



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ, KONUŞMA VE SES BOZUKLUKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**RATLARDA AKUSTİK TRAVMA SONRASI İNTRATİMPANİK
RETİNOİK ASİT UYGULAMASININ ELEKTROFİZYOLOJİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI (DENEYSEL ÇALIŞMA)**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GÖKÇE SAYGI UYSAL

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SEYRA ERBEK**

ANKARA

2015

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Gökçe Saygı Uysal tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/06/2015

Tez Konusu: “Ratlarda Akustik Travma Sonrası İntratimpanik Retinoik Asit Uygulamasının Elektrofizyolojik Etkilerinin Araştırılması”

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Hatice Seyra Erbek

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Erol Belgin

Başkent Üniversitesi



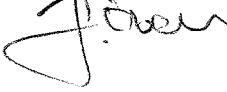
Prof. Dr. Rahmi Kılıç

Kırıkkale Üniversitesi

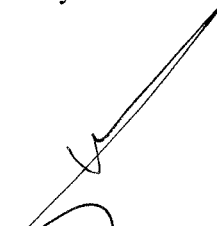


Doç. Dr. Hatice Seyra Erbek

Başkent Üniversitesi



ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 17/06/2015 tarih ve 081.. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin başından itibaren ilminden faydalandığım gerek akademik gerekse insani açıdan yol gösteren, öğreten, yönlendiren, daima destek olan değerli hocam Başkent Üniversitesi Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları Bölüm Başkanı Prof.Dr. Erol Belgin'e,

Yüksek lisans eğitimime başlamama olanak sağlayan, bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen, tanımaktan onur duyduğum değerli hocalarım Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU' na, Sayın Prof. Dr. Erdi AYDIN'a, Sayın Doç. Dr. Selim ERBEK'e, Prof.Dr. Aydan Genç'e,

Çalışmamı gerçekleştirebilmem için tez konumun belirlenmesinden sonuçlandırılmasına kadar tüm tez sürecim ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanmama olanak tanıyan, bilimsel katkılarını sabrını ve hoşgörüsünü esirgemeyerek bana destek olan, yol gösteren tez danışmanım ve değerli hocam sayın Doç. Dr. Hatice Seyra ERBEK'e,

Bana yeni dostluklar kazandıran sevgili dönem arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince tecrübelerini benimle paylaşan, bunun yanında dostluklarını benden esirgemeyen, Odym. Sinem KAPICIOĞLU ve Odym. Güldeniz PEKCAN'a,

Bu süreçte eğitimim için her konuda bana destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İŞİTME FİZYOLOJİSİ	2
2.1.1. Ses Dalgası Ve Özellikleri	2
2.1.2. İşitme	3
2.1.3. İç ve Dış Tüylü Hücrelerin Reseptör Mekanizmasında Rolü Olan Nörotransmitterler	7
2.3. GÜRÜLTÜYE BAĞLI SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYIPLARI	14
2.3.1. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Tedavisi	19
2.4. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR	20
2.4.1. Spontan Otoakustik Emisyon	21
2.4.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyon (EOAE)	21
2.4.3. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (<i>Transient Evoked Otoacoustic Emission</i> (TEOAE))	22
2.4.4. Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE)	22
2.4.5. Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon (SFOAE)	23
2.4.5.1. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları	23
2.4.5.2. Otoakustik Emisyon Testi Kullanım Avantajları	24
2.5. RETİNOİK ASİT	25

3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	59
EK- PROJE ONAYI	87

KISALTMALAR

Aktive protein-C	: APC
dB	: Desibel
DPOAE	: Distortion product (distorsiyon ürünü) otoakustik emisyon
DTH	: Dış tüylü hücre
EOAE	: Evoked (uyarılmış) otoakustik emisyon
GBİK	: Gürültüye bağlı işitme kaybı
GEY	: Geçici eşik yükselmesi
Hz	: Hertz
İTH	: İç tüylü hücre
LSS	: Lateral semisirküler kanal
OAE	: Otoakustik emisyon
RA	: Retinoik Asit
SEY	: Sürekli eşik yükselmesi
SFOAE	: Stimulus frekans otoakustik emisyon
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
SOAE	: Spontan otoakustik emisyon
TEOAE	: Transient evoked (geçici uyarılmış) otoakustik emisyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Ribbon Sinaps.....	10
Şekil 2.2. Rat kokleasından alınan histolojik kesit	12
Şekil 2.3. Laboratuvar hayvanlarında işitme frekansları	14
Şekil 2.4. Retinoik Asit.....	25
Şekil 3.1. Ratlarda DPOAE ölçümleri	33

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Koklear Sıvıların Hacimleri.....	12
Tablo 4.1. SNR değerlerinin kendi içinde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu P değerleri	44

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1.	1 kHz de akustik travma öncesi 3 grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması sonucu P: 0,938	34
Grafik 4.2.	1 kHz de 3 grubun akustik travma sonrası karşılaştırılması sonucu P: 0,752	34
Grafik 4.3.	1kHz de retinoik asit 1.doiz sonrası 3 grubun karşılaştırılması P<0,001	35
Grafik 4.4.	1 kHz retinoik asit 2. Doz uygulaması sonrası 3 grubun karşılaştırılması P<0,001	35
Grafik 4.5.	1,4 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun karşılaştırılması sonucu p:0,884	35
Grafik 4.6.	1,4 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,374	36
Grafik 4.7.	1,4 kHz de retinoik asit 1. Doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,01	36
Grafik 4.8.	1,4 kHz de retinoik asit 2. Doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p<0,01	36
Grafik 4.9.	2 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p: 0,716	37
Grafik 4.10.	2 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,877	37
Grafik 4.11.	2 kHz de retinoik asit 1. doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p<0,001	37
Grafik 4.12.	2 kHz de retinoik asit 2. doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p<0,001	38
Grafik 4.13.	2,8 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,519	38
Grafik 4.14.	2,8 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,806	38

Grafik 4.15.	2,8 kHz de retinoik asit 1.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$	39
Grafik 4.16.	2,8 kHz de retinoik asit 2.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$	39
Grafik 4.17.	4 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,506$	39
Grafik 4.18.	4 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,963$	40
Grafik 4.19.	4 kHz de retinoik asit 1.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$	40
Grafik 4.20.	4 kHz de retinoik asit 2.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$	40
Grafik 4.21.	6kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,837$	41
Grafik 4.22.	6kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,719$	41
Grafik 4.23.	6kHz de retinoik asit 1.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,005$	41
Grafik 4.24.	6kHz de retinoik asit 2.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,005$	42
Grafik 4.25.	8kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,890$	42
Grafik 4.26.	8kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,887$	42
Grafik 4.27.	8kHz de retinoik asit 1.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$	43
Grafik 4.28.	8kHz de retinoik asit 2.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$	43

ÖZET

Amaç: Akustik travma sonrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının etkilerinin DPOAE ölçümleri ile elektrofizyolojik olarak gösterilmesi.

Materyal-Metod: Çalışma, 21 adet Sprague Downey dişi rat üzerinde yapıldı. Ratların akustik travma öncesi distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (*Distortion product otoacoustic emission*) (DPOAE) ölçümleri yapıldı ve takiben 21 rat 12 saat boyunca 4 kHz 110 dB SPL şiddetinde gürültüye maruz bırakılarak akustik travma modeli oluşturuldu. Akustik travma sonrası tekrar otoakustik emisyon ölçümü yapıldı. Ratlar 7'si çalışma, 7'si alkol ve 7'si kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışma grubuna 0.1 cc retinoik asit 28 guj iğne ucu (dental enjektör) yardımıyla akustik travma uygulamasından 1 saat sonra ve 48 saat sonra toplamda iki doz şeklinde intratimpanik olarak enjekte edildi. Alkol grubuna ise 28 guj iğne ucu (dental enjektör) yardımıyla 0,1 cc %96'lık alkol (distile su ile 1'e 10 oranında dilue edilerek) enjekte edildi (RA uygulaması ile aynı anda iki doz şeklinde). Akustik travma sonrası 1. saatte tüm grupların ölçümleri yapıldı. Takiben 48 saat sonra ikinci ölçümler yapılarak çalışma grubuna tekrar intratimpanik RA uygulandı. Bu uygulamadan 48 saat sonra tekrar DPOAE ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Akustik travma öncesi yapılan otoakustik emisyon değerlendirmesinde her üç grubun 1 kHz, 1,4 kHz, 2 kHz, 2,8 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz frekanslarındaki DPOAE SNR değerleri incelendiğinde, her üç grup istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$). Akustik travma sonrası değerlerde tüm frekanslarda 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Uygulama sonrası tüm ratların ölçümlerinde SNR değerlerinin ortalamasının 1 kHz, 1,4 kHz, 2 kHz, 2,8 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz frekanslarında ayrı ayrı karşılaştırılmasında retinoik asit 1. ve özellikle 2. doz uygulanması sonrası gruplar arasında istatistikî açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.001$). Retinoik asit uygulanan grupta 1. doz ve 2. doz sonrası 1.4, 2, 2.8, 6 ve 8 kHz de anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Alkol uygulanan grup ile kontrol grubu arasında SNR değerleri açısından istatistikî açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, akustik travma sonrası uygulanan intratimpanik retinoik asit enjeksiyonunun, akustik travmaya karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu sonuçlar insanlarda yapılacak ileri araştırmalarla desteklenmelidir.

Anahtar sözcükler: Akustik travma, intratimpanik enjeksiyon, retinoik asit, otoakustik emisyon

ABSTRACT

Objectives/Hypothesis: To electrophysiologically demonstrate the effects of intratympanic retinoic acid administered following an acoustic trauma with distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) measurement.

Material method: The trial was performed on 21 Sprague Downey rats. The rats underwent distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) measurement before the acoustic trauma, and rats were exposed to noise for 12 hours at 4 kHz 110 dB SPL. Following acoustic trauma, the otoacoustic emission measurement was repeated. The rats were divided into three groups, the study group (n=7, retinoic acid), the second group (n=7, alcohol) and the control group (n=7). The study rats were injected with retinoic acid via the intratympanic route throughout the study for two times, one hour and two days after trauma with 28 gauge dental syringe. In the alcohol group, the rats were injected with 1 to 10 percent diluted alcohol solution at the same time with RA administration (to reveal the effects of alcohol with 28 gauge dental syringe). The otoacoustic emission assessment performed for all the groups after acoustic trauma in one hour. In the study group RA was applied one hour after acoustic trauma. After 48 hours the second dose of RA was injected. After that all the groups otoacoustic emission assessment was performed.

Results: The otoacoustic emission assessment performed before the acoustic trauma statistically similar DPOAE values between the three groups at the 1 kHz, 1.4 kHz, 2 kHz, 2.8 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz ($p>0.05$). After the acoustic trauma there was no significant difference between the three groups ($p>0.05$). After administration of RA first and second dose there was significant difference at 1, 1.4, 2, 2.8, 4, 6 ve 8 kHz ($p<0.001$). In the study group between the first and second dose of retinoic acid administration there was significant difference at 1.4, 2, 2.8, 6 ve 8 kHz ($p<0.05$). There was no significant difference between the alcohol and control group ($p>0.05$).

Conclusions: In this study retinoic acid injection administered following an acoustic trauma have an protective effect against acoustic trauma. On the other hand, this result should be supported with studies in humans.

Key Words: Acoustic Trauma, intratympanic injection, retinoic acid, otoacoustic emissions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endüstriyel açıdan gelişmiş toplumlarda yüksek sese maruz kalma, işitme kayıplarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Erişkinlerde sensörinöral işitme kaybının en yaygın nedenleri presbiakuzi ve gürültüye maruziyettir.

Yüksek şiddette ve sürekli sesin etkisinde kalmak iç kulakta özellikle Korti Organı'nda bir takım değişikliklere yol açar. Titrek tüylü hücreler bundan etkilenir ve en fazla etkilenen hücrelerin dış titrek tüylü hücreler olduğu saptanmıştır. Bunun tespitinde DPOAE testi güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Vitamin A'nın aktif metaboliti olan Retinoik Asit (RA) hücre proliferasyonu, farklılaşması ve morfogenez gibi birçok biyolojik işlemi regule eder. RA, embriyonik gelişim yanı sıra tüylü hücrelerin gelişiminde de rol alır. Gürültüye bağlı koklear hasarda tüylü hücrelerde ve destek hücrelerinde direkt mekanik destrüksiyon gelişir.

Yüksek ses maruziyetinin tamamen önlenmesi mümkün olmadığından, hücrelerin biyokimyasal hasardan korunması en önemli noktadır. Dolayısı ile gürültüye maruziyet sonrası koruyucu, hasarı önleyici bir protokolün geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Akustik travmada, retinoik asitin intratimpanik uygulanmasındaki başlıca nedenler şunlardır:

- 1- İntratimpanik uygulama, uygulanacak ajanın, iç kulakta, intravenöz veya oral uygulamaya göre daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılmasını sağlar.
- 2- İlaçların sistemik kullanımlarındaki oluşabilecek yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Bu deneysel çalışmada amacımız, akustik travma sonrası intratimpanik olarak uygulanan retinoik asitin, koklear tüylü hücrelere olan etkilerinin elektrofizyolojik olarak gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Ses Dalgası Ve Özellikleri

İşitmenin meydana gelebilmesi için bir ses kaynağı, kaynak tarafından üretilen bu ses dalgalarını iletecek bir ortam ve bunları algılayacak olan bir reseptör organ (kulak) gereklidir (1).

Ses enerjisi bir titreşimdir. Yayıldığı ortam moleküllerinin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olur. Ses dalgalarının hızı, yayıldığı ortamın yapısına göre değişir. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20 °C derecelik sıcaklıktaki hava tabakasında sesin hızı 340 m/sn olarak bulunmuştur (1,2,3).

Sıvı ortamlarda ses havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sndir.

Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı saniyedeki titreşim sayısı, Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı her titreşim enerjisini ses olarak algılayamaz ancak 20–20.000 Hz aralarında sesleri işitebilir. Sesin şiddet birimi desibeldir (dB) ve logaritmik bir birim sistemidir (4).

Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denmektedir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur (4).

2.1.2. İşitme

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.

A) İletim (conduction) fazı: İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığı ile Korti Organı'na iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar (5).

Sesin atmosferden Korti Organı'na iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu, sesin iki kulağa ulaşması arasında 0,6 m/sn bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu şekilde ayırt edebiliriz.

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. 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 amacı ile empedans (direnç) denkleştirme görevi üstlenir. Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla olmaktadır.

1. Kulak zarının işitmede rol oynayan pars tensa kısmı, hem kemik anulus içine sıkıca yerleşmiştir hem de manubrium malleiye sıkı bir şekilde yapışıktır. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez, ince olan orta kısımda titreşir ve titreşim enerjisi yarı sabit manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar.

2. Kemikçikler bir kaldıraç gibi etki eder. Bu kaldıraçta, manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıracın kollarını, malleus başı da destek noktasını oluşturur. Ses dalgası ile inkudo-malleolar kompleks tek bir ünite gibi hareket eder. Bu şekilde kulak zarını titreştiren ve manubrium üzerinde yoğunlaşan ses enerjisi inkudo-malleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1.3 kat güçlenerek ulaşmış olur.

3. Kulak zarı ve stapes tabanındaki titreşim alanları arasında ki oran yaklaşık olarak 18/1'dir. Kulak zarının en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünülürse efektif oran 14/1'dir. Ses, kulak zarı ile stapes tabanının birbirine oranı ile orantılı olarak 14 kat güçlenerek iç kulağa geçer (1).

B) Dönüşüm (transduction) fazı: İç kulakta frekansların periferik analizi yapılır ve Korti Organı'nda ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür (6).

Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi: 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırdı (7).

Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga "travelling wave" adını vermiştir. Bazal membran bazal turda dar (0.12 mm), apikal turda daha geniştir (0,5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır (7).

Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.

Kokleada yaklaşık 3500 iç tüylü hücre (İTH) ve 13.000 dış tüylü hücre (DTH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin, sinir

enerjisine dönüşümünde rol alırlar. En uzun dış tüylü hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. Daha kısa siliyalar ve iç tüylü hücre stereosiliyasının tektorial membranın alt yüzüne bağlı olmadığı düşünülmektedir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DTH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İTH'leri hareketlendirir. Böylece İTH hız, DTH yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür. Her tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitütleri için de geçerlidir (6,8,9).

C. Sinir şifresi (nöral kodlama): İç ve dış tüy hücrelerinde meydana gelen elektriksel akım, kendi ile ilgili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Korti Organı'nda kodlanmış olur. İnsanlarda işitme siniri 30000 liften yapılmıştır. Bu liflerin %90-95'i myelinli, bipolar ve iç tüy hücrelerinde sonlanan tip I nöron şeklindedir. Buna karşılık %5-10'u myelinsiz, unipolar ve dış tüy hücrelerinde sonlanan tip II nöron şeklindedir. Tıpkı tüy hücrelerinde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır (5,10,11).

Dış tüylü hücreler: Korti Organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaklı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar. Elektrik stimülasyonu ile kasılıp uzayabilirler. Sayıları insanda 13000 civarında kabul edilmektedir. Dış tüylü hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apektense doğru artarak 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzey altı sisternalar vardır. Kutikular tabaka altındaki bu sisternalarda Hensen cisimcikleri vardır. Yüzey altı sisternaların arasında boşluklar vardır ve sisterna ile hücre membranı arasında uzunluğu 30- 50 nanometre arasında değişen bir lif ağı bulunur. Bu sisternaların görevleri henüz tam olarak anlaşılabilmemiş değildir. Dış tüylü hücrelerin hareketleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzey altı sisternaları çok sayıda organel ve mitokondri içeren hücrelerde bulunur. Çekirdekleri yuvarlak olup hücrenin tabanının büyük kısmını kaplar. Mitokondriler çekirdek ile hücre gövdesi arasında yerleşmişlerdir ve boyutları hücreden uzaklaştıkça azalır. Deiters hücreleri uzantıları dış tüylü hücrelerin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış tüylü hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile

işgal edilir. Efferent sinir ucuna komşu sitoplazma, tek bir kat yüzey altı sisterna şeklinde izlenir. Tüylü hücrelerin sterosilyalarındaki bükülmeler, dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücreler içerisinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. Dış tüylü hücrelerin sese yanıt olarak uzunluklarını değiştirebilmeleri, aktif işitme sürecinden ve otoakustik emisyon oluşumundan sorumludur (1,6,10,11).

İç tüylü hücreler: Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış tüylü hücrelerden ayrılırlar. Sayıları insanda 3500 adet olarak kabul edilmektedir. 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. İç tüylü hücreler işitme sinirindeki aksiyon potansiyellerini oluşturan primer duyu hücreleridir ve baziller membranın hareket etmesiyle uyarılırlar (1,6,10,11).

Dış ve iç tüylü hücreler nörolojik inervasyon olarak belirgin farklılıklar gösterir. Her iki hücre hem afferent hem de efferent sinir lifleri alırlar. Afferent sinir liflerinin %90- 95' i iç tüylü hücreler ile sinaps yaparlar. Bunlar Tip I nöron olarak adlandırılır. Her bir iç tüylü hücre yaklaşık 15- 20 Tip I nöron tarafından inerve edilir. Dış tüylü hücreler geri kalan %5- 10 tarafından inerve edilir. Bunlara tip II nöron denir. Her bir Tip II nöron yaklaşık 10 dış tüylü hücreyi inerve eder. Tip I nöronlar myelinli iken, Tip II nöronlar myelinsizdir. Tip I myelinli lifler bipolardır. Spiral gangliondaki hücrelerden çıkan dendritleri iç tüylü hücrelere giderken, aksonları süperiör olivar komplekse ulaşır. Tip II nöronlar ise monopolar liflerdir. Kokleanın afferent inervasyon paternine ek olarak ipsi ve kontra süperiör olivar kompleks' den kaynaklanan yaklaşık 1800 efferent lif kokleaya ulaşır. Dış ve iç tüylü hücreleri inerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmiştir. Myelinli afferent ve efferent sinir lifleri lamina spiralis ossea'yı adiyal biçimde geçerler ve spiral laminayı terk ederken miyelin kılıflarını kaybederler. Kemikteki habenula perforata denilen deliklerden çıkarak Korti Organı'na girerler (1,6,10,11,12).

2.1.3. İç ve Dış Tüylü Hücrelerin Reseptör Mekanizmasında Rolü Olan Nörotransmitterler

ATP: ATP reseptörlerinin aktivasyonu İTH, Deiter ve Hensen hücrelerinin içindeki kalsiyum seviyesini arttırarak, İTH ve Deiter hücrelerinin depolarizasyonuna neden olur. Aynı zamanda DTH'lerde de membran potansiyelini etkiler. Stria vaskulariste üretilir.

Glutamat: Afferent siniri uyaran bir İTH nörotransmitteridir.

Asetilkolin: Efferent nörotransmitterdir. Asetilkolin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak K^+ akımını tetikler. Efferent sinir aksonundan gelip, DTH ve İTH ile sinaps yapan afferent sinir aktivitesini inhibe eder.

Dopamin: Asetilkolin ile aynı fonksiyondadır.

Nitrik Oksit: Koklea'daki hücrelerin dayanıklılığını sağlar (13,14).

Ayrıca DTH'lerinin boylarının kısalıp, uzamasında Prestin proteininin etkili olduğu, Prestinin İTH'lerde bulunmadığı belirtilmektedir (15).

Titrek tüylerin içinde meydana gelen elektrik olaylar bir kenara bırakılırsa, transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile elektrik enerjisinin oluşması kokleada bulunan ekstrasellüler dört farklı elektrik potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektrik potansiyeller şunlardır:

1. Endolenfatik potansiyel (EP)
2. Koklear mikrofoni (KM)
3. Sumasyon potansiyeli (SM)
4. Tüm sinir aksiyon potansiyeli (TSAP) ya da bileşik aksiyon potansiyeli (BAP)

Endolenfatik Potansiyel: 80–100 mv'luk bir doğru akımdır ve kokleadaki stria vasküleristen kaynaklanır. EP, transdüksiyon olayı için mutlaka gereklidir. Ayrıca EP meydana gelişinde Na^+-K^+ ATP'az'ın rolü vardır. Na^+-K^+ ATP'az iyon

naklinde önemli role sahiptir. EP'nin kaynağının stria vaskülaris olduğu kabul edilmekle birlikte, enerjisinin nasıl meydana geldiği konusu hala araştırma konusudur. Endolenfin oluşmasındaki bozukluklar EP'yi etkiler ve metabolik presbiakuzi denen işitme kayıplarına neden olur (1,6,10,11).

Koklear Mikrofonik: Koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen alternatif akımdır. Büyük ölçüde DTH'lere ve bunların meydana getirdiği K^+ iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarıları ile direkt ilişkidir. Stereosilyaların hareketi ile DTH'lerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket, K^+ iyon hareketlerini ters yönde etkiler. EP de bu hareketlerden etkilenir. DTH tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır.

Sumasyon Potansiyeli: Büyük ölçüde titreşimli hücrelerin içindeki elektrikli potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok DTH'lerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarısına, bunun frekansına ve uyarının şiddetine bağlıdır. Akımın yönü; elektrodun yönüne, ses uyarısının frekansına ve şiddetine göre değişir.

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (Birleşik Aksiyon Potansiyeli): İşitme siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinirin üzerine konan elektrodla ile ölçülür. Son zamanlarda SP/TSAP amplitüdlerinin karşılaştırılması ile Meniere Hastalığı tanısının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde titreşimli tüy ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu bilinmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutikular tabaka içine girmiştir. Ayrıca kendi aralarında çaprazlaşmalar da yapmaktadırlar. İTH'lerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Bu kanallar stereosilyaların hareketi ile açılır veya kapanır. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır.

Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titreşimli hücrelerin içinde ise negatif elektrikli yük bulunur. Bu yük, İTH'lerde -45 mv,

DTH'lerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K^+ iyonları akımı ortaya çıkar ve K^+ akımı bir elektriki polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta, baziller membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titreşim tüylü hücrelerde elektriki akıma dönüştürülür (16).

D. Algı (cognition)-Birleştirme (association) fazı: Tek tek gelen bu sinir iletimleri, işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelir (17).

2.1.4. İşitme Siniri Fizyolojisi

İşitme siniri insanlarda yaklaşık 3000 lif içerir. Son yıllarda en önemli araştırma sonuçlarından birisi; nöronların (Tip I radial lifler) %90-95'inin İTH'leri innerve etmesi, buna karşın %5-10 kadarının (Tip II dış spiral lifler) DTH'lerle ilişkili oluşunun gözlenmesidir. İşitme sinir liflerinden sağlanan kayıtların tümü değilse bile çoğu, İTH'ler ile ilişkili olan Tip I liflerindendir. Bu radial lifler, spiral ganglionda bipolar hücre yapılarına sahiptirler. Dış spiral lifler monopoldirler ve myelinli değildirler. Memelilerdeki işitme sinir liflerinin çoğu akustik stimülasyon olmadığında deşarj olurlar ve spontan deşarj oranlarına göre; yüksek (18-120 spike/sn), orta (0,5-18 spike/sn), düşük (0-0,5 spike/sn) olmak üzere üç kategoriye ayrılmışlardır. Yüksek spontan aktivite oranları olan lifler diğer liflere göre daha düşük düzeylerdeki işitme sinyallerine cevap verirler. Diğer bir ifade ile en hassas lifler, en fazla spontan aktiviteye sahip olanlardır. Yüksek spontan oranlara sahip lifler, DTH'lere dönük olan İTH'ler tarafında sonlanırlar ve kalın dendritlere sahiptirler. Araştırmalar göstermiştir ki yüksek spontan aktivite değerlerine sahip lifler, diğer liflere göre koklea nükleusunda farklı sonlanmalara sahiptirler. Tek bir işitme sinir lifinin ayar eğrisi işitme siniri fonksiyonunun en temel göstergesidir. Ayar eğrisinin keskin ucu lifin karakteristik frekansını tanımlar. Karakteristik frekansı düşük olan birimler kokleanın apikal bölgesindeki İTH'leri innerve eden liflerdir. Karakteristik frekansı yüksek lifler ise bazal bölgedeki İTH'leri innerve ederler (17).

2.1.5. Ribbon Sinaps

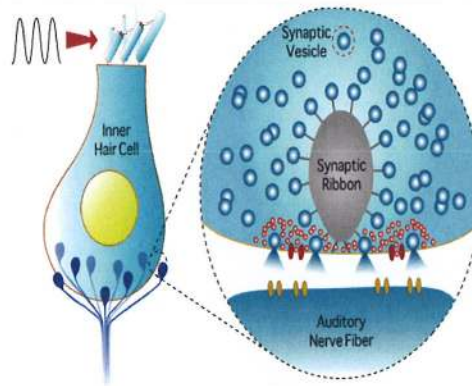
Sesin elektriksel sinyale dönüştürülüp beyindeki merkezlere iletilmesinde iç tüylü hücreler rol oynar. Her bir iç tüylü hücre bir gangliyon hücresi ile sinaps yapar. Bu nedenle tüylü hücrelerin işitme sinirine transfer edeceği tüm bilgiler bir sinaptik alandan geçmelidir (18).

İç tüylü hücrelerin sinaptik alanları 'ribbon' olarak adlandırılan ve sinaptik keseciklerle çevrilen özel bir yapı içerir (19).

Ribbonların uyarı iletimi esnasında ekzositoz için plazma membranına kesintisiz destek sağladıkları düşünülmektedir. Her ribbon sinapsının presinaptik tarafında salınım hazır 16-30 adet vezikül bulunmaktadır (postsinaptik alanda multiveziküler salınım olmaktadır) (20).

Artmış iç tüylü hücre depolarizasyonu bu multiveziküler salınım olaylarının frekans ve amplitüdünde artışla sonuçlanacaktır. Büyük postsinaptik eksitator elektiriksel akım istirahatte de kaydedilebilir.

İç tüylü hücrelerden işitme sinir liflerine bilgi transferi esnasında; ses uyarımı ile silia hareketi başlar, iç tüylü hücre membranında depolarizasyon olur, kalsiyum kanalları açılır ve sinaptik aralığa doğru glutamat veziküllerinin ekzositozu ile sonuçlanır. Glutamat salınımı ile işitme sinirinde aksiyon potansiyeli oluşur.



Şekil 2.1. Ribbon Sinaps

2.2. KOBAY VE RAT KOKLEA ANATOMİSİ

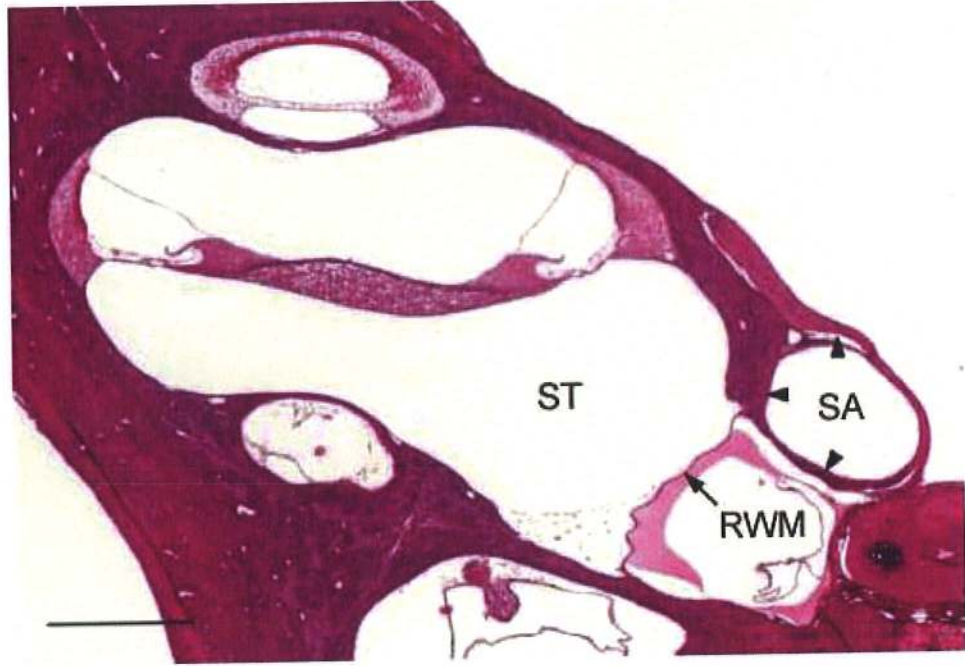
Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü yapar. Koklea mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior olarak uzanır. Göksu ve ark.²¹ kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu²² ve ark. ise 4.25 kez döndüğünü bildirmişlerdir. İç kulak kavitesi geniştir ve iç kulak ince bir duvarla sarılmıştır.

Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanınabilirler (23).

Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartmandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilemf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine Corti organı yerleşmiştir (24) ve insan kulağı morfolojisi birçok yönden benzerlikler göstermesine rağmen bazı farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar şunlardır.²²

- Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.
- Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.
- Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.
- Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.
- İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.
- Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
- Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.

- Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir.^{21,22,25}



Şekil 2.2. Rat kokleasından alınan histolojik kesit

Thorne ve ark.²⁷ yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1.04 µl ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 µl ve uzunluğunu 6.32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 ve uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur.

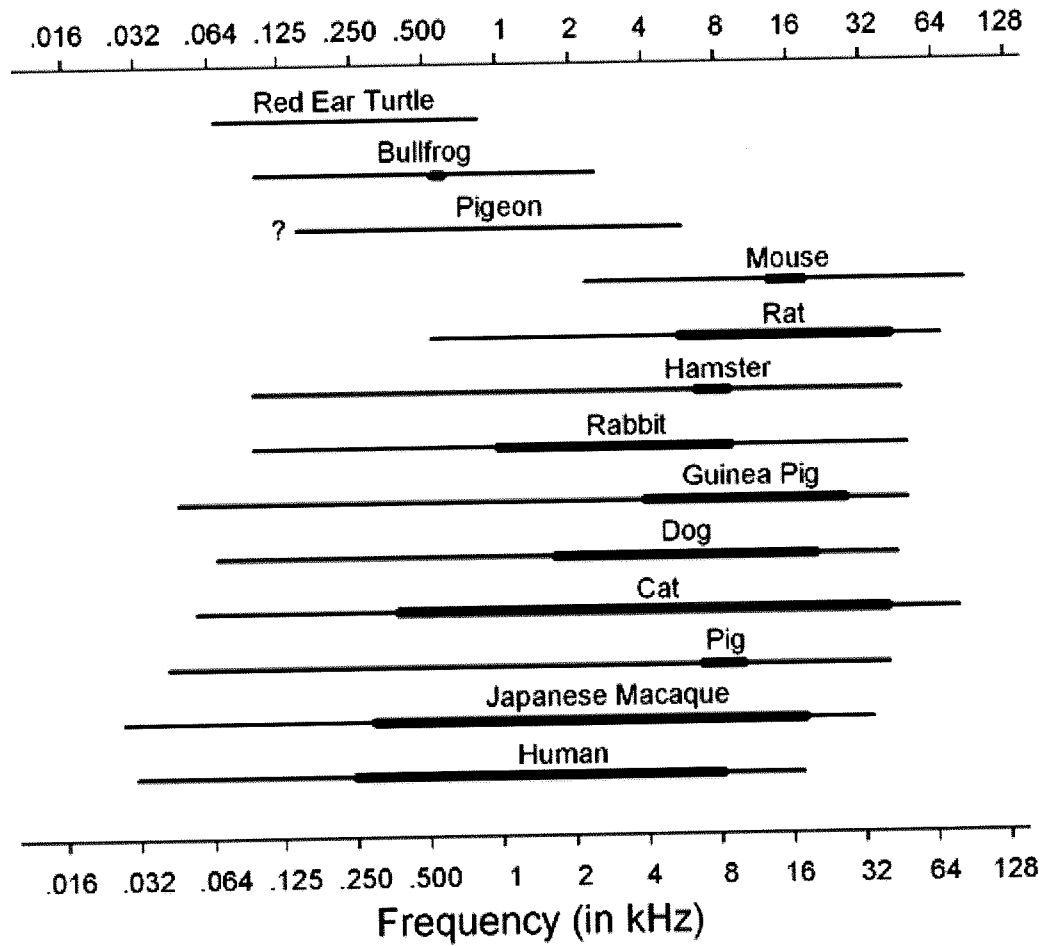
Tablo 2.1. Koklear Sıvıların Hacimleri²⁸

	Koklea Endolenf Hacmi (ml)	Koklea Perilenf Hacmi (ml)	Endolenfatik Kese ve Kanal Endolenf Hacmi (ml)
İnsan	7.7	75.9	3,926
Kobay	1.6	8.7	0.12
Rat	0.39	2.63	-
Fare	0.19	0.62	0.006

İnsan kulağı 20-20.000Hz frekanslara duyarlıdır. 20 kHz'in üstündeki sesler ultrasound, 20 Hz'in altındaki sesler ise infrasound olarak adlandırılır. Ratlar ultrasoundu duyabilir. Ratların işitme eşikleri 200 Hz ile 80 veya 90 kHz arasında değişmekte olup 8 ve 50 kHz en duyarlı oldukları frekans aralığıdır. Ratlarda alt türler arasında da işitsel farklılıklar mevcuttur. F344 türü 4kHz de 20 dB daha iyi işitme eşiğine sahip iken FBNF1 alt türü 32kHz de 20 dB daha iyi işitme eşiğine sahiptir. Ayrıca SD ve F344 ratlar yaşa bağlı işitme kaybında da farklılık gösterirler. Bu türlerde genç erişkin dönemlerinde ciddi işitme kaybı gelişebilir. Bu nedenle gürültü maruziyeti ile ilgili çalışmalarda buna dikkat edilmelidir (29).

Yüksek frekanslarda işitme insanlardakinden daha iyidir. Çünkü küçük memeliler daha büyüklere göre, sesleri lokalize edebilmek için daha yüksek frekansları işitme ihtiyacı duyar. Sonuç olarak, kafası daha küçük olan memelilerin kafası büyük olanlara göre yüksek frekanslarda işitmesi daha iyidir. Memelilerin sadece iki türü; filler ve yer altında yaşayan rodentler, büyük kafa yapıları nedeni ile yüksek frekansları insanlar kadar iyi duyamaz ve sesi tam lokalize edemez (30).

Bunun yanı sıra diğer tüm memelilerin alçak frekanslarda işitmesi insanlardakinden daha kötüdür. Fare ve hamsterların iyi işittikleri aralık daha dardır (0.4 oktav). Ayrıca hareketli bir aurikula yapısına sahip hayvanlar aurikulayı ileri geri hareket ettirerek kulaklarına ulaşan sesi artırıp azaltabilirler. Alçak frekanslarda iyi işitmeye sahip olmamız nedeni ile insanlar diğer hayvanlara göre alçak frekans sesleri daha iyi değerlendirebilir (31).



Şekil 2.3. Laboratuvar hayvanlarında işitme frekansları

2.3. GÜRÜLTÜYE BAĞLI SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYIPLARI

Endüstriyel toplumlarda yüksek sese maruziyet işitme kayıplarının en önemli nedenlerindendir ve her yıl tüm dünya genelinde 1,6 milyon yeni vaka görülmektedir (32,33,34).

Gürültü ile ortaya çıkan işitme kayıpları belirli bir şiddetin üstündeki ses uyarılarıyla meydana gelir ve sıklıkla şiddeti 90 dB'in üzerindeki seslere maruziyetle sensörinöral tipte işitme kaybı oluşur. İşitme kaybı bilateral ve nadiren asimetriktir. Eşik yükselmesi ile kendini belli eder. İlk olarak 4000 Hz

frekans etkilenirken daha sonra konuşma frekansları da etkilenir. Ancak ilerlemiş olgularda dahi 500 Hz alt korunur (1).

Aşırı yükseklikteki sesler ve bundan meydana gelen işitme kayıpları iki gruba ayrılarak incelenir:

- Akustik travma: Tek bir defa, ani, çok yüksek şiddette, kısa süreli bir sese maruz kalma sonucunda ortaya çıkar (örneğin, şiddetli patlama). Kulak zarında yırtılma, kemikçik sisteminde kopma, yuvarlak ve oval pencere fistülleri ve iç kulak yapılarında meydana gelen hasara bağlı olarak meydana gelir. Akustik travma ise tek, ani, çok şiddetli kısa süreli bir ses etkisinde kalındığında oluşur ve genellikle ağrılı işitme kaybı ile sonuçlanır (10).
- Gürültüye bağlı işitme kayıpları (GBİK): bunlar uzun süreli belli bir şiddetin üzerindeki gürültülü bir ortamda çalışan kişilerde görülen iç kulak tipi işitme kayıplarıdır. Bir meslek hastalığı olarak kabul edilebilirler (10).

Klinikte gürültüye bağlı işitme kayıpları, saf ses odyometrik ölçümlerle değerlendirilir. Geçici eşik yükselmesi (GEY) olarak ifade edilen durumda etkisinde kalan sesin süre ve şiddetine bağlı olarak, işitme dakikalar veya günler içinde normale dönmektedir. Bu zararlı ses etkisinde kalma uzun süre devam ederse bir süre sonra kaybolan işitme istirahatle de normale dönmez. Buna kalıcı eşik yükselmesi (KEY) denir.

Yüksek şiddette ve sürekli sesin etkisinde kalmak iç kulakta özellikle Korti Organı'nda bir takım değişikliklere yol açar. Titrek tüylü hücreler bundan etkilenir ve en fazla etkilenen hücrelerin dış titrek tüylü hücreler olduğu saptanmıştır. Sese maruz kalmakla başlangıçta titrek tüylü hücrelerin sertliği bozulur ancak istirahatle bu düzen yeniden sağlanır. Sese maruziyet devam ederse stereosilyalar kaybolmaya başlar, bu olaya paralel olarak tüylü hücreler ölmeye başlar ve sensörinöral işitme kaybının patogenezi bu şekilde açıklanabilir.

Gürültüye bağlı işitme kayıplarında dış tüylü hücre kaybı yanı sıra iç tüylü hücrelerde de hasar ve kayıp görülebilir (35).

İç tüylü hücreler, kokleanın primer duyu hücreleridir. Her bir iç tüylü hücre insanlarda 8, rodentlerde 20 spiral gangliyon nöronu tarafından innerve edilir (36,37).

Her bir iç tüylü hücre ribbon olarak adlandırılan elektrondan yoğun presinaptik subselüler yapılar içerir. Bu özelleşmiş presinaptik yapılar nörotransmitter havuzu içerirler. İç tüylü hücre ribbon sinapsları aynı zamanda kalsiyum kanalları olarak da davranır.

İç tüylü hücreleri innerve eden afferent lifler cevap eşikleri ve spontan deşarj oranlarına göre sınıflandırılırlar. Yaklaşık 17.bin yüksek-spontan deşarj oranına sahip lif (sinir liflerinin %60'ı) alçak ses basınç seviyelerine duyarlı iken (0-20 dB SPL şiddetinde), yaklaşık 4500 düşük ve orta spontan deşarj oranına sahip lif (%40) daha yüksek şiddette ses seviyelerine duyarlıdır (38).

Sadece İTH sinapsları değil DTH sinapsları da afferent nöronal projeksiyonlar içerir. Her bir afferent nöron 7 presinaptik DTH'ye bağlanır. İTH hasarında koklear transdüksiyon dramatik olarak azalır ve işitme sinir liflerinde ateşleme oranı düşer. İşitme sinirinin dendritleri ve spiral gangliyon hücreleri gürültü maruziyeti sonrası nörodejenerasyon gösterir. İç tüylü hücreleri saran glial destek hücreleri işitme sinirinin canlılığını devam ettirebilmesinde önemli rol oynar. Akustik travma sonrası bu hücreler ekzositozisi ve iç tüylü hücrelerde ribbon sinaps alanlarında nörotransmitter salınımını stabilize etmek için gereklidir (39).

İşitme eşiklerinde yükselme olmaksızın kalıcı koklear hasarla giden gürültüye bağlı işitme kaybı gözlenebilir, bu durum işitme sinir liflerinde kalıcı ve progresif dejenerasyon ile ilişkili olan iç tüylü hücre sinapslarında hasara bağlı olarak ortaya çıkar (40).

Gürültü maruziyeti sonrası koklear hasara yol açan iki ana mekanizma mekanik hasar (stereosilyalarda hasar ile tüylü hücre kaybı ve destek ve duyu hücrelerinde direkt hasar) ve apoptoz ve nekrozu indükleyen biyokimyasal yollardır (41,42).

Geçici veya kalıcı olsun gürültüye bağlı eşik yükselmesi dış tüylü hücrelerin elektromotilitesinde kayıp veya disfonksiyona bağlı gelişir. Dış tüylü hücrelerde düzelme meydana gelirse koklear eşikler de düzelecektir. 16 haftalık farelerle yapılan bir çalışmada nöropati yüksek eşikler için seçici olduğundan ABR eşiklerinde sinaps kaybına rağmen düzelme görülmüştür (43).

Gürültüye bağlı sinaptopatinin glutamat ekzitotoksitesini yansıttığı düşünülmektedir (44).

Gürültüye bağlı geçici eşik kaymasından 48 saat sonra afferent sinir uçlarında şişkinlik görülür (45).

Santral sinir sisteminde Glutamat ekzitotoksitesine kalsiyum yükselmesi eşlik eder ve bu durum kokleanın glutamaterjik sinapslarında da benzerdir (46).

Yüksek eşik liflerinin artmış hassasiyeti mitokondri yetersizliğine bağlı olabilir ve bu durumda kalsiyum yükselmesine karşı tamponlama yeteneği de azalmış olacaktır (47,48).

Yüksek şiddette gürültüye maruz kalındığında kalıcı eşik yükselmesi görülebilir hem ABR hem OAE'larda eşik yükselmesi gözlenebilir. Tüylü hücrelerde stereosilya kaybı, Korti Organı'nda kollaps, spiral gangliyon hücrelerinde kayıp, spiral ligamette fibrositlerde kayıp ve stria vaskularisde atrofi gibi birçok yapısal değişikliklerle sonuçlanabilir (49,50).

Orta şiddette gürültü, fizyolojik ve davranışsal eşik değerlerinde geçici yükselme ile sonuçlanan ve maruziyet sonrası 1- 2 hafta içinde eski eşik değerlerine geri dönen, geçici eşik kaymasına neden olmaktadır. Geçici eşik kayması durumunda yapısal değişikliklerin dış tüylü hücrelerde ve Korti Organı'ndaki destek hücrelerinde geri dönüşümlü kollaps ile sınırlı olduğu düşünülmüştü. Ancak günümüzde yapılan bir çalışmada gürültüye bağlı geçici eşik kaymasının, ABR I.dalga amplitüdünde geri dönüşümsüz azalma, iç tüylü hücre afferent sinapslarında yüksek derece kayıp ve koklear nöronlarda geç ortaya çıkan azalma ile karakterize, kalıcı işitsel nöropatiye de neden olabileceği gösterilmiştir (43).

Gürültüye bağlı koklear nöropati yüksek eşik nöronlarının etkilenip koklear eşikler etkilenmediği için 'gizli' işitme kaybı olarak da bilinir (35).

Birçok hayvan modelinde ergenlik dönemi öncesindeki kokleanın kalıcı eşik yükselmesine oldukça hassas olduğu gösterilmiştir (51,52).

Jensen ve ark.⁵³ yaptıkları çalışmada geçici eşik kayması ile ilişkili nöropatik ve non-nöropatik gürültü seviyelerini ergen farelerde tanımlamış ve kokleadaki karakteristik değişikliklerin maruziyet sonrası 24 saat -16 ay süresince devam ettiğini belirtmişlerdir. Nöropatik gürültü seviyeleri ile non nöropatik gürültü seviyeleri arasında sadece 3 dB fark vardır. Nöropatik gürültü seviyelerinde koklea tabanı hedef alınırken zamanla apeks de etkilenir. Bu çalışmada gürültü maruziyetinden 24 saat sonra koklear sinaptopati, 8 ay sonra aksonal retraksiyonla karakterize gecikmiş nörodejenerasyonun ve maruziyet sonrası 8-16 ay içinde spiral gangliyon hücre kaybı geliştiği gösterilmiştir.

Dış tüylü hücreler gürültüye iç tüylü hücrelerden daha fazla hassasiyet gösterir. Morfolojik nükleer değişiklikler ve apoptotik maddelerde artış (caspas, tümör nekroz faktör gibi) hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Bu durum apoptozisin gürültüye bağlı işitme kaybındaki önemini ortaya koyar (54).

Yamashita ve ark.⁵⁵ gürültü maruziyeti sonrası serbest oksijen radikallerinde ve benzer reaktif moleküllerde artış olduğunu belirtmişlerdir.

Gürültüye bağlı işitme kaybında titrek tüylü hücrelerin ölümü, hipoksi ve açığa çıkan serbest radikallere etkisine bağlı olarak meydana gelir. Gürültünün indüklediği hipoksi sonucunda koklear kan akımı azalır (56).

Mekanik hasar gürültü maruziyetinden hemen sonra sona erebilirse de biyokimyasal hasar bir süre daha devam eder. Her ne kadar biyokimyasal işlemlerin süresi değişiklik gösterse kokleada devam eden serbest oksijen ve nitrat radikalleri (ROS/RNS)'nin oluşumu gürültü maruziyetinden 7-10 gün sonrasına kadar devam etmektedir. Bu nedenle de bu süre içinde antioksidan ajanlarla müdahale GBİK'nda iyileşme sağlayabilmektedir. Apoptozis, kromatin kondansasyonu ile karakterize programlı hücre ölümünün aktif bir prosesidir. Yüksek ses gibi mekanik travma işitsel nöronlarda ve tüylü hücrelerde kayıpla sonuçlanan apoptozisi indükleyebilir. Bu nedenle anti-apoptotik ajanlar akustik travmaya bağlı iç kulak hasarını ve ortaya çıkacak işitme kaybını engellemede faydalı olabilir.

Yüksek şiddette gürültü gibi mekanik travmalar, işitsel nöron ve tüylü hücre kaybı ile sonuçlanacak apoptozisi indükleyebilir. Bu nedenle anti-apoptotik ajanlar iç kulağı akustik travmadan korumada ve işitme kaybını önlemede etkili olabilir.

2.3.1. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Tedavisi

Gürültüye bağlı işitme kaybında kokleada mekanik ve biyokimyasal hasarın rolünün anlaşılması üzere GBİK tedavisinde koruyucu rolü olan birçok küçük molekül ve ilaç tanımlanmıştır. Sonuç olarak, nekrozis ve apoptozis koklear lezyonun anahtar mediatörleri ise apoptozu ve nekrotik hücre ölümünü inhibe eden ajanlar gürültü sonrası hasarı da azaltabilmelidir. Wang ve ark.⁵⁷ Riluzol'un (antiapoptotik ajan)intrakoklear perfuzyonunun kokleayı akustik travmadan koruyacağını belirtmişlerdir.

Serbest oksijen radikallerinin rolü ve mitokondriyal hasar hipotezlerinin kabul görmesi ile; Koenzim Q10, İdebenone, Trolox, salisilatlar, NAC (N-Asetil-Sistein), Edaravon, D-Metionin, Glutasyon ve Freulik Asit gibi antioksidan moleküllerin kullanılması gündeme gelmiş ve bu ajanların gürültü maruziyeti sonrası hücrelerde apoptozu azalttığı ve işitme eşiklerinde düzelme sağladığı belirtilmiştir (58).

Gürültüye bağlı işitme kaybı tedavisinde amaç genel olarak;

- 1) Corti organında oluşan lipid peroksidasyonu miktarını azaltmak,
- 2) Gürültü sırasında ve sonrasında yeterli koklear kan akımını sağlamak,
- 3) Tüy hücreleri korumak için apoptotik hücre ölüm yollarını inhibe etmektir (48).

Bugün GBİK tedavisinde;

- 1) H1-reseptör antagonistleri,
- 2) Kortikosteroidler,
- 3) Vazodilatatör ajanlar,
- 4) Antikoagülanlar,
- 5) Volüm genişleticiler,
- 6) Eksojen-endojen antioksidanlar ve ilgili bileşikler,
- 7) Hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmaktadır (59).

2.4. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Kokleanın sadece ses algılayan bir organ olmayıp aynı zamanda da kendisinin akustik enerji üreten bir organ olduğunun ortaya konması, koklear fonksiyonların daha anlaşılır hale gelmesini sağlamıştır (60). Bu tespitten önce kokleanın sadece sesi alan pasif bir organ olduğu düşünülüyordu.

1978 yılında David Kemp, kulağın sesi aldığı gibi, ses ürettiğini de göstererek otoakustik emisyonu (OAE) tanımlamıştır (61).

Otoakustik emisyonlar; kokleada dış tüylü hücrelerden kaynaklanan ve dış kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofona kayıt altına alınabilen çok küçük şiddette ses dalgaları olarak tanımlanabilir (62).

Dış titreşim tüylü hücrelerin hareketi sonucu ortaya çıkan titreşimin etkisi ile koklea organının vibrasyonu artar ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır buna “koklear amplifikasyon” denir. Bu mekanizma düşük şiddetteki uyarıların basiler membranda oluşturduğu dalgaların amplitüdünde artışa ve ince frekans seçiciliğini sağlar (61,62).

Duyu hücrelerinin silyaları tektoryal membran ile temas halindedir. Bunlar titreştiği zaman tektoryal ve bazal membranlar arasında radyal güçler oluşur. Bu mekanik uyarı alıcı organda sinirsel uyarı haline çevrilir. Dış tüylü hücreler (DTH) tektoryal membranın direkt etkisi ile iç tüylü hücreler ise sıvı hareketi ile daha çok uyarılırlar. Bu durum iç ve dış tüylü hücreler arası duyarlılığı açıklar. Bu nedenle akustik travmalarda dış tüylü hücreler daha çabuk ve sık etkilenirler. Yapılan bazı çalışmalarda ototoksik ilaçların etkisinin akustik travmayla daha da arttığı gösterilmiştir. Ayrıca DTH’ler olmadığı zaman OAE’nun olmaması emisyonların oluşumunda DTH’lerin etkili olduğunu gösterir. Otoakustik emisyonların koklear orijinli olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (61,62,63).

Kokleadan kaynaklanan otoakustik emisyonlar dış titreşim tüylü hücrelerin aktivitesine bağlı olarak oluşurlar. DTH’ler uyarılınca hücre gövdesinde uzama ve kısalma hareketi neticesinde akustik enerji açığa çıkar bu da OAE’ların kaynağını oluşturur (61).

Otoakustik emisyonların ölçümü periferik işitsel fonksiyonu değerlendirmede hassas bir göstergedir. Hem işitme kaybının koklear komponentini saptamaya hem de diğer odyolojik metodlarla saptanamayan, kokleanın durumundaki küçük değişiklikleri objektif olarak izlemeye olanak tanır. Uygulanmaları kolay ve hızlıdır. Hasta tarafından kolay tolere edilirler. Objektif sonuca dayalı, girişimsel olmayan testlerdir. OAE bulguları ile davranışsal testler arasında her zaman korelasyon bulunmayabilir (63).

Emisyonların sınıflandırılması ortaya çıkarılmaları için kullanılan stimulus cinsine göre yapılmıştır. Buna göre emisyonlar spontan ve uyarılmış (evoked) emisyonlar adı altında iki geniş sınıfa ayrılabilir (64).

2.4.1. Spontan Otoakustik Emisyon

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) dışardan herhangi bir uyarı olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen dar bantlı, düşük intensiteli akustik sinyallerdir. İnsidansı normal işitmesi olan popülasyonda yaklaşık %40-60 kadardır ve klinikte koklear fonksiyonu değerlendirme açısından pratik değildir (1,61,62,63).

2.4.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyon (EOAE)

Uyarılmış otoakustik emisyonlar, verilen uyarının şekline göre kendi aralarında üçe ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra oluşturulan kayıtlar; geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (*transient evoked otoacoustic emission-TEOAE*), tek bir saf ses uyarısı sonrası kayıt edilen stimulus frekans emisyonları (SFOAE), genellikle iki saf ses ile elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (*distortion product otoacoustic emission-DPOAE*) olarak adlandırılırlar. Yaş ile insidansı ve amplitüdüleri değişmektedir (1,61,62,63).

2.4.3. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (*Transient Evoked Otoacoustic Emission* (TEOAE))

Geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE) çok kısa süreli bir uyarının verilmesinden sonra ortaya çıkar. Uyarın olarak geniş bantlı (klik) veya sınırlı bir frekansa sahip uyarın (tone-burst) kullanılabilir.

TEOAE'lar kısa akustik stimuluslar sonrası belirli bir latent periyodu sonrası ortaya çıkarlar. Verilen akustik stimulusa cevap olarak kokleadaki dış titreşim tüylü hücrelerin elektromotil aktivitelerini gösterir. Bu emisyon türü, klinik pratikte en sık kullanılan ve bir çok ticari modeli olan emisyon türüdür. Hemen hemen normal koklear fonksiyonlara sahip işitmesi normal olan tüm kulaklarda TEOAE mevcuttur ancak 30-50 dBHL'i aşan işitme kayıplarında yanıt alınmayabilir (1,61-63).

2.4.4. Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE)

Eş zamanlı olarak uygulanan iki saf sesin, koklea içerisinde non-linear etkileşiminden doğan ve kulak kanalından ölçülen akustik enerji olarak tanımlanırlar.

Bu iki saf ses (f_1 ve f_2) temel frekanslar olarak anılır ($f_2 > f_1$). Ortaya çıkan OAE'nin frekansı uyarın temel frekanslardan farklı ancak onlarla aritmetik olarak ilişkilidir. DPOAE'ların elde edilmesinde temel frekanslar arasındaki bu oransal ilişki çok önemlidir. Uyarın şiddetleri (L_1 ve L_2) arasındaki oran da DPOAE amplitüdüleri üzerinde etkilidir. En yüksek amplitüdü DPOAE; F_2/F_1 oranı 1.22 ve saf sesler arası şiddet farkı 0-15 dB iken saptanır. Normal işitmesi olan insanların %94'ünde saptanırlar (65).

TEOAE'nin aksine 40 dB'den daha fazla sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda da saptanırlar (63-65). Ancak 50 dB'i aşan SNİK'larında elde edilemezler. TEOAE ve DPOAE ölçümlerinde bu sınır kullanılan uyarının şiddeti ile bağlantılıdır.

DPOAE'ler ototoksik ilaçlar, akustik travma gibi iç kulağı zedeleyen durumlarda diğer otoakustik emisyon türlerine göre daha geç ve daha zor etkilenirler.

DPOAE, kokleanın normal çalışma şartlarında oluştuğundan patolojik koklear bölgelerde emisyonlar azalmış veya kaybolmuş olur. Frekansa özgü olduklarından klinik pratikte sıklıkla kullanılırlar. 0.5-8 kHz arası ölçüm yapılabilmesi önemli bir avantajdır. DPOAE ile işitme kaybının derecesi ve odyometrik konfigürasyon ile ilgili tahminde bulunulabilir. 4 kHz üzeri ölçümde TEOAE'ye göre daha kullanışlıdır.

DPOAE teknolojik olarak ölçümü en kolay emisyonlardır; nispeten parazitsizdir ve ölçüm sonrası işlem gerektirmez DPOAE ölçüm metodu iki farklı şekilde yapılabilir. Distorsiyon ürünü odyogram (DP-gram) olarak adlandırılan birinci metotta uyaran şiddeti sabitken DPOAE verileri alçaktan yüksek frekansa doğru farklı frekans bölgelerinden kaydedilir. İkinci metoda ise frekans sabitken uyaran şiddeti artırılır. Buna *input-output fonksiyonu* denir (66).

2.4.5. Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon (SFOAE)

OAE'nun bu türünde kesintisiz saf ses uyaranlar verilerek koklea uyarılır ve cevaplar alınır. Kokleada düşük seviyedeki ve sabit ton akustik stimülasyon ile uyaran frekansında elde edilen akustik enerjileri tanımlar. Cevaplar uyaranın sürekli verildiği anda alınırlar. Bu nedenle elde edilen cevabı uyarıdan ayırmak için özel düzenekler gerektirir. Teknik zorluklardan ötürü klinik uygulaması pek yoktur. TEOAE kullanımı daha yaygındır (61-64).

2.4.5.1. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları

1. İşitme kaybı taramaları ve işitmenin normal olup olmadığının tespitinde

a- Yenidoğan, 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- Akustik travma (işyeri hekimliği)
 - c- Dejeneratif prosesler
 - d- İntraoperatif uyanma
3. Odyolojik ayırıcı tanı:
- a- Koklea lezyonları (topodiagnostik)
 - b- Kokleomekanik tinnitus
 - c- İşitsel Nöropati
4. İşitme cihazı adayı olanların DTH fonksiyonlarının tespiti
5. Diğer odyolojik testlerin sağlamanın yapılması

2.4.5.2. Otoakustik Emisyon Testi Kullanım Avantajları

1. Objektiftir
2. Noninvaziv bir yöntemdir.
3. Test süresi kısadır.
4. Pahalı değildir.
5. Hastanın aktif katılımı gerekmez ve genel durumundan bağımsızdır.

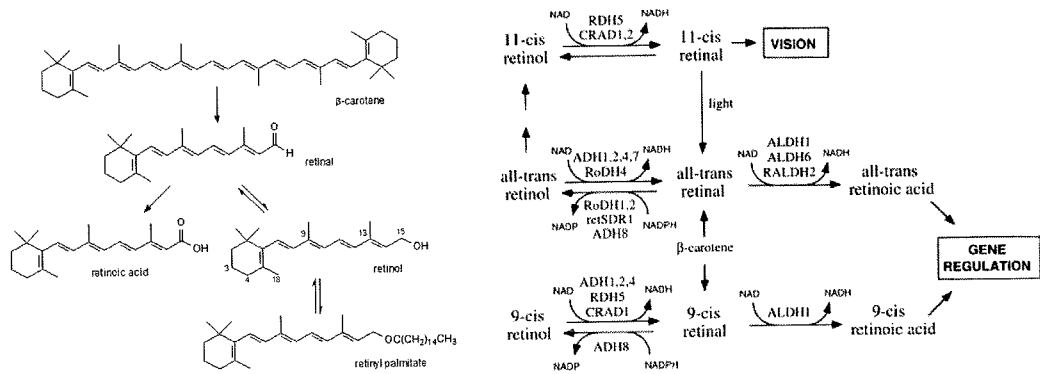
2.4.5.3. Otoakustik Emisyon Testi Dezavantajları

1. Gürültüden etkilenir dolayısı ile sessiz bir ortam gereklidir.
2. Dış ve orta kulak patolojileri sonucu etkiler (serumen, verniks kazeoza, kronik otitis media, efüzyonlu otitis media gibi)

2.5. RETİNOİK ASİT

Vitaminler doğal olarak besinler içerisinde yer alan, çoğunlukla dış kaynaklı, büyüme, üreme ve hayatın devamlılığı için gerekli organik bileşiklerdir. Yapı taşı veya enerji kaynağı olarak kullanılamazlar. Parenteral yolla veya sindirim kanalı yolu ile vücuda dahil olabilirler (67).

Yağda çözünen vitaminler grubunda yer alan vitamin A; beta -iyonon halkasına sahip tüm karoten ve karotenoidlerden meydana gelebilir (pro vitamin A). Karotenlerin parçalanmasıyla vitamin A oluşur. Birçok enzimatik yolla aktif formları olan retinol ve retinoik asit formlarına dönüşür.



Şekil 2.4. Retinoik Asit

Vitamin A'nın oksidatif metabolitleri (retinol) periferik kanda düşük seviyede bulunan doğal retinoidlerdir. Sentetik retinoidler ise 15 yıldan fazla süredir psöriazis ve diğer hiperkeratotik ve parakeratotik cilt hastalıkları, keratotik genodermatozlar, yaygın akne ve akne ilişkili dermatozlar yanı sıra deri kanseri ve diğer neoplazilerin terapi ve önlenmesinde kullanılan medikal ajanlardır (67).

Vitamin A'nın diyetle alınan retinol formu 2 basamaklı enzimatik aktivite (Alkol dehidrogenaz (ADH) ve Aldehit Dehidrogenaz (ALDH)) ile RA formuna dönüşür. RA CYP26 enzim ailesine ait enzimlerle metabolize edilir. RA; RXR reseptörleri ile birlikte DNA'ya bağlanan retinoik asit reseptörleri (RAR) için ligand görevi görür ve transkripsiyonda kontrol basamağı olarak görev alır. RA veya retinoidler orta kulak mukozasında bulunurlar (68).

Normal şartlarda fare orta kulak epitelyal hücreleri (mMEEC) mukoz hücreler yerine embriyonel dönemde normal epitel hücrelerine dönüşürler. Fakat inflamatuvar süreç söz konusu olduğunda TNF α , RA ve diğer sitokinler bu bölgede artarak bu hücrelerin mukoz hücrelere dönüşümünü artırır. TNF α ve RA hem m-RNA hem de protein düzeyinde musin üretimini regüle eder.

RA, tavşan trakeal epitelinde, epitelyal hücre farklılaşmasını musin gen regülasyonu ile ilişkili olarak regüle eder ve skuamoz hücreden mukoz hücre fenotipine dönüşmesini sağlar (69,70).

İç kulakta membranöz labirent sesi algılama ve denge ile ilgili görevleri açısından oldukça kompleks bir organdır. İç kulağın gelişimsel anomalileri konjenital işitme kaybı ve denge problemleri ile sonuçlanır. Fibroblast growth faktör, retinoik asit, kemik morfojenik protein gibi bileşenleri içeren parakrin ve otokrin sinyallerler iç kulakta morfogenez ve aks formasyonunu düzenler. Vitamin A'nın aktif metaboliti olan Retinoik Asit (RA) hücre proliferasyonu, farklılaşması ve morfogenez gibi birçok biyolojik işlemi regüle eder (71).

RA, embriyonik gelişimregülasyonunun yanı sıra tüylü hücrelerin gelişiminde de rol alır (72).

Hayvan modellerinde de, iç kulağın gelişimi vitamin A eksikliğine karşı hassastır. A vitaminin kısmi eksikliğinde otik vezikül anomalileri, endolenfatik kanal yokluğu, vestibuler ve koklear epitelde atrofi, otik kapsülde hipertrofi ve ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklikler görülebilmektedir (73).

Deneyisel vitamin A eksikliğinde; orta kulakta mukus sekrete eden silyalı epitelde kayıp ile ödem ve inflamasyonla giden yıkım süreci gelişebilmekte ayrıca

işitme sinirinde ve kokleada dejenerasyon, kemikçik zincirde anormal kemik gelişimi de görülebilmektedir (74).

Bok ve ark.nın⁷⁵ yaptıkları bir çalışmada RA in erken embriyogeneizde özellikle iç kulakta kritik rol oynayan bir morfojen olduğu gösterilmiştir.

Otik kapsülün ön ve arka bölgelerinde de RA'e karşı farklı cevaplar gelişebilir (76).

Anterior otik bölgedeki hücreler RA'e bağlı olarak daha çok sensöriyel hücreler yönünde gelişirken posteriordaki hücreler daha çok non-sensöryel özellik gösterir (75).

RA otokistin anteroposterior polarite göstermesinde de etkilidir (77).

Farelerde yapılan çalışmalarda RA uygulaması oral gavaj ve intraperitoneal enjeksiyonla yapılmıştır. Cadot ve ark.⁷⁸ non invaziv bir yöntem olarak çikolata/şeker pelletleri ile birlikte uygulama yöntemini kullanmışlardır. Cadot ve ark. çikolata/şeker pelletlerine RA ekleyerek yaptıkları çalışmada RA'in fibroblast growth factor (Fgf3)ekspresyonundaki etkilerini ortaya koymak amaçlamışlar ve RA uygulama zamanının Fgf3 expressionu üzerinde oldukça kritik olduğunu, RA'in artan dozlarda uygulanmasının otokistte Fgf3 ekspresyonunda doz bağımlı bir azalma sağlayacağını belirtmişlerdir.

Gürültü maruziyeti; kan damarlarının çapında ve eritrosit velositesinde azalmaya neden olarak koklear kan akımını azaltır (79).

Gürültüye bağlı koklear hasarda tüylü hücrelerde ve destek hücrelerinde direkt mekanik destrüksiyon gelişir (41).

Yüksek ses maruziyetinin tamamen önlenmesi mümkün olmadığından, hücrelerin biyokimyasal hasardan korunması en önemli noktadır. Dolayısı ile gürültüye maruziyet sonrası koruyucu, hasarı önleyici bir protokolün geliştirilmesi önem arz etmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri temizleyicilerin gürültü maruziyetinden sonra 3 gün içinde kullanımı ile işitme kaybının azaltılabileceği belirtilmiştir (55).

Vitamin A eksikliği iç kulağın gürültüye bağlı zedelenme hassasiyetini artırır ve bu etki RA'in koruyucu etkisinden kaynaklanmaktadır. Gürültü maruziyetinden sonra erken dönemde sistemik RA tedavisinin tüylü hücre kaybını azaltabileceği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (80).

RA iç kulağın embriyonik gelişimi kadar postnatal dönemde de korunmasında kritik öneme sahiptir (81).

RA; embriyonik gelişim esnasında Korti Organı'nda gelişen prokoklea hücrelerin gelişiminde de rol alarak onların tüylü hücrelere farklılaşmasını sağlar (72).

Memeli kokleasındaki (Korti Organı'ndaki) sensöryel epitel sensöryel tüylü hücreler ve nonsensöryel destek hücrelerinden oluşan düzenlnli bir hücre mozağini kapsar. Kokleada tek sıra halinde dizilmiş iç tüylü hücreler ve 3-4 sıra halinde dizilmiş dış tüylü hücreler bulunmaktadır. Herbir tüylü hücre komşu tüylü hücreden destek hücrelerinden kaynaklanan projeksiyonlarla ayrılır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda sensöryel epiteldeki tüm hücre tipleri bir progenitor hücre popülasyonundan (koklear kanalın ventral epitelinin distal bölgesinde yerleşik) kaynaklanır (82).

Kelley ve ark.⁸³ tarafından embriyonik fare koklea kültürleri ile yapılan bir çalışmada ekzojen RA'in, tüylü hücre ve destek hücre yönünde gelişecek hücrelerin sayısında doz bağımlı bir artış sağladığı gösterilmiştir.

Civciv otokistlerine RA eklenmesinin prematür hücrelerin tüylü hücreler yönünde farklılaşmasını in vitro olarak artırdığı bir başka çalışmada gösterilmiştir (84).

Sentetik retinoidler; nonaromatik, monoaromatik ve poliaromatik bileşikler olmak üzere 3 sınıfa ayrılırlar. Sentetik türevler sistemik alımın ardından 30-60 dakika sonra plazmada tespit edilebilirler ve 2-4 saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşırlar. Eliminasyon yarı ömürleri isotretinoin için 10-20 saat etretinate için 80-175 gün ve trans-asitretin için 2-4 gün şeklinde değişmektedir.

Ciltteki retinoid konsantrasyonları subkutan yağlı dokudakinden biraz daha düşüktür. İntarselüler düzeyde retinoidler sitozolik proteinler ve spesifik nükleer reseptörler ile işbirliği yapar. Moleküler düzeyde RARs ve RXRs reseptörleri retinoidlerin aktivitesini artırır. Retinoid reseptörlerinin ekspresyonu dokuya spesifiktir, örneğin ciltte RAR gama veRXR alfa reseptörleri yoğundur. Retinoidler epidermal hücre büyümesi ve farklılaşmasını, sebace gland aktivitesini etkileyerek antiinflamatuvar ve immünmodülör etki gösterir.

Sıklıkla tretinoin akut promyelosiitik löseminin sistemik tedavisinde, etretinate ve asitretin psöriazis ve ilişkili hastalıklarda (keratinizasyon ile seyreden patolojilerde), izotretinoin ise sebore, yaygın akne, akne rozasea ve diğer akneiform hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Sistemik retinoidler aynı zamanda epitelial cilt kanserleri ve kutanöz t hücreli lenfoma tedavisinde de kullanılırlar.

Retinoidlerin en önemli yan etkileri teratojenite olup diğer yan etkiler doz bağımlıdır ve önlenabilir. Bu nedenle retinoid tedavisi esnasında üreme çağındaki kadınlara kontrasepsiyon uygulanması gereklidir. Tedavi esnasında her 3-4 haftada bir yan etkiler açısından fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile klinik takip önerilir. Topikal retinoidler akne, cilt pigmentasyonları, prekanseröz lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

Retinoik asitin kimyasal yapısı hidrofobik olduğundan çözücü olarak DMSO veya alkol kullanılır. Bir çalışmada %0,5' lik DMSO çözeltisinin dış tüylü hücre sayısını etkilemediği ancak %1 lik DMSO kullanıldığında dış tüylü hücre sayısı etkilenmeksizin Prestin ve Gata-3 genlerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir (85).

Bunun yanı sıra RA in başka bir formu olan İzotretinoin'e intrauterin maruziyetin iç kulak malformasyonları ile ilgili olabileceği laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (86,87).

Tüm bu sonuçlara rağmen; RA'in koklear gelişim esnasındaki spesifik hücresel etkileri ve bu etkilerin sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir. Her ne kadar RA; hücrelerin tüylü hücre yönünde farklılaşmasında artış sağlıyor gibi görünse de RA hücre farklılaşmasında gerekli olup olmadığı tam gösterilememiştir.

Yüksek şiddette gürültü gibi mekanik travmalar, işitsel nöron ve tüylü hücre kaybı ile sonuçlanacak apoptozisi indükleyebilir. Bu nedenle anti-apoptotik ajanlar iç kulağı akustik travmadan korumada ve işitme kaybını önlemede etkili olabilir.

Sonuç olarak lokal retinoid konsantrasyonlarının düzenlenmesi iç kulağın gelişimi ve fonksiyonlarının devamlılığı açısından oldukça önemlidir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Başkent Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurul onayı (DA13/48 proje no'lu, 26/11/2013 onay tarihli ve 13-52 karar no'lu) alındıktan sonra Ankara Başkent Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmaya, 21 adet, sağlıklı, Spraquey Downey rat dahil edilip hayvanlar 7'si çalışma (retinoik asit uygulanan grup), 7'si alkol uygulanan grup, 7'si ise kontrol grubu olmak üzere 3 ayrı gruba ayrıldı. Çalışmada, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyuldu.

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

Tüm ratların genel anestezi altında otoskopik muayeneleri yapıp, dış kulak yolundaki debris ve buşonlar temizlendi ve normal timpanik membran görüntüsü sağlandı. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) İLOv6 (Otodynamics® Ltd) cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü. f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f1 frekansı için L1, ve f2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 10 dB SPL (L1=65, L2=55) düzeyinde tutuldu. Sonuçlar birincil tonların (f1 ve f2) geometrik ortalamasında gösterildi. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'ler dış kulak kanalındaki mikrofon ile 2f1-f2 frekansında ölçüldü. Test süresi yaklaşık 30 sn idi. DPOAE amplitüdlerinin gürültü eşiğinin 3 dB üstündeki değerleri anlamlı kabuledildi Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı.

Ratlarda, elektrofizyolojik ölçümler ve intratimpanik enjeksiyonlar genel anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anestezi, ketamin HCL (Ketalar ampül, Pfizer, İstanbul) 40 mg/kg intramuskuler ve xylazaine HCL (Rhompun ampul, Bayer, İstanbul) 5 mg/kg intramuskuler verilerek sağlandı.

Çalışmada kullanılacak olan retinoik asit çözeltisi 1 cc'de 1 mg retinoik asit içerecek şekilde %96'lık alkol içerisinde çözülerek hazırlandı.

Çalışmada, akustik travma öncesinde tüm ratların otoakustik emisyon ölçümü yapıldı. Normal işitme saptanan toplam 21 adet dişi rat; 60 dB gürültü izolasyonu sağlanan kabinde, 110 dB SPL şiddetinde serbest ortamda 12 saat boyunca gürültüye maruz bırakıldı. Akustik travma sonrası tüm ratların DPOAE ölçümleri yapılarak ratlar; 3 gruba ayrıldı. Retinoik asit uygulanacak 1. gruba, akustik travma sonrası 1. saatte RA uygulandı. 48 saat sonra 2. ölçümler yapılarak 2. doz retinoik asit uygulandı ve 2. dozdan 48 saat sonra tekrar DPOAE ölçümleri yapıldı. Alkol ve kontrol gruplarının DPOAE ölçümleri eş zamanlı olarak gerçekleştirildi.

1.grup (Retinoik Asit Uygulanan Çalışma Grubu): 1. gruba akustik travma sonrası 1. saatte ve travma sonrası 2. gün olmak üzere toplam iki doz şeklinde otoendoskop eşliğinde dental enjektör yardımıyla rat orta kulağına her bir uygulamada yaklaşık 0.1 cc (orta kulak doluncaya kadar) retinoik asit çözeltisi (1 cc'de 1 mg içerecek şekilde) timpanik membran posteroinferior kadrana intratimpanik olarak uygulandı.

2. grup (alkol grubu): Akustik travma sonrası retinoik asit çözeltisi içindeki alkolün etkilerini değerlendirmek amacı ile 0,1 cc alkol (1'e 10 oranında dilue edilerek) RA uygulaması ile eş zamanlı uygulandı.

3.grup (kontrol grubu): Akustik travma sonrası tedavi uygulanmadı.

Çalışma süresince 1. grupta bir hayvanda akut otitis media gelişti, diğer gruplardan birer rat ex oldu ve çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 3.1. Ratlarda DPOAE ölçümleri

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

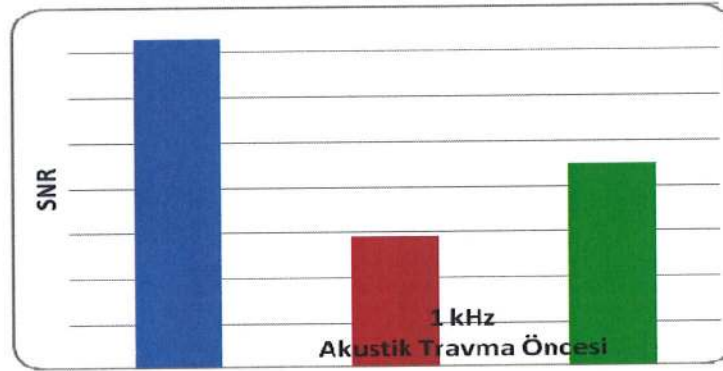
Çalışma esnasında çalışma grubundan bir rat akut otitis media geliştiği, kontrol ve alkol uygulanan gruplardan ise 1 'er rat ex olduğu için istatistikî analiz her grupta 6'şar rat olmak üzere toplamda 18 adet ratın sonuçları üzerinden yapıldı.

SPSS 18.0 istatistiksel değerlendirme programında, istatistiksel çalışmalar yapıldı. Çalışmada DPOAE değerleri, her frekans için, çoklu grupların karşılaştırılması Kristal-Wallis Testi ile retinoik asit 1. ve 2. doz uygulama sonuçlarının karşılaştırılması ise Mann-Whitney U Testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

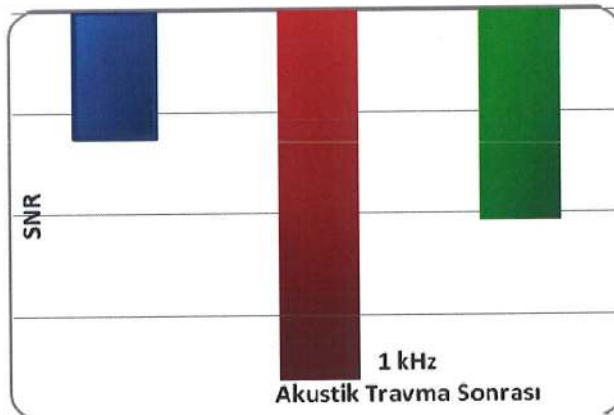
4. BULGULAR

Akustik travma öncesi yapılan otoakustik emisyon değerlendirmesinde her üç grubun 1 kHz, 1,4 kHz, 2 kHz, 2,8 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz frekanslarındaki DPOAE SNR değerleri incelendiğinde, her üç grup istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$).

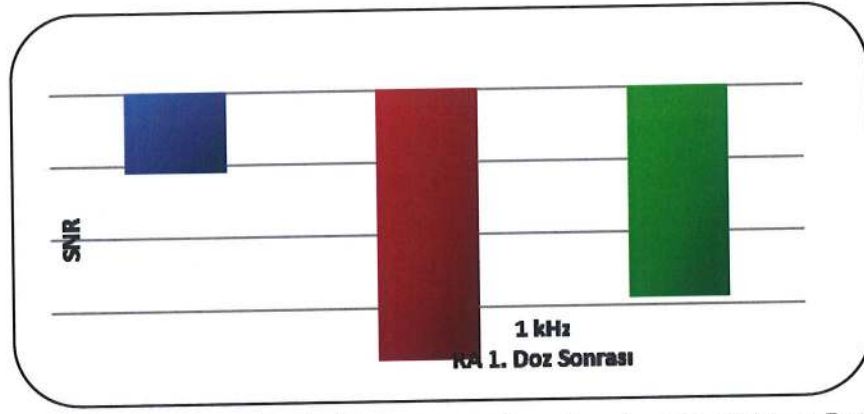
DPOAE ölçümlerinde SNR değerleri her üç grup için travma öncesi ve sonrası olmak üzere 1 kHz, 1,4 kHz, 2 kHz, 2,8 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz frekanslarında ayrı ayrı değerlendirildi.



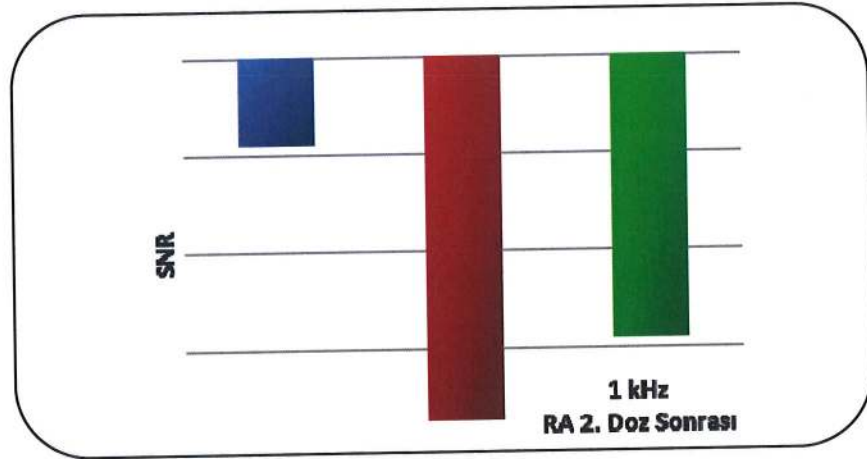
Grafik 4.1. 1 kHz de akustik travma öncesi 3 grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması sonucu P: 0,938



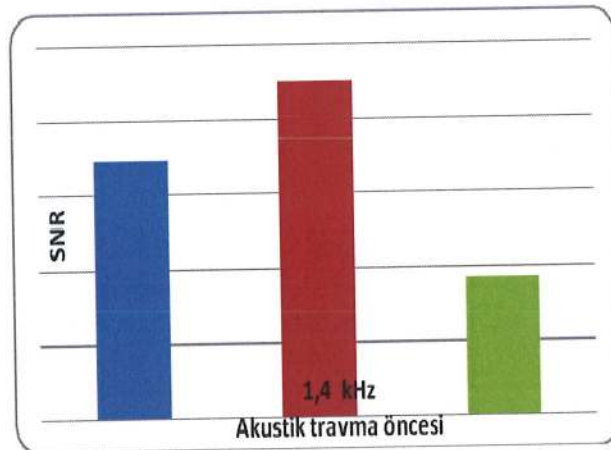
Grafik 4.2. 1 kHz de 3 grubun akustik travma sonrası karşılaştırılması sonucu P: 0,752



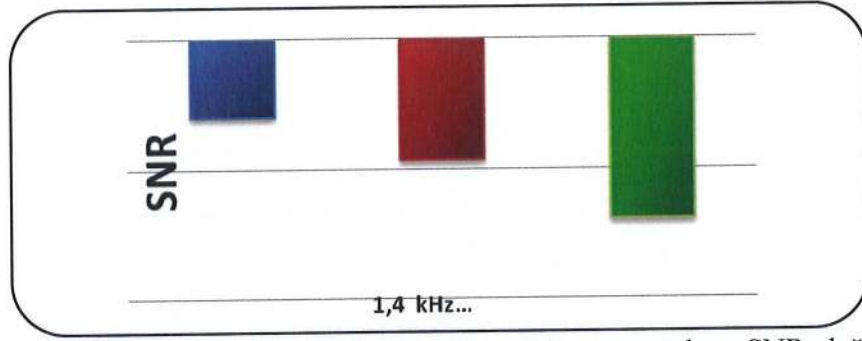
Grafik 4.3. 1kHz de retinoik asit 1.doz sonrası 3 grubun karşılaştırılması $P<0,001$



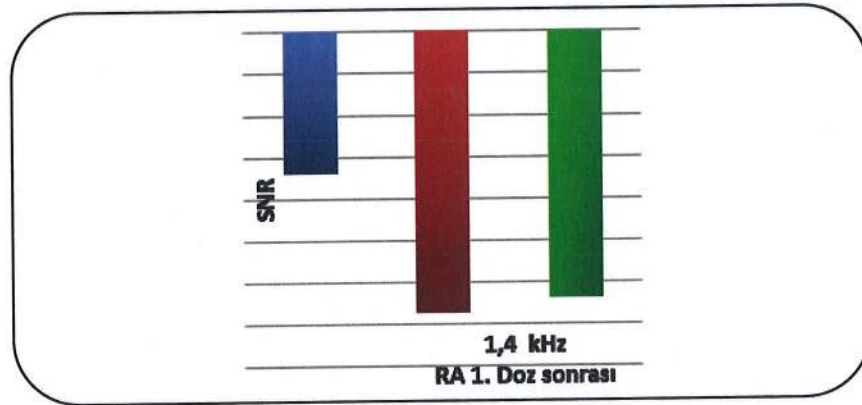
Grafik 4.4. 1 kHz retinoik asit 2. Doz uygulaması sonrası 3 grubun karşılaştırılması $P<0,001$



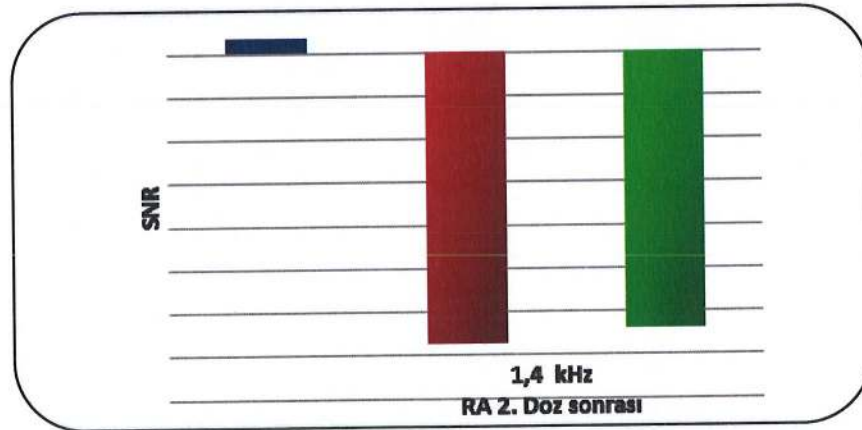
Grafik 4.5. 1,4 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun karşılaştırılması sonucu $p:0,884$



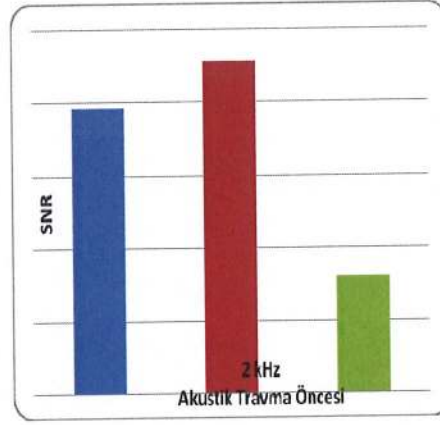
Grafik 4.6. 1,4 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,374$



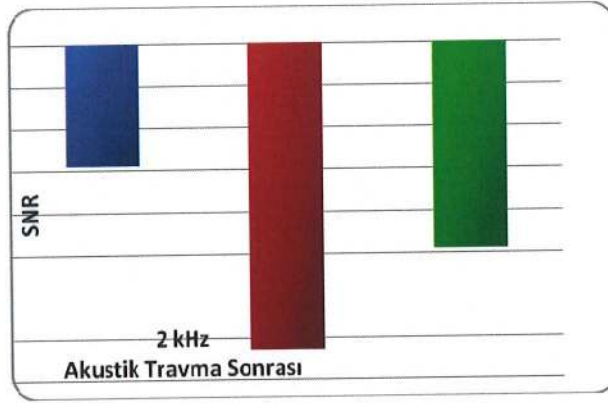
Grafik 4.7. 1,4 kHz de retinoik asit 1. Doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,01$



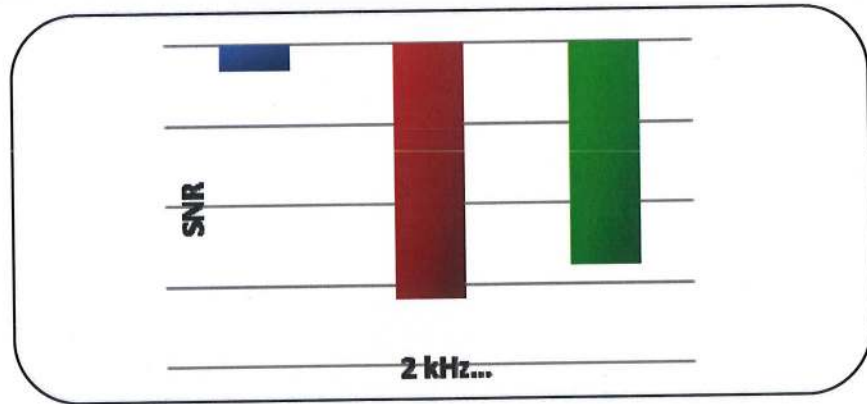
Grafik 4.8. 1,4 kHz de retinoik asit 2. Doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,01$



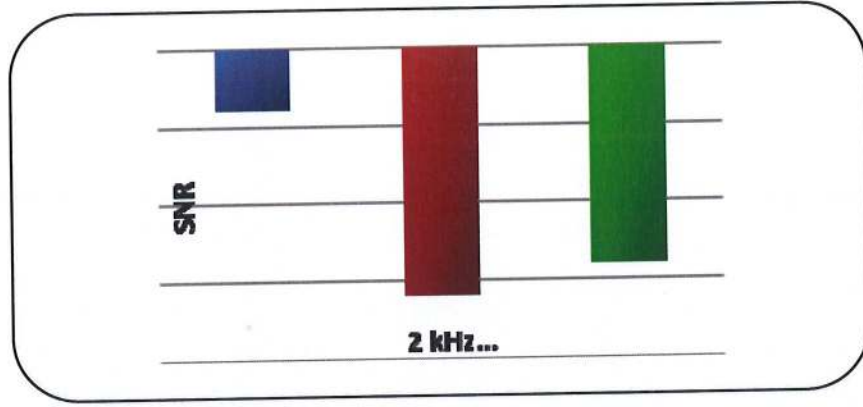
Grafik 4.9. 2 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p: 0,716



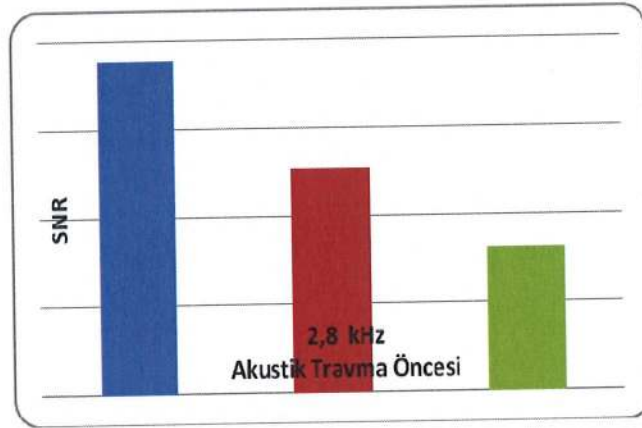
Grafik 4.10. 2 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,877



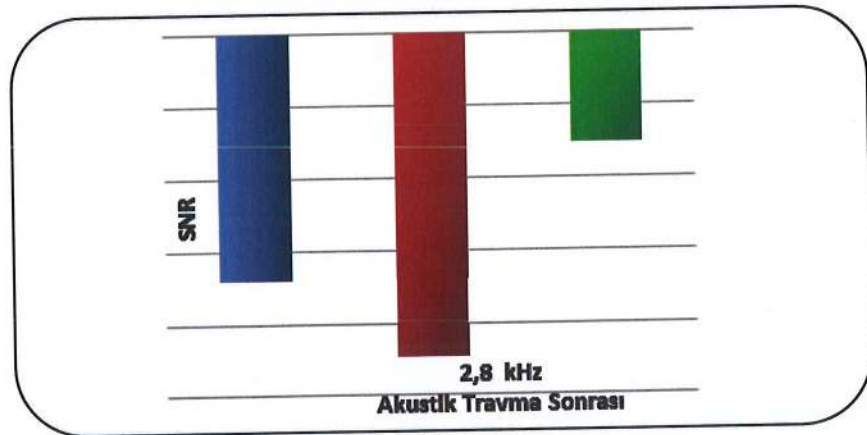
Grafik 4.11. 2 kHz de retinoik asit 1. doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p<0,001



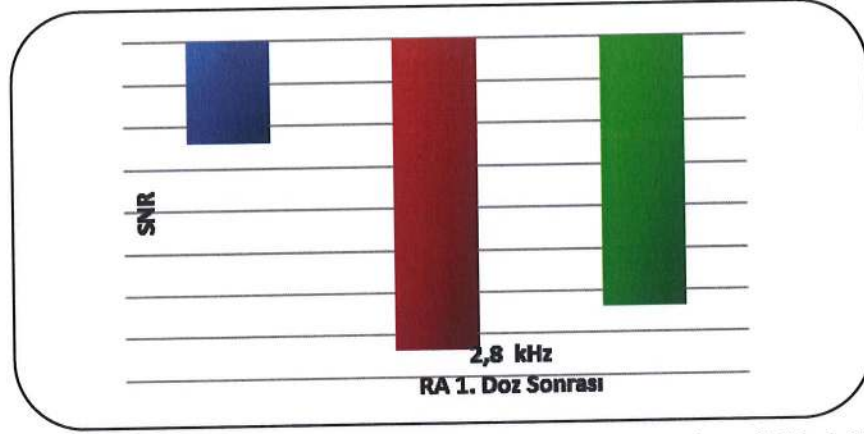
Grafik 4.12. 2 kHz de retinoik asit 2. doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$



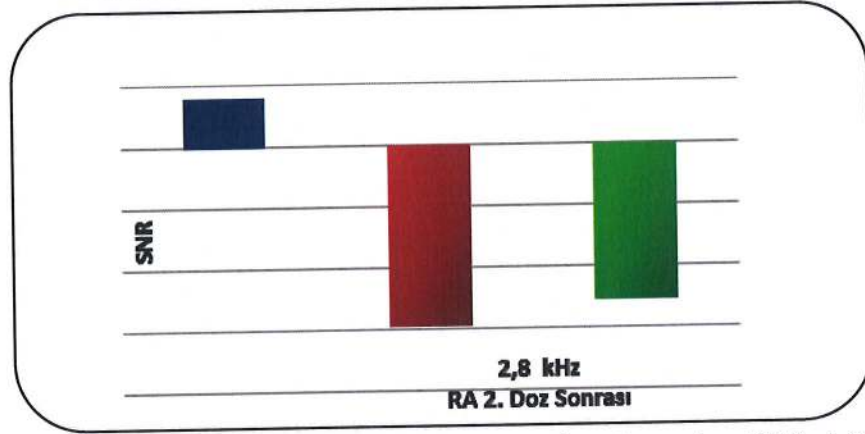
Grafik 4.13. 2,8 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,519$



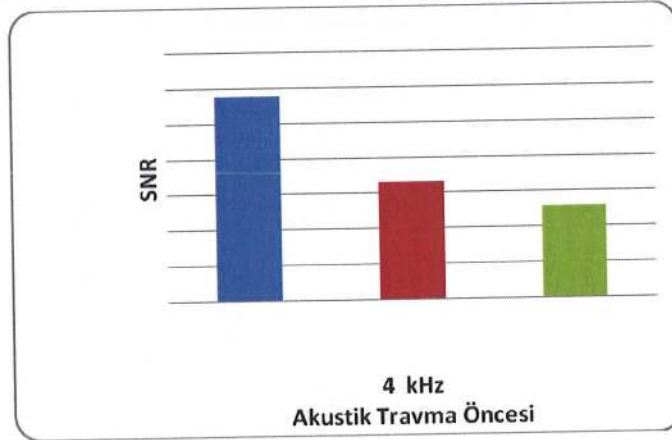
Grafik 4.14. 2,8 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,806$



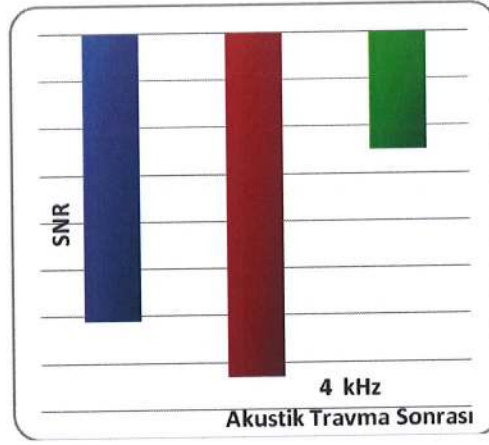
Grafik 4.15. 2,8 kHz de retinoik asit 1.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$



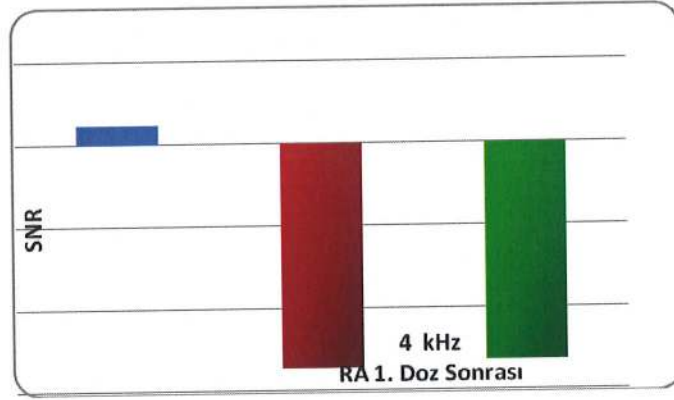
Grafik 4.16. 2,8 kHz de retinoik asit 2.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$



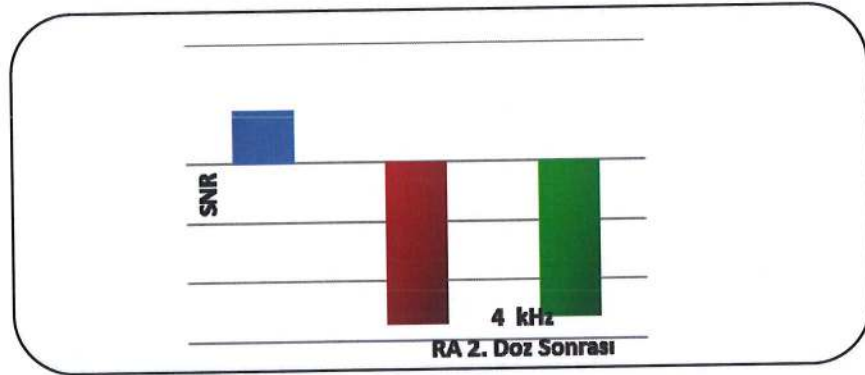
Grafik 4.17. 4 kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,506$



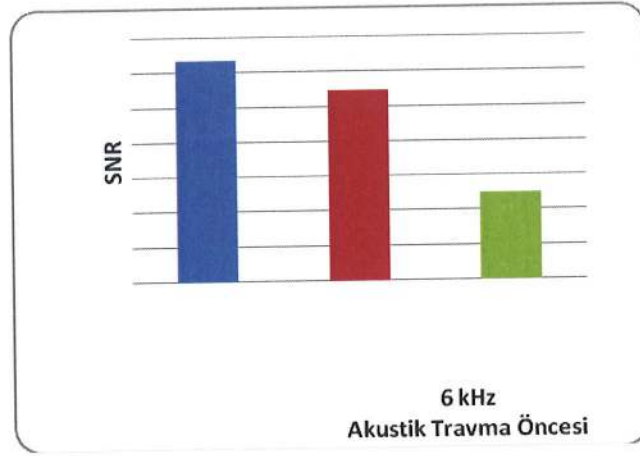
Grafik 4.18. 4 kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p:0,963$



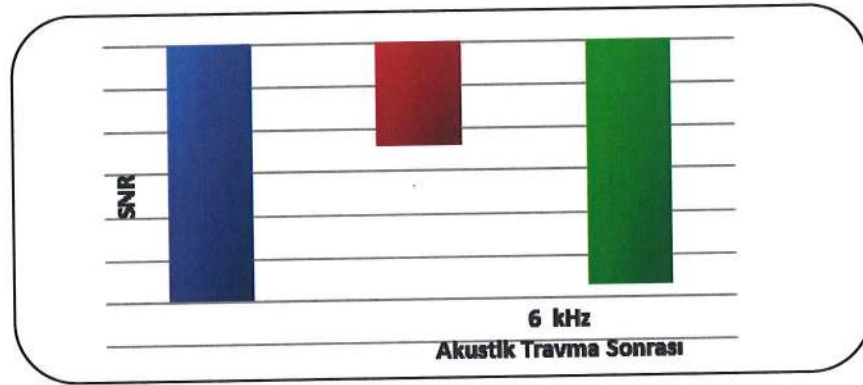
Grafik 4.19. 4 kHz de retinoik asit 1. doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$



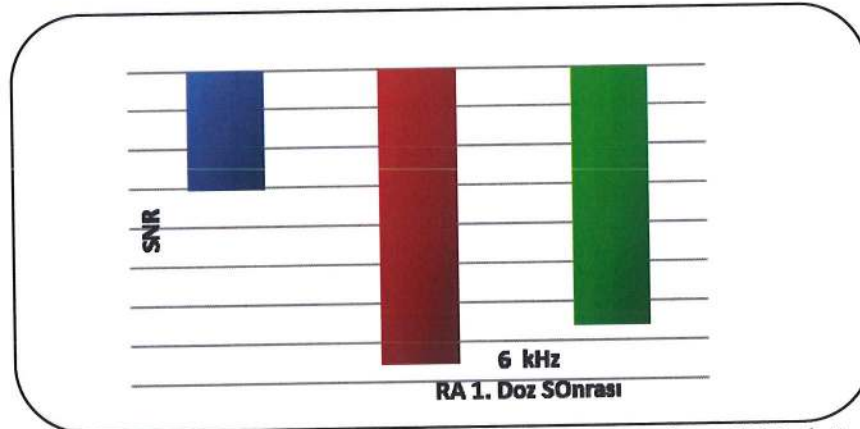
Grafik 4.20. 4 kHz de retinoik asit 2. doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$



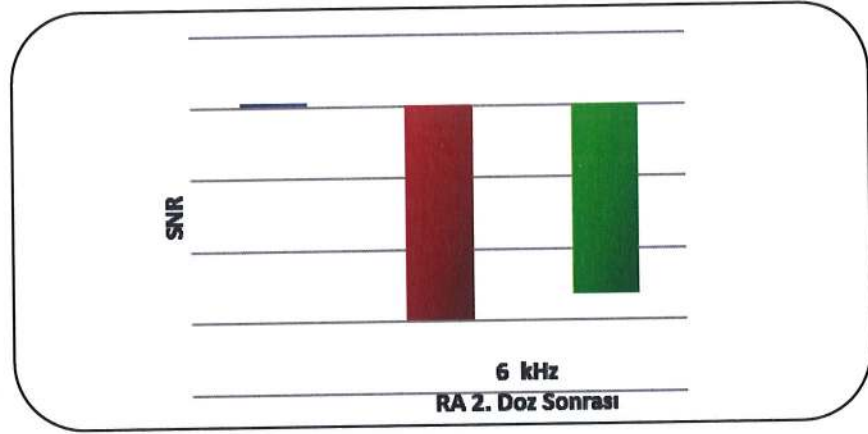
Grafik 4.21. 6kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,837



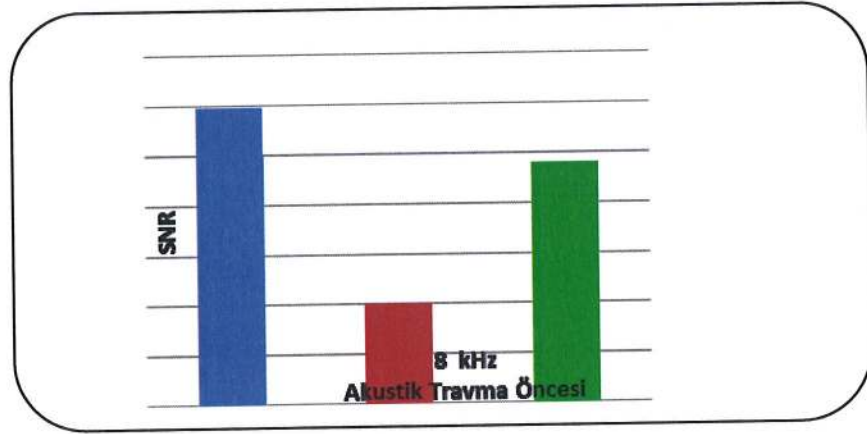
Grafik 4.22. 6kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,719



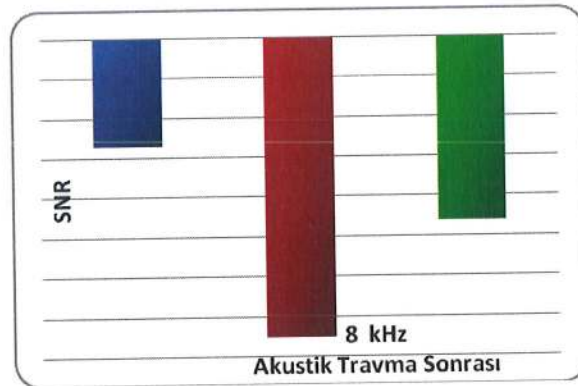
Grafik 4.23. 6kHz de retinoik asit 1.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,005



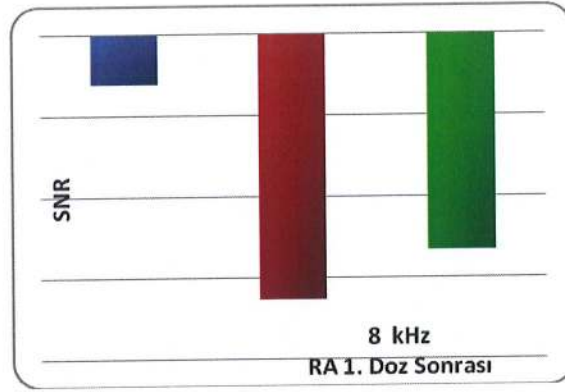
Grafik 4.24. 6kHz de retinoik asit 2.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,005



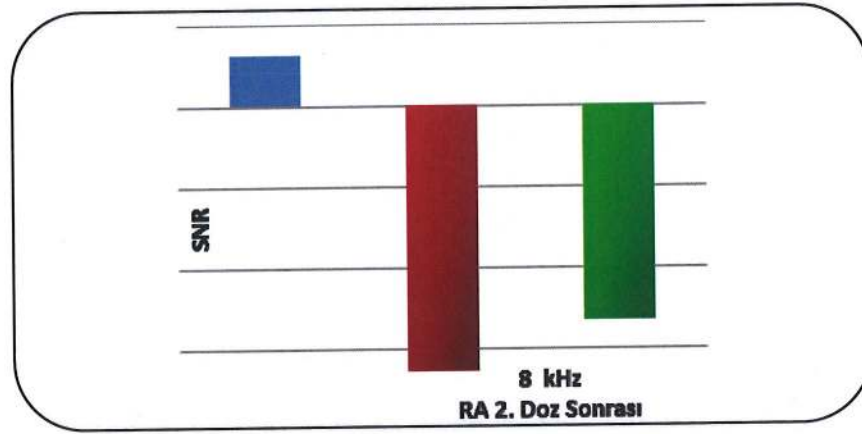
Grafik 4.25. 8kHz de akustik travma öncesi her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,890



Grafik 4.26. 8kHz de akustik travma sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması p:0,887



Grafik 4.27. 8kHz de retinoik asit 1.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$



Grafik 4.28. 8kHz de retinoik asit 2.doz sonrası her üç grubun SNR değerlerinin karşılaştırılması $p<0,001$

Retinoik asit 1. Doz ve 2. Doz uygulamaları sonrası SNR değerlerinin kendi içinde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu P değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4.1. SNR değerlerinin kendi içinde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması sonucu P değerleri

SNR	P Değerleri
1 kHz	0,748
1,4 kHz	0,003
2 kHz	0,013
2,8 kHz	0,019
4 kHz	0,056
6 kHz	0,034
8 kHz	0,007

Akustik travma öncesi ve sonrası değerlerde tüm frekanslarda 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Retinoik asit 1. doz ve 2. doz uygulamalarından sonra 1, 1.4, 2, 2.8, 4, 6 ve 8 kHz frekanslarda retinoik asit uygulanan grupta anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Retinoik asit uygulanan grupta 1. doz ve 2.doz sonrası 1.4, 2, 2.8, 6 ve 8 kHz de anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Alkol uygulanan grup ile kontrol grubu arasında SNR değerleri açısından istatistikî açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

İşitme kaybının en önemli nedenlerinden biri özellikle endüstriyel toplumlarda yüksek ses maruziyeti olarak belirtilmektedir. Sensörinöral işitme kaybının erişkinlerde en sık nedenleri presbiakuzi ve gürültüye maruziyettir. Günümüz şartlarında çevresel gürültü maruziyetinin artışı 21. yüzyılın en önemli sorunlarından biri haline gelmiştir. Bunu düzenlemeye yönelik çalışmalara rağmen gürültü kirliliği dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir (88).

Yüksek şiddette ve sürekli sese maruz kalmak, iç kulakta özellikle Korti Organı'nda bir takım değişikliklere yol açar. Gürültüden en fazla etkilenen hücrelerin dış titreşim tüylü hücreler olduğu saptanmıştır (10).

Sese maruz kalmakla, başlangıçta titreşim tüylü hücrelerin sertliği bozulur. Ancak istirahatle bu düzen yeniden sağlanır. Sese maruziyet devam ederse stereosilyalar kaybolmaya başlar ve bu olaya paralel olarak titreşim tüylü hücrelerde ölüm meydana gelir ve bu durum sensörinöral işitme kaybı ile sonuçlanabilir.

Gürültüye bağlı işitme kaybında hipoksi ile açığa çıkan serbest radikaller tüylü hücre ölümünü artırır. Gürültünün indüklediği hipoksi sonucunda koklear kan akımında azalma da gözlenir.

Bohne ve ark.⁸⁹ çinçilyalar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada akustik travma uygulanan hayvanlarda koklear hasarın ilk olarak dış tüylü hücrelerde küçük odaklar halinde başladığını, akustik travmaya maruziyet devam ettiği takdirde lezyonun yaygınlaşarak korti organının tüm segmentini tuttuğu histopatolojik olarak gösterilmiştir.

Harding ve ark.'nın⁹⁰ çinçilyalar üzerinde yaptığı deneysel çalışma sonucunda da deneysel akustik travmaya bağlı olarak dış tüylü hücrelerdeki fokal lezyonların iç tüylü hücrelere göre daha fazla olduğu ve ses düzeyi arttıkça fokal lezyonların arttığı gösterilmiştir.

Chen ve ark.⁹¹ yaptıkları çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak akustik travmada iç tüylü hücrelerin morfolojik olarak dış tüylü hücrelere göre daha fazla etkilendiğini histolojik olarak göstermişlerdir.

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların (DPOAE) ölçümü DTH fonksiyonlarını ortaya koyan bir testtir. Bu nedenle DTH'ler üzerinde gürültünün etkilerinin ortaya konmasında DPOAE sık kullanılan bir test olmuştur (61,62).

DPOAE'lar hayvanlarda işitmenin ve koklear fonksiyonların değerlendirilmesinde de objektif bir metod olarak kullanılmaktadır.

Uzamış gürültü maruziyeti sensorinöral işitme kaybının ve işitme eşik değişimlerinin en sık nedenlerinden birisidir. Yaşam boyunca gelişen çevresel ve endüstriyel gürültü maruziyeti çoğunlukla beyaz gürültü şeklinde olmaktadır. Yüksek şiddette gürültü işitsel sistemde geçici ve kalıcı hasara neden olabilmektedir (92).

Tekrarlayan veya uzamış gürültü maruziyetinde iç kulaktaki tüylü hücrelerde hasar neticesinde birden fazla frekansa geçici eşik kayması oluşur (93).

Yüksek şiddette sese maruziyet, tüylü hücrelerde ve Korti Organı'nda ki destek hücrelerinde direk mekanik hasarın yanı sıra tüylü hücre nükleusu ve DNA'sında kırılmalarla neticelenen şekil ve boyut değişikliklerine neden olmaktadır (93,94).

Gürültü maruziyeti sonrası işitme düzeylerinde önce geçici eşik kayması (temporary threshold shift) olarak adlandırılan geçici bir azalma olmaktadır. Gürültü devam ettiğinde düzelme olmaz ve kalıcı eşik kayması ortaya çıkar (permanent threshold shift). 65-70 dB SPL den düşük seviyede gürültü eşik düzeylerde yükselmeye neden olmazken 70-120 dB seviyesinde eşiklerde yükselme ortaya çıkmaktadır. Bu seviyenin üzerinde geçici eşik kayması 'asemptomatik eşik kayması' olarak adlandırılan logaritmik bir artış gösterir (95).

Eşik kayması; gürültü frekans spektrumu ile korelasyon gösterir. Frekans aralığı (dış kulak yolu rezonansına, transfer fonksiyonuna veya stapedial reflxlere bağlı olarak) 3 ve 5 kHz de eşik kayması daha belirgin hale gelmektedir (95).

Geçici eşik kayması çoğunlukla maruz kalınan frekansın yarım veya bir oktav üstünde meydana gelir (96).

Düzelme zamanı; meydana gelen işitme kaybının derecesi ile ilişkilidir ve en fazla düzelme maruziyet sonrası 15 dakika içinde meydana gelir (97).

Kalıcı eşik kayması santral işitsel yollarda hücresel düzeyde ve sinaptik aktivitede; aksonal ve sinaptik değişiklikler, nöronal büzüşme gibi dramatik değişikliklere yol açmaktadır (98).

Gürültü maruziyeti sonrası spontan nöronal aktivitede ve işitme sinirinde birleşik aksiyon potansiyellerinde düşme meydana geldiği elektrofizyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (99-101).

B.H. Hu ve ark.¹⁰² gürültüye bağlı işitme kaybında, tüylü hücrelerdeki apoptozis ile ilgili yaptığı deneysel çalışmada, 39 guinea pigo 110, 115 ve 120 dB SPL şiddetinde 4 saatlik akustik travma uygulaması sonrasında, floresans mikroskopi altında tüylü hücreleri değerlendirilmişler ve özellikle dış tüylü hücrelerde apoptozisin göstergeleri olan karyoreksis ve karyopiknozis'in anlamlı oranda yüksek olduğu tespit etmişlerdir.

Vitaminler normal gelişme, büyüme ve üreme gibi fonksiyonların sağlanması için gerekli bileşenlerdir. Vitamin A, D, E ve K lipofilik bileşenler olup yağda çözünen vitaminler olarak adlandırılırlar. Lipofilik olmalarına bağlı olarak yağda çözünen vitaminler etkilerini gösterebilmeleri ve metabolize olabilmeleri için intraselüler taşıyıcı proteinler tarafından taşınırlar. Retinoidler olarak adlandırılan vitamin A ve deriveleri Hücresel Retinoid Asit Bağlayıcı Protein (HRABP) ve Hücresel Retinal-Bağlayıcı Protein (HRBP) gibi hücre içi retinoid bağlayıcı proteinlere bağlanarak çözünebilirler. Bu proteinler metabolizma regulasyonunda, sinyalizasyonda rol oynayan ve retinoidlerin transportunda görev alan şaperon proteinler gibi davranırlar. (Şaperon proteinler; ribozomda üretilen proteinlerin

kıvrılmalarına engel olarak hedefe ulaştıklarında katlanmalarını sağlar, yanlış katlanan proteinleri tanıyıp düzeltir ve düzeltilmesi mümkün olmayan proteinleri parçalayarak ortamdan uzaklaştırır.)

Retinoik Asit (RA) vitamin A'nın aktif derivativesı olup embriyolojik gelişimde, homeostazisde, hücre morfogenezinde ve erişkin doku farklılaşmasında rol oynar. Retinoidler olarak bilinen RA metabolitleri kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederken kök hücrelerin farklılaşmasını indükler. RA 'in biyolojik aktivitesi RA reseptörlerine ($RAR\alpha$, $RAR\beta$ and $RAR\gamma$) bağlanarak ortaya çıkar.

Vitamin A; koruyucu etkisi ile ilişkili olarak eksikliği durumunda iç kulağın gürültüye bağlı hasara karşı hassasiyetini artırır (103).

Hem immün ilişkili hastalıklarda hem de tümörlerde retinoid tedavisinin faydalı etkileri bilindiğinden bu bileşikler için yeni terapötik yaklaşımlar gündeme gelmiştir.

Korti Organı'nda yer alan tüylü hücreler ve destek hücreleri, yapısı en üst düzeyde gelişmiş ve düzenlenmiş hücreler arasında yer almakla birlikte yapısal gelişimde etkili faktörler tam olarak bilinmemektedir. Korti Organı'nda normalde iç tüylü hücreler tek sıra, dış tüylü hücreler ise birkaç sıra halinde yerleşir. Koklear gelişimin erken safhalarında saçlı hücre ve destek hücrelerine bitişik halde olan diğer hücrelerin ileride tüylü hücre olarak gelişme potansiyeli vardır. Bu noktada koklear doku kültürüne ekzojen retinoik asit eklenmesinin tüylü hücre ve destek hücresi olarak gelişecek hücre sayısında anlamlı artış sağladığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (104,105).

Bu sonuç aynı zamanda tüylü hücre ve destek hücrelerinin gelişiminin çevresel faktörlerden etkilendiğini ve bu iki hücrenin gelişiminin birbirine bağlı olabileceğini ortaya koymaktadır. Sensöriyel epitel olarak gelişecek hücre grubunda yer alan hücreler tüylü hücrelere dönüşmek için birbiri ile yarış halindedir ve bir hücre tüylü hücre fenotipine büründüğünde diğer komşu hücrelerin tüylü hücre şeklinde farklılaşmasını engelleyecektir.

Bu hipotezden yola çıkarak RA, hücrelerin tüylü hücreye mi yoksa destek hücrelerine mi dönüşeceğini etkileyici potansiyel bir ajan olarak düşünülebilir. Retinoik asit pronörol hücrelere benzeyen prokoklea hücre popülasyonu yaratabilir (106).

Korti Organı'nın farklılaşması bir dalga gibi bazalden başlayıp apikale doğru ilerlerken kokleanın farklı noktalarında da retinoik asite karşı hassasiyet değişmektedir (107).

Retinoik asit kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda gelişmekte olan koklea içerisinde de retinoik asitin mevcut olduğu gösterilmiş fakat endojen retinoik asitin hücreler tarafından mı üretildiği veya başka bir bölgeden kokleaya transport yoluyla veya da diffüzyonla mı geldiği net olarak ortaya konamamıştır (107,108).

Ancak erişkin memeli kokleasındaki sensöriyel epitelde retinoik asit tespit edilememiş (104) ve RA'in, erişkin rat kokleasında üretilmezken embriyonik rat kokleasında üretildiği belirtilmiştir (109).

Ratlarda embriyonik dönemde Korti Organı'nda spontan tüylü hücre rejenerasyonu görülebilmektedir (83,107).

Lefebvre ve ark.¹¹⁰ yaptıkları çalışmada ratlarda retinoik asitin, ototoksiste sonucu etkilenen Korti Organı'nı yapay doku kültüründe, tüylü hücre rejenerasyonunu stimüle ettiğini ancak RA'in stimüle ettiği tüylü hücre rejenerasyonunun sitosin arabinosid tarafından bloke edilebileceğini tüylü hücre rejenerasyonunun olması için belli bir mitoz süresinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir.

Kelley ve ark.¹¹¹ yaptıkları çalışmada da retinoik asitin Korti Organı'nın normal gelişiminde rol aldığı ve retinoik asitin prosensöriyel hücrelerin tüylü hücreler ve destek hücrelerine farklılaşma yönünde etkisinin olduğu belirtilmiştir.

Dış tüylü hücrelerde bulunan ve iç tüylü hücrelerde bulunmayan bir motor protein olan prestinin anahtar görevi amplifikasyon olup ratlarda işitme fonksiyonu erken postnatal dönemde prestin m_RNA ve protein ekspresyonu ile gelişir (112).

Yenidoğan ratların korti organından alınan doku kültürüne RA ve butirik asit eklenmesinin prestin mRNA ve Gata -3,-2 ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. 1–50 mikromolar dozunda RA eklenmesi doz bağımlı bir ekspresyon sağlar.

Gross ve ark. nın¹¹³ yenidoğan rat kokleası ile yaptıkları çalışmada RA prestin ve Gata-3 ekspresyonunda azalmaya neden olmuştur. Bu durumun RA düzeylerinin embriyolojik dönemde yüksek seviyede iken doğumla birlikte azalması ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Prestin ekspresyonundaki bu azalma RA seviyelerinde ki düşüş ile açıklanabilir.

RA, transkripsiyondaki etkilerinin yanı sıra (pro-apoptotik/anti apoptotik ve prosurvival ve antisurvival etkiler) birçok moleküler ve hücresel etkiye de sahiptir. RA'in ekzojen olarak doku kültürüne eklenme şartları RA'in iç kulaktaki etkisini belirleyecektir (114).

RA eksikliğinin iç kulağın gürültüye bağlı hasara duyarlılığını artırmasının RA'in koruyucu etkisinden kaynaklandığı düşünülebilir (103). RA ile erken maruziyet sonrası tedavi farelerde tüylü hücre kaybını ve gürültüye bağlı eşik kaymasını azaltma potansiyeli taşır (80).

Retinoik asit kullanımı sonrası sensörinöral işitme kaybını da içeren yan etkiler gözlenebilir. Bu durum 6 hafta oral *All-trans Retinoik Asit* tedavisi sonrası gözlenmiş ve bu durum azalmış prestin ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (115).

Retinoik asitin aktif formlarından bir diğeri olan *All-trans Retinoik Asit*'in (ATRA)

T hücrelerinde, lösemik hücrelerde ve hematopoetik hücrelerde apoptozisi inhibe ettiği ve fibroblastlarda ve mezenkimal hücrelerde H₂O₂ ilişkili apoptozisi azalttığı belirtilmektedir (116).

Shim ve ark. nın⁸⁰ yaptıkları çalışmada; fareler 3 gün boyunca beyaz gürültüye maruz bırakılmış. Gürültü maruziyeti sonrası fareler beş gün boyunca susam yağı içerisinde 1 mg/kg ATRA ile beslenmişler. ATRA uygulaması (her bir

grupta 7 fare olacak şekilde), 1. saatte, 1. günde, 2. günde ve 3. günde başlayacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna ise gürültü sonrası sadece fare yemi verilmiştir. Sonuçta; iki gün içinde ATRA ile beslenmeye başlayan farelerde işitme eşiklerinin diğer gruplara göre daha iyi olduğu ve yine bu farelerde tüylü hücre kaybının daha az olduğu gösterilmiştir.

Ahn ve ark.¹¹⁷ yaptıkları çalışmada; gürültü maruziyeti öncesi ve gürültü maruziyeti sonrası 3 ardışık gün ATRA eklenmiş susam yağı ile beslenen farelerde işitme eşiklerinin daha iyi düzeyde olduğu histolojik olarak da tüylü hücre sayısının korunduğu belirtilmiştir.

Bu bilgiler ışığında, maruziyet sonrası ATRA tedavisinin ilk iki gün içinde başladığında gürültüye bağlı işitme kaybında düzelme ile tüylü hücre kaybında azalma sağlayabileceği belirtilmiştir. Her ne kadar, maruziyet sonrası tedavi aynı dozda maruziyet öncesi tedavi uygulamasına göre daha az efektif olduğu düşünülmekle beraber gürültü maruziyeti sonrası birkaç gün içinde GBİK da düzelme meydana gelebilmektedir. Gürültü maruziyeti sonrası kohleda erken dönemdeki değişiklikler sınırlı da olsa düzelme gösterebilir. Gürültü maruziyetinden 3 gün sonra başlanan tedavinin efektif olmadığı 3. günden sonra kümülatif hasarın geri dönüşümsüz değişiklikleri yol açacağı düşünülmektedir (80).

Gürültü sonrası işitme kaybını azaltmak tedavi ile mümkün görünmekle birlikte etki açısından çalışmalar arasında türler arası farklılıktan (guinea pigs, mice) ve/veya hedef mekanizmalardan (ROS, RNS, RARs, RXRs) kaynaklanan farklılıklar gözlenmektedir (118).

Retinoidlerin immün ilişkili hastalıklar ve tümöral oluşumlarda yararlı etkisi bilindiğinden bu grup bileşenler için yeni terapötik yaklaşımlar üzerinde çalışılmaktadır.

Gürültü maruziyeti sonrası ATRA kullanımı, gürültü düzeyi iç kulak ve işitme sistemine hasar verecek düzeye ulaştığında veya akustik travma meydana geldiğinde işitmeyi korumaya yardımcı olabilir. RA klinik olarak değerlendirilmiş insanlarda güvenli olarak oral olarak kullanılabilen bir ajandır. Ancak en güvenli ve

efektif dozaj, kullanım şekli ve klinik kullanımda tedavi zamanı belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genellikle, GBİK'nın önlenmesi için kulak tıkaçları veya kulaklıklar kullanılır. Geçici ve kalıcı eşik kaymasını azaltan ilaçlar ile GBİK'nın fizyopatolojisini anlamaya yönelik klinik ve prelinik çalışmalar yapılmıştır.

İlk yapılan çalışmalarda normal vaskularizasyonun sağlanması ve Korti Organı'nın oksijenasyonunun sağlanması için vazodilatör ve vazoaktif ajanlar (carbogen, lofetyl) kullanılmıştır (119,120).

Salisilat ve trolox gibi antioksidan ajanların gürültü maruziyeti sonrası ilk 3 gün içinde uygulanması durumunda guinea piglerde işitme eşiklerinde olumlu değişiklikler sağlayabileceği bir çalışmada gösterilmiştir (55,118).

Yamashita ve ark.nın¹¹⁸ yaptıkları çalışmada guinea piglerde işitme eşiklerinde en büyük düzelme gürültü maruziyetinden 3 gün önce tedavi başlanan grupta gözlenirken en az düzelme tedaviye 3 gün sonrasında başlanan grupta gözlenmiştir. Dolayısı ile gürültü sonrası tedavi ne kadar erken başlarsa işitme eşiklerindeki düzelme o kadar iyi olmaktadır (118).

Bir antioksidan olan Edaravone ile yapılan bir çalışmada ise; gürültü maruziyetinden 9 saat sonra tedaviye başlanan grupta işitme eşikleri ve dış tüylü hücre sayısı en fazla bulunmuştur (121).

Yüksek şiddette sese maruziyet kokleanın hücresel ve mekanik yapısının etkiler. Koklear hasar ve gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) patojenik mekanizmasında oksidatif strese bağlı ortaya çıkan serbest radikallerin iskemi/reperfüzyon ve glutamat ekzitotoksitesinin önemli rol oynadığı belirtilmiştir (122).

Çevresel gürültü maruziyeti çoğu zaman fark edilemez ve dolayısı ile çoğu zaman önlenemez bu nedenle de maruziyet sonrası tedavi gürültü maruziyeti öncesi önleyici/koruyucu tedaviden daha ön plandadır.

Dış tüylü hücrelerle bağlantılı olan Medial Olivokoklear Efferent Sistem (MOC) baskılayıcı özelliktedir (supresif etki). Sesle uyarılan MOC refleksi koklea üzerinde seslerin yükseltici etkisini azaltarak akustik hasardan koruyucu etki göstermekle birlikte MOC sistem arka plan gürültü akustik sinyallerini de artırıcı etki gösterir (123).

Renexin; bir fosfodiesteraz III inhibitörü olan, hücre içi *cyclic adenosine monophosphate (cAMP)* konsantrasyonunu artırarak vazodilatasyon sağlayan ve platellet agregasyonunu inhibe eden Cilostazol ile ginkgo biloba ekstresi kombinasyonundan oluşan bir moleküldür (124).

Cilostazol cAMP konsantrasyonunu artırarak endotelial hücrelerde süperoksid üretimini azaltır (125).

Ginkgo biloba ekstreleri kompleks mekanizmalarla; artmış kan akımı, platellet aktive edici faktör üzerinde atagonist etki, serbest radikallerden koruyucu etki gibi mekanizmalarla nöroprotektif etki gösterir. (Serebrovasküler olay, stroke, tinnitus ve birçok farklı patolojide kullanılır). Bu iki ilacın kombinasyonu antiplatelet/antitrombotik, anti-aterojenik ve nöroprotektif etkilerinden faydalanılarak bir çalışmada GBİK tedavisinde kullanılmıştır. Park ve ark.nın¹²⁶ yaptıkları çalışmada gürültüye maruz bırakılan fareler kontrol grubu, yüksek doz Renexin verilen grup (7 gün: 90 mg/kg) ve düşük doz Renexin verilen grup (7 gün: 180 mg/kg) olmak üzere 3 gruba ayrılmış sonuçta Renexin verilen her iki grupta da daha az dış tüylü hücre hasarı ve daha iyi işitme eşikleri saptanmıştır.

Test edilen bir sonraki ajan ksantin oksidaz inhibitörü ve serbest radikal süpürücü olan Allopurinol dış tüylü hücrelerde reaktif oksijen ve nitrojen birikimini önler (127).

GBİK'nda magnezyum da tek başına veya diğer antioksidanlarla (beta - karoten, vitamin E, vitamin C) bileşik halde kullanılmıştır (128).

Vitamin B 12'nin suprafizyolojik dozlarda alımının işitmeyi koruyucu etki sağladığı (özellikle 3 ve 4 kHz'de) gösterilmiştir (129).

N-asetilsistein ve metionin gibi glutatyon prekürsörleri veya alfa-lipoik asit gibi diğer antioksidanlar ile yapılan bazı çalışmalarda GBİK için fayda sağlandığı gösterilmiştir (130,131).

Ubiquinone olarak da bilinen potent antioksidan etkili Koenzim Q₁₀; insanlarda Koenzim Q'nun predominant formudur. Ubiquinon yada çözünen ve mitokindrial elektron trnasport zincirinde mobil elektron taşıyıcı bir molekül olup lipid peroksidasyonunu ve mitokondriyal hasarı önleyen bir antioksidan olarak görev alır. Staffave ark. nın¹³² yaptıkları bir çalışmada Koenzim Q₁₀ ile gürültü sonrası işitme düzeylerinde daha hızlı düzelme sağlandığı belirtilmiştir.

GBİK patogenezinde rol oynadığı düşünülen serbest oksijen radikallerinin molekuler hidrojen ile (H₂) azaltılabileceği bir çalışmada gösterilmiştir (133).

Kurioka ve ark. nın yaptıkları¹³³ bu çalışmada gürültü maruziyetinden 1 gün sonra, 5 gün boyunca %0.5, %1.0 ve %1.5 H₂ inhalasyonu sonrası %1.0 ve %1.5 H₂ verilen grupta tedavi uygulanmayan gruba göre dış tüylü hücre sayısında anlamlı fazlalık tespit etmişlerdir.

İç kulakta lokal ilaç tedavisi endikasyonları arasında en sık; ani işitme kaybı, Menier Hastalığı, otoimmün ilişkili işitme kaybı, diğer tedavilerin yan etkisi olarak ortaya çıkan ototoksisite, akut akustik travma yer almaktadır. Lokal uygulamalar; orta kulak boşluğuna intratimpanik uygulama, direk labirentin veya intra koklear uygulama şeklinde olabilir. İşitme kaybının lokal tedavisinde glukokortikoidler, büyüme faktörleri, apoptoz inhibitörleri, antioksidanlar, TNF- α inhibitörleri ve antikorlar gibi çok çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Kullanılacak ajanların iç kulakta emilim, dağılım, metabolize olma ve elimine edilme prensiplerinin daha iyi bilinmesi gerekmektedir.

Intratimpanik olarak çok çeşitli uygulama şekilleri mevcuttur. Bizim de çalışmamızda uyguladığımız gibi 28 guj dental iğne yoluyla transtimpanik uygulama, düzenli intratimpanik salınım yapan kateterler ya da pompalar, ventilasyon tüpü tatbik edilerek, lazerle miringotomi yapılarak veya kulak zarına eğimli silastik balon tüp yerleştirilerek uygulamalar yapılabilir.

İntratimpanik olarak en sık uygulanan ilaçların başında steroidler gelmektedir. Steroidlerin başlıca kullanım alanları; Meniere hastalığı, ani işitme kaybı, tinnitus, otoimmün iç kulak hastalıkları, gürültüye bağlı işitme kayıpları ve akustik travma olarak sıralanabilir.

Akustik travmada uygulanan intratimpanik kortikosteroidler; stria vaskülaris, spiral ganglion nöronları ve spiral ligamentteki glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak; antiinflamasyon, membran stabilizasyonu ve iyon transport regülasyonu ile etki gösterirler.

İntratimpanik uygulama iç kulakta intravenöz veya oral uygulamaya göre daha yüksek ilaç konsantrasyonları sağlar. Parnes ve ark. (134) yaptığı deneysel çalışmada, intratimpanik olarak uygulanan steroidlerin iç kulaktaki konsantrasyonlarının, sistemik uygulamalarına göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hidrokortizon, deksametazon ve metilprednizolon intratimpanik olarak ve sistemik olarak uygulanmış ve sonuçta bu üç steroidin de sistemik uygulamaya göre daha fazla perilenf ve endolenf konsantrasyonuna ulaştığı gösterilmiştir. Bunlar arasında da en fazla perilenf ve endolenf konsantrasyonuna metilprednizolon ile ulaşılmıştır.

Takemura ve ark.⁵⁴ gürültüye bağlı işitme kayıplarını değerlendirdikleri deneysel çalışmada 26 guinea pig'e skala timpaniye yerleştirilen mini osmotik pompa yolu ile deksametazon (1,10,100,1000 ng/ml) uygulanmış, tedavinin 4. gününde hayvanlara 120 dB SPL, 4 kHz merkezli gürültü 24 saat süreyle tüm deneklere uygulanarak akustik travma modeli oluşturulmuştur. Takiben ABR ölçümleri ve histomorfolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçta histolojik olarak akustik travmaya bağlı dış tüylü hücre kaybının deksametazon grubunda daha az olduğu ve ABR'de deksametazon verilen hayvan grubunda kontrol grubuna göre eşik düşmelerinin daha az olduğu gösterilmiştir (54).

Çelebi ve ark.¹³⁵ yaptıkları çalışmada sisplatin ototoksitesinde intratimpanik vitamin C uygulamasının etkileri araştırılmış, sonucunda intratimpanik vitamin C uygulamasının sisplatine bağlı ototoksitede koruyucu etkisinin

görüldüğü (2, 2.8, 4, 6, ve 8 kHzde) ve vitamin C'nin kokleada toksik etkiye yol açmadığı belirtilmiştir.

Paksoy ve ark.¹³⁶ nın sisplatin ototoksitesinde intratimpanik dekzametazon ve vitamin E uygulamasının anlamlı koruyucu etki sağladığı ve dekzametazon ve vitamin E'nin kokleada toksik etkiye yol açmadığı belirtilmiştir.

Biz de yaptığımız bu deneysel hayvan çalışmasında, literatürdeki çalışmaların ışığında, 21 adet rat üzerinde, 4 kHz 110 dB SPL ile 12 saat boyunca bir akustik travma modeli oluşturduk. Bunu da akustik travma hemen öncesinde ve sonrasında yaptığımız otoakustik emisyon ölçümü ile gösterdik. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak, akustik travmadan sonra dış tüylü hücrelerin etkilendiği DPOAE testi ile tespit edilmiştir. Travma sonrası 1. saat ve bundan 48 saat sonra intratimpanik olarak retinoik asit çözeltisi uyguladık. Uygulama sonrası DPOAE testi uygulayarak RA uygulanan grupta anlamlı değişiklik saptadık.

Çalışmamızda uygulanacak ajanın hem sistemik yan etkilerinin daha az görülmesi hem de iç kulakta daha yüksek konsantrasyona ulaşarak daha iyi etki sağlanabilmesi amacı ile RA'ı intratimpanik olarak uyguladık.

RA hidrofobik bir molekül olduğundan alkol bir çözücü olarak kullanıldı. Gross ve ark.¹¹³ yaptıkları çalışmada RA çözücüsü olarak %0.5 DMSO kullanılmış ve bu dozun gerek dış tüylü hücre sayı ve yapısına gerekse gen ekspresyonuna olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Qi ve ark. nın⁸⁵ yaptıkları çalışmada ise %1 lik DMSO'nun yine dış tüylü hücre sayısını etkilemezken prestin ve Gata-3 ekspresyonunda belirgin azalmaya neden olduğu belirtilmiştir.

Biz de çalışmamızda alkolün etkilerini değerlendirebilmek adına 1'e 10 oranında sulandırılmış %96'lık alkol uyguladık ve sonuçlar üzerinde anlamlı fark saptamadık.

Otoakustik emisyonların üretim yeri dış titreşim tüylü hücrelerdir. Hipoksi, ototoksik ilaçlar ve akustik travmaya bağlı olarak dış titreşim tüylü hücrelerde tahribat meydana gelir ve otoakustik emisyon üretimi engellenir (99).

Çalışmamızda tüm ratların travma öncesinde DPOAE ölçümleri yapıldı. Tüm ratlara 110 db SPL şiddetinde beyaz gürültü serbest ortamda 12 saat boyunca uygulandı ve sonrasında DPOAE ölçümleri yapıldı. Her 3 grubun travma öncesi yapılan otoakustik emisyon incelemesinde 1 kHz, 1,4 kHz, 2 kHz, 2,8 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz'deki DPOAE SNR değerleri karşılaştırıldığında, akustik travma hemen öncesi ve sonrasında yapılan ölçümler sonucunda, 3 grup arasında fark saptanmadı. Retinoik asit uygulanacak 1. grubun ölçümleri gürültü uygulanmasını takiben yapılarak 1. saatte RA uygulandı. Takiben 48 saat sonra 2. doz retinoik asit uygulandı ve 2. doz sonrası (2. dozdan 48 saat sonra) tekrar DPOAE ölçümleri yapıldı. Retinoik asit 1. ve özellikle 2. doz uygulanması sonrası gruplar arasında istatistikî açıdan anlamlı fark gözlemlendi. Retinoik asit uygulanan grupta 1. doz ve 2. doz sonrası 1,4, 2, 2,8, 6 ve 8 kHz de anlamlı fark saptandı. Alkol uygulanan grup ile kontrol grubu arasında SNR değerleri açısından istatistikî açıdan anlamlı fark gözlemlenmedi.

Sonuç olarak, yaptığımız deneysel hayvan çalışması ile akustik travma sonrası uygulanan intratimpanik retinoik asit enjeksiyonunun, akustik travmaya karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu sonuçlar insanlarda yapılacak ileri araştırmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇ

- 1- Çalışmaya katılan tüm hayvanlarda akustik travma modeli oluşturuldu.
- 2- Akustik travma sonrası tüm hayvanlarda, sensörinöral işitme kaybı meydana getirildi.
- 3- Retinoik asit iki doz şeklinde intratimpanik olarak uygulandı.
- 4- Akustik travma sonrası uygulanan intratimpanik retinoik asit enjeksiyonunun, akustik travmaya karşı koruyucu etki gösterdiği saptandı.
- 5- Bu sonuçlar insanlarda yapılacak ileri araştırmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Belgin E, Şahlı S, Temel Odyoloji, Güneş Kitabevi, sayfa19-25.
2. Van ligtenberg, C.L. Wanink A. Basic udiology, 6th Edition 1982.
3. Yost, W.A. Fundamental of hearing. 4th Edition, San Diego: Academic Press,2000.
4. Goodwin, J. Acoustics and electroacoustics, In: Kerr, A.G., Grooves, J. Editors. Scott-Brown's otolaryngology. 5th edition, Vol1. Basic Sciences London, 1-67,1987.
5. Abbas PJ, Miller CA, Physiology of the auditory system. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3 rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998.p. 2831–74.
6. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK, Luebke AE. İsitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Senocak D, çev.ed. Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 879–929.
7. Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3rd ed. St Louis: Mosby-year Book; 1998. p. 2533–46.
8. Bluestone CD. Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. Paparella MM, Shumrick A, Gluckman JL, Meyerhpff WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 163–97.

9. Brownell WE, Bader CR, Bertrant D, Ribaupierre YD. Evoked Mechanical responses of isolated coclear outter hair cells. Science 1984; 227: 194–96.
10. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. pp.76- 128
11. Lonsbury-Martin BL, Martin GK; Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea & Febiger, 1991;pp. 948- 1005.
12. Gacek RR, Gacek. MR. Anatomy of the Auditory and Vestibular Systems. In: James B. Snow Jr, John Jacob Ballenger, ed. Ballenger’s Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Sixteenth Edition. BC Decker Inc 2003. pp. 1- 24.
13. Fischer AS, Egg G, Kong WJ et al. Immunocytochemical Detection of Choline Acetyltransferase in the Human Organ of Corti, Hear Res, 1994;78: 149–57.
14. Knipper M, Zimmermann U, Köpschall I, Rohbock K, Jüngling S, Zenner HP. Immunological identification of candidate proteins involved in regulating active shape changes of outer hair cells. Hear Res., 1995;86 (1–2): 100–10.
15. Withnell RH, Shaffer LA, Lilly DJ.What drives mechanical amplification in the mammalian cochlea? Ear Hear. 2002;23 (1) :49–57.
16. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Dynamic Properties of the Fluids, 206–217.
17. Guyton AC. Hearing sense. Textbook of Medikal Phsiology. WB Saunders Company, 987; 2: pp.1057-1072.
18. Trussell LO.Transmission at the hair cell synapse. Nat Neurosci. 2002 Feb;5 (2):85-6.

19. von Gersdorff H. Synaptic ribbons: versatile signal transducers. *Neuron*. 2001 Jan; 29 (1):7-10.
20. Glowatzki E¹, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat Neurosci*. 2002 Feb;5 (2):147-54.
21. Göksu N. ve ark. Anatomy of the Guinea Pig Temporal Bone. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 1992; 101: 699-704.
22. Şehitoğlu MA. ve ark. Surgical Anatomy of the Guinea Pig. *Ear Nose Throat Journal*. 1990; 69: 91-97.
23. Sichel J, Plotnik M, Cherny L, Elidian J, Sohmer H. A Unique Animal For Auditory Research. *J. Bas. Clin. Physy. Pharm*. 1997; 8: 206.
24. Ballenger JJ., Snow JB. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. *Anatomy of the Ear*. 1996 838-857
25. Gray H. *Anatomy Descriptive and Surgical* Paragon Book Service Ltd. London. 1995 *Organs of Sense-Ear* 577-591
26. Lu W, Xu J, Shepherd RK. Cochlear implantation in rats: a new surgical approach. *Hear Res*. 2005 Jul;205 (1-2):115-22.
27. THORNE et al. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. *Laryngoscope*. 1999 Oct;109 (10):1661-8.
28. Salt AN, Plontke SK. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discov Today*. 2005 Oct 1;10 (19):1299-306.
29. *The Laboratory Rat*, Second Edition, Patrick Shrap, Jason Villano

30. Heffner HE, Heffner RS. 2003. Audition. In: Davis SF, editor. Handbook of research methods in experimental psychology. Malden (MA): Blackwell. p 413–440.
31. Hearing Ranges of Laboratory Animals Henry E Heffner and Rickye S Heffner
32. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks - SCENIHR. Potential health risks of exposure to noise from personal music players and mobile phones including a music playing function (2008).
33. Niskar AS, Kieszak SM, Holmes AE, Esteban E, Rubin C, Brody DJ. Estimated prevalence of noise-induced hearing threshold shifts among children 6 to 19 years of age: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, United States. *Pediatrics* 2001;108:40-3.
34. Leigh J, Macaskill P, Kuosma E, Mandryk J (1999) Global burden of disease and injury due to occupational factors. *Epidemiology* 10: 626–631.
35. Liberman MC, Kujawa SG (2014) Hot Topics-Hidden hearing loss: Permanent cochlear-nerve degeneration after temporary noise-induced threshold shift. *J Acoust Soc Am* 135: 2311.
36. Robles L¹, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev.* 2001 Jul;81 (3):1305-52.
37. Glowatzki E¹, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat Neurosci.* 2002 Feb;5 (2):147-54.
38. Heinz MG, Young ED. Response growth with sound level in auditory-nerve fibers after noise-induced hearing loss. *J Neurophysiol.* 2004 Feb;91 (2):784-95.

39. Knirsch M, Brandt N, Braig C, Kuhn S, Hirt B, Münkner S, Knipper M, Engel J. Persistence of $\text{Ca}_v1.3$ Ca^{2+} channels in mature outer hair cells supports outer hair cell afferent signaling. *J Neurosci*. 2007 Jun 13;27 (24):6442-51.
40. Knipper M, Van Dijk P, Nunes I, Rüttiger L, Zimmermann U. Advances in the neurobiology of hearing disorders: recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Prog Neurobiol*. 2013 Dec;111:17-33
41. N. Slepecky, "Overview of mechanical damage to the inner ear: noise as a tool to probe cochlear function," *Hearing Research*, vol. 22, no. 1-3, pp. 307-321, 1986.
42. B. H. Hu, D. Henderson, and T. M. Nicotera, "F-actin cleavage in apoptotic outer hair cells in chinchilla cochleas exposed to intense noise," *Hearing Research*, vol. 172, no. 1-2, pp. 1-9, 2002.
43. Kujawa SG, Liberman MC (2009) Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *J Neurosci* 29: 14077-14085 .
44. Puel JL, Ruel J, Gervais d'Aldin C, Pujol R (1998) Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* 9: 2109-2114.
45. Spoendlin H (1971) Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation. *Acta Otolaryngol* 71: 166-176.
46. Castellano-Munoz M, Ricci AJ (2014) Role of intracellular calcium stores in hair-cell ribbon synapse. *Front Cell Neurosci* 8: 162 .
47. Stamatakis S, Francis HW, Lehar M, May BJ, Ryugo DK (2006) Synaptic alterations at inner hair cells precede spiral ganglion cell loss in aging C57BL/6J mice. *Hear Res* 221: 104-118.

48. Merchan-Perez A, Liberman MC (1996) Ultrastructural differences among afferent synapses on cochlear hair cells: correlations with spontaneous discharge rate. *J Comp Neurol* 371: 208–221.
49. Robertson D (1982) Effects of acoustic trauma on stereocilia structure and spiral ganglion cell tuning properties in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 7: 55–74
50. Wang Y, Hirose K, Liberman MC (2002) Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 3: 248–268.
51. Henry KR (1984) Noise and the young mouse: genotype modifies the sensitive period for effects on cochlear physiology and audiogenic seizures. *Behav Neurosci* 98: 1073–1082 .
52. Saunders JC, Chen CS (1982) Sensitive periods of susceptibility to auditory trauma in mammals. *Environ Health Perspect* 44: 63–66.
53. Jensen JB¹, Lysaght AC², Liberman MC², Qvortrup K³, Stankovic KM². Immediate and delayed cochlear neuropathy after noise exposure in pubescent mice. *PLoS One*. 2015 May 8;10 (5).
54. M. A. Vicente-Torres and J. Schacht, “A BAD link to mitochondrial cell death in the cochlea of mice with noise-induced hearing loss,” *Journal of Neuroscience Research*, vol. 83, no. 8, pp. 1564–1572, 2006.
55. .D. Yamashita, H.-Y. Jiang, J. Schacht, and J. M. Miller, “Delayed production of free radicals following noise exposure,” *Brain Research*, vol. 1019, no. 1-2, pp. 201–209, 2004.

56. Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T, Kuriyama H, Miller JM, Yamashita T. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res.* 2004 Oct;196 (1-2):58-68.
57. Wang J, Dib M, Lenoir M, Vago P, Eybalin M, Hameg A, Pujol R, Puel JL. Riluzole rescues cochlear sensory cells from acoustic trauma in the guinea-pig. *Neuroscience.* 2002;111:635–48.
58. Op de Beeck K, Schacht J, Van Camp G. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell. *Hear Res.* 2011 Nov;281 (1-2):18-27.
59. Henderson D, Bielefeld EC, Haris C, et al. The role of oxidative stress in noise induced hearing loss. *Ear& Hearing* 2006;27;1- 19.
60. Rupa, Clinical Utility Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Indian Journal of Otolaryngology Head and neck surgery* (2002). Apr;54 (2):87-90.
61. D. Kemp, Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory, System. *Journal of Acoustic Society of America* 1386-1391 (1978).
62. Kemp DT. Otoacoustic Emissions: Concepts and origins. In: Manley GA, Fay rr, Popper AR, eds. *Active Processes and Otoacoustic Emissions in Hearing.* 1 st ed. New York: Springer; 2008.p. 1-38.
63. P. Plinkert and S. Kröber, Early detection of cisplatin-induced ototoxicity using evoked otoacoustic emissions. *Laryngorhinootologie* 70, 457-462 (1991).
64. Hall JW, Baer JE, Chase PA, Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110 (1):22-38.

65. Y. Wang, The study of distortion products otoacoustic emissions in pseudoanacusia. In vol. 19. (Ed. Y. Fa and Z. Z. Xue) pp. 22-26, 2003.
66. Dhar S, hall JW. Otoacoustic Emissions: Principles, procedures and Protocols, 2009, p.8 17,28,33,41,55,88-90.
67. Tablolarla Biyokimya Cilt 2 * Prof. Dr. Tanju Ası* Ankara-1999
68. Nakamura Y, Komori M, Yamakawa K, Hamajima Y, Suzuki M, Kim Y, Lin J. Math1, retinoic acid, and TNF- α synergistically promote the differentiation of mucous cells in mouse middle ear epithelial cells in vitro. *Pediatr Res*. 2013 Sep;74 (3):259-65.
69. Manna B, Ashbaugh P, Bhattacharyya SN. Retinoic acid-regulated cellular differentiation and mucin gene expression in isolated rabbit tracheal-epithelial cells in culture. *Inflammation*. 1995;19:489–502.
70. Koo JS, Yoon JH, Gray T, Norford D, Jetten AM, Nettesheim P. Restoration of the mucous phenotype by retinoic acid in retinoid-deficient human bronchial cell cultures: changes in mucin gene expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20:43–52.
71. Giguere, V., Ong, E. S., Segui, P. and Evans, R. M., 1987. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature*. 330, 624-629.
72. Raz Y, Kelley MW. 1997. Effects of retinoid and thyroid receptors during development of the inner ear. *Semin Cell Dev Biol* 8:257–264.
73. White JC, Highland M, Kaiser M, Clagett-Dame M. Vitamin A deficiency results in the dose-dependent acquisition of anterior character and shortening of the caudal hindbrain of the rat embryo. *Dev Biol*. 2000 Apr 15;220 (2):263-84.

74. Manning SC, Wright CG. Incidence of otitis media in vitamin A-deficient guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Nov;107 (5):701-6.
75. Bok J, Raft S, Kong KA, Koo SK, Drager UC, Wu DK 2011. Transient retinoic acid signaling confers anterior-posterior polarity to the inner ear. *Proc Natl Acad Sci* 108: 161–166.
76. Reijntjes S, Gale E, Maden M 2004. Generating gradients of retinoic acid in the chick embryo: Cyp26C1 expression and a comparative analysis of the Cyp26 enzymes. *Dev Dyn* 230: 509–517.
77. Wu DK, Kelley MW. Molecular mechanisms of inner ear development. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Aug 1;4 (8):a008409.
78. Cadot S, Frenz D, Maconochie M. A novel method for retinoic acid administration reveals differential and dose-dependent downregulation of Fgf3 in the developing inner ear and anterior CNS. *Dev Dyn.* 2012 Apr;241 (4):741-58.
79. Quirk WS, Seidman MD. Cochlear vascular changes in response to loud noise. *Am J Otol.* 1995 May; 16 (3): 322-5. Lipscomb DM, Roettger RL. Capillary constriction in cochlear and vestibular tissues during intense noise stimulation. *Laryngoscope.* 1973 Feb;83 (2):259-63.
80. Shim HJ, Kang HH, Ahn JH, Chung JW. Retinoic acid applied after noise exposure can recover the noise-induced hearing loss in mice. *Acta Otolaryngol.* 2009 Mar;129 (3):233-8.
81. Romand R, Kondo T, Fraulo V, Petkovich M, Dollé P, Hashino E. Dynamic expression of retinoic acid-synthesizing and metabolizing enzymes in the developing mouse inner ear. *J Comp Neurol.* 2006 Jun 10;496 (5):643-54.

82. Kikuchi, K., and Hilding, D. (1965). The development of the organ of Corti in the mouse. *Acta Otolaryngol.* 60, 207–222. Kelley, M. W., Talreja, D. R., and Corwin, J. T. (1995). Replacement of hair cells after laser microbeam irradiation in cultured organs of Corti from embryonic and neonatal mice. *J. Neurosci.* 15, 3013–3026.
83. Kelley, M. W., Xu, X. M., Wagner, M. A., Warchol, M. E., and Corwin, J. T. (1993). The developing organ of Corti contains retinoic acid and forms supernumerary hair cells in response to exogenous retinoic acid in culture. *Development* 119, 1041–1053.
84. Represa, J., Sanchez, A., Miner, C., Lewis, J., and Giraldez, F. (1990). Retinoic acid modulation of the early development of the inner ear is associated with the control of c-fos expression. *Development* 110, 1081–1090.
85. Qi W, Ding D, Salvi RJ. 2008. Cytotoxic effects of di-methyl sulphoxide (DMSO) on cochlear organotypic cultures. *Hear Res* 236:52–60.
86. Jarvis, B. L., Johnston, M. C., and Sulik, K. K. (1990). Congenital malformations of the external, middle and inner ear produced by isotretinoin exposure in mouse embryos. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 102, 391–401.
87. Burk, D. T, and Willhite, C. C. (1992). Inner ear malformations induced by isotretinoin in hamster fetuses. *Teratology* 46, 147–157. 1992).
88. L. Goines and L. Hagler, “Noise pollution: a modern plague,” *Southern Medical Journal*, vol. 100, no. 3, pp. 287–294, 2007.
89. Bohne BA, Harding GW. Degeneration in the cochlea after noise damage: primary versus secondary events. *Am J Otol* 2000;21:505–509.

90. Harding GW, Bohne BA. Relation of focal hair-cell lesions to noise-exposure parameters from a 4- or a 0.5-kHz octave band of noise. *Hear Res.* 2009;254 (1-2):54-63.
91. Chen YS, Liu TC, Cheng CH, Yeh TH, Lee SY, Hsu CJ. Changes of hair cell stereocilia and threshold shift after acoustic trauma in guinea pigs: comparison between inner and outer hair cells. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2003 Sep-Oct;65 (5):266-74.
92. Sataloff RT, Sataloff J. *Occupational Hearing Loss.* 3rd ed. Taylor & Francis Publishers. CRC Press, New York, USA, 2006.
93. Emmerich E, Richter F, Reinhold U, et al. Effects of industrial noise exposure on distortion product Otoacoustic emissions (DPOAEs) and hair cell loss of the cochlea-long term experiments in awake guinea pigs. *Hear Res* 2000;148:9-17
94. Frankel R, Freeman S, Sohmer H. Use of ABR and OAEs in detection of noise induced hearing loss. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003;14:95-118
95. Borg E. A quantitative study of the effect of the acoustic stapedius reflex on sound transmission through the middle ear of man. *Acta Otolaryngol* 1968;66:461-72.
96. Chen CJ, Dai YT, Sun YM, Lin YC, Juang YJ. Evaluation of auditory fatigue in combined noise, heat and workload exposure. *Ind Health* 2007;45:527-34.
97. Ward WD. Temporary threshold shift and damage-risk criteria for intermittent noise exposures. *J Acoust Soc Am* 1970;48:561-74.
98. Basta D, Tzschentke B, Ernst A. Noise-induced cell death in the mouse medial geniculate body and primary auditory cortex. *Neuroscience Letters.* 2005;381 (1-2):199–204.

99. Dallos P, Harris D, Ozdamar O, Ryan A. Behavioral, compound action potential, and single unit thresholds: relationship in normal and abnormal ears. *Journal of the Acoustical Society of America*. 1978;64 (1):151–157.
100. Salvi RJ, Ding D, Wang J, Jiang HY. A review of the effects of selective inner hair cell lesions on distortion product otoacoustic emissions, cochlear function and auditory evoked potentials. *Noise and Health*. 2000;2 (6):9–25.
101. A.H. Wyllie, J.F. Kerr, A.R. Currie, *Int. Rev. Cytol.* 68 (1980)251–306.
102. Hu BH, Guo W, Wang PY, Henderson D, Jiang SC. Intense noise-induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochleae. *Acta Otolaryngol.* 2000;120 (1):19-24.
103. Biesalski HK, Wellner U, Weiser H. 1990. Vitamin A deficiency increases noise susceptibility in guinea pigs. *J Nutr* 120:726–737.
104. Corwin, J. T. and Warchol, M. E. (1991). Auditory hair cells: Structure, function, development, and regeneration. *Ann. Rev. Neurosci.* 14, 301-333.
105. Lewis, J. (1991). Rules for the production of sensory cells. In *Regeneration of Vertebrate Sensory Receptor Cells* (R.Bock and J. Whelan, Eds.). pp. 25-39.
106. Ghysen, A. and Dambly-Chaudiere, C. (1988). From DNA to form: The achaete-scute gene complex. *Genes Devel.* 2, 495-501.
107. Kelley, M. W., Laverack, C. M. and Corwin, J. T. (1991). Recovery of the mammalian organ of Corti after laser microbeam ablation of embryonic hair cells. *Soc. Neurosci. Abstr.* 17, 631.
108. Ruberte, E., Friederich, V., Morriss-Kay, G. and Chambon, P. (1993). Differential distribution of CRABP I and CRABP II transcripts during mouse embryogenesis. *Development* 115, 973-987.

109. Bryant J, Goodyear RJ, Richardson GP. Sensory organ development in the inner ear: molecular and cellular mechanisms. *Br Med Bull.* 2002;63:39-57.
110. Lefebvre, P. P., Malgrange, B., Staecker, H., Moonen, G. and Van De Water, T. R. (1993). Retinoic acid stimulates regeneration of mammalian auditory hair cells. *Science* 260, 692-695.
111. Kelley MW, Xu XM, Wagner MA, Warchol ME, Corwin JT. The developing organ of Corti contains retinoic acid and forms supernumerary hair cells in response to exogenous retinoic acid in culture. *Development.* 1993 Dec;119 (4):1041-53.
112. Belyantseva IA, Adler HJ, Curi R, Frolenkov GI, Kachar B. Expression and localization of prestin and the sugar transporter GLUT-5 during development of electromotility in cochlear outer hair cells. *J Neurosci.* 2000 Dec 15;20 (24):RC116.
113. Gross J, Stute K, Moller R, Fuchs J, Amarjargal N, Pohl EE, Angerstein M, Smorodchenko A, Mazurek B. Expression of prestin and Gata-3,-2,-1 mRNA in the rat organ of Corti during the postnatal period and in culture. *Hear Res.* 2010 Mar;261 (1-2):9-21
114. Noy N. 2010. Between death and survival: Retinoic acid in regulation of apoptosis. *Ann Rev Nutr* 30:201–217.
115. Kurzrock R, Estey E, Talpaz M. 1993. All-trans retinoic acid: Tolerance and biologic effects in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 11:1489–1495.
116. Kono N, Arai H. Intracellular transport of fat-soluble vitamins A and E. *Traffic.* 2014 Sep 29.

117. 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 Sep 23;335 (2):485-90.
118. Yamashita D, Jiang HY, Le Prell CG, Schacht J, Miller JM. Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss. *Neuroscience* 2005;134:63342.
119. Joglekar SS, Lipscomb DM, Shambaugh GE Jr. Effects of oxygen inhalation on noise-induced threshold shifts in humans and chinchillas. *Arch Otolaryngol* 1977;103:574-8.
120. Witter HL, Deka RC, Lipscomb DM, Shambaugh GE. Effects of prestimulatory carbogen inhalation on noise-induced temporary threshold shifts in humans and chinchilla. *Am J Otol* 1980;1:227-32.
121. Tanaka K, Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Mikuriya T, Takeno K, et al. Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *Eur J Pharmacol* 2005;522:11621.
122. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 2006;27:1-19.
123. Guinan JJ Jr. Olivocochlear efferents: Anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear* 2006;27:589-607.
124. Tanaka K, Gotoh F, Fukuuchi Y, Amano T, Uematsu D, Kawamura J, et al. Effects of a selective inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase on the pial microcirculation in feline cerebral ischemia. *Stroke* 1989;20:668-73.
125. Park SY, Lee JH, Kim CD, Lee WS, Park WS, Han J, et al. Cilostazol suppresses superoxide production and expression of adhesion molecules in human endothelial cells via mediation of cAMP-dependent protein kinase-

- mediated maxi-K channel activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1238-45.
126. Park SY, Back SA, Kim HL, Kim DK, Yeo SW, Park SN¹. Renexin as a rescue regimen for noise-induced hearing loss. *Noise Health*. 2014 Sep-Oct;16 (72):257-64.
 127. Attanasio G, Cassandro E, Sequino L, Mafera B, Mondola P. Protective effect of allopurinol in the exposure to noise pulses. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1999;19:6-11.
 128. Attias J, Bresloff I, Haupt H, Scheibe F, Ising H. Preventing noise induced otoacoustic emission loss by increasing magnesium (Mg²⁺) intake in guinea-pigs. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003;14:119-36.
 129. Quaranta A, Scaringi A, Bartoli R, Margarito MA, Quaranta N. The effects of 'supra-physiological' vitamin B12 administration on temporary threshold shift. *Int J Audiol* 2004;43:162-5.
 130. Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Scranton S, et al. Efficacy of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol* 2006;17:265-78.
 131. Bielefeld EC, Hynes S, Pryznosch D, Liu J, Coleman JK, Henderson D. A comparison of the protective effects of systemic administration of a pro-glutathione drug and a Src-PTK inhibitor against noise-induced hearing loss. *Noise Health* 2005;7:24-30.
 132. Staffa P, Cambi J, Mezzedimi C, Passali D¹, Bellussi L. Activity of coenzyme Q 10 (Q-Ter multicomposite) on recovery time in noise-induced hearing loss. *Noise Health*. 2014 Sep-Oct;16 (72):265-9.

133. Kurioka T¹, Matsunobu T², Satoh Y³, Niwa K¹, Shiotani A¹. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of noise-induced hearing loss through reducing reactive oxygen species. *eurosci Res.* 2014 Sep 6.
134. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: An animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109 (7 pt 2):1-17.
135. Celebi S, Gurdal MM, Ozkul MH, Yasar H, Balikci HH. The effect of intratympanic vitamin C administration on cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Mar;270 (4):1293-7.
136. Paksoy M, Ayduran E, Sanlı A, Eken M, Aydın S, Oktay ZA. The protective effects of intratympanic dexamethasone and vitamin E on cisplatin-induced ototoxicity are demonstrated in rats. *Med Oncol.* 2011 Jun;28 (2):615-21.

EK- PROJE ONAYI



1993

Başkent Üniversitesi

***Tıp ve Sağlık Bilimleri
Araştırma Kurulu***

Dr. Hakan Özkardeş
Dr. A. Eftal Yücel
Dr. Feride İ. Şahin
Dr. Şule Bulut
Dr. Fuat Büyüklü
Dr. Emine Aksoydan
Dr. Tolga R. Aydos
Dr. Elif Durukan
Dr. Şebnem İlhan

Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
77. Sokak No. 11
Bahçelievler, 06490
Ankara
Tel: 0312 212 90 65/2228
Faks : 0312 221 37 59
arastirma@baskent.edu.tr

Sayı: 94603339/18-050.01.08.01-1099
Konu: Proje onayı

26/11/2013

Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Programı Başkanlığına

Bölümünüz öğrencisi Gökçe Saygı Uysal tarafından yürütülecek olan DA13/48 nolu "Sıçanlarda akustik travma onrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının işitme düzeyleri üzerine etkisi: Deneysel çalışma" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 18/11/2013 tarih ve 13/52 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma
Kurulu Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Research on Animals (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

LD

İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde arastirma@baskent.edu.tr e-posta adresimizi kullanınız (Bağlantı- Araştırma Kurulu Sekreteri: Liliyer Taşbilek).



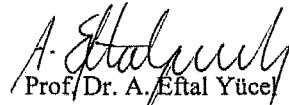
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
25	13/52	18/11/2013

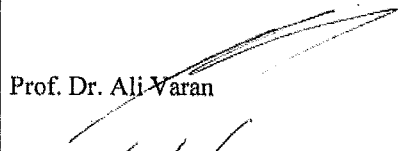
Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Programı öğrencisi Gökçe Saygı Uysal tarafından yürütülecek olan DA13/48 nolu "Akustik travma sonrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının işitme düzeyleri üzerine etkisi" başlıklı araştırma projesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verildi.

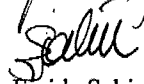


Prof. Dr. Hakan Özkardeş

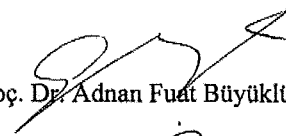


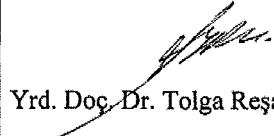
Prof. Dr. A. Eftal Yücel

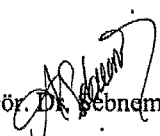

Prof. Dr. Ali Varan

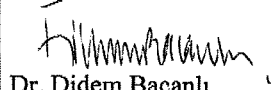

Prof. Dr. Feride Şahin

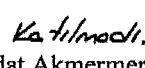

Prof. Dr. Sina Uçkan


Doç. Dr. Adnan Fuat Büyüklü


Yrd. Doç. Dr. Tolga Reşat Aydos


Öğr. Gör. Dr. Sebnem İlhan


Dr. Didem Bacanlı


İmdat Akmermer