinde yaygın olarak bulunan nitrik oksitin üretimi ve serbestleşmesi ile sonuçlanır; böylece hızlı ve kısa süreli bir vazodilatasyon meydana gelir(18). Histamin üzerine inhibitör etkiye sahip olan H3 reseptörlerinin, betahistin tarafından inhibe edilmesi ile beyinde histamin sentez ve salınımı artar; bu da koklear kan akımında artış ve endolenfatik basınçta düşme ile sonuçlanır(18,19).

Guinea pigler üzerinde yapılan bir çalışmada koklear kan akımının, betahistin yuvarlak pencere membranına topikal uygulanmasından sonra değişmediği ama kısa süreli sistemik infüzyon yoluyla verilmesi sonrasında arttığı

gösterilmiştir. Bu çalışmada Betahistin infüzyonu uygulandıktan sonra (intravital mikroskopi kullanılarak) anterior inferior serebellar arter ve ipsilateral stria vaskularis kan akımı değerlendirilmiş, koklear kan akımının arttığı görülmüştür(73). Keçiler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada Betahistin'in intraperitoneal enjeksiyon yoluyla, kilograma 4 mg ve 8 mg verilen gruplarda etkili olduğu gösterilmiştir(74)

2.6.GİNKGO BİLOBA (EGb 761)

EGb-761, Ginkgo Biloba ağacının yapraklarından elde edilen bir extredir(75). EGb-761'in aktivitesinden %22-27 oranında içerdiği *flavanoid* ve %5-7 oranında içerdiği *terpenoid* sorumlu tutulmaktadır.

EGb-761'in pek çok biyokimyasal ve farmakolojik aktiviteleri bulunmaktadır:

- Antioksidan etki: Ginkgo Biloba'nın gösterdiği antioksidan etkilerden özellikle *terpenoid* fraksiyonları sorumludur(75,76).

- Normal metabolizmanın oksidan yan ürünleri mitokondri tarafından devamlı üretilir. Bu reaktif oksijen türleri DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasara neden olabilir. Terpenoidlerin antioksidan özelliklerinin lipid metabolizması ve farklı nörotransmitterler üzerine etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir(76).

- EGb-761 peroksid radikal çöpcüsüdür.

- EGb-761'in süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesi olduğu bilinmektedir.

- İskemi-reperfüzyon sırasında süperoksit anyonları ksantin oksidaz sistemiyle oluşur. EGb-761 meydana gelen süperoksit anyonlarını ortadan kaldırmaktadır(75).

- Reaktif oksijen türlerinin (*reactive oxygen species*-ROS) doku düzeylerini düşürüp, membran lipid peroksidasyonunu önleyerek nitrik oksidin ortadan kaldırmasında rol oynar. Ayrıca nitrik oksit oluşumunu da inhibe eder(77).

- Nöroprotektif etki:

- Özellikle beyin dokusunda olmak üzere hipoksiye toleransta artışa neden olur. Bu etkinin fosfodiesterazlar ve Na-K-ATPazlara bağlı olduğu düşünülmektedir.

- Travmatik ya da toksik nedenlere bağlı beyin ödemi oluşumunu azaltır ve regresyonunun hızlanmasına yol açar.

- PAF (Platelet aktivasyon faktörü) antagonistik etki: PAF hücre membranında yapılan bir otokoiddir, fosfolipid yapısındadır ve başlıca inflamatuvar hücreler olmak üzere pek çok hücre tarafından salgılanır. Akut iskemik olaylarda hücre dejenerasyonunda önemli bir mediyatör olarak karşımıza çıkmaktadır. PAF iskemi sonucu dokularda vasküler permeabiliteyi arttırmakta, hücre iskeletinde bozulmaya ve endotel hasarına neden olmaktadır. Ekstre içindeki çeşitli terpen türevleri PAF'nin hedef hücrelerde kendine özgü reseptörlerini antagonize ederek etki gösterir(75).

- Kan viskozitesini düşürücü ve kan akımını düzenleyici etki:

- Kanın akışkanlık özelliklerinin iyileşmesini sağlar. Eritrosit hiperagregasyonu ve deformitesi üzerindeki etkileri sayesinde kanın akışkanlığını artırır(75).

- Mikrosirkulatuvar alanda kan akımının düzenlenmesinde rol oynar. Beyin ve ekstremiteler için gerekli olan oksijen ve kan akımını sağlar. Beyne giden kandaki oksijen miktarını artırır. Kan damarları ve kapiller duvarların elastisite ve dayanıklılığını artırır(77).

- Antiapoptotik etki: Antiapoptotik etki mitokondrial bütünlüğü korumada önemli rol oynamaktadır. Apoptotik kaspaz şelalesinin başlamasına öncülük eden apoptozom oluşumunda kritik bir basamak olan mitokondriden sitokrom c salınımını azaltmaktadır. Antiapoptotik bcl-2 benzeri protein transkripsiyon regülasyonunu düzenlemekte, endoplazmik retikulumda spesifik bir stres proteini olan pro-apoptotik kaspaz-12 transkripsiyonunu azaltmaktadır. Apoptozda anahtar rol oynayan kaspaz-3 aktivasyonunu ve sonuçta da nükleer DNA fragmentasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(24).

2.7.L-KARNİTİN

L-Karnitin yapısal olarak aminoasite benzeyen vitamin benzeri bir moleküldür. İskelet kası, kalp, böbrek, karaciğer ve beyin gibi dokularda esansiyel aminoasitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenir(78). L-Karnitin ve türevlerinin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(25-27).

L-Karnitin serbest uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyona girebilmek üzere mitokondri matriksine geçişinde rol alır. Beta oksidasyon sonucu oluşan asetil KoA trikarboksilik asit siklüsüne girer. Böylelikle bu siklus sonunda H₂O'ya indirgenen oksijenin konsantrasyonu azalır ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu azalmış olur(80-83).

Hücre içi oksidatif hasar lipid peroksidasyonuna, fosfolipid yıkımına ve bu yolla serbest yağ asidi miktarının artışına neden olur(84). Uzun zincirli serbest yağ asitleri hidrofobik anyonlar olup anyonik deterjanlarla benzer özellikler taşırlar. Doku düzeylerindeki artışları mitokondri de dahil olmak üzere hücre membran yapılarında ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açar(85,86). Bu uzun zincirli serbest yağ asitleri mitokondrilerdeki voltaj bağımlı kanallarla etkileşimde bulunup membran geçirgenliğinde değişikliğe, sitokrom c salınımında artışa ve apoptoza yol açarlar(80,81,86). Yapılan çalışmalar L-Karnitin'in hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediğini göstermiştir(82,86).

L-Karnitin nitrik oksidin ve oksidatif hasardan korunmaya yönelik enzimlerin aktivitesini düzenleyerek, oksidatif stresin meydana getirebileceği hasarı engeller ve birçok mitokondriyal toksik ajana karşı koruyucu etki sağlar(83). Süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin yanı sıra katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde de koruyucu rol oynar(87).

Yukarıda ayrıntılı bir şekilde anlatıldığı üzere GBİK'de kokleada meydana gelen hasarın temel nedeninin hipoksi ve buna bağlı gelişen oksidatif stres olduğu tezi genel olarak kabul görmektedir. Buna dayanarak koklear kan akımını arttırıcı ve/veya antioksidan etkiye sahip farmakolojik ajanların proflaktik kullanımlarının, kokleada gürültüye bağlı oluşabilecek hasarı engelleyebilecekleri ön görülebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Etik Onay

Bu deneysel çalışma, A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 2008/300/60 ve 2009/09 sayılı yazılı onayı (Bkz. EK.1, EK.2) alınarak gerçekleştirildi. Çalışma sırasında Paris UNESCO Hayvan Hakları Evrensel Bildirisi(1978)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu.

3.2.Kullanılan Deney Hayvanları

Çalışmamızda toplam 40 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların ağırlıkları 240-260 gr arasında değişiyordu ve ortalama ağırlıkları 250 gr idi. Tüm denekler metabolik kafesler içerisinde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda normal oda sıcaklığında (24 ± 2 °C) barındırıldılar. Deneklerin bulunduğu mekan günde en az bir kez havalandırıldı. Denekler serbest yiyecek ve su alabildikleri kafeslerde pellet şeklinde üretilmiş, hazır ticari sıçan yemi ile beslendi ve içecek olarak şebeke suyu kullanıldı. Kafeslerin düzenli olarak bakımı yapıldı.

3.3.Deney Protokolü

Çalışmamızda 40 adet denek, 10'arlı gruplar olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Tüm deneklere yapılacak ölçümlerin tamamı genel anestezi altında uygulandı. Genel anestezi 10 mg/kg Ksilazin HCl (Alfazyne[®], Alfasan International BV, Woerden, Hollanda) ve 75 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar[®], Pfizer, İstanbul, Türkiye) kombinasyonunun intraperitoneal yolla uygulanması ile sağlandı. Tüm deneklerin ölçümlerden önce otoskopik muayeneleri yapılarak, dış kulak yollarının doğal ve timpanik membranlarının normal olduğu görüldü.

3.2.1. Betahistin Dihidroklorid Grubu

Bu grubu oluşturan deneklere 21 gün boyunca sabah aynı saatte Betahistin Dihidroklorid (Betaserc[®], Solvay, Veerweg, Hollanda) günde bir kez intraperitoneal yolla verildi. Betahistin Dihidroklorid etken maddesi, distile su içerisinde çözünerek 5 mg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Ortalama ağırlıkları 250 gr olan deneklere kilogram başına 5 mg olacak şekilde, 5 mg/ml olan Betahistin çözeltisinden 0,25 ml içerisinde 1,25 mg etken madde intraperitoneal yolla uygulandı.

3.2.2.Ginkgo Biloba Grubu

Bu grubu oluşturan deneklere 21 gün boyunca, sabah aynı saatte Ginkgo Biloba (Tebokan[®] Fort Damla, Abdi İbrahim İlaç AŞ, İstanbul, Türkiye) günde bir kez intraperitoneal yolla verildi. Ortalama ağırlıkları 250 gr olan deneklere, kilogram başına 10 mg olacak şekilde, mililitresinde 9,6 mg Ginkgo Glikozidleri içeren Tebokan Fort Damla[®] dan 0,26 ml içerisinde 2,5 mg etken madde intraperitoneal yolla uygulandı.

3.2.3.L-Karnitin Grubu

Bu grubu oluşturan deneklere 21 gün boyunca sabah aynı saatte L-Karnitin (Carnitine[®] Ampul, Sigma TAU, Pomezia, İtalya) günde bir kez intraperitoneal yolla verildi. Ortalama ağırlıkları 250 gr olan deneklere, kilogram başına 100 mg olacak şekilde, mililitresinde 200 mg L-Karnitin içeren Carnitine[®] Ampul'den 0,125 ml içerisinde 100 mg etken madde intraperitoneal yolla uygulandı.

3.2.4.Kontrol Grubu

Bu grubu oluşturan deneklere 21 gün boyunca sabah aynı saatte günde bir kez 0,25 ml salin solüsyonu intraperitoneal yolla uygulandı.

3.3. Akustik Travma

Deneklere 10'arlı gruplar halinde, sessiz odada serbest alanda dört saat boyunca akustik travma uygulandı. Travma uygulanırken 110 dB SPL geniş bant gürültü kullanıldı. Gürültü *Interacoustics* AC 40 model odyometre cihazından *Interacoustics* AP 70 model yükselticiye, oradan da iki adet hoparlöre aktarıldı. Hoparlörlerden çıkan ses desibelmetre cihazı ile ölçülerek 110 dB'e ayarlandı ve deneklere akustik travma uygulandı.

3.4. Otoakustik Emisyon

Bu çalışmada OAE'ların incelenmesi için DPOAE kullanıldı. DPOAE ölçümünde *Otodynamics Model Echoport* ILO288 OAE cihazı ve *Otodynamics* OAE probu kullanıldı. Denek yüzüstü yatar pozisyona getirilerek, OAE probu ölçüm yapılan tarafta dış kulak yoluna yerleştirildi. Cihazdaki prop göstergesi ve uyaran dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı. DPOAE'lar ($2f_1$ - f_2 distorsiyon ürünü bileşenleri) ILO288 (*Otodynamics* Ltd) cihazı kullanılarak, '*General Diagnostic*' modunda ölçüldü. DPOAE ölçümleri sırasında verilen uyaranın içindeki frekansların şiddeti f_1 frekansı için L1 (65 dB SPL), f_2 frekansı için L2 (55 dB SPL) olarak alındı; f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1,22 olacak şekilde tutuldu. Hedef stimülasyon 80 dB olarak belirlenerek 1 dakika boyunca OAE testi uygulandı. DPOAE'lar dış kulak yolundaki mikrofon ile $2f_1$ - f_2 frekansında ölçüldü, ölçümler f_1 ve f_2 'nin geometrik ortalamalarında 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 frekanslarında kaydedildi. Bu ölçümlerde *noise reject* oranı maksimum 10 dB'de tutuldu. Alınan en iyi sonuçlar hayvanın bazal koklear durumu olarak kabul edildi. Emisyon sonuçları aynı deneğin her iki kulağında birbirinden bağımsız olduğu için, tüm deneklerin her iki kulağına birden OAE testi uygulandı.

OAE ölçümleri ilk olarak deney protokolü başlamadan önce uygulandı ve deneklerin bazal koklear fonksiyonları ölçüldü. 21 gün boyunca, betahistin grubuna intraperitoneal Betahistin Dihidroklorid, Ginkgo Biloba grubuna intraperitoneal Ginkgo Biloba, Karnitin grubuna intraperitoneal L-Karnitin ve kontrol grubuna

intraperitoneal salin solüsyonu uygulandıktan sonra 21. günde ikinci kez OAE ölçümleri yapıldı. İkinci ölçümlerin ardından 21. günde tüm gruplara akustik travma uygulandı. Tüm gruplara akustik travma uygulaması sonrasında üçüncü kez OAE ölçümleri yapıldı. Böylece toplamda OAE yanıtları üç kez ölçülmüş oldu. Tüm OAE ölçümleri gürültü düzeyi en az seviyede tutularak aynı odada ve eşit koşullarda uygulandı.

Çalışma esnasında Betahistin grubu, Karnitin grubu ve kontrol grubundan birer adet deneğin çalışma tamamlanamadan ölmesi üzerine, bu denekler çalışma dışı bırakıldı. DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde, elde edilen 2f1-f2 kübik distorsiyon ürünleri f1 ve f2'nin geometrik ortalamasında yani 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 Hz frekans bantlarında oluşan sinyal gürültü oranı '*Signal to Noise Ratio*' (SNR) ve DP değerleri dikkate alındı. Her altı frekansın DP ve DP-(Noise + 2sd) formülü ile elde edilen SNR sonuçları hesaplandı, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada kullanıldı.

3.5. Deneklerin Sakrifikasyonu

Her üç OAE testi tamamlandıktan sonra deneklere yüksek doz Ketamin ve Ksilazin verilerek denekler sakrifiye edildi. Deneklerin temporal kemikleri daha sonraki elektron mikroskopik çalışmalarda kullanılmak üzere rezeke edilerek saklandı.

3.6. İstatistik Uygulamalar ve Karşılaştırmalar

Dört gruba ayrılan deneklerin OAE testiyle ölçülen değişkenleri hem gruplar arasında hem de gruplar içinde karşılaştırıldı. Tüm istatistik karşılaştırmaları bilgisayar ortamında SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki elde edilen parametrelerin karşılaştırılmasında *Kruskal- Wallis* Testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılık gösteren parametrelerde farkı hangi grubun oluşturduğunun tespiti (*post-hoc* analiz) için *Mann-Whitney U* Testi kullanıldı ve p değerine *Bonferroni* düzeltmesi uygulandı. *Bonferroni* düzeltmesi yapılırken $p=0,05$ olan p sınırı 6'ya bölündü ve $p=0,0083$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Grup içerisindeki karşılaştırmalar için ise nonparametrik testlerden *Wilcoxon Signed Ranks* Testi uygulandı. Tüm ölçümlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma sırasında Betahistin grubundan bir adet, Karnitin grubundan bir adet ve kontrol grubundan bir adet olmak üzere toplam üç adet deneğin deney süreci içerisinde ölmesi üzerine bu denekler çalışma dışı bırakıldı. OAE'lerle ölçülen tüm değişkenler deneklerimizde sağ ve sol kulak için ayrı ayrı ölçüldü. Dört gruba yapılan her üç ölçümde de sağ ve sol kulaklar arasında *Paired Samples Testi* sonuçlarına göre, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (tüm değişkenler için $p > 0,05$). Bu nedenle sağ ve sol kulak için elde edilen değişkenlerin ortalamaları alındı ve yapılan karşılaştırmalarda bu ortalama değerler kullanıldı.

Çalışmamızda her deneğe toplam üç kez OAE testi yapıldı. Deney protokolü başlamadan önce bütün gruplara ilk OAE testi uygulanarak bütün grupların bazal koklear fonksiyonları ölçüldü ve 1.ölçüm OAE testi olarak kaydedildi. Betahistin grubuna intraperitoneal Betahistin, Ginkgo Biloba grubuna intraperitoneal Ginkgo Biloba, Karnitin grubuna intraperitoneal L-Karnitin ve kontrol grubuna intraperitoneal salinin profilaktik olarak 21 gün verilmesi sonrasında 2.ölçüm OAE testi uygulandı. Bütün gruplara akustik travma uygulanması sonrasında son OAE testi uygulandı ve 3.ölçüm OAE testi olarak kaydedildi.

Deney protokolü süresince uygulanan tüm OAE testlerinden elde edilen değişkenler DP ve SNR olarak gösterildi, ilgili frekanslar bu kısaltmaların arkasına yazıldı. Bazal ölçümlerden elde edilen değerler "1", Betahistin, Ginkgo Biloba, L-Karnitin ve intraperitoneal salin uygulanması sonrasındaki yapılan ölçümlerden elde edilen değerler "2", akustik travma uygulanması sonrasında elde edilen değerler "3" olarak gösterildi.

İlk ölçümde 1000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1000(1), 1500 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1500(1), 2000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP2000(1), 3000 Hz'de elde edilen DP değeri DP3000(1), 4000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP4000(1), 6000 Hz'de elde DP değeri DP6000(1), 1000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1000(1), 1500 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1500(1), 2000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR2000(1), 3000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR3000(1), 4000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR4000(1), 6000 Hz'de elde SNR değeri SNR6000(1) olarak aşağıdaki tablolarda kullanıldı.

Betahistin grubuna intraperitoneal Betahistin, Ginkgo Biloba grubuna intraperitoneal Ginkgo Biloba, Karnitin grubuna intraperitoneal L-Karnitin ve kontrol grubuna intraperitoneal salin verilmesi sonrasında yapılan OAE testinde 1000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1000(2), 1500 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1500(2), 2000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP2000(2), 3000 Hz'de elde edilen DP değeri DP3000(2), 4000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP4000(2), 6000 Hz'de elde DP değeri DP6000(2), 1000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1000(2), 1500 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1500(2), 2000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR2000(2), 3000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR3000(2), 4000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR4000(2), 6000 Hz'de elde SNR değeri SNR6000(2) olarak aşağıdaki tablolarda kullanıldı.

Bütün gruplara akustik travma uygulanması sonrasında yapılan son OAE testinde 1000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1000(3), 1500 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1500(3), 2000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP2000(3), 3000 Hz'de elde edilen DP değeri DP3000(3), 4000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP4000(3), 6000 Hz'de elde DP değeri DP6000(3), 1000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1000(3), 1500 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1500(3), 2000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR2000(3), 3000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR3000(3), 4000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR4000(3), 6000 Hz'de elde SNR değeri SNR6000(3) olarak aşağıdaki tablolarda kullanıldı.

4.1.Grup İçi Karşılaştırmalar

Grup içi karşılaştırmalarda *Wilcoxon Signed Ranks* Testi kullanıldı. Betahistin, Ginkgo Biloba, Karnitin ve kontrol gruplarına uygulanan her üç OAE testinden elde edilen DP ve SNR değişkenlerinin değerleri ve ilgili P değerleri aşağıdaki 4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 4.10., 4.11., 4.12., 4.13., 4.14., 4.15. ve 4.16.'da numaralı tablolarda gösterilmiştir.

Betahistin grubunda ölçülen tüm frekanslarda 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında DP değişkenleri için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir($P>0,05$). Bununla birlikte 1000, 3000 ve 4000 frekansları için ölçülen DP 1000, DP3000 ve DP4000 değişkenlerinde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki; 1500 frekansı için ölçülen

DP1500 değişkeninde ise 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. P değerleri sırası ile DP1000 değişkeni için 0,025; DP1500 değişkeni için 0,011; DP3000 değişkeni için 0,021; DP4000 değişkeni için 0,015 olarak tespit edilmiştir. Betahistin grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen DP değişkenlerinin değerleri aşağıdaki Tablo 4.1.'de, P değerleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri.

Betahistin Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1.Ölçüm	4,8±4,9	3,9±9,4	-0,3±5,2	-7,8±7,6	2,6±7,0	-2,0±16,9
2.Ölçüm	2,4±3,1	1,5±2,8	-0,1±4,6	-7,2±8,5	0,9±5,4	-0,8±17,1
3.Ölçüm	0,1±4,0	-1,4±2,3	-4,5±2,8	-15,0±4,9	-3,9±4,4	-9,0±9,4

Tablo 4.2. Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.

Betahistin Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1.Ölçüm-2.Ölçüm	0,314	0,533	0,767	0,959	0,247	0,721
1.Ölçüm-3.Ölçüm	0,025	0,069	0,713	0,021	0,015	0,739
2.Ölçüm-3.Ölçüm	0,260	0,011	0,086	0,066	0,110	0,086

Yukarıdaki iki tabloda görüldüğü gibi Betahistin grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde DP değişkenlerinin değerlendirilmesinde, 1. ölçüm ile 2. ölçüm

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş($P>0,05$); ancak 1. ya da 2. ölçüm ile 3. ölçüm DP değerleri arasında, 1000, 1500, 3000 ve 4000 frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür.

Bu grupta her üç ölçümde de tüm frekanslardan elde edilen SNR 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir($P>0,05$). Betahistin grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen SNR değişkenlerinin değerleri aşağıdaki Tablo 4.3.'de, P değerleri Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.

Betahistin Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm	-4,2±4,9	-2,8±7,7	-1,6±3,8	-1,1±7,4	8,0±5,0	7,7±15,9
2.Ölçüm	-4,5±3,5	-4,5±3,5	-2,1±5,2	0,4±6,4	6,2±7,1	8,9±13,2
3.Ölçüm	-4,6±3,8	-4,0±2,3	-2,2±3,6	-6,9±6,4	4,4±4,3	1,8±11,2

Tablo 4.4. Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri. Betahistin'in tüm frekanslarda koruyucu olduğu görülmektedir.

Betahistin Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm-2.Ölçüm	0,859	0,441	0,953	0,444	0,445	0,878
1.Ölçüm-3.Ölçüm	0,674	0,208	0,889	0,214	0,214	0,241
2.Ölçüm-3.Ölçüm	0,859	0,593	0,594	0,139	0,944	0,114

Yukarıdaki iki tabloda görüldüğü gibi Betahistin grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde SNR değişkenlerinin değerlendirilmesinde hiçbir frekansta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. SNR sonuçları bu grupta akustik travma uygulamasına rağmen koklear hasarlanmanın olmadığına işaret etmektedir. Ayrıca 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında anlamlı fark saptanmaması Betahistin uygulamasının OAE değerleri üzerine hiçbir anlamlı etki yapmadığını göstermiştir.

Ginkgo Biloba grubunda ölçülen tüm frekanslarda 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında DP değişkenleri için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P > 0,05$). Bununla birlikte 2000 frekansı için ölçülen DP2000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki ve 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki; 4000 frekansı için ölçülen DP4000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. P değerleri sırası ile DP2000 değişkeni için 0,022 ve 0,028; DP4000 değişkeni için 0,005 olarak tespit edilmiştir. Ginkgo Biloba grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen DP değişkenlerinin değerleri aşağıdaki Tablo 4.5.'de, P değerleri Tablo 4.6.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri.

Ginkgo Biloba Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1.Ölçüm	4,6±5,2	2,4±3,2	2,0±4,8	-6,3±8,5	2,0±6,8	-0,1±12,3
2.Ölçüm	0,4±3,7	1,0±2,2	0,3±2,7	-8,6±5,8	0,1±5,5	-3,2±12,9
3.Ölçüm	-0,4±3,7	-0,2±4,5	-4,9±3,5	-12,8±4,3	-4,1±2,0	-9,5±7,7

Tablo 4.6. Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.

Ginkgo Biloba Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1.Ölçüm-2.Ölçüm	0,066	0,071	0,114	0,386	0,057	0,247
1.Ölçüm-3.Ölçüm	0,051	0,086	0,022	0,066	0,005	0,059
2.Ölçüm-3.Ölçüm	0,610	0,444	0,028	0,074	0,059	0,114

Yukarıdaki iki tabloda görüldüğü gibi Ginkgo Biloba grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde DP değişkenlerinin değerlendirilmesinde, 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ($P>0,05$); ancak 1. ya da 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında, 2000 ve 4000 frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür.

Bu grupta ölçülen tüm frekanslarda 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$). Bununla birlikte 2000 ve 6000 frekansları için ölçülen SNR2000 ve SNR6000 değişkenlerinde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. P değerleri sırası ile SNR2000 değişkeni için 0,028; SNR6000 değişkeni için 0,028 olarak tespit edilmiştir. Ginkgo Biloba grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen SNR değişkenlerinin değerleri aşağıdaki Tablo 4.7.'de, P değerleri Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.

Ginkgo Biloba Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm	-6,2±3,7	-4,5±2,8	0,0±3,1	-0,4±8,5	8,7±7,9	10,1±9,6
2.Ölçüm	-6,8±3,4	-6,2±3,1	-1,6±2,7	-1,4±3,3	5,6±6,8	6,6±11,3
3.Ölçüm	-7,9±3,5	-4,1±4,2	-4,1±3,2	-3,9±3,3	4,2±2,9	0,6±7,5

Tablo 4.8. Ginkgo Biloba grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri. Ginkgo Biloba'nın dört frekansta koruyucu olduğu görülmektedir.

Ginkgo Biloba Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm-2.Ölçüm	0,767	0,055	0,074	0,959	0,205	0,203
1.Ölçüm-3.Ölçüm	0,208	0,953	0,028	0,415	0,139	0,028
2.Ölçüm-3.Ölçüm	0,508	0,260	0,093	0,139	0,445	0,114

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi Ginkgo Biloba grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde SNR değişkenlerinin değerlendirilmesinde, 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ($P>0,05$); ancak 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasında, 2000 ve 6000 frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür. Bu SNR sonuçları dikkate alındığında akustik travma sonrasında 2000 ve 6000 frekanslarında koklear hasarlanmayı düşündürecek düşüş olduğu, diğer frekanslarda olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında anlamlı fark saptanmaması Ginkgo Biloba uygulamasının OAE değerleri üzerine hiçbir anlamlı etki yapmadığını göstermiştir.

Karnitin grubunda ölçülen tüm frekanslarda 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında DP değişkenleri için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P > 0,05$). Bununla birlikte 2000 frekansı için ölçülen DP2000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki ve 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki; 3000 frekansı için ölçülen DP3000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. P değerleri sırası ile DP2000 değişkeni için 0,008 ve 0,021; DP3000 değişkeni için 0,021 olarak tespit edilmiştir. Karnitin grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen DP değişkenlerinin değerleri Tablo 4.9.'de, P değerleri Tablo 4.10.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri.

Karnitin Grubu	DP 1000	DP 1500	DP 2000	DP 3000	DP 4000	DP 6000
1.Ölçüm	2,9±5,8	3,5±4,4	1,8±5,4	-4,4±9,9	2,6±7,2	-3,3±14,9
2.Ölçüm	0,9±3,6	0,8±2,6	-0,5±5,5	-14,4±4,7	0,2±5,1	-6,9±14,2
3.Ölçüm	3,1±7,4	-0,6±5,5	-4,9±3,6	-15,0±7,3	-2,8±5,8	-8,8±9,7

Tablo 4.10. Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.

Karnitin Grubu	DP 1000	DP 1500	DP 2000	DP 3000	DP 4000	DP 6000
1.Ölçüm-2.Ölçüm	0,508	0,074	0,057	0,073	0,073	0,712
1.Ölçüm-3.Ölçüm	0,953	0,051	0,008	0,021	0,057	0,770
2.Ölçüm-3.Ölçüm	0,374	0,374	0,021	0,678	0,739	0,594

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi Karnitin grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde DP değişkenlerinin değerlendirilmesinde, 1. ya da 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında, 2000 ve 3000 frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür.

Bu grupta ölçülen tüm frekanslarda 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P > 0,05$). Bununla birlikte 3000 frekansı için ölçülen SNR3000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. P değeri SNR3000 değişkeni için 0,038 olarak tespit edilmiştir. Karnitin grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen SNR değişkenlerinin değerleri aşağıdaki Tablo 4.11.'de, P değerleri Tablo 4.12.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.

Karnitin Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm	-5,4±4,0	-1,3±7,4	-0,2±5,3	1,4±8,0	9,0±7,5	4,9±13,9
2.Ölçüm	-5,3±2,0	-3,4±2,0	-3,8±5,4	-0,9±5,5	7,0±5,4	7,1±9,5
3.Ölçüm	-4,7±7,2	-3,8±5,0	-4,5±4,2	-5,9±6,0	6,2±6,0	0,5±9,4

Tablo 4.12. Karnitin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri. Karnitin'in beş frekansta koruyucu olduğu görülmektedir.

Karnitin Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm-2.Ölçüm	0,858	0,445	0,785	0,169	0,646	0,575
1.Ölçüm-3.Ölçüm	0,953	0,575	0,066	0,038	0,770	0,594
2.Ölçüm-3.Ölçüm	0,953	0,953	0,575	0,066	0,594	0,057

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi Karnitin grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde SNR değişkenlerinin değerlendirilmesinde, 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ($P>0,05$); ancak 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasında 3000 frekansında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür. Bu SNR sonuçları dikkate alındığında akustik travma sonrasında 1000 frekansında koklear hasarlanmayı düşündürecek düşüş olduğu, diğer frekanslarda olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında anlamlı fark saptanmaması Karnitin uygulamasının OAE değerleri üzerine hiçbir anlamlı etki yapmadığını göstermiştir.

Kontrol grubunda her üç ölçümde de tüm frekanslardan elde edilen DP1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$). Kontrol grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen DP değişkenlerinin değerleri aşağıdaki Tablo 4.13.'de, P değerleri Tablo 4.14.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri.

Kontrol Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1.Ölçüm	2,5±3,0	2,8±3,7	-1,0±5,0	-5,2±10,3	-1,8±6,8	-2,7±13,9
2.Ölçüm	3,4±4,9	0,2±3,0	-2,3±3,7	-12,9±7,9	-1,5±3,2	-5,1±13,8
3.Ölçüm	0,4±6,9	1,7±6,7	-3,6±4,0	-10,7±3,0	-3,8±2,5	-6,0±12,8

Tablo 4.14. Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün DP sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri.

Kontrol Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1.Ölçüm-2.Ölçüm	0,889	0,260	0,260	0,066	0,859	0,767
1.Ölçüm-3.Ölçüm	0,214	0,515	0,760	0,139	0,015	0,739
2.Ölçüm-3.Ölçüm	0,484	0,678	0,477	0,314	0,739	0,575

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi kontrol grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde DP değişkenlerinin değerlendirilmesinde hiçbir frekansta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Bu grupta 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ($P > 0,05$); ancak 1000 ve 4000 frekansları için ölçülen SNR1000 ve SNR4000 değişkenlerinde 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki; 2000 ve 3000 frekansları için ölçülen SNR2000 ve SNR3000 değişkenlerinde 1. ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. P değerleri sırası ile SNR1000 değişkeni için 0,036; SNR2000 değişkeni için 0,008; SNR3000 değişkeni için 0,013; SNR4000 değişkeni için 0,028 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna uygulanan her üç OAE testinden elde edilen SNR değişkenlerinin değerleri aşağıdaki Tablo 4.15.'de, P değerleri Tablo 4.16.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri.

Kontrol Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm	-6,8±3,8	-3,4±5,7	0,7±5,1	2,2±7,8	6,2±9,4	6,6±11,5
2.Ölçüm	-4,2±3,2	-2,4±3,9	-1,8±4,3	2,5±6,2	6,8±5,3	3,5±11,8
3.Ölçüm	-11,4±5,4	-6,4±4,2	-6,3±3,8	-7,2±2,4	1,0±4,5	2,1±9,9

Tablo 4.16. Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün SNR sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen p değerleri. Dört frekansta düşüş olduğu görülmektedir.

Kontrol Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1.Ölçüm- 2.Ölçüm	0,093	0,767	0,374	0,767	0,059	0,594
1.Ölçüm- 3.Ölçüm	0,110	0,175	0,008	0,013	0,173	0,575
2.Ölçüm- 3.Ölçüm	0,036	0,770	0,057	0,77	0,028	0,953

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi kontrol grubunda yapılan her üç OAE ölçümünde SNR değişkenlerinin değerlendirilmesinde, 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ($P>0,05$); ancak 1. ya da 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında, 1000, 2000, 3000 ve 4000 frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür. DP ve SNR sonuçları dikkate alındığında kontrol grubunda akustik travma sonrasında koklear hasarlanmayı düşündürecek düşüşlerin 1000, 2000, 3000 ve 4000 frekanslarında olduğu görülmüştür.

4.2.Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar

Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda *Kruskal-Wallis* Testi kullanıldı. Ölçülen her bir frekans için elde edilen DP ve SNR sonuçları sırası ile Tablo 4.17., 4.18., 4.19., 4.20., 4.21. ve 4.22.'de gösterilmektedir. Deneklerin 1. OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının her dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Birinci OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	DP1000(1)	DP1500(1)	DP2000(1)	DP3000(1)	DP4000(1)	DP6000(1)
Betahistin	4,8±4,9	3,9±9,4	-0,3±5,2	-7,8±7,6	2,6±7,0	-2,0±16,9
Ginkgo Biloba	4,6±5,2	2,4±3,2	2,0±4,8	-6,3±8,5	2,0±6,8	-0,1±12,3
Karnitin	2,9±5,8	3,5±4,4	1,8±5,4	-4,4±9,9	2,6±7,2	-3,3±14,9
Kontrol	2,5±3,0	2,8±3,7	-1,0±5,0	-5,2±10,3	-1,8±6,8	-2,7±13,9
P değeri	0,651	0,872	0,390	0,832	0,270	0,913

Deneklerin 1. OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının her dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Birinci OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	SNR1000(1)	SNR1500(1)	SNR2000(1)	SNR3000(1)	SNR4000(1)	SNR6000(1)
Betahistin	-4,2±4,9	-2,8±7,7	-1,6±3,8	-1,1±7,4	8,0±5,0	7,7±15,9
Ginkgo Biloba	-6,2±3,7	-4,5±2,8	0,0±3,1	-0,4±8,5	8,7±7,9	10,1±9,6
Karnitin	-5,4±4,0	-1,3±7,4	-0,2±5,3	1,4±8,0	9,0±7,5	4,9±13,9
Kontrol	-6,8±3,8	-3,4±5,7	0,7±5,1	2,2±7,8	6,2±9,4	6,6±11,5
P değeri	0,529	60,670	0,825	0,872	0,826	0,750

Deneklere bulunduklara gruplara göre 21 gün boyunca intraperitoneal Betahistin, Ginkgo Biloba, L-Karnitin ve salin uygulandıktan sonra 2. OAE testi ölçümleri yapıldı. Deneklerin 2. OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının her dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. İkinci OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	DP1000(2)	DP1500(2)	DP2000(2)	DP3000(2)	DP4000(2)	DP6000(2)
Betahistin	2,4±3,1	1,5±2,8	-0,1±4,6	-7,2±8,5	0,9±5,4	-0,8±17,1
Ginkgo Biloba	0,4±3,7	1,0±2,2	0,3±2,7	-8,6±5,8	0,1±5,5	-3,2±12,9
Karnitin	0,9±3,6	0,8±2,6	-0,5±5,5	-14,4±4,7	0,2±5,1	-6,9±14,2
Kontrol	3,4±4,9	0,2±3,0	-2,3±3,7	-12,9±7,9	-1,5±3,2	-5,1±13,8
P değeri	0,515	0,847	0,438	0,078	0,783	0,681

Deneklerin 2. OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının her dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. İkinci OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	SNR1000(2)	SNR1500(2)	SNR2000(2)	SNR3000(2)	SNR4000(2)	SNR6000(2)
Betahistin	-4,5±3,5	-4,5±3,5	-2,1±5,2	0,4±6,4	6,2±7,1	8,9±13,2
Ginkgo Biloba	-6,8±3,4	-6,2±3,1	-1,6±2,7	-1,4±3,3	5,6±6,8	6,6±11,3
Karnitin	-5,3±2,0	-3,4±2,0	-3,8±5,4	-0,9±5,5	7,0±5,4	7,1±9,5
Kontrol	-4,2±3,2	-2,4±3,9	-1,8±4,3	2,5±6,2	6,8±5,3	3,5±11,8
P değeri	0,286	0,138	0,840	0,430	0,874	0,744

Yukarıdaki 4.17., 4.18., 4.19 ve 4.20., numaralı tablolarda gösterildiği gibi tüm deneklere yapılan 1. ve 2. OAE ölçümlerinden elde edilen DP ve SNR değişkenlerinin değerlendirilmesi sonucunda, her dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu sonuçlara bakılarak bahsi geçen farmakolojik ajanların uygulamasının OAE değerlerine anlamlı hiçbir etki yapmadığı sonucuna varılmıştır.

Deneklere akustik travma uygulaması sonrasında yapılan 3. OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçları karşılaştırıldığında, ölçülen frekanslarda bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi ($p>0,05$). Yapılan 3. ölçümlerden elde edilen DP sonuçları tablo 4.21.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Üçüncü OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	DP1000(3)	DP1500(3)	DP2000(3)	DP3000(3)	DP4000(3)	DP6000(3)
Betahistin	0,1±4,0	-1,4±2,3	-4,5±2,8	-15,0±4,9	-3,9±4,4	-9,0±9,4
Ginkgo Biloba	-0,4±3,7	-0,2±4,5	-4,9±3,5	-12,8±4,3	-4,1±2,0	-9,5±7,7
Karnitin	3,1±7,4	-0,6±5,5	-4,9±3,6	-15,0±7,3	-2,8±5,8	-8,8±9,7
Kontrol	0,4±6,9	1,7±6,7	-3,6±4,0	-10,7±3,0	-3,8±2,5	-6,0±12,8
P değeri	0,754	0,486	0,834	0,223	0,958	0,874

Tablo 4.21.'de görüldüğü gibi yapılan 3. OAE ölçümlerinden elde edilen DP değişkenlerinin değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Bununla birlikte yapılan 3. OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçları karşılaştırıldığında 1000 Hz'de elde edilen SNR değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. SNR1000 için p değeri 0,041 olarak bulundu. Diğer frekanslardan elde edilen SNR değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Değişkenlerden, gruplar arasında farklılık yarattığı tespit edilen SNR1000, için, *Mann Whitney U Testi* kullanılarak *Post-hoc* analizler yapıldı. *Post-hoc* analizlerde p değerine *Bonferroni* düzeltilmesi uygulandı ve anlamlı kabul edilen p değerinin sınırı $0,05/6 = 0,008$ olarak kabul edildi.

Post-hoc analizlerde 3. ölçüm OAE testinden elde edilen SNR1000 değişkeni için gruplar arasındaki farklılığın, Betahistin grubu ile kontrol grubu arasında ve Karnitin grubu ile kontrol grubu arasında meydana geldiği saptandı. SNR1000 değişkeni için, Betahistin grubu ile kontrol grubu arasında yapılan analizlerde p değeri $< 0,001$ ve u değeri 14; Karnitin grubu ile kontrol grubu arasında yapılan

analizlerde p değeri < 0,001 ve u değeri 16 olarak bulundu. Yapılan 3. ölçümlerden elde edilen SNR sonuçları tablo 4.22.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Üçüncü OAE ölçümlerinden elde edilen SNR sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması. 1000 frekansında gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir.

	SNR1000(3)	SNR1500(3)	SNR2000(3)	SNR3000(3)	SNR4000(3)	SNR6000(3)
Betahistin	-4,6±3,8	-4,0±2,3	-2,2±3,6	-6,9±6,4	4,4±4,3	1,8±11,2
Ginkgo Biloba	-7,9±3,5	-4,1±4,2	-4,1±3,2	-3,9±3,3	4,2±2,9	0,6±7,5
Karnitin	-4,7±7,2	-3,8±5,0	-4,5±4,2	-5,9±6,0	6,2±6,0	0,5±9,4
Kontrol	-11,4±5,4	-6,4±4,2	-6,3±3,8	-7,2±2,4	1,0±4,5	2,1±9,9
P değeri	0,041	0,526	0,280	0,301	0,323	0,963

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi 3. OAE ölçümlerinden elde edilen SNR1000 değişkeninin değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi; bu farklılığın, Betahistin grubu ile kontrol grubu arasında ve Karnitin grubu ile kontrol grubu arasında meydana geldiğinin belirlenmesi adı geçen ajanların akustik travma profilaksisinde kullanılabilecekleri olasılığını düşündürmektedir.

5.TARTIŞMA

Günümüzde GBİK nedeniyle pek çok insanın yaşam kalitesinde azalma meydana gelmekte ve bu tablo ülke ekonomilerine büyük yükler getirmektedir(2,88). GBİK'ye yol açan mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılmış değildir ve GBİK'nin proflaksisinde ya da tedavisinde yararlı olabileceği düşünülen farmakolojik ajanlar örneğin betahistin hidroklorid, karnitin, N-L-asetilsistein, allopürinol vb. henüz kullanım aşamasına gelmemiştir(50,88). Bu yüzden GBİK'nin patofizyolojisi, GBİK'den farmakolojik korunma ve gürültü maruziyeti sonrası tedavi konuları güncelliğini korumaktadır. Bu konularda gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar bütün hızıyla devam etmektedir(4,6-14,16,46-50,88-102). GBİK proflaksisi ya da tedavisinde kullanılacak ilaçlar, medikal maliyetleri azaltacak ve yaşam kalitesi üzerine belirgin pozitif etkiler yapacaktır(88,103).

Bu çalışmada akustik travma sonucu kokleada meydana gelen zedelenmenin oluşumunda temel rol oynadığı öne sürülen hipoksinin ve oluşan hipoksiye bağlı serbest oksijen radikallerinin artışının engellemesinde etkili olacağı düşünülen, iç kulak kan akımını attırıcı etkiye sahip ve/veya antioksidan etkiye sahip üç farklı ajan kullanıldı. Bu ajanlardan birisi olan Betahistin Dihidroklorid vazodilatatör etkili olup, H1 reseptörleri üzerinde agonistik ve H3 reseptörleri üzerinde ise antagonistik etkiye sahiptir. Söz konusu reseptörler üzerindeki etkileri sonucunda histamin salınımını artırarak iç kulakta kan akımında artışa ve endolenfatik basınçta düşüğe neden olur(18,19). Klinikte Betahistin Dihidroklorid tinnitus, ani işitme kaybı ve vertigo atağı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır(19,72). Bu ajanın iç kulak kan dolaşımını artırarak, akustik travmanın neden olduğu koklear zedelenme üzerinde önleyici rolü olabileceği düşünülmüş ve çalışmamızda yer verilmiştir.

Diğer bir ajan olan Ginkgo Biloba antioksidan, kan akımını arttırıcı, antiapoptotik, nöroprotektif ve PAF antagonistik etkilere sahiptir(24,75-77). Klinikte Ginkgo Biloba kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda, tinnitusta ve vertigo atağı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanın antioksidan, iç kulak kan dolaşımını artıcı ve antiapoptotik etkilerinden dolayı akustik travmanın neden olduğu koklear zedelenme üzerinde önleyici rolü olabileceği düşünülmüş ve çalışmamızda yer verilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan bir diğer ajan olan L-Karnitin'in güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca L-Karnitin'in hücre membran geçirgenliğindeki üzerindeki etkileri sonucunda apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediğini göstermiştir(82,86). Bu ajanın antioksidan ve antiapoptotik etkilerinden dolayı akustik travmanın neden olduğu koklear zedelenme üzerinde önleyici rolü olabileceği düşünülmüş ve çalışmamızda yer verilmiştir.

Çalışmamızda, literatürdeki araştırmalardan elde edilen bilgilerin ışığında, akustik travma uygulamasının neden olduğu koklear zedelenmenin önlenmesinde veya azaltılmasında Betahistin Dihidroklorid, Ginkgo Biloba ve L-Karnitin'in etkinliklerinin ayrı ayrı araştırılması hedeflenmiştir.

Bulgularımızı gözden geçirecek olursak kontrol grubunda 1000 ve 4000 frekansları için ölçülen SNR 1000 ve SNR 4000 değişkenlerinde 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki; 2000 ve 3000 frekansları için ölçülen SNR 2000 ve SNR 3000 değişkenlerinde 1. ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanıp bu bulgular akustik travmanın bu hayvan modelinde gerçekleştirilebildiğini göstermektedir.

İstatistiksel olarak Betahistin grubu SNR değişkenleri için kendi içerisinde karşılaştırıldığında, her üç ölçümde de tüm frekanslardan elde edilen SNR 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç Betahistin'in kokleayı akustik travmadan koruduğuna işaret etmektedir.

İstatistiksel olarak DP değişkenleri için her bir grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında, Betahistin grubunda 1000, 3000 ve 4000 frekansları için ölçülen DP 1000, DP 3000 ve DP 4000 değişkenlerinde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki; 1500 frekansı için ölçülen DP 1500 değişkeninde ise 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise her üç ölçümde de tüm frekanslardan elde edilen DP değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu DP verileri bize Betahistin'in beklenenin aksine uyguladığımız

akustik travma modelinde proflaktik etkisinin olmayabileceği olasılığını düşündürmüştür.

Lamm ve ark.(18) guinea pigler üzerinde yaptıkları bir çalışmada kan akımını arttırıcı etkileri olan Betahistin, Ginkgo Biloba, hidroksietil nişasta, Pentoksifilin ve Naftidrofuril'in GBİK'de tedavi edici etkilerini araştırmışlardır. Denekleri altı gruba ayırarak, kontrol grubuna salın, diğer beş gruba ise Betahistin, Ginkgo Biloba, hidroksietil nişasta, Pentoksifilin ve Naftidrofuril uygulamışlardır. Farmakolojik ajanlar tek dozluk intravenöz infüzyon yoluyla yapılmış olup, infüzyonlara gürültü maruziyetinden 60 dk sonra başlanmış ve 90 dakika sürmüştür. Gürültü maruziyeti protokolünde açık alanda 30 dk boyunca, geniş bant, 106 dB SPL şiddetinde gürültüyü deneklere uygulamışlardır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR (*auditory brainstem response*) testi kullanılmış olup ölçümler gürültü maruziyeti öncesinde ve gürültü maruziyetinden hemen sonra olmak üzere iki kez yapılmıştır. Sonuç olarak Betahistin ve hidroksietil nişastanın gürültüye bağlı eşik kaymasını azalttığını; Ginkgo Biloba, Pentoksifilin ve Naftidrofuril'in etkisiz olduğunu göstermişlerdir.

İstatistiksel olarak Karnitin grubu SNR değişkenleri için kendi içerisinde karşılaştırıldığında, 3000 frekansı için ölçülen SNR 3000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Diğer frekanslardan elde edilen SNR 1000, 1500, 2000, 4000, 6000 değişkenlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler bize Karnitin'in -SNR değişkenleri için yapılan grup içi karşılaştırmada dört frekansta istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösteren kontrol grubu ile kıyaslanması sonucunda- akustik travma proflaksisinde etkili olabileceği olasılığını düşündürmüştür.

İstatistiksel olarak Karnitin grubu DP değişkenleri için kendi içerisinde karşılaştırıldığında, 2000 frekansı için ölçülen DP 2000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki ve 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki; 3000 frekansı için ölçülen DP 3000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Karnitin grubunun bu DP verileri SNR verileri ile çelişmektedir.

Kopke ve ark.(6) çinçillalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada denekleri dört gruba ayırarak, kontrol grubuna salin, diğer üç gruba ise antioksidan özellikleri olduğu bilinen Karnitin, Karbamasyon ve Metiyonin uygulamışlardır. İntraperitoneal yolla 12 saat arayla uygulanan enjeksiyonlara gürültü maruziyetinden 48 saat önce başlanmış ve maruziyetten sonra 48 saat daha devam edilmiştir. Gürültü maruziyeti protokolünde açık alanda 6 saat boyunca, 4 kHz frekansında, 105 dB SPL şiddetinde gürültüyü deneklere uygulamışlardır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış; ölçümler ilaç uygulaması öncesinde, gürültü maruziyetinden hemen sonra ve maruziyetten üç hafta sonra olmak üzere üç kez yapılmıştır. Daha sonra deneklerin temporal kemikleri çıkarılarak histopatolojik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak Karnitin, Karbamasyon ve Metiyonin'in gürültüye bağlı eşik kaymasını ve saçlı hücre kaybını azalttığını göstermişlerdir.

Yine Kopke ve ark.(11) çinçillalar üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada denekleri üç gruba ayırarak, kontrol grubuna salin, diğer iki gruba ise antioksidan özellikleri olduğu bilinen Karnitin ve N-L-Asetilsistein (L-NAC) uygulamışlardır. Tüm gruplara intraperitoneal yolla 12 saat arayla uygulanan enjeksiyonlara gürültü maruziyetinden 48 saat önce başlanmış ve maruziyetten sonra 48 saat daha devam edilmiştir; ayrıca maruziyetten 1 saat önce ve 1 saat sonra da birer doz enjeksiyon yapılmıştır. Gürültü maruziyeti protokolünde deneklere açık alanda 155 dB SPL şiddetindeki geniş bant gürültü 1 sn'lik aralıklı uyarılar şeklinde toplam 150 uyarı verilerek uygulanmıştır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış olup ölçümler ilaç uygulaması öncesinde, gürültü maruziyetinden hemen sonra, maruziyetten bir ve üç hafta sonra olmak üzere dört kez yapılmıştır. Daha sonra deneklerin temporal kemikleri çıkarılarak histopatolojik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak Karnitin ve L-NAC grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında PTS'de ve saçlı hücre kaybında önemli ölçüde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Coleman ve ark.(10) çinçillalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen Karnitin ve L-NAC'nin GBİK'de tedavi edici etkilerini araştırmışlardır. Denekleri üç gruba ayırarak kontrol grubuna salin, diğer iki gruba ise Karnitin ve L-NAC gürültü maruziyetinden 1, 4 ve 12 saat sonra intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Gürültü maruziyeti protokolünde açık alanda 6 saat boyunca, 4 kHz frekansında, 105 dB SPL şiddetinde gürültüyü deneklere uygulamışlardır.

Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış olup; ölçümler gürültü maruziyeti öncesinde, gürültü maruziyetinden hemen sonra ve maruziyetten 11 ve 21 gün sonra yapılmıştır. Daha sonra deneklerin temporal kemikleri çıkarılarak histopatolojik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak Karnitin ve L-NAC'nin, kontrol grubu ile kıyaslandığında PTS'de ve saçlı hücre kaybında önemli ölçüde azalmaya yol açtığı görülmüştür.

İstatistiksel olarak Ginkgo Biloba grubu SNR değişkenleri için kendi içerisinde karşılaştırıldığında, 2000 ve 6000 frekansları için ölçülen SNR 2000 ve SNR 6000 değişkenlerinde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Diğer ölçümlerden elde edilen SNR değişkenlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler bize Ginkgo Biloba'nın -SNR değişkenleri için yapılan grup içi karşılaştırmada dört frekansta istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösteren kontrol grubu ile kıyaslanması sonucunda- akustik travma profilaksisinde etkili olabileceği olasılığını düşündürmüştür.

İstatistiksel olarak DP değişkenleri için her bir grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında, Ginkgo Biloba grubunda 2000 frekansı için ölçülen DP 2000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki ve 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki; 4000 frekansı için ölçülen DP 4000 değişkeninde 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş olup değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu DP verileri bize Ginkgo Biloba'nın beklenenin aksine bu frekanslarda proflaktik etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıda örnek olarak verilen çalışmada Lamm ve ark.(18) Ginkgo Biloba'nın akustik travma tedavisinde etkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Akustik travma uygulaması sonrasında kaydedilen 3. OAE ölçümlerinden elde edilen SNR değişkenleri için yapılan grup içi karşılaştırmalarda, betahistin grubunda hiçbir parametrede düşüş gözlenmemiş ve diğer ajan gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha az parametrede düşüş gözlenmişken; DP değişkenleri için yapılan grup içi karşılaştırmalarda beklenenin aksine farmakolojik ajan gruplarında düşüş gözlenmesi ve kontrol grubunda düşüş gözlenmemesi bize akustik travma

uygulaması sonrasında oluşabilecek koklear hasarı değerlendirmede OAE testinin DP değişkeni değerlerinin güvenilir sonuçlar vermeyebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubu dahil olmak üzere bütün gruplarda yapılan 1. ölçüm ile 2. ölçüm yani bazal ölçüm ile akustik travmasız sadece farmakolojik ajan ve salin uygulaması sonrasındaki DP ve SNR sonuçlarında anlamlı fark izlenmemiş olması, bahsi geçen ajanların ya da salinin OAE değerleri üzerinde hiçbir etki oluşturmadığını göstermiştir.

İstatistiksel olarak DP değişkenleri için yapılan gruplar arası karşılaştırmada, deneklere akustik travma uygulaması sonrasında yapılan 3. OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçları değerlendirildiğinde, ölçülen tüm frekanslarda bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir. Bu veriler bize çalışmada kullanılan tüm farmakolojik ajanların beklenenin aksine akustik travma proflaksisinde etkili olmayabileceği olasılığını düşündürebilir. Fakat 3. OAE ölçümlerinde DP değişkenleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemesi bize akustik travma uygulaması sonrasında oluşabilecek koklear hasarı değerlendirmede OAE testinin DP değişkeni değerlerinin güvenilir sonuçlar vermeyebileceğini düşündürmüştür.

OAE çalışmalarında genellikle dikkate alınan değer genellikle SNR değeridir(104). Dolayısıyla biz de yorumlarımızı yaparken daha çok SNR değerlerinin kullanılmasını öneriyoruz.

İstatistiksel olarak SNR değişkenleri için yapılan gruplar arası karşılaştırmada, deneklere akustik travma uygulaması sonrasında yapılan 3. OAE ölçümlerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, 1000 Hz'de elde edilen SNR değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer frekanslardan elde edilen SNR değerlerinde ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Travma sonrası uygulanan 3. ölçüm OAE testinden elde edilen SNR 1000 değişkeni için gruplar arasındaki farklılığı, Betahistin grubu ile kontrol grubu arasında ve Karnitin grubu ile kontrol grubu arasında meydana geldiği saptanmıştır. Sadece tek bir frekansta görülen bu farklılık zayıf da olsa bize Betahistin ve L-Karnitin'in ayrı ayrı olarak akustik travma proflaksisinde kokleayı koruyucu etki gösterdiğini düşündürmüştür.

Yine 3. OAE ölçüm sonuçlarında tüm frekanslardan elde edilen SNR değerlerinde Ginkgo Biloba grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olması, Ginkgo Biloba'nın beklenenin aksine akustik travma profilaksisinde etkili olmayabileceği olasılığını düşündürmüştür.

Literatür incelendiğinde GBİK patofizyolojisinde temel rol oynadığı öne sürülen hipoksinin oluşmasına engel olabilecek iç kulak kan akımını atırtıcı etkiye sahip ajanlar; oluşan hipoksiye bağlı gelişen serbest oksijen radikallerinin yol açtığı hasarı engellemeye ya da ortadan kaldırmaya yönelik antioksidan etkiye sahip ajanlar; yine hipoksinin yol açtığı apoptoza engel olabilecek antiapoptotik ajanlar profilakside ve tedavide denenmiştir. Kopke ve ark.(6,7,11) çinçillalar üzerinde yaptıkları üç ayrı çalışmadan birinde antioksidan özellikleri olduğu bilinen L-NAC ve Salisilat kombinasyonunun; birinde antioksidan özellikleri olduğu bilinen Karnitin, Karbamatyon ve Metiyonin'in; bir diğerinde ise L-NAC ve Karnitin'in GBİK'de profilaktik ve tedavi edici etkilerini araştırmışlardır. Franze ve ark.(8) guinea pigler üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özelliği olduğu bilinen Allopürinol'ün GBİK'de profilaktik etkilerini araştırmışlardır. Coleman ve ark.(10) çinçillalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen L-NAC ve Karnitin'in GBİK'de tedavi edici etkilerini araştırmışlardır. Hamernik ve ark.(13) çinçillalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen L-NAC'nin GBİK'de tedavi edici etkilerini araştırmışlardır. Samson ve ark.(14) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen D-Metiyonin'in GBİK'de etkilerini araştırmışlardır. Yamashita ve ark.(12) guinea pigler üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen Salisilat'la bir E vitamini analogu olan Troloks'u kombine ederek GBİK'de etkilerini araştırmışlardır. Hoshino ve ark.(9) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada NSAID'lerin (*Non-steroidal anti-inflammatory drug*) gürültüye bağlı gelişen koklear hasar üzerindeki etkilerini araştırmışlardır.

Son yıllarda L-NAC'nin koklea üzerindeki antioksidan etkileri araştırılmıştır(7,13). Kopke ve ark.(7) çinçillalar üzerinde yaptıkları çalışmada, antioksidan özellikleri olduğu bilinen L-NAC ve Salisilat kombinasyonunun GBİK'de profilaktik ve tedavi edici etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada denekler üç gruba ayrılmış, ilk grup olan "gürültü öncesi tedavi grubu"na gürültü maruziyetinden

bir saat önce, bir saat sonra ve takip eden iki gün boyunca günde iki kez L-NAC ve Salisilat kombinasyonu intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. İkinci grup olan “gürültü sonrası tedavi grubu”na gürültü maruziyetinden bir saat sonra ve takip eden iki gün boyunca günde iki kez yine L-NAC ve Salisilat kombinasyonu intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise farmakolojik ajanların yerine salin kullanılarak “gürültü sonrası tedavi grubu”ndaki protokol ile aynı şekilde uygulanmıştır. Gürültü maruziyeti protokolünde açık alanda 6 saat boyunca, 4 kHz frekansında, 105 dB SPL şiddetindeki oktav bant gürültüyü deneklere uygulamışlardır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış olup; ölçümler gürültü maruziyeti öncesinde, gürültü maruziyetinden hemen sonra ve maruziyetten sonra birinci, ikinci ve üçüncü haftalarda yapılmıştır. Daha sonra deneklerin temporal kemikleri çıkarılarak histopatolojik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak “gürültü öncesi tedavi grubu”nda PTS’de anlamlı azalma olduğu, “gürültü sonrası tedavi grubu”nda ise PTS’de azalma olduğu fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre ise “gürültü öncesi tedavi grubu”nda saçlı hücre kaybında önemli düşüş olduğu fakat “gürültü sonrası tedavi grubu”nda hiçbir koruyucu etki görülmediği belirtilmiştir.

Koklea üzerinde etkisi olduğu düşünülen diğer bir ajan ise Allopürinol’dür. Franze ve ark.(8) guinea pigler üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özelliği olduğu bilinen Allopürinol’ün GBİK’de proflaktik etkilerini araştırmışlardır. Denekler üç gruba ayrılarak birinci gruba Sodyum Hidroksit (NaOH) içinde çözünmüş olan Allopürinol gürültü maruziyetinden 24 saat önce, 12 saat önce ve hemen önce olmak üzere toplam üç kez intraperitoneal yolla uygulanmıştır. İkinci gruba tek başına NaOH yine gürültü maruziyetinden 24 saat önce, 12 saat önce ve hemen önce olmak üzere toplam üç kez intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise hiçbir farmakolojik ajan uygulanmamıştır. Gürültü maruziyeti protokolünde dört farklı yöntem uygulayarak grupları dörder alt gruba ayırmışlardır. Bir alt gruba 120 dB SPL şiddetinde geniş bant (20 Hz-8 kHz) gürültü 2 saat boyunca; diğer bir alt gruba aynı özellikteki gürültü 5 saat boyunca uygulanmıştır. Üçüncü alt gruba 114 dB SPL şiddetinde, 20 Hz - 6 kHz frekansları arasında oluşturulan gürültü 0,14 sn.lik aralıklı uyaranlar şeklinde 2 saat boyunca ve son alt

gruba aynı özelliklere sahip olan gürültü 5 saat boyunca uygulanmıştır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış; ölçümler gürültü maruziyetinden bir gün önce, gürültü maruziyetinden 15 gün ve 30 gün sonra olmak üzere üç kez yapılmıştır. Sonuç olarak allopürinol verilen ve 2 saat gürültü uygulanan deneklerde Allopürinol verilmeyenlere kıyasla PTS’de anlamlı bir düşüş olduğu; fakat Allopürinol verilen ve 5 saat gürültü uygulanan deneklerle Allopürinol verilmeyenler kıyaslandığında PTS’de anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Samson ve ark.(14) ise fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen D-Metiyonin’in GBİK’de etkilerini araştırmışlardır. Denekler iki gruba ayrılarak bir grubuna salin, diğer gruba da D-Metiyonin gürültü maruziyetinden 1 saat önce ve 1 saat sonra intraperitoneal yolla uygulanmıştır. Gürültü maruziyeti protokolünde açık alanda 4 saat boyunca, 4 kHz frekansında, 110 dB SPL şiddetindeki oktav bant gürültüyü deneklere uygulamışlardır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış olup ölçümler çalışmanın başlangıcında ve gürültü maruziyetinden sonra yapılmıştır. Sonuç olarak D-Metiyonin grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında PTS’de ölçüde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Yamashita ve ark.(12) ise guinea pigler üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen Salisilat’la bir E vitamini analogu olan Troloks’u kombine ederek GBİK’de etkilerini araştırmışlardır. Denekleri yedi gruba ayrılarak birinci gruba hiçbir tedavi uygulamamışlar, ikinci gruba salin ve diğer gruplara da Salisilat-Troloks kombinasyonunu farklı şekillerde, intraperitoneal enjeksiyon şeklinde uygulamışlardır. Üçüncü gruba gürültü maruziyetinden 1 gün önce, dördüncü gruba maruziyetten bir saat sonra, beşinci gruba maruziyetten 1 gün sonra, altıncı gruba maruziyetten 3 gün sonra ve yedinci gruba maruziyetten 5 gün sonra tedaviye başlanmış olup 14 gün boyunca devam edilmiştir. Gürültü maruziyeti protokolünde açık alanda 5 saat boyunca, 4 kHz frekansında, 120 dB SPL şiddetindeki oktav bant gürültüyü deneklere uygulamışlardır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış olup ölçümler çalışmanın başlangıcında ve gürültü maruziyetinden 1, 7, 10 ve 14 gün sonra yapılmıştır. Daha sonra deneklerin temporal kemikleri çıkarılarak histopatolojik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak Salisilat ve Troloks kombinasyonu tedavisinin üçüncü, dördüncü,

beşinci ve altıncı grupta, yani gürültü maruziyetinden sonra en geç üç gün içinde tedaviye başlananlarda gürültüye bağlı eşik kaymasını ve saçlı hücre kaybını azalttığını göstermişlerdir.

Hoshino ve ark.(9) ise fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada NSAID'lerin (*Non-steroidal anti-inflammatory drug*) gürültüye bağlı gelişen koklear hasar üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Denekler yedi gruba ayrılarak sırasıyla COX-1 (Siklooksijenaz-1) inhibitörü İndometazin; COX-2 inhibitörleri Meloksikam, SC58125 ve CAY10404; LOX(Lipoksijenaz) inhibitörü Nordihidroguaiaretik Asit olmak üzere ilk beş gruba subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Son iki grup kontrol grubu olup, altıncı gruba salin; yedinci gruba ise az önce adı geçen farmakolojik ajanların çözücüsü olarak kullanılan *penaut oil* yine subkutan yolla verilmiştir. Tüm gruplarda yapılan enjeksiyonlara gürültü maruziyetinden hemen sonra başlanmış olup, günde iki kez olmak üzere iki hafta boyunca devam edilmiştir. Gürültü maruziyeti protokolünde açık alanda 4 saat boyunca, 4 kHz frekansında, 128 dB SPL şiddetindeki oktav bant gürültüyü deneklere uygulamışlardır. Deneklerin işitmelerinin değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmış olup; ölçümler gürültü maruziyeti öncesinde, gürültü maruziyetinden hemen sonra ve maruziyetten sonra birinci, ikinci haftalarda yapılmıştır. Daha sonra deneklerin temporal kemikleri çıkarılarak histopatolojik çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak COX-1 inhibitörü İndometazin ve LOX(Lipoksijenaz) inhibitörü Nordihidroguaiaretik Asit uygulanan gruplarda kontrol grubu ile kıyaslandığında gürültüye bağlı eşik kaymasını ve saçlı hücre kaybını azalttığını göstermişlerdir. Fakat COX-2 inhibitörlerinin kullanıldığı diğer üç grupta kontrol grubu ile farklılık görülmemiştir.

Yukarıda sunulan literatür örneklerinde görüleceği gibi pek çok çalışmada koklear rezerv değerlendirilmesinde ABR testi kullanılmıştır. Ancak biz çalışmamızda dış saçlı hücrelerin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde OAE testinin kullanılmasının uygun olacağını düşündük. OAE testi, koklear fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan, dış saçlı hücrelerin titreşimi sonucunda oluşan uyarıların dış kulak yolundan ölçülmesi prensibine dayalı bir testtir(17,68,105,106). Bu çalışmada sonuçların kısa sürede alınabilmesi ve güncel literatürde kabul gören bir yöntem olmasından dolayı koklear fonksiyonların OAE ile değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

OAE testi ile elde edilen SNR değerleri, DP değerlerinin gürültüyü de içine alacak şekilde formülize edilmesi ile elde edildiğinden, OAE ile yapılan çalışmalarda dikkate alınan değerler SNR değerleridir(104). Bulgular gözden geçirildiğinde, OAE testinde SNR değerlerinin DP değerlerine göre daha değerli olması da göz önüne alınacak olursa, gruplar arasındaki kıyaslamada sadece SNR1000 değişkeni için sonuçların Betahistin grubunda ve L-Karnitin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkması adı geçen ajanların akustik travma profilaksisinde etkili olabilecekleri olasılığını düşündürmektedir.

SNR değişkenleri için yapılan grup içi değerlendirmelerde farmakolojik ajan uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha az düşüş görülmüştür. Bu sonuçlara bakılarak yine çalışılan ajanların akustik travma profilaksisinde etkili olabilecekleri olasılığı düşünülmektedir. Fakat farklılığı yaratan parametrelerin tüm ölçülen parametreleri kapsamaması, diğer parametrelerde kontrol grubu ile anlamlı fark olmaması; ayrıca DP değişkenleri için yapılan grup içi değerlendirmelerde beklenin aksine kontrol grubuna göre farmakolojik ajan kullanılan gruplarda bazı frekanslarda anlamlı düşüş saptanması bu konuda şüphelere neden olmakta ve konuyla ilgili ileri çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın en büyük eksikliği histopatolojik-elektron mikroskopik çalışmanın yapılamamış olmasıdır. Her ne kadar deneklerin temporal kemikleri rezeke edilmiş ve saklanmış olsa da kurumumuzun teknik donanım eksikliği nedeniyle bu çalışmalar yapılamamıştır. Histopatolojik-elektron mikroskopik çalışma ile daha objektif sonuçlar alınacağı açıktır. Bu nedenle çalışmamızda OAE ile elde edilen veriler hem histopatolojik olarak desteklenememiştir.

Literatürde akustik travma ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur ve bu konuda birçok farklı yöntem kullanılmıştır. Fakat akustik travma için standart bir hayvan modeli tanımlanmamıştır. Biz ise çalışmamızda deneklere serbest alanda dört saat boyunca 110 dB SPL geniş bant gürültü uyguladık. Bu standardizasyonun olmayışı GBİK ile ilgili hayvan çalışmalarının sonuçlarının farklı şekilde ortaya çıkmasına neden oluyor olabilir. Bu sorun çalışmamızı da etkilemiştir. Akustik travma uygulanması sonrasında kontrol grubunda işitme eşiklerinin bazı parametrelerde

değişiklik göstermemesi akustik travma oluşturan kesin bir hayvan modelinin olmamasına bağlanabilir(6-14).

Çalışmamızda karşılaşılan sorunlardan biri de deneklere uygulanacak olan farmakolojik ajanların dozajı ve uygulama şeklindeki belirsizliklerdi. Yine bu konuda da oluşmuş bir standart bulunmamaktadır. Bu standardizasyonun olmayışı GBİK ile ilgili hayvan çalışmalarının sonuçlarının farklı şekilde ortaya çıkmasının nedenlerinden bir diğeri olabilir. Bizim çalışmamızda Betahistin 5 mg/kg, Ginkgo Biloba 10 mg/kg ve L-Karnitin 100 mg/kg dozlarında uygulandı. Çalışmamızda uyguladığımız dozlar insanlar için kullanılan minimum ve maksimum dozlar göz önüne alınarak hesaplandı. Bunun için insanlarda kullanılan doz miktarına karşılık gelen doz, sıçanların vücut yüzey alanları kullanılarak hesaplandı. Sonuç olarak bu konuda bir standardın olmaması bize farmakolojik ajanların farklı dozaj ve şekilde kullanılması durumunda olumlu yönde farklı sonuçlarla karşılaşabileceğimizi düşündürmüştür. Standardizasyona benzer çalışmaların artırılmasıyla ulaşılabileceği açıktır.

Çalışmamızda tartışılacak diğer konu koklear fonksiyonların OAE testi ile ölçülmesidir. OAE testi oldukça pratik bir testtir fakat deneklerde yapılan ölçümler, ölçüm tekniğine göre farklılıklar göstermekte, sonuçlar dış etkenlerden kolaylıkla etkilenmektedir. Deneklerde deneye başlamadan önce yapılan OAE testlerinde birbirlerinden farklı değerler alındığı görülmüştür. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Deneklere intraperitoneal Betahistin, Ginkgo Biloba, L-Karnitin ve salin uygulanması sonrasında yapılan OAE ölçümünde de değişiklikler kaydedilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bir diğer sorun ise dar olan dış kulak yoluna probun yerleştirilmesidir. Bunun için deneğe iyi bir sedasyon yapılması ve emisyon ölçümünde uygun probun kullanılması gerekmektedir. Literatür incelendiğinde ABR ile yapılmış çalışmalar görülecektir. Fakat hangi testin uygulanacağı kararı tercihi araştırmacılara kalmıştır. Bu konuda OAE testi ile yapılmış çalışmalar da mevcuttur(105-107). Örneğin Lorito ve ark.(105) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada antioksidan özellikleri olduğu bilinen L-NAC'nin GBİK'deki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında koklear fonksiyonları değerlendirmede DPOAE testi kullanmışlar ve sonuç olarak L-

NAC'nin akustik travma sonrasında koklear fonksiyonları korumada etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Akustik travma uygulamasından sonra SNR değışkeni dikkate alındığında Betahistin, Ginkgo Biloba ve L-Karnitin gruplarındaki düşüş kontrol grubuna göre daha az parametrede görülmüştür. Gruplar arasındaki farka bakıldığında ise sadece SNR1000 değışkeninde Betahistin ve L-Karnitin grubunda anlamlı olarak düşüş olmuştur. Bu sonuçlarla özellikle Betahistin ve Karnitin'in akustik travmaya karşı koruyucu olma özellikleri olabileceğı tezi ortaya atılabilir. Ginkgo Biloba için ise bu tez daha zayıftır.

Bu tez benzer çalışmalar ve histopatolojik verilerle desteklenmelidir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Betahistin'in bu hayvan modelinde uygulandığında ölçülen SNR verilerine göre akustik travmada proflaktik etkisi olabileceği gösterilmiştir.
2. Karnitin'in bu hayvan modelinde uygulandığında ölçülen SNR verilerine göre akustik travmada proflaktik etkisi olabileceği gösterilmiştir.
3. Ginkgo Biloba'nın bu hayvan modelinde uygulandığında ölçülen SNR verilerine göre akustik travmada diğer ajanlara göre daha az da olsa proflaktik etkisi olabileceği görülmüştür.
4. Akustik travma uygulanarak yapılacak çalışmalar için standart bir hayvan modeli geliştirilmelidir. Geliştirilecek bu model çalışmaların daha kesin sonuçlar vermesini sağlayacaktır.
5. Bu çalışmada alınan sonuçlar kullanılan farmakolojik ajanların farklı dozaj ve şekillerde uygulanmasıyla farklı sonuçlar doğurabileceği kanısını uyandırmaktadır. Farklı modellerde ileri çalışmaların yapılması büyük bir sağlık problemi olan GBIK'nin önlenmesinde bizi bir adım ileriye götürecektir.
6. OAE testi koklear fonksiyonları değerlendirmekte değerli bir test olmakla birlikte, bu tez benzer çalışmalar ve histopatolojik verilerle desteklenmelidir.

7.KAYNAKLAR

- 1.Brenda LLM, Glen KM. Noise-induced hearing loss. Cummings CW (editors). Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 4. baskı, Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 2906-2925.
2. Daniel E. Noise and hearing loss: a review. J Sch Health 2007; 77: 225-31.
3. Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW. Mechanisms of hair cell death and protection. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 13: 343-8.
- 4.Wang Y, Hirose K, Liberinan MC. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. J Assoc Res Otolaryngol 2002; 3: 248-268.
5. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. Ear Hear 2006; 27(1): 1-19.
- 6.Kopke RD, Coleman JK, Liu J, Campbell KC, Riffenburgh RH. Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss. Laryngoscope 2002; 112: 1515–1532.
- 7.Kopke RD, Weisskopf PA, Boone JL, Jackson RL, Wester DC, Hoffer ME, Lambert DC, Charon CC, Ding DL, McBride D. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. Hear Res 2000; 149: 138–146.
8. Franze A, Sequino L, Saulino C, Attanasio G, Marciano E. Effect over time of allopurinol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. Int Audiol 2003; 42: 227-234.
9. Hoshino T, Tabuchi K, Hirose Y, ve ark. The non-steroidal anti-inflammatory drugs protect mouse cochlea against acoustic injury. Tohoku J Exp Med 2008; 216: 53-9.
10. Coleman JK, Kopke RD, Liu J, ve ark. Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. Hear Res 2007; 226: 104-113.
- 11..Kopke R, Bielefeld E, Liu J, ve ark. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. Acta Otolaryngol. 2005; 125: 235-243.
12. Yamashita D, Jiang HY, Le Prell CG, Schacht J, Miller JM. Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss. Neuroscience 2005; 134: 633-42.
13. Hamernik RP, Qiu W, Davis B. Hear Res. The effectiveness of N-acetyl-L-cysteine (L-NAC) in the prevention of severe noise-induced hearing loss. 2008; 239: 99-106.
14. Samson J, Wiktorek-Smagur A, Politanski P, ve ark. Noise-induced time-dependent changes in oxidative stress in the mouse cochlea and attenuation by D-methionine. Neuroscience 2008; 152: 146-50.
15. Yamasoba T, Nuttall AL, Haris C, Raphael Y, Miller JM. Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. Brain Res 1998; 784: 82-90.

16. McFadden SL, Ohlemiller KK, Ding D, Shero M, Salvi RJ. The influence of superoxide dismutase and glutathione peroxidase deficiencies on noise-induced hearing loss in mice. *Noise Health* 2001; 3: 49-64.
17. Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 1990; 11: 82-92.
18. Lamm K, Arnold W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO₂ and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Hear Res* 2000; 141: 199–219.
19. Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, Tighilet B. Betahistine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 441-53.
20. Çekkayan S, Özlüoğlu L, Yoloğlu S, Tinnituslu Hastalarda Betahistin ve Ginkgo Biloba Ekstresinin Etkinliğinin Karşılaştırılması. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1996; 4: 19-22.
21. Tighilet B, Trottier S, Lacour M. Dose and duration – dependent effects of betahistine dihydrochloride treatment on histamin turnover in the cat. *European Journal of Pharmacology* 2005; 523: 54-63.
22. Tunalı-Akbay T, Sener S, Salvarlı H, Protective Effects of Ginkgo Biloba Extract Against Mercury(II)-induced Cardiovascular Oxidative Damage in Rats. *Phytotherapy Research* 2007; 21: 26-31.
23. Suresh RN, Vandana SP. Hepatoprotective effect of Ginkgoselect Phytosome in rifampicin induced liver injury in rats: Evidence of antioxidant activity. *Fitoterapia* 2008; 79: 439-445.
24. Donato G, Volpentesta G, Lavano A, ve ark. Effects of Ginkgo Biloba and caspase inhibitors on brain ischemia in the Mongolian Gerbil. *J Neurosurg Sci* 2003; 47: 149-155.
25. Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006; 78: 803-11.
26. Calò LA, Pagnin E, Davis PA, ve ark. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol* 2006;107: 54-60.
27. Silva-Adaya D, Pérez-De La Cruz V, Herrera-Mundo MN, ve ark. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of L-carnitine. *J Neurochem* 2008;105: 677-89.
28. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. 1. Baskı, İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi. 1996: 203-213.

29. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 22-102.
30. Duvall AJ. Cochlear transport of horseradish peroxidase. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81: 705-13.
31. Smith CA. Capillary areas of the membranous labyrinth. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1954; 63: 435-47.
32. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. Cummings CW (editors). *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 4. Baskı, Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 3373-3401.
33. Holley MC, Ashmore JF. A cytoskeletal spring in cochlear outer hair cells. *Nature* 1988; 335: 635-637.
34. Belgin E. İşitme Fizyolojisi. Koç C (editor). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş-Boyun Cerrahisi*. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 63-71.
35. Wever EG, Lawrence M, Smith KR. The middle ear in sound conduction. *Arch Otolaryngol* 1949; 48: 19-35.
36. Moore DR. Anatomy and physiology of binaural hearing. *Audiology* 1991; 30: 125-134.
37. Shyam M. Khanna and Juergen Tonndorf. Tympanic Membrane Vibrations in Cats Studied by Time-Averaged Holography. *J Acoust Soc Am* 1972; 51: 1904-1920.
38. Eldredge DH, Miller JD. Physiology of hearing. *Annu Rev Physiol* 1971; 33: 81-310.
39. Neely JG. Mechanisms of hearing: cochlear physiology. *Ear Nose Throat J* 1985; 64: 292-307.
40. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the Auditory and Vestibular System. Snow JB, Wackym PA (editors). *Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 17. Baskı, Shelton: People's Medical Publishing House, 2009: 45-80.
41. Jimenez AM, Stagner BB, Martin GK, Lonsbury-Martin BL. Susceptibility of DPOAEs to sound overexposure in inbred mice with AHL. *J Assoc Res Otolaryngol* 2001; 2: 233-245.
42. Nordmann AS, Bohne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear Res* 2000; 139: 13-30.
43. Clark JA, Picldes JO. The effects of moderate and low levels of acoustic overstimulation on stereocilia and their tip links in the guinea pig. *Hear Res* 1996; 99: 119-128.
44. Liberman MC. Chronic ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section

reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res* 1987; 26: 65-88.

45. Liberman MC, Dodds LW. Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res* 1987; 26: 45-64.

46. Schneider ME, Belyantseva IA, Azevedo RB, Kachar B. Rapid renewal of auditory hair bundles. *Nature* 2002; 418: 837-838.

47. Ahmad M, Bohne BA, Harding GW. An in vivo tracer study of noise-induced damage to the reticular lamina. *Hear Res* 2003; 175: 82-100.

48. Chen GD. Effect of hypoxia on noise-induced auditory impairment. *Hear Res* 2002; 172: 186-95.

49. Zuo H, Cui B, She X, Wu M. Changes in Guinea pig cochlear hair cells after sound conditioning and noise exposure. *J Occup Health* 2008; 50: 373-379.

50. Le Prell CG, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hear Res* 2007; 226: 22-43.

51. Davis RR, Kozel P, Erway LC. Genetic influences in individual susceptibility to noise: a review. *Noise Health* 2003; 5: 19-28.

52. Ward WD. General auditory effects of noise. *Otolaryngol Clin North Am* 1979; 12: 473-92.

53. Tan CT, Hsu CJ, Lee SY, Liu SH, Lin-Shiau SY. Potentiation of noise-induced hearing loss by amikacin in guinea pigs. *Hear Res* 2001; 161: 72-80.

54. Gratton MA, Salvi RJ, Kamen BA. Interaction of cisplatin and noise on the peripheral auditory system. *Hear Res* 1990; 50: 211-223.

55. Laurell GF. Combined effects of noise and cisplatin: short and long-term follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 969-976.

56. Fechter LD, Chen GD, Rao D. Chemical asphyxiants and noise. *Noise Health* 2002; 4: 49-61.

57. Morata TC, Little MB. Suggested guidelines for studying the combined effects of occupational exposure to noise and chemicals on hearing. *Noise Health* 2002; 4: 73-87.

58. Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. *Journal of Acoustic Society of America* 1978; 64: 1386-1391.

59. 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.

60. Stenklev NC, Laukli E. Transient Evoked Otoacoustic Emissions in the Elderly. *Int. J. Audiology* 2003; 4: 87-94.

61. Mazelova J, Popelar J, Syka J. Auditory Function in Presbycusis: Peripheral vs Central Changes. *Exp Gerontol* 2003; 38: 87-94.
62. Akdogan O, Ozkan S. Otoacoustic emissions in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1941-4.
63. Dragicevic D, Vlaski L, Komazec Z, Jovic RM. Transient evoked otoacoustic emissions in young children with otitis media with effusion before and after surgery. *Auris Nasus Larynx* 2009; 38: 87-94.
64. Genç GA, Başar F, Kayıkçı ME, ve ark. Hacettepe Üniversitesi yenidoğan işitme taraması bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 119-124.
65. Penner MJ, Glotzbach L, Huang T. Spontaneous otoacoustic emissions: measurement and data. *Hear Res* 1993; 68: 229-37.
66. Penner MJ, Zhang T. Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in adults revisited. *Hear Res* 1997; 103: 28-34.
67. Brown CJ. Electrophysiologic Assessment of Hearing. Cummings CW (editors). *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 4. Baskı, Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 3466-3482.
68. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991; 89: 2027-2067.
69. Attias J, Horovitz G, El-Hatib N, Nageris B. Detection and Clinical Diagnosis of Noise-Induced Hearing Loss by Otoacoustic Emissions. *Noise Health* 2001; 3: 19-31.
70. Kemp DT, Brown AM. Ear Canal Acoustic and Round Window Electrical Correlates of 2f1-f2 Generated in the Cochlea. *Hear Res* 1984; 13: 39-46.
71. Brown AM. Acoustic Distortion from the Rodent Ears: a Comparison of Responses from Rats, Guinea Pigs and Gerbils. *Hear Res* 1987; 31: 25-38.
72. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 2002: 1398-1414.
73. Laurikainen E, Miller JM, Nuttall AL, Quirk WS. The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 119-123.
74. Rossi R, Del Prete E, Scharrer E. Effect of the H1-Histamine Receptor Agonist Betahistine on Drinking and Eating Behavior in Pygmy Goats. *Physiology & Behavior*, 1999; 66: 517-521.
75. Smith JV, Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2004; 64: 465-472.

76. Ahlemeyer B, Junker V, Huhne R, Kriegelstein J. Neuroprotective effects of NV-31, a bilobalide-derived compound: evidence for an antioxidative mechanism. *Brain Research* 2001; 890: 338–342.
77. DeFeudis F, Drieu K. Ginkgo Biloba Extract (Egb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Current Drug Targets* 2000; 1: 25-58.
78. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 39–61.
79. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *British Medical Bulletin* 2002; 63: 223–241.
80. Sparagna GC, Hickson-Bick DL, Buja LM, McMillin JB. A metabolic role for mitochondria in palmitate-induced cardiac myocyte apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 2124-2132.
81. Schönfeld P, Bohnensack R. Fatty acid-promoted mitochondrial permeability transition by membrane depolarization and binding to the ADP/ATP carrier. *FEBS Lett* 1997; 420: 167-70.
82. Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, Hoek JB, et al. Cyclosporin and carnitine prevent the anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem* 1993; 268: 13791-13798.
83. Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411: 351-369.
84. Madesh M, Balasubramanian KA. Activation of liver mitochondrial phospholipase A2 by superoxide. *Arch Biochem Biophys* 1997; 15: 187-192.
85. Sultan A, Sokolove PM. Free fatty acid effects on mitochondrial permeability: an overview. *Arch Biochem Biophys* 2001; 386: 52-61.
86. Furuno T, Kanno T, Arita K, Asami M, et al. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1037-1046.
87. Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of L-Carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicol Lett* 2001; 125: 67-73.
88. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today* 2005;10: 1291-1298.
89. Ahn JH, Kang HH, Kim YJ, Chung JW. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 485-90.

90. Heffner HE, Koay G, Heffner RS. Comparison of behavioral and auditory brainstem response measures of threshold shift in rats exposed to loud sound. *J Acoust Soc Am* 2008; 124:1093-104.

91. Bauer CA, Turner JG, Caspary DM, Myers KS, Brozoski TJ. Tinnitus and inferior colliculus activity in chinchillas related to three distinct patterns of cochlear trauma. *J Neurosci Res* 2008; 86: 2564-2578.

92. Karlıdağ T, Yalçın S, Öztürk A, ve ark. The role of free oxygen radicals in noise induced hearing loss: effects of melatonin and methylprednisolone. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29: 147-52.

93. Shen H, Zhang B, Shin JH, ve ark. Prophylactic and therapeutic functions of T-type calcium blockers against noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2007; 226: 52-60.

94. Attias J, Sapir S, Bresloff I, Reshef-Haran I, Ising H. Reduction in noise-induced temporary threshold shift in humans following oral magnesium intake. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004; 29: 635-41.

95. Hight NG, McFadden SL, Henderson D, Burkard RF, Nicotera T. Noise-induced hearing loss in chinchillas pre-treated with glutathione monoethylester and R-PIA. *Hear Res* 2003; 179: 21-32.

96. Harris KC, Hu B, Hangauer D, Henderson D. Prevention of noise-induced hearing loss with Src-PTK inhibitors. *Hear Res* 2005; 208: 14-25.

97. Coleman JK, Littlesunday C, Jackson R, Meyer T. AM-111 protects against permanent hearing loss from impulse noise trauma. *Hear Res* 2007; 226: 70-78.

98. Campbell KC, Meech RP, Klemens JJ, ve ark. Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with D-methionine. *Hear Res* 2007; 226: 92-103.

99. Psillas G, Pavlidis P, Karvelis I, ve ark. Potential efficacy of early treatment of acute acoustic trauma with steroids and piracetam after gunshot noise. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 1465-1469.

100. Cheng PW, Liu SH, Young YH, Hsu CJ, Lin-Shiau SY. Protection from noise-induced temporary threshold shift by D-methionine is associated with preservation of ATPase activities. *Ear Hear* 2008; 29: 65-75.

101. Sendowski I, Raffin F, Braillon-Cros A. Therapeutic efficacy of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 122-9.

102. Cotanche DA. Genetic and pharmacological intervention for treatment/prevention of hearing loss. *J Commun Disord* 2008; 41: 421-43.

103. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med* 2005; 48: 446-58.
104. De Boer J, Brennan S, Lineton B, Stevens J, Thornton AR. Click-evoked otoacoustic emissions (CEOAEs) recorded from neonates under 13 hours old using conventional and maximum length sequence (MLS) stimulation. *Hear Res* 2007; 233: 86-96.
105. Lorito G, Giordano P, Petruccelli J, Martini A, Hatzopoulos S. Different strategies in treating noise-induced hearing loss with N-Acetylcysteine. *Med Sci Monit* 2008; 14: 159-164.
106. Okur E, Kilinc M, Yildirim I, Kilic MA, Tolun FI. Effect of N-acetylcysteine on carboplatin-induced ototoxicity and nitric oxide levels in a rat model. *Laryngoscope* 2007; 117: 2183-2186.
107. 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* 2006; 26: 133-139.

EK.1. ETİK KURUL ONAYI

A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 2008/300/60 sayılı yazılı onayı ekte sunulmuştur.



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURULU
BOLU

SAYI : 119
 KONU: Sonuç

26.09.08

Sayın, Dr. Nihat SESSİZ
 Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Deney Hayvanları Etik Kurul Alt Kurulu tarafından 2008/300-60 no.lu "Betahistin Hidroklorür, Ginkgo Biloba ve L.-Carnitine Profilaktik tedavilerinin akustik travma uygulanan sıçanlarda işitme kaybı üzerine etkisi " isimli tez çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize sunulur. Saygılarımla.

Prof. Dr. AYSEL KÜKNER
 Tıbbi Etik Genel Kurul Başkanı

EK.1. Etik Kurul Onayı.

EK.2. ETİK KURUL DEĞİŞİKLİK ONAYI

A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 2009/09 sayılı yazılı değişiklik onayı ekte sunulmuştur.

SAYI :20
KONU: Sonuç

03.05.2009

Sayın, Dr. Nihat SESSİZ
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2008/300/60 no.lu "Betahistin, Hidroklorür, Ginkgo Biloba ve L-Carnitine Profilaktik tedavilerinin akustik travma uygulanan sıçanlarda işitme kaybı üzerine etkisi" isimli tez çalışmanızda yapılan (2009/09 no'lu) değişiklikler etik olarak uygun bulunmuştur / bulunmamıştır.

Prof. Dr. Aysel KÜKNER
(Başkan)

Prof. Dr. Ömer BOZDOĞAN
(Üye)

Prof. DR. Ertan YETKİN
(Üye)

Doç. Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL
(Üye)

Doç. Dr. Fatma TÖRE
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Azra BOZCA ARMUTLU
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Handan EROL
(Üye)

Avukat Gazanfer GÜNLER
(Üye)

Burhan KAYA
(Üye)

EK.2. Etik Kurul Değişiklik Onayı.