T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in Etkisinin Araştırılması

SERPİL MUNGAN DURANKAYA

ODYOLOJİ DOKTORA TEZİ

İZMİR-2015

DEU.HSI.PhD-2011970103

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in Etkisinin Araştırılması

ODYOLOJİ DOKTORA TEZİ

SERPİL MUNGAN DURANKAYA

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. GÜNAY KIRKIM

DEU.HSI.PhD-2011970103

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji Doktora programı öğrencisi Serpil MUNGAN DURANKAYA "Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in Etkisinin Araştırılması" konulu Doktora tezini 02/07/ 2015 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Prof. Dr. Günay KIRKIM
BAŞKAN
Dokuz Eylül Üniversitesi

Prof. Dr. Taner Kemal ERDAĞ
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet Ömer İKİZ
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi

Prof. Dr. Çetin PEKÇETİN
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi

Prof. Dr. Onur ODABAŞI
ÜYE
Adnan Menderes Üniversitesi

Prof. Dr. Cenk ECEVİT
YEDEK ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi

Prof. Dr. Cem BİLGEN
YEDEK ÜYE
Ege Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **İ**
TABLO DİZİNİ ..... **İV**
ŞEKİL DİZİNİ ..... **V**
KISALTMALAR ..... **Viii**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET **1**
ABSTRACT **2**
1 GİRİŞ VE AMAÇ **1**
1.1 Problemin Tanımı ve Önemi **3**
1.2 Araştırmanın Amacı **4**
2 GENEL BİLGİLER 5
2.1 KULAK ANATOMİSİ VE İŞİTMENİN FİZYOLOJİSİ **5**
2.1.1 İnsan Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi 5
2.1.1.1 Dış Kulak 6
2.1.1.2 Orta Kulak 6
2.1.1.3 İç Kulak 7
2.1.1.3.1 Koklea 7
2.1.1.3.1.1 Korti Organı 8
2.1.1.3.1.1.1 Tüylü Hücreler 9
2.1.1.3.1.1.1.1 İç Tüylü Hücre 10
2.1.1.3.1.1.1.2 Dış Tüylü Hücre 10
2.1.1.3.1.2 Kokleanın Diğer Hücreleri 11
2.1.1.4 Santral İşitsel Yolların Nöroanatomisi 11
2.1.2 Sıçan Kulak Anatomisi 12
2.2 GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI **15**
2.2.1 Gürültü 15
2.2.2 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı 15
2.2.2.1 Geçici Eşik Değişikliği 16
2.2.2.2 Kalıcı Eşik Değişikliği 16
2.2.2.3 Akustik Travma 17
2.2.2.4 Eşdeğer Enerji Kavramı 17
2.2.3 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Objektif Odyolojik Değerlendirmeler 18
2.2.3.1 Otoakustik Emisyonlar 18
2.2.3.1.1 Otoakustik Emisyon Türleri ve Özellikleri 18
2.2.3.1.1.1 Spontan Otoakustik Emisyonlar 19
2.2.3.1.1.2 Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar 19
2.2.3.1.1.2.1 Uyaran Frekansı Otoakustik Emisyonlar 19
2.2.3.1.1.2.2 Anlık Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (TEOAE) 19
2.2.3.1.1.2.3 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar (DPOAE) 19
2.2.3.2 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri 20
2.2.3.2.1 Dalga Latansı 22
2.2.3.2.2 Dalga Amplitüdü 23
2.2.3.2.3 Dalga Biçimi (Morfoloji) 23
2.2.3.3 Sıçanlarda Odyolojik Değerlendirme 24
2.2.3.4 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinde Kullanılan Hayvanlar ve Modeller 26

2.2.4 İç Kulakta Gürültüye Bağlı Hasarın Olası Mekanizmaları....27
2.2.4.1 Reaktif Oksijen Türleri (ROT) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)....28
2.2.4.1.1 Kokleada ROT/RNT Bağlı Doku Hasarı....29
2.2.4.2 Glutamat Eksitotoksisitesi....29
2.2.4.3 Kalsiyum Homeostazisi....30
2.2.4.4 Lateral Duvar Dejenerasyonu....30
2.2.4.5 Koklear Kan Akımı....31
2.2.4.6 Steroidler....31
2.2.4.7 Apoptoz ve Nekroz....31
2.2.5 Gürültüden Korunma Yöntemleri....33
2.2.5.1 Antioksidanlar....34
2.2.5.1.1 Kore Kırmızı Ginseng....35
2.2.5.1.1.1 Tarihçe....35
2.2.5.1.1.2 Kimyasal Bileşim....36
2.2.5.1.1.3 Metabolizma....36
2.2.5.1.1.4 Mekanizma....37
2.2.5.1.1.5 Kullanım Alanları....38
2.2.5.1.1.6 Yan Etkiler....38
3 GEREÇ VE YÖNTEM....39
3.1 Araştırmanın Tipi....**39**
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı....**39**
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları....**39**
3.4 Çalışma Materyali....**41**
3.5 Araştırmanın Değişkenleri....**41**
3.6 Veri Toplama Araçları....**41**
3.6.1 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modeli....42
3.6.1.1 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinin Oluşturulması....42
3.6.2 İşitsel Değerlendirme....44
3.6.2.1 İşitme Fonksiyonların Değerlendirilmesi....44
3.6.2.2 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi....44
3.6.2.3 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi....45
3.6.3 İlaç Uygulaması....47
3.6.4 Histopatolojik İnceleme....48
3.6.4.1 Hematoksilen-Eozin Boyama....48
3.6.4.2 TUNEL Boyama....48
3.7 Araştırmanın Planı ve Takvimi....**49**
3.8 Verilerin Değerlendirilmesi....**50**
3.9 Araştırmanın Sınırlılıkları....**50**
3.10 Etik Kurul Onayı....**50**
4 BULGULAR....51
4.1.1 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)....51
4.1.1.1 Dalga Morfolojisi....51
4.1.1.2 Grupların İUBP Eşik Ortalamaları ve Günler İçerisindeki Değişimi....54
4.1.2 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Bulguları....62
4.1.3 Histolojik Görüntüleme Sonuçları....65
4.1.3.1 Işık Mikroskobu Bulguları....65

4.1.3.2 TUNEL Tekniği ile Korti Organı ve Spiral Ganglion Hücrelerinde Apoptoz Belirlenmesi 74
5 TARTIŞMA 79
6 SONUÇ VE ÖNERİLER 92
7 KAYNAKLAR 93
8 EKLER 103
8.1 Etik Kurul Raporu 103
8.2 Özgeçmiş 104

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. NIOSH ve OSHA'ya göre gürültü düzeyi ile maruz kalınması önerilen süre ilişkisi 18

Tablo 2. Apoptoz ve Nekrozun birbirinden farklılıkları.....33

Tablo 3. Gruplara yapılan işlemlerin zamansal çizelgesi 41

Tablo 4. Araştırma planı ve takvim 49

Tablo 5. Tüm grupların bazal işitme eşik ortalaması ve standart sapması (dB SPL).....54

Tablo 6. Gürültü+SF grubunda gürültü sonrasında 1,7 ve 10. günler arasında işitme eşik değişimlerinin istatistiksel dağılımı.....57

Tablo 7. Gürültü+KRG grubunda gürültü sonrasında 1,7 ve 10. günler arasında işitme eşik değişimlerinin istatistiksel dağılımı.....58

Tablo 8. 4 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL) 58

Tablo 9. 8 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL) 59

Tablo 10. 12 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL).....59

Tablo 11. 16 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL).....60

Tablo 12. 32 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL).....61

Tablo 13. İUBP testinde sağ ve sol kulak için 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'de elde edilen işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL).....62

Tablo 14. Grupların bazal DPOAE sinyal/gürültü oranı ortalama ve standart hata değerleri (dB) 63

Tablo 15. Kontrol SF ve KRG gruplarının DPOAE yanıtları ortalama ve standart hata değerleri 64

Tablo 16. Çeşitli araştırmaların yöntem dökümü ve sonuçları 89

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. İnsan dış, orta ve iç kulağı ile içerdiği yapılar 5

Şekil 2. Korti organında yer alan iç ve dış tüylü hücreler, destek hücreleri, tektorial membran, korti tüneli ve sinir lifleri 9

Şekil 3. Dış (solda) ve iç (sağda) tüylü hücre 9

Şekil 4. Kokleadan işitsel kortekse kadar santral işitme yolları 12

Şekil 5. Laboratuvar hayvanlarının insan ile karşılaştırmalı işitme frekans aralıkları.....14

Şekil 6. Çeşitli sıçanların ortalama işitme eşikleri 14

Şekil 7. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Dalgalar 21

Şekil 8. İUBP'lerde şiddet-latans fonksiyonu.....23

Şekil 9. Gürültü öncesinde sağlıklı ve sonrasında mekanik hasar görmüş dış tüylü hücre.....27

Şekil 10. Gürültü maruziyeti sonrası oluşan koklear hasarda olası patolojik yollar.....28

Şekil 11. Kore Kırmızı Ginseng kök ve toz formu 36

Şekil 12. Ginsenozidlerin olası etki mekanizmaları.....37

Şekil 13. 4 kHz oktav bant gürültüye ait frekans spektrumu.....43

Şekil 14. Sıçanlara uygulanan gürültüye bağlı işitme kaybı modeli.....43

Şekil 15. İUBP testi sırasında kullanılan spot ışığı ve İUBP test düzeneği.....44

Şekil 16. Sıçanlardan alınan DPOAE kaydı 45

Şekil 17. 16 kHz'de 1 ms Blackman zarfında Ton Burst uyaranın dalga formu ve frekans spektrumu.....46

Şekil 18. İUBP testi elektrot ve kulaklık yerleşimi.....47

Şekil 19. Oral gavaj uygulama şekli.....48

Şekil 20. Sıçanın sağ ve sol kulağından 4 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi.....51

Şekil 21. Sıçanın sağ ve sol kulağından 8 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi.....52

Şekil 22. Sıçanın sağ ve sol kulağından 12 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi.....52

Şekil 23. Sıçanın sağ ve sol kulağından 16 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi.....53

Şekil 24. Sıçanın sağ ve sol kulağından 32 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi.....53

Şekil 25. Gürültü almayan SF grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri.....55

Şekil 26. Gürültü almayan KRG grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri.....55

Şekil 27. İUBP testinde 16 kHz frekansında elde edilen total işitme kaybı dalga örneği.....56

Şekil 28. İUBP testinde 32 kHz frekansında elde edilen ileri derecede işitme kaybı dalga örneği 57

Şekil 29. Tüm grupların 4 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri.....58

Şekil 30.Tüm grupların 8 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri.....59

Şekil 31. Tüm grupların 12 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri.....59

Şekil 32. Tüm grupların 16 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri.....60

Şekil 33. Tüm grupların 32 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri.....61

Şekil 34. Gürültü öncesi ve sonrası DPOAE yanıtları.....65

Şekil 35. Kontrol SF grubunun korti organı HE boyaması. Büyütme:10x.....66

Şekil 36. Kontrol KRG grubunun korti organı HE boyaması. Büyütme:10x.....66

Şekil 37. Kontrol SF grubunun 20x büyütmede iç kulak ve korti organı HE boyaması.....67

Şekil 38. Kontrol KRG grubunun 20x büyütmede iç kulak ve korti organı HE boyaması.....67

Şekil 39. Kontrol SF grubuna ait spiral ganglion HE boyaması. Büyütme 10x.....68

Şekil 40. Kontrol KRG grubuna ait spiral ganglion HE boyaması. Büyütme 40x.....68

Şekil 41. Kontrol SF grubuna ait 20x büyütmede spiral ganglion HE boyaması.....69

Şekil 42. Kontrol KRG grubuna ait 20x büyütmede spiral ganglion HE boyaması.....69

Şekil 43. Deney SF grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Hücre kaybı okla gösterildi. Büyütme:10x.....70

Şekil 44. Deney KRG grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Büyütme:10x.....70

Şekil 45. Deney SF grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Büyütme:20x.....71

Şekil 46. Deney KRG grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Büyütme:10x.....71

Şekil 47. Deney SF grubuna ait spiral ganglion 10x büyütmede HE boyaması.....72

Şekil 48. Deney KRG grubuna ait spiral ganglion 10x büyütmedeki HE boyaması.....72

Şekil 49. Deney SF grubuna ait spiral ganglion HE boyaması.....73

Şekil 50. Deney KRG grubuna ait spiral ganglion HE boyaması.....73

Şekil 51. Kontrol SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı korti organı hücreleri. 74

Şekil 52. Kontrol KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı korti hücreleri 75

Şekil 53. Kontrol SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı spiral ganglion hücreleri 75

Şekil 54. Kontrol KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı spiral ganglion hücreleri 76

Şekil 55. Deney SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif, hasarlı korti organı hücreleri 76

Şekil 56. Deney KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif, hasarlı korti organı.....77

Şekil 57. Deney SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif, hasarlı spiral ganglion hücreleri 77

Şekil 58. Deney KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif spiral ganglion hücreleri 78

KISALTMALAR

AMPA: Amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoxazol propionate

Ca^{+2}: Kalsiyum

COX2: Siklooksijenaz-2

dB SPL: DesiBel Ses Basınç Birimi

DKK: Dış kulak kanalı

DPOAE: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

DTH: Dış Tüylü Hücre

EEG: Elektroensefalogram

GBİK: Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

GED: Geçici Eşik Değişikliği

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

HE: Hematoksilen-Eozin

İUBP: İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri

İTH: İç Tüylü Hücre

K^{+}: Potasyum

KED: Kalıcı Eşik Değişikliği

KRG: Kore Kırmızı Ginseng

MET: Mekano-Elektriksel Transdüksiyon

MLR: Orta Latans Yanıtları

Na^{+}: Sodyum

NAC: N-Asetil Sistein

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

NO: Nitrik oksit

OAE: Otoakustik Emisyon

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

RNT: Reaktif Nitrojen Türleri

SF: Serum fizyolojik

SOD: Süperoksit dismutaz

TEOAE: Anlık Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

TUNEL: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick And Labelling

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Günay Kırkım'a, tezim boyunca desteğini gördüğüm ve histolojik görüntülemelerinde değerli katkıları ve özverisi için Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji AD Başkanı Prof. Dr. Safiye Aktaş'a, Doç Dr. Zekiye Altun'a, tezimin her aşamasında destek olan çalışma arkadaşım, yüksek lisans öğrencimiz Hande Evin'e, Uzm. Ody. Selhan Gürkan'a, sakrifikasyon sürecindeki desteklerinden dolayı Uzm. Dr. Yüksel Olgun'a, Deney Hayvanları Laboratuvarı Uzmanı Efsun Kolatan'a, tez izleme jürimde bulunan ve tez çalışmasının her aşamasında bilimsel bilgileri, değerli fikirleri ve katkıları ile yol gösterici olan hocalarım Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Ömer İkiz'e ve Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çetin Pekçetin'e,

Akademik gelişimime büyük katkıları olan Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyelerine, eğitim sürecim ve yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri test cihazının alınmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Bülent Şerbetçioğlu'na,

Tezimin etken maddesi Kore Kırmızı Ginseng'i sağlayan sayın Prof. Dr. Chong Sun Kim'e, tez çalışmam süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Onkoloji Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Nur Olgun'a, istatistiksel değerlendirmelerde, veri analizi aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Ege Üniversitesi Eğitim Fakültesi Ölçme Değerlendirme AD öğretim üyesi Doç. Dr. Oğuz Başokçu'ya,

Tez çalışmamda destek olan çalışma arkadaşım Uzm. Ody. Başak Mutlu'ya, Deney Hayvanları Laboratuvarı sorumlu öğretim üyesi Prof. Dr. Osman Yılmaz'a, laboratuvar çalışanlarına, Onkoloji Enstitüsü yüksek lisans öğrencilerine, yüksek lisans öğrencilerimize, sekreterlerimize, personelimize,

Tezim süresince sonsuz sevgi, özveri, anlayış ve desteğini gördüğüm sevgili eşime,

Yaşamımın, karakterimin yön bulmasında sonsuz emek ve sabırları için sevgili aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

SERPİL MUNGAN DURANKAYA

TEMMUZ, 2015

Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in Etkisinin Araştırılması

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Serpil Mungan Durankaya

serpil.mungan@deu.edu.tr

ÖZET

Amaç: Gürültüye bağlı işitme kayıpları günümüzde en sık karşılaşılan işitme kayıpları arasındadır. Kalıcı niteliğe dönüşmüş kayıplarda, başarılı olduğu kabul edilen bir tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır. Bu araştırmanın amacı, sıçan modelinde gürültüye bağlı işitme kaybına karşı Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in koruyucu etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 28 wistar cinsi sıçan dâhil edildi ve sıçanlar 4 farklı gruba ayrıldı. Kontrol serum fizyolojik (SF) (n=7) grubu; herhangi bir tedavi ve gürültü almayan sadece SF (200mg/kg/gün) verilen grup, kontrol KRG grubu (n=7); gürültü almayan 10 gün boyunca KRG (200 mg/kg/gün) verilen grup. Deney SF grubu (n=7); gürültüye maruz kalan ve SF (200 mg/kg/gün) uygulanan grup. Deney KRG grubu (n=7); KRG (200 mg/kg/gün) uygulanan ve gürültüye maruz kalan grup. Deney SF ve Deney KRG grubundaki 14 sıçan, 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantta 5 saat gürültüye maruz kaldı. İşitme düzeyleri 4, 8, 12, 16, 32 kHz'de yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (YFİUBP) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testi ile değerlendirildi. YFİUBP testleri gürültü sonrasında 1, 7 ve 10. günlerde gerçekleştirildi. Son YFİUBP ve DPOAE testi sonrasında, 10. günde tüm hayvanlar sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrasında koklea ve spiral ganglion hücreleri ışık mikroskobunda hematoksilen-eozin ve TUNEL boyama yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: YFİUBP ve histolojik sonuçlar deney KRG grubunda, deney serum fizyolojik grubuna kıyasla daha iyi işitme eşikleri ve daha az hücre hasarı sonuçları olduğunu gösterdi. İşitme eşikleri tüm frekanslarda KRG grubunda daha iyi olmasına rağmen, anlamlılık sadece 8 kHz'de ($p<0,05$) görüldü. Bu frekans sıçan kulağındaki gürültüye bağlı en travmatik bölgeyi temsil etmektedir. Gürültü sonrasında DPOAE yanıtları kayboldu.

Sonuç: Bu bulgulara göre KRG gürültüye bağlı işitme kaybında gürültü sonrasında kullanılabilecek yararlı bir antioksidan olabilir. Ancak koruyucu etkisine yönelik ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı, Gürültü Maruziyeti, Kore Kırmızı Ginseng, Antioksidan

The Investigation of The Effect of Korean Red Ginseng on Noise-Induced Hearing Loss

Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences
Department of Otorhinolaryngology
Serpil Mungan Durankaya

ABSTRACT

Objective: Noise-induced hearing loss is one of most common hearing loss nowadays. There is no treatment method considered to be successful on the hearing loss that has become a permanent nature. The purpose of this study is to evaluate the protective effect of Korean Red Ginseng (KRG) against noise induced hearing loss in a rat animal model.

Material and Method: 28 Wistar rats included the study and rats were divided into four different groups. Control serum physiological (SF) (n=7) group was the one which was not taking any treatment, not exposed to noise but given SF (200 mg/kg/day). Control KRG (n=7) group was the one which is not exposed to noise and given KRG (200mg/kg/day) for 10 days. Experimental SF (n=7) group was the one which was exposed to noise and administered SF (200 mg/kg/day). Experimental KRG group (n=7) was administered KRG (200 mg/kg/day) and exposed to noise. 14 rats that were belonged to Experimental SF and Experimental KRG group were exposed to noise at 120 dB SPL and 4 kHz octave band for 5 hours. The hearing status of all animals were evaluated by distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) and high frequency auditory brainstem responses (HFABR) at 4, 8, 12, 16 and 32 kHz octave frequencies. HFABR and DPOAE tests we

re performed after noise on 1, 7 and 10 days. All animals were sacrificed on day 10th, after last HFABR and DPOAE tests were performed. After sacrification cochlea and spiral ganglion cells were evaluated with hematoxylin-eosin and TUNEL staining by light microscopy.

Results: HFABR and histological results demonstrate that experimental KRG group showed better hearing thresholds and reduced cell damage compared with the control group after noise exposure. Although hearing thresholds at all frequencies have been better in the KRG group, significance was only observed at 8 kHz'de ($p<0,05$). This frequency represents the most traumatic region due to noise for the rat ear. DPOAE responses were lost after the noise.

Conclusion: According to these findings, KRG can be used as a usefull antioxidant for noise induced hearing loss. However, there is a need for additional research on protective effect of KRG.

Key Words: Noise Induced Hearing Loss, Noise Exposure, Korean Red Ginseng, Antioxidant

1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Problemin Tanımı ve Önemi

İşitme sistemi vücuttaki en hassas sistemlerden birisidir. Bu hassas sistemle ilgili bilinmeyen pek çok ayrıntı vardır. Yapılan araştırmalarla; işitme sistemi, sistemin işleyişi, bu işleyişi etkileyen faktörler ve mekanizmalarına yönelik daha fazla bilgi sahibi olunmaktadır (1). İşitme sisteminde duyu hücreleri kaybına ve dolayısıyla işitme kaybına neden olan başlıca etkenler; ilaçlar (platinum türevi kemoterapötikler ve aminoglikozidler), dolaşımsal kaynaklı sorunlar, ilerleyen yaş (presbiakuzi), ani işitme kayıpları (genellikle immün sistem aracılı) ve gürültü (gürültüye bağlı işitme kayıpları) olarak sıralanabilir (2).

Gürültü; insan sağlığı üzerinde önemli etkisi olan, genel olarak istenmeyen ve rahatsız eden ses olarak tanımlanır (3, 4). Gürültünün sağlık üzerine olan etkileri çok çeşitli olup, iletişim ve uyku bozukluklarına, strese, kardiyovasküler hastalıklara, tinnitusa ve işitme kaybına neden olur (5, 6). Gürültüye bağlı işitme kayıpları; günümüzde giderek artan sanayileşme ve şehirleşmenin sonucunda, yüksek şiddette sese maruz kalmayla ortaya çıkan ve prevalansı giderek artan, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki en sık karşılaşılan önlenebilir meslek hastalığıdır (7-12).

Gürültüye bağlı işitme kaybının (GBİK) mekanizması; (1) direkt mekanik hasar, (2) iç kulaktaki hücresel bileşiklerde artan reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNT) ve diğer serbest radikaller nedeniyle (13-19) ortaya çıkan indirekt metabolik hasar olarak sınıflandırılabilir (20-24).

Gürültüye bağlı etkilenme ilk olarak direkt mekanik hasara bağlı kokleada korti organı ve stria vaskulariste histolojik değişikliklerle kendini göstermektedir (21, 25, 26). Korti organındaki destek hücrelerinin yanı sıra dış tüylü (DTH) ve iç tüylü hücrelerde (İTH) mekanik olarak dejenerasyon (kırılma, bozulma, burkulma) ve hatta hücre kayıplarının ortaya çıkması söz konusudur (16). GBİK'nin bir diğer mekanizması; serbest radikallerin artışı ile hücrede oksidatif stresin oluşması nedeniyle hücrelerin apoptoz ve/veya nekroza gitmesidir. Sitoplazmada serbest kalan eşleşmemiş elektronlar genellikle oksijene bağlanır ardından reaktif azot ve oksijen türlerini oluşturur. Azot ve oksijen temelli moleküller olan serbest radikaller, taşıdıkları tek elektron nedeniyle hücrelerde diğer moleküllerle (lipid, protein, DNA gibi) tepkimeye girme eğiliminde bulunurlar ve başlattıkları zincir tepkimeyle (genellikle apoptotik süreçle) özellikle yüksek frekanslara duyarlı dış tüylü hücrelerde işlev bozukluğuna neden olurlar. Bu durum işitme eşiklerinin yükselmesine ve gürültülü ortamlarda konuşmayı anlama becerisinin azalmasına yol açar (17, 27).

Gürültüye bağlı işitme kaybı temel olarak; gürültünün kaynağında azaltılması veya gürültünün varlığına rağmen çalışanların gürültülü ortamdan uzaklaştırılması yoluyla önlenebilir. İki yöntemin de teknolojik ve ekonomik imkânsızlıklar nedeniyle gerçekleştirilmesi mümkün olamadığı için çalışanların işitme koruyucu kullanması önerilir (5, 28). Her ne kadar işitme koruyucularının iş yeri gürültüsünü azalttığı düşünülse de birçok çalışma, işçilerin koruyucularını uygun şekilde kullanmadıklarını göstermektedir (5).

Önlenebilir bir sorun olmasına rağmen kontrol eksikliği, olumsuz çalışma ortamı, ekonomik kısıtlamalar, eğitimsizlik, iletişim sorunları, hatta sosyal ve kültürel etkenler nedeniyle işitme koruyucular düzenli kullanılmamaktadır. Gürültülü ortamlarda çalışan ya da yoğun gürültüye maruz kalan kişiler gürültüden korunma konusunda yeterince bilinçli olmayabilir ya da gürültüden korunma konusunda isteksiz olabilirler (5, 7, 20, 29). Bu nedenle son zamanlarda gürültüye bağlı işitme kaybını önleyici ilaçlar, koruyucu ajanlar bu konuda umut verici çalışmalara zemin hazırlamıştır. Ayrıca gürültüye bağlı işitme kaybına bağlı fizyolojik değişiklikler, gürültü öncesi ve sonrasında koruyucu ajanların uygulanmasıyla öğrenilmeye çalışılmıştır. Gürültüye bağlı işitme kayıpları günümüzde en sık karşılaşılan işitme kayıpları arasında olmasına karşın, kalıcı niteliğe dönüşmüş kayıplarda başarılı olduğu kabul edilen bir tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır (24).

Pek çok araştırmacı koruyucu olması amacıyla GBİK'de yoğun terapötik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. Farmakolojik uygulamalarda hedef, antioksidanlar kullanılarak hücrede oksidatif stres ile mücadele etmektir. Oluşturulan hayvan modellerinde antioksidanların yararlı etki gösterdiği literatürde yer almakla beraber, klinik deneyler yoğun bir şekilde devam etmektedir (7, 29).

Güçlü bir antioksidan olarak bilinen ginseng, içeriğinde saponin bulunduran, uzakdoğu ülkelerinde yetişen bir bitkinin köklerinden elde edilmektedir. Birçok araştırıcı ginsengin santral sinir sistemi üzerinde etkileri olduğunu, karaciğer, kalp fonksiyonlarını iyileştirdiğini, bağışıklık sistemini düzenlediğini, öğrenme, hafıza problemleri, yaşlanma ve stresin getirdiği patolojik ve fizyolojik değişiklikleri engellediğini ileri sürmektedir. Ginsengin ayrıca antikarsinojenik, antidiyabetik, antihipertansif, anti-inflamatuar, antioksidan etkileri olduğundan söz edilmektedir (30, 31).

1.2 Araştırmanın Amacı

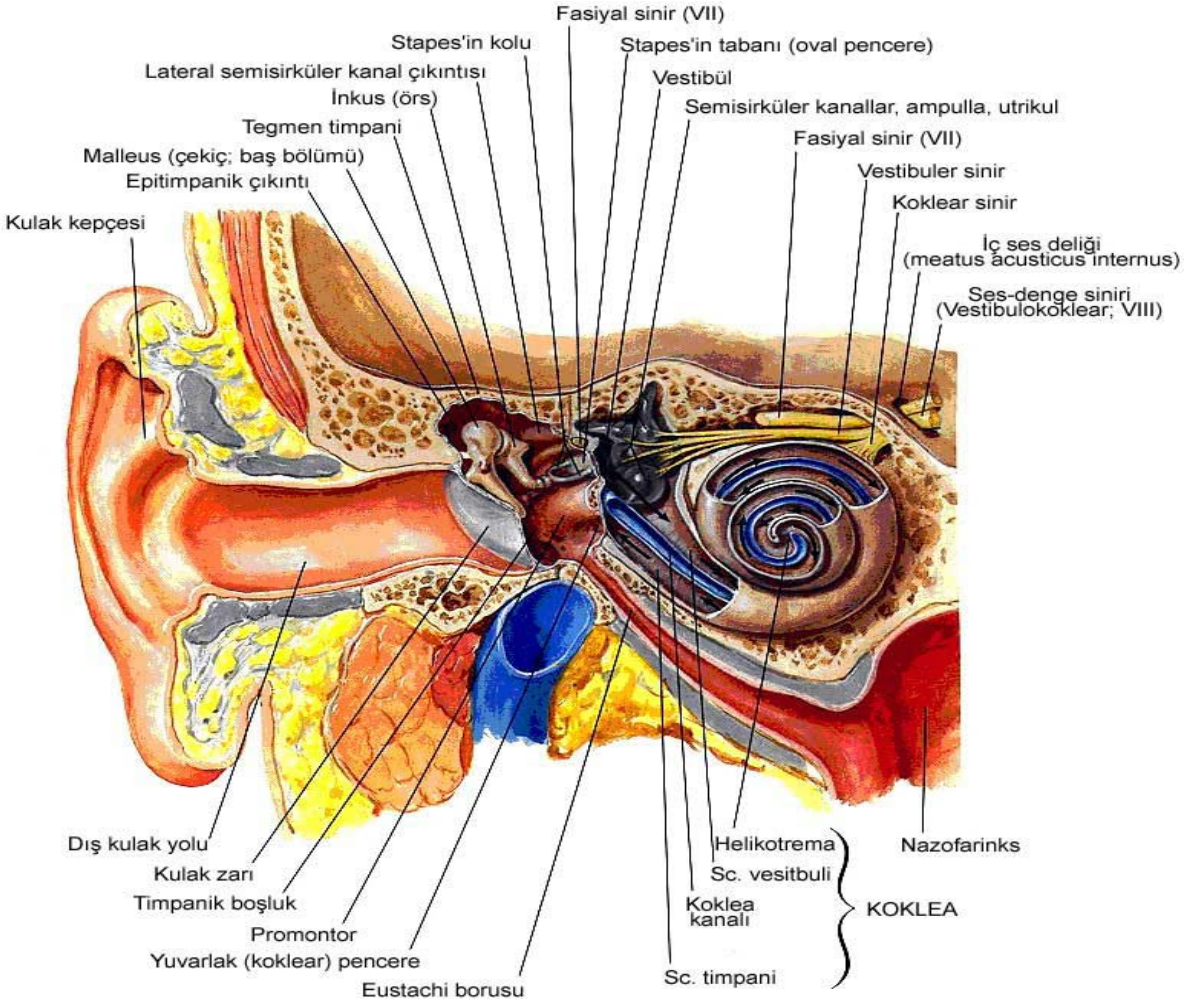
Bu araştırmanın amacı; yoğun gürültüye maruz kalan sıçanlarda Kore Kırmızı Ginseng'in işitme kaybı ve hücre hasarı üzerine olası koruyucu etkisinin elektrofizyolojik ölçümler ve histolojik görüntülemelerle değerlendirilmesidir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KULAK ANATOMİSİ VE İŞİTMENİN FİZYOLOJİSİ

2.1.1 İnsan Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından, beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır (32). İşitme sistemi, her bir parçası işbirliği içinde çalışan birçok özelleşmiş hücre ve yapıdan oluşur (33). Temporal kemiğe yerleşmiş olan kulak, işitme ve dengenin sorumlu organı olarak görev yapar. Dış, orta, iç kulak ile santral işitme yolları bu sistemin parçalarıdır(Şekil1). İşitme işlevi ses dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar; orta kulak, koklea, 8. sinir ve korteks'e kadar uzanan anatomik oluşumların senkronize hareketi ile gerçekleşir (32).



Şekil 1. İnsan dış, orta ve iç kulağı ile içerdiği yapılar

2.1.1.1 Dış Kulak

Dış kulak; kulak kepçesi, dış kulak kanalı (DKK) ve kulak zarına kadar olan kısmı içine alır (1, 34, 35).Yirmi beş mm uzunluğundaki DKK'nın 1/3 dış kısmını kıkırdak, 2/3 iç kısmını kemik yapı oluşturur (35).

Akustik özellikleri nedeniyle dış kulak ve kafatası işitme sürecinde pasif; ancak önemli bir role sahiptir. Baş ve vücut sesin iletiminde bariyer görevi görürken, kulak kepçesi konumu ve şekli nedeniyle kendisine ulaşan sesleri toplar ve DKK'na yönlendirir. Kepçe yaklaşık 135 derecelik açıdaki sesleri toplarken, bu açının dışındaki sesleri yansıtmaktadır. Bu özellik sesin yön tayininde önemlidir. Kepçenin rezonans frekansı yaklaşık 4-5 kHz civarında olup, sesin şiddetini rezonans frekansında daha fazla olmak üzere ortalama 6 dB kadar arttırmaktadır (32, 34, 35, 36).

Ses, DKK aracılığıyla timpan membrana, frekansa özgü amplifikasyon yaparak ulaştırılır. DKK bir ucu açık diğer ucu kapalı bir boru gibidir. Bu yapısı nedeniyle DKK'da timpan membrana çarpan ses kısmen yansır ve timpan membrana doğru hareket eden ses dalgaları ile çakışarak bazı seslerin şiddeti arttırılır. Arttırılan sesler rezonans frekansı olarak tanımlanır. DKK'nın rezonans frekansı yetişkinlerde 2,5-4 kHz, çocuklarda ise kemik kanalın kısalığı ve kıkırdak yapı nedeniyle 8 kHz civarındadır ve bu frekanstaki sesler daha fazla yükseltilmektedir. DKK sesi iletirken, kulak kanalının şekli açısı ve genişliğine bağlı olarak değişmekle birlikte yaklaşık 15-20 dB kadar arttırmaktadır (32, 35-38).

2.1.1.2 Orta Kulak

Orta kulak; kulak zarı, malleus, inkus ve stapes kemikçiklerini içine alan kısımdır. Yaklaşık 2 cm^3 hacimli orta kulak, ses enerjisini DKK'daki düşük empedanslı hava ortamından, yüksek empedanslı iç kulaktaki sıvı ortama iletir. İki ortam arasındaki empedansı eşleştirme ve sesi iç kulağa iletme görevi yapar. Empedansın eşleştirilmesi, üç şekilde gerçekleştirilmektedir. İlk ve en önemli faktör, timpan membranın vibrasyon alanının stapes tabanının vibrasyon alanından yaklaşık 17 kat daha geniş olmasıdır. İkinci faktör, kemikçik zincirin manivela etkisini kapsamaktadır. İnkusun uzun kolu, manubrium mallei ve malleus boynundan 1,3 katı kadar daha kısadır. Üçüncü ve daha az önem taşıyan bir faktör, timpan membranın şeklidir. Bu üç faktörün birleşmesinin sonucunda, akustik enerjide yaklaşık 27 – 34 dB'lik bir basınç artışı ortaya çıkmaktadır (34, 37).

Kulak zarı; timpanik annulus, geniş ve gergin olan pars tensa ile dar ve gevşek olan pars flaksida olmak üzere üç kısımdan oluşur. Timpanik annulus, membranın çevresinde yer alan halka biçimindeki fibro-kartilaj dokudur. Pars flaksida ses iletimine önemli oranda katılmasa

da, östaki tüpü hareketine duyarlı ve orta kulak basınç düzenlemelerine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Pars tensa kulak zarının en geniş bölümüdür ve bir tarafında manubrium mallei'ye tutunmuştur. Kulak zarı pars tensa bölümünde 3 katlı dıştan içe epidermis, fibröz ve mukoz tabaka ile örtülüdür. Fibröz tabakada farklı şekillerde dizilmiş lifler akustik uyarı ile kulak zarına rotasyon hareketi yaptırır ve gergin olmasını sağlar.

Orta kulakta iki küçük kas bulunmaktadır. Bu kaslar tensör timpani ve stapes kasıdır. Tensör timpani kası, malleus ile temasta olup, malleusun uzun kolunu mediale doğru çeker ve kulak zarının titreşimi azaltılır. Stapes kası ise stapesi orta kulağa doğru çeker ve yüksek şiddetteki seslerin iç kulağa girişini engellenmiş olur (1, 34, 35, 38).

Östaki tüpü, nazofarinks ile orta kulak arasında bağlantı kurar. Tüp, orta kulak ile atmosfer basıncı arasında basınç dengeleme görevi görür. Normalde kapalıdır, yutma ve esneme sırasında açılır. Orta kulakta üretilen salgıyı boşaltma görevi yanında, kulağı nazofarengeal sekresyonlardan ve aşırı gürültüden koruma görevi görür (1, 38).

2.1.1.3 İç Kulak

İç kulak, petröz kemiğe yerleşmiştir. İç kulağı morfolojik ve fonksiyonel olarak iki alt bölüme ayırmak mümkündür. Morfolojik yapı, kemik ve membranöz labirenti içerir. Kemik labirent; vestibül, semisirküler kanallar, koklea, vestibüler akuaduktus, koklear akuaduktustan oluşur. Membranöz labirent ise kemik labirentin 1/3'nü doldurur ve kemik labirent ile aynı şekli alır. Utrikul, sakkul, duktus semisirkülaris, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus koklearis ve korti organı membranöz labirenti meydana getirir (33, 36, 39). Zar ve kemik labirentler arasında sodyumdan zengin perilenf ve zar labirentin içinde potasyum iyonları bakımından zengin endolenf bulunur. Fonksiyonel yapı ise koklea (işitme organı) ve vestibüler organı (denge organı) içerir (1, 36).

2.1.1.3.1 Koklea

İşitme sisteminin reseptör organı olan kokleanın temel fonksiyonu, akustik uyaranı santral sinir sistemine iletilecek şekilde elektrokimyasal uyarana dönüştürmektir (1, 36, 38, 40) Koklea; skala vestibuli, skala media ve skala timpani adı verilen üç bölmeden oluşan, yaklaşık 25 mm uzunluğunda salyangoz gibi (2,5 üzerinde dönüş) sarmal tarzdaki kemik kanallardan ibarettir. Kokleanın eksenini modiolus oluşturur. İçindeki kanallardan koklear damar ve VIII. kranial sinir lifleri geçer. Kokleanın ortasında, koklea boyunca uzanan duktus koklearis (skala media) bulunur. Skala timpani ve skala vestibüli kokleanın apeksinde, helikotremada birbiriyle bağlantılıdır (1, 34, 36, 38). Skala timpani ve skala vestibülide perilenf, skala mediada ise endolenf sıvısı yer alır (34). Perilenf kimyasal olarak beyin omurilik sıvısına benzerlik gösterir;

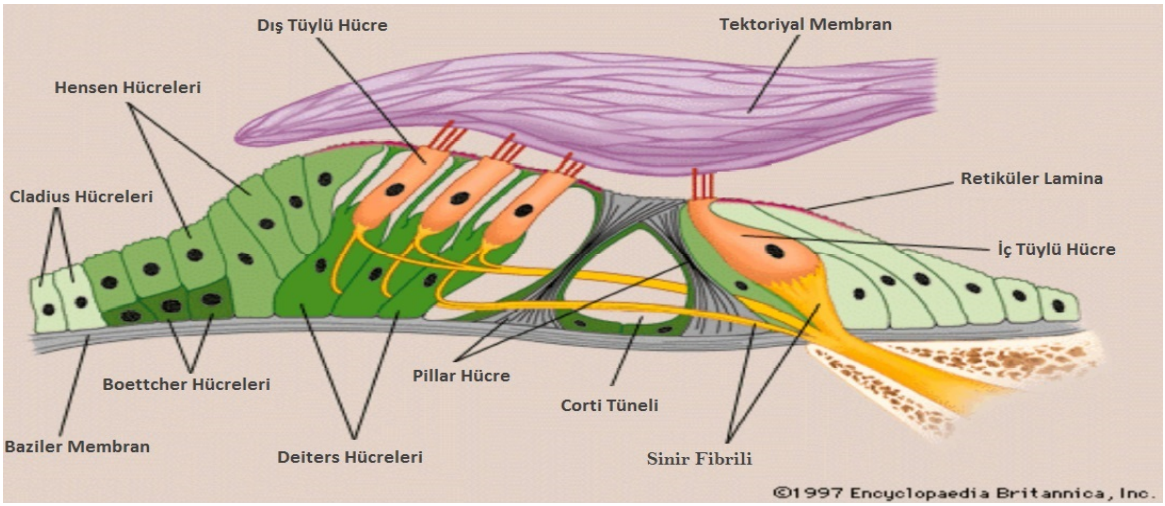
sodyum (Na^+) düzeyi yüksek, potasyum (K^+) düzeyi düşüktür. Endolenf sıvısında ise K^+ düzeyi yüksek, Na^+ düzeyi düşük konsantrasyondadır. Endolenf, intrasellüler sıvıya benzerlik gösterir. Endolenfin stria vaskülaris tarafında üretildiği kabul edilir. Perilenfin üretim yeri tartışmalıdır. Beyin omurilik sıvısından üretildiği veya perilenf kapillerlerinden gelen bir kan ultrafitratı olduğu üzerinde durulmaktadır. Su ve iyonlar, yavaş bir difüzyonla perilenften endolenfe geçer. Perilenfe geçen elektrolitler spiral ligament ve stria vaskülaris yoluyla endolenfe geri döner (1, 35, 38).

Çok katlı yassı epitelden oluşan stria vaskülaris; endolenfteki yüksek K^+, düşük Na^+ iyon potansiyelini sağlayan marjinal hücrelerden, fagositoz yeteneği olan intermediete hücrelerden, epitel ve endotelin bazal membranın birleşmesinden oluşan ve molekül geçişine izin vermeyen bazal hücrelerden oluşur. Stria vaskülarisin mitokondri açısından zengin olması nedeniyle kokleanın enerji kaynağı olduğu ve transdüksiyon için oldukça önem taşıdığı düşünülmektedir (35, 38, 41). Stria vaskülaris Na^+/K^+ ATPaz, adenil siklaz ve karbonik anhidraz gibi endolenfe aktif iyon pompalamasını ve sıvı transportu işlemini gerçekleştiren enzimlerden zengindir. Endolenfatik potansiyel enerjisi, stria vaskülaris ve spiral ligament mitokondrileri tarafından üretilir (1, 32, 35, 36, 38, 41, 42).

Akustik enerji kokleaya, oval penceredeki stapes tabanının piston benzeri hareketi ile erişmekte ve direkt olarak skala vestibulinin perilenfi ile eşleşmektedir. Perilenfe ulaşan ses enerjisi, baziler membranda hareketliliğe neden olur (1, 38, 43). Ortalama 34 mm uzunluğundaki baziler membranda uzunlamasına ilerleyen dalgalar şeklinde, bazaldan apekse doğru hareketlenme olur. Yüksek frekanslı sesler tarafından oluşan dalgalar kokleanın apikal bölgesine ulaşmazken, düşük frekanslı ses dalgaları baziler membranın tüm uzunluğu boyunca ilerlemektedir (1, 36, 42-44).

2.1.1.3.1.1 Korti Organı

Korti organı; baziler membran üzerine dayanan destek hücreleri, spiral şekilde dizilen alıcı hücreler ve bunların üzerini örten tektorial membrandan oluşur (Şekil 2). Korti organında; işitsel duyu hücreleri, Claudius, Boettcher, Deiters ve Hensen adı verilen destek hücreleri, pillar hücreler, falengeal parmaksı hücreler, tektorial membran ve retiküler lamina yer alır. Destek hücreleri korti organı için yapısal ve metabolik destek sağlarken duyu hücreleri (iç ve dış tüylü hücreler) mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüşümünde rol oynamaktadır (33, 35, 38, 45).

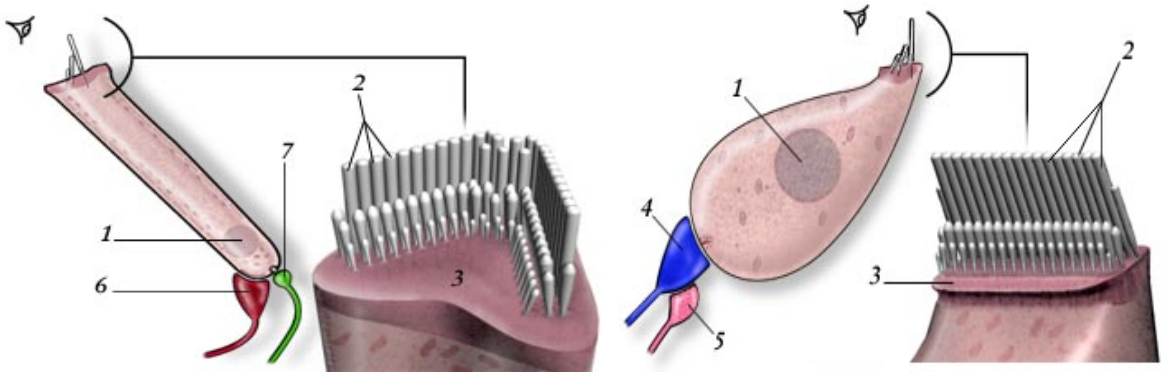


Şekil 2. Korti organında yer alan iç ve dış tüylü hücreler, destek hücreleri, tektorial membran, korti tüneli ve sinir lifleri

Korti organı üzerinde tektorial membran yer alır. Tektorial membran, asellüler yapıda olup %97 su, %3 protein ve karbonhidrat içeriğine sahip jel şeklinde matriksi olan fibriler bir yapıdadır. Dış tüylü hücrelerin en uzun stereosiliyalarının ucu tektorial membranın alt yüzüne yapışır veya içine gömülür. Tektorial membran işitme sürecinde anahtar role sahiptir. Akustik uyarıyla birlikte tüylü hücrelerin hareketini kontrol eder ve baziler membran hareketiyle eş hareket sergiler (1, 38).

2.1.1.3.1.1.1 Tüylü Hücreler

Korti organında, işitsel duyu hücreleri ve destek hücreleri yer alır. Duyu hücreleri, iç ve dış tüylü hücreler olmak üzere iki grup halinde dizilirler (Şekil 3). Tüylü hücrelerin korti organında yer alan gövdesi, kutiküler tabakadan oluşan ve üzerinde stereosiliyaların yer aldığı kalın üst yüzü vardır. Dış ve iç tüylü hücreler, mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüştürülmesinde önem taşımaktadır (1, 38, 46).



Şekil 3. Dış (solda) ve iç (sağda) tüylü hücre. 1.Nükleus, 2.Stereosiliya, 3.Kutiküler tabaka, 4. Radyal afferent sonlanma (Tip I nöron dentriti), 5. Lateral efferent sonlanma, 6. Medial efferent sonlanma, 7. Spiral afferent sonlanma (Tip II nöron dentriti)

2.1.1.3.1.1.1.1 İç Tüylü Hücre

İç tüylü hücreler, baziler membranın titreşimlerini nöral uyaranlara dönüştüren alıcı hücrelerdir. Sayıları 3500 kadar olan iç tüylü hücreler (İTH), yaklaşık 12 mikrometre çapında, tek sıra halinde dizilmiş ve destek hücreleri ile çevrelenmiştir. İşitsel sinirin hücre gövdesi olan spiral gangliyon, beyin sapının koklear nükleusuna akson göndermekte, dendritleri ise kemiksi spiral lamina aracılığıyla temporal kemikte ilerlemektedir. Esas işitme sürecinden sorumlu olduğu düşünülen bu hücreler afferent sinirlerle innerve olurlar. Kokleadaki tüm afferent sinir sonlanmalarının yaklaşık %95'inin iç tüylü hücrelerde olduğu kabul edilir. Bunlar Tip I nöronlar olarak adlandırılmaktadır (1, 35, 45, 47).

İç tüylü hücrelerin tepesinde yer alan, U şeklinde dizilen stereosiliyalar, mekano-elektriksel transdüksiyon (MET) adı verilen iyon iletim kanallarına sahiptir. Bu kanallar, stereosiliyalar en uzun siliyuma doğru eğildiğinde açılır. Mekano-elektriksel transdüksiyon kanallarının açılmasıyla oluşan potansiyel fark nedeniyle iç tüylü hücre içine K^+ akışı gerçekleşir ve depolarizasyon olur. Depolarizasyon ile hücre içinin negatif yükü azalır. Hücre gövdelerinde voltaj değişimine duyarlı olan kalsiyum (Ca^{+2}) kanal kapıları açılır. Perilenften hücre içine Ca^{+2} akımıyla birlikte, İTH'lerde hücre tabanından sinaptik boşluğa glutamat nörotransmiter salınımı başlar ve afferent fibriller ateşlenir. Kalsiyumun artışı, kalsiyuma duyarlı potasyum kanallarını uyarır. Potasyumun dışarı çıkması hücreyi repolarize eder. Artan hücre içi Ca^{+2}, iyon pompası yardımı ile hücre dışına atılır. Stereosilyalarda dinlenim durumunda, trasdüksiyon kanalları kısmen açıktır ve çok az miktarda nörotransmitter salınımına yol açmaktadır (1, 38, 48, 49, 50, 51).

2.1.1.3.1.1.1.2 Dış Tüylü Hücre

Sayıları yaklaşık 12-15 bin olan dış tüylü hücreler (DTH) yaklaşık 8 mikrometre çapında, 10-80 mikrometre boyunda, bazal kıvrımda "W", orta kıvrımda "V" şeklinde, apekste ise düz, üç ya da dört sıra, tektorial membrana gömülü 50-150 kadar stereosiliyadan oluşur. DTH bazalde Deiters hücreleri ile apikalde (retiküler laminada) dış pillar, Deiters ve Hensen hücreleri ile desteklenir (38, 46, 48, 51). Stereosiliya uzunluğu bazal bölgede daha kısa iken apekse doğru uzar. Baziler membran boyunca frekansa spesifik titreşim gerçekleştirir. Anatomik pozisyon ve frekans arasındaki bu ilişki, tonotopik yerleşim olarak isimlendirilir. Ayrıca baziler membranın yanıtını güçlendirerek güçsüz seslerin şiddetinin artırılmasında mekanik bir yükseltici rolü oynar. Koklear amplifikatör mekanizması, tüylü hücrelerin elektrik sinyallerine yanıt olarak kasılma ve uzama yeteneklerine dayandırılmaktadır. Bu özelliğe somatik elektromotilite adı verilmektedir. Dış tüy hücrelerinde mevcut olan prestin adı verilen proteinin dış tüylü hücrelerin motor proteini ve tüylü hücrelerin elektromotilitesinin güç kaynağı olduğu

düşünülmektedir. DTH kaybıyla beraber bozulan elektromotilite 40-60 dB kadar işitme kaybına neden olur (35, 38, 48, 51).

2.1.1.3.1.2 Kokleanın Diğer Hücreleri

Hensen, Deiters, pillar ve falangeal hücreler korti organının destek hücreleridir. Hensen hücreleri, Korti organının yan sınırında yer alır ve apekse doğru uzunlukları artar. Baziler membrana bağlı olan Deiters hücreleri DTH'nin çevresini sararak DTH'e destek olur. Hensen ve Deiters hücreleri afferent ve efferent sinir sonlanmaları ile innerve olur. Claudius hücreleri baziler membranın endolenfatik yanını saran ve Hensen hücrelerinden spiral prominense uzanan, baziler membranın uzunluğu boyunca devam eden kübik şekilli hücrelerdir. Claudius hücreleri, skala timpaninin perilenfi ile skala medianın endolenfi arasında dar bir hücresel sınır oluşturan hücre formudur. Boettcher hücreleri, Claudius hücrelerinin bazal yüzeyi ile baziler membranın apikal kısmı arasında yer alır. Boettcher hücrelerinin yoğunluğu kokleanın tabanında fazla iken apekse doğru gittikçe sayıları azalır. Tek katlı kübik şekilli hücre kümeleri şeklindedir. Boettcher hücrelerinin baziler membrana fibronektin ve diğer matiks bileşenlerini sağlama fonksiyonu olduğu varsayılır (1, 52).

İç sınır ve falangeal (parmaksı) hücreler ise İTH ile iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını oluşturarak tektorial membran ile devam eder. İç falangeal hücreler ise dış tarafta DTH'i birbirinden ayırır ve iç tarafta İTH ile iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Hensen, Deiters ve Claudius hücrelerinin potasyum iyon döngüsünde önemli rolünün olduğu düşünülmektedir (1, 42, 52).

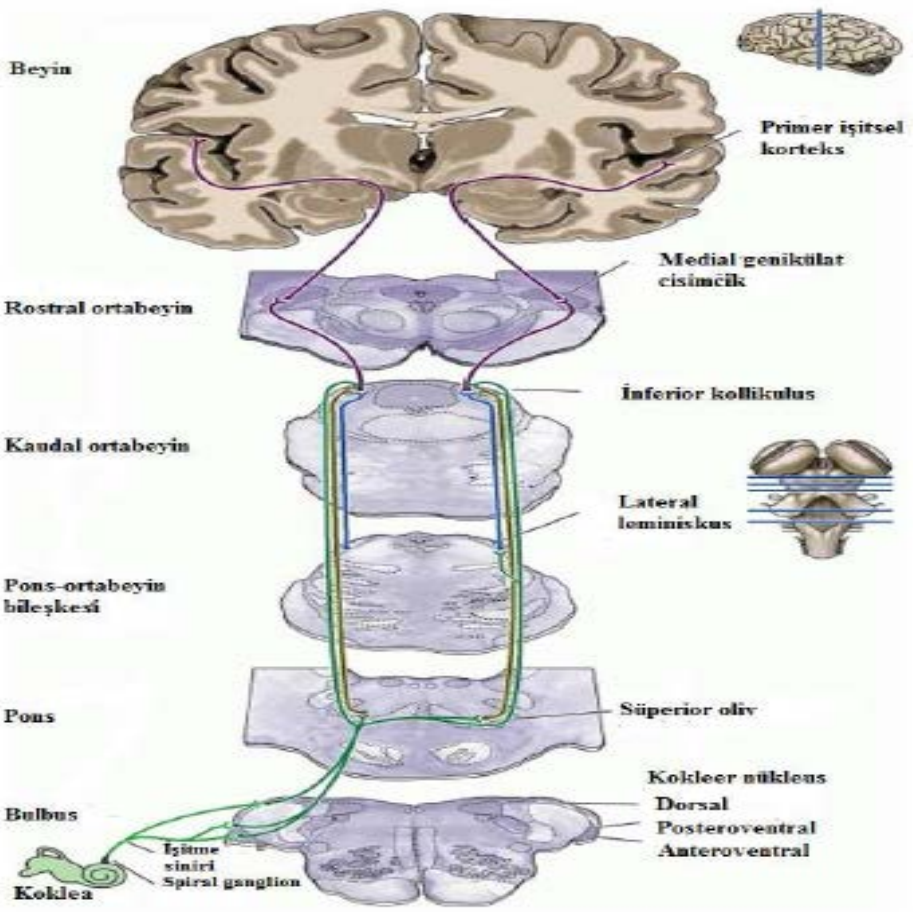
2.1.1.4 Santral İşitsel Yolların Nöroanatomisi

Spiral gangliondaki bipolar ganglion hücrelerinin santral uzantıları, VIII. kraniyal sinirin miyelinli, koklear kısmını oluşturur. Sinir içindeki lifler tonotopik bir organizasyon gösterirler. Düşük frekanslı sesler sinirin merkezinde yer alırken, yüksek frekanslı sesler sinirin dış yüzeyindeki apikal lifleri sarar.

İşitsel bilginin işlenmesi için, santral işitme yollarında yedi ana merkez mevcuttur (Şekil 4) (39). Aşağıdan yukarıya doğru bu merkezler, medulla oblongatada koklear nükleus, ponsta süperior olivar kompleks, mezensefalonda lateral lemniskus, inferior kollikulus ve süperior kollikulus, talamusta medial genikulat cisim ve işitsel kortekstir (35, 39)

Koklear nükleustan çıkan liflerin çoğu kontralateral superior olivar komplekse ulaşmakta, daha az sayıdaki diğer lifler ise ipsilateral superior olivar komplekse uzanmaktadır. Superior olivar kompleksin, her iki kulaktan girdilerin birleştiği ilk merkez olduğu düşünülmektedir. Superior olivar kompleksin üstündeki işitsel nükleuslar, kulaklardan gelen girdilerle birlikte

eksitatör veya inhibitör olabilir. Kontralateral kulağın uyarılması, genellikle işitsel sinir sistemi hücre gövdelerine eksitatör iken, ipsilateral kulağın stimülasyonu ise inhibitördür. Medial superior olivar kompleks, dış tüylü hücrelerde sonlanan çaprazlanmış efferent liflerin kaynağıdır. Aynı şekilde lateral superior olivar kompleks de, iç tüylü hücrelerde sonlanan çaprazlanmamış efferent liflerin kaynağıdır (35).



Şekil 4. Kokleadan işitsel kortekse kadar santral işitme yolları (39)

2.1.2 Sıçan Kulak Anatomisi

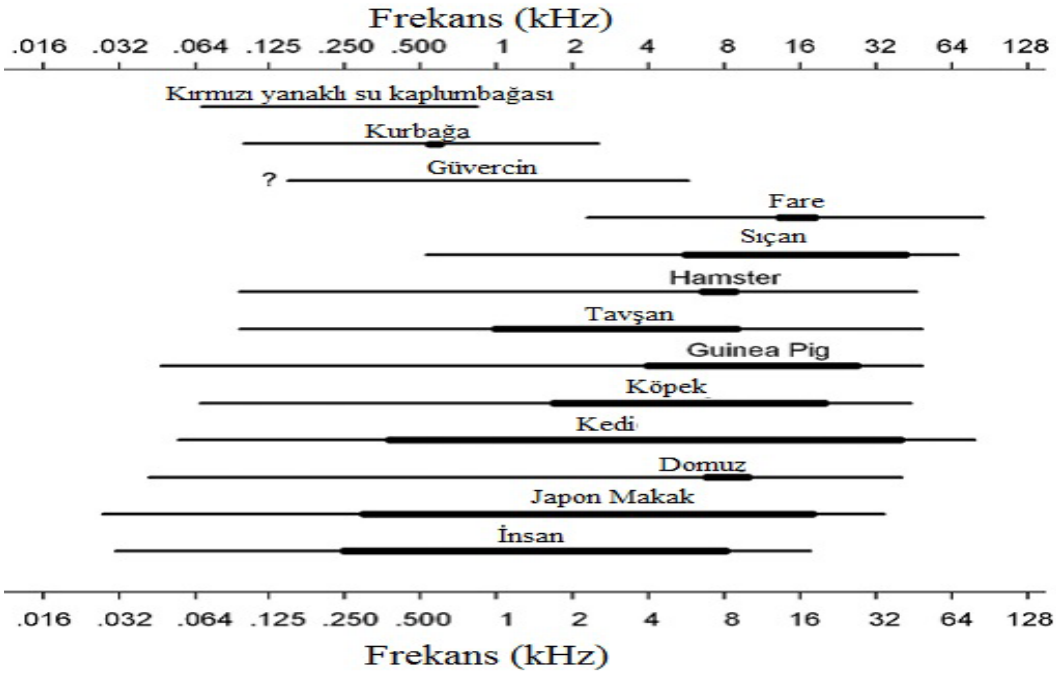
İşitsel sistemin fonksiyonunun değerlendirilmesi, işitme kaybının nöroanatomik, nörofizyolojik ve biyokimyasal mekanizmasını anlamak amacıyla, hayvan modellerinin özellikle de kemirgenlerin kullanılmasında son 10 yılda belirgin bir artış görülmüştür. Kemirgenlerin; gen taramalarında, ototoksisite ve gürültüye bağlı işitme kaybının değerlendirilmesinde iyi bir model olduğu bilinmektedir (44, 53, 54). Farklı süre, şiddet ve özellikteki gürültüye bağlı, tüylü hücrelerdeki fiziksel ve metabolik etkiler sonucu işitme algısındaki değişimler hayvan deneyleri ile ortaya konulmaktadır (54)

Sıçanların anatomisi ve fizyolojisinin, insanınki ile benzerlik göstermesi sebebiyle sıçanlar deneysel araştırmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır. (55, 56). Sıçan kulağı da insan kulağı gibi dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç kısımdan oluşur (32, 36, 42, 57).

Dış kulak kanalının en medial kısmını bulla oluşturur. Bulla insandaki mastoid hava hücreleri ile benzerlik gösterir (32, 36, 42, 57). Dış kulak kanalından bakıldığında bullanın yarattığı boşluk nedeniyle zarın yarısından daha azı görülebilir. Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları, temporal kemiğin büyüklüğüyle kıyaslanırsa insanınkinden daha büyüktür ve pars flaksida kısmını içermemektedir. Sıçan ve insan orta kulağı aynı yapıları içerir. Ancak sıçanın orta kulağında malleus, inkus, stapes yerine malleoinkudal kompleks ile stapes bulunur. Orta kulaktaki kemikçikler insandaki ile karşılaştırıldığında dörtte biri büyüklüğündedir ve tamamı epitimpaniumdadır (36, 42, 58). Sıçandaki östaki tüpü kıkırdak yapıdadır (32, 36, 42).

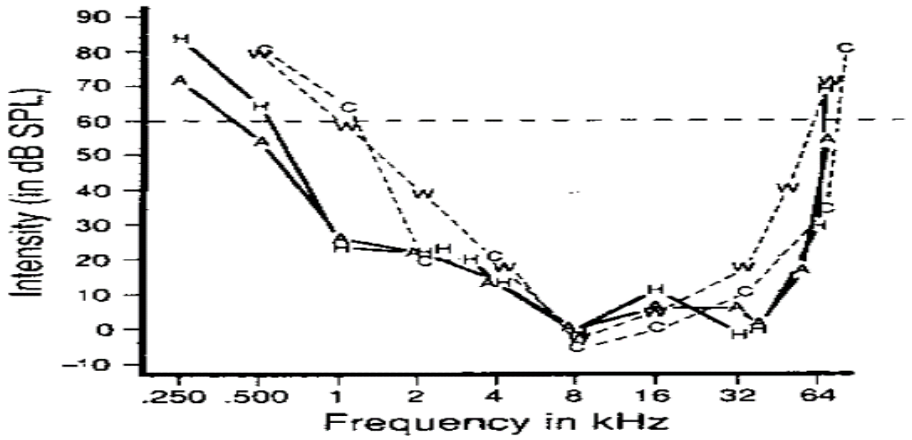
Koklea sarmalı canlı türüne göre 0,5 ile 5 dönüş arasında değişiklik gösterirken sıçanlarda bu dönüş 3 tur şeklindedir (59). Koklea ve her üç semisirküler kanal, orta kulak kavitesinde çıkıntı yapar. Koklea; skala vestibüli, skala media, skala timpani olmak üzere 3 kanaldan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli ve yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani perilenf içerir ve apikalde birleşirler. Skala media ise endolenf içerir. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala media ve skala vestibüliden ayırır. Skala media ve skala vestibüli arasında insanda olduğu gibi reissner membranı yer alır. Skala medianın tabanına korti organı yerleşmiştir (36, 42). Sıçanlarda dış tüylü hücre sayısı yaklaşık 7000 kadar iken iç tüylü hücre sayısı 2000, işitsel sinir fibrilleri ise yaklaşık 3000'dir (59).

Birçok memelideki işitmenin ortak özelliği, hepsinin 12 kHz ve üstündeki sesleri duyabilmesidir. Bu frekans bazı canlılarda işitmenin üst sınır frekansı olmasına rağmen bazı canlılarda işitme çok daha yüksek frekanslara çıkabilmektedir. Memelilerin çoğunda işitmenin üst sınır frekansı 30-60 kHz iken sucul canlılarda ise 100 kHz'e kadar çıkabilir. Bu sınır insanda 18-20 kHz'e, sıçanlarda ise 70 kHz'e kadar çıkmaktadır (55, 60). Laboratuvar hayvanları ve insanın işitme frekans aralıkları şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Laboratuvar hayvanlarının insan ile karşılaştırmalı işitme frekans aralıkları. İnce çizgi 60 dB SPL, kalın çizgi ise 10 dB SPL şiddetinde elde edilen eşik değerlerini göstermektedir. Güvercinin işitmesinin alt sınıf frekansı bilinmemektedir (55)

Sıçanlar ile ilgili yapılan davranışsal araştırmalar, 0,25-70 kHz aralığındaki sesleri duyduğunu belirlemiştir. Sıçanların işitmesi alçak frekanslardan yüksek frekanslara doğru gidildikçe artar. Özellikle 1 kHz'den 8 kHz'ye doğru gidildiğinde işitme seviyesi belirgin bir biçimde düzelir. Sıçanlarda işitmenin en iyi olduğu iki frekans 8 kHz ve 32 kHz'dir. Sıçanlarda en iyi işitme 8-32 kHz aralığındadır, 32 kHz'den sonra işitme yeniden kötüleşir (Şekil 6) (51, 55). Sıçan kokleasında da tonotopik organizasyon bulunmaktadır. Yüksek frekanslar bazalde, alçak frekanslar ise apikalde yerleşim gösterirler. Ancak bu organizasyon işitme frekanslarının farklı olması nedeniyle insandaki ile benzer değildir (44).



Şekil 6. Çeşitli sıçanların ortalama işitme eşikleri. A: Albino sıçan, H: Kukuletalı sıçan, C: Pamuk sıçan, W: Ahşap sıçan

2.2 GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI

2.2.1 Gürültü

Gürültü, istenmeyen ve rahatsız eden ses olarak tanımlandığı gibi (3, 61), belirgin yapısı olmayan, içerdiği öğelerle kişiyi bedensel veya psikolojik olarak etkileyebilen ses düzeni olarak da kabul edilebilmektedir (62). Teknoloji modern yaşamın bir parçası olup hayatı kolaylaştırmakta; ancak bunun yanında gürültüyü de içine alan olumsuz etkileri beraberinde getirmektedir. Gürültü; işyerlerinde, silahlı kuvvetlerde, endüstride ve eğlence yerlerinde karşılaşılan önemli bir sorundur (22).

Gürültünün işitmede ve kişide yarattığı etkiler çeşitli olmakla beraber; iletişimin bozulmasına, strese, konsantrasyon bozukluklarına, çalışma güçlüğüne, uyku bozukluklarına, kardiyovasküler hastalıklara, tinnitusa, işitme kaybına neden olan ciddi bir mesleki tehlike olarak kabul edilmektedir (5, 6, 43, 45).

2.2.2 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

İşitme kaybı dünya çapında hızla büyüyen bir sağlık sorunudur. Kişilerin yaşam kalitesini olumsuz etkiler (3, 7, 9-12, 23, 61, 63-65). Dünyada yaklaşık 600 milyon insanın çeşitli sebeplerle işitme kaybı yaşadığı ve 2050 yılına kadar bu sayının yaklaşık 1.2 milyara çıkacağı tahmin edilmektedir (2, 63, 66).

Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK), presbiakuziden sonra en sık karşılaşılan işitme kaybı çeşitlerinden biri olmakla beraber (3, 7, 9-12, 23, 24, 29, 67) meslek hastalıkları arasındaki sıklığı da oldukça yüksektir (7, 9-12, 23, 29, 67-69). GBİK'ye neden olan risk faktörleri arasında, fabrikada, madende, inşaatta, silahlı kuvvetlerde çalışmak, yüksek gürültülü ortamlarda bulunmak, kulaklıkla uzun süre ve yüksek sesle müzik dinlemek yer almaktadır (24).

Maruz kalınan gürültünün şiddeti, frekansı, süresi ve temporal karakteristiği (sabit, dalgalı, değişken oluşu) yaratacağı koklear hasarın ve buna bağlı işitme kaybının düzeyinde etkilidir (45, 70, 71, 72). Bunun yanında gürültüye, günlük ve hayat boyu maruz kalma süresi, kişisel duyarlılık, yaş, genetik, kimyasal faktörler (ilaçlar, kemoterapötikler), işitme kaybının tipi, işitme kaybının varlığı, otolojik sorunlar, gürültülü ortamın yapısı, kaynağa olan mesafe ve kulakların gürültüye göre konumu da etkilidir (45, 70, 72).

İç kulakta gürültüye bağlı hasar, işitme kaybı yanında tinnitus, hiperakuzi ve perde algısında bozulmaya neden olur. Tinnitus, GBİK'nin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir (61). GBİK insanda genellikle, 3-6 kHz arasında (genellikle 4 kHz) çentik şeklinde görülmekle beraber, 2 kHz ve altındaki, 8 kHz ve üstündeki frekanslarda işitme düzelir. Gürültüye bağlı

işitme kaybının görüldüğü frekansın, uyaranın frekansının yaklaşık 1,5 oktav üzerinde olduğu kabul edilmektedir (54, 61). Çevresel gürültüler genellikle geniş bant gürültüdür ancak maksimum uyarımın gerçekleştiği frekans, genellikle 1,5-2 kHz'dir. GBİK'nin 4 kHz yakınında çentik yapmasının bir nedeni gürültünün özelliği olsa da, dış kulak kanalının rezonans frekansı da önemli bir neden olarak kabul edilmektedir. Dış kulağın rezonans frekansı, kanalın uzunluğuna bağlı değişmekle beraber genellikle 2 kHz ile 4 kHz arasındadır ve uyarılar rezonans frekansında 15-25 dB kadar şiddetlendirir ve bu nedenle yaklaşık 4 kHz civarında etkilenme daha fazla olur (13; 14; 12). Kokleanın dönüş açısı ve bazalden apekse doğru kan akımının azalmasının da işitme kaybının bu frekanslarda olmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Gürültü maruziyeti arttıkça işitme kaybı öncelikle yüksek frekanslarda, daha sonra da alçak frekanslarda artar (9, 61).

Gürültünün neden olduğu işitme kayıpları 3 farklı grupta sınıflandırılabilir. Bunlar; geçici eşik değişikliği, kalıcı eşik değişikliği, akustik travma şeklindedir (3, 16, 61, 73).

2.2.2.1 Geçici Eşik Değişikliği

Kokleada, DTH gövdesi ve tektorial membran ile stereosilyaların bağlantısının kopması, pillar hücrelerde şekil değişikliğinin olması, iyon dengesinin bozulması, İTH'den aşırı nörotransmitter salınımına bağlı işitsel sinir fibrillerinde eksitotoksisite ve koklear kan akımının azalması gibi fiziksel değişikliklerin sonucu olarak işitme hassasiyetinin azalması ile karakterize geçici eşik değişikliği (GED) ortaya çıkabilir (9, 13, 61, 71, 74-76). Gürültünün şiddeti ve frekans spektrumu GED'in şiddetinde belirleyici olmakla beraber, işitmedeki etkisi genellikle 30 dB'den daha fazla değildir. Kokleadaki fiziksel değişiklikler ve işitmedeki kayıp, kişinin sessiz ortamda bulunmasıyla hızla düzelerek gürültü öncesindeki düzeyine geri gelir (61, 71). Bu düzelmenin glutamat analoğu kainik asit aracılığıyla olabileceği ifade edilmektedir (16). Geçici eşik değişikliğinin yaklaşık 24-48 saat içinde tamamen normale döndüğü, ancak sinir dejenerasyonuna neden olduğu ve ilerleyen yaşla birlikte yaşa bağlı işitme kaybı riskini arttırdığı kabul edilmektedir (31, 74).

2.2.2.2 Kalıcı Eşik Değişikliği

Kalıcı eşik değişikliği (KED), genellikle GED'i takiben ortaya çıkan ve iç kulakta kalıcı hasar yaratan eşik değişiklikleridir. KED; steriyosilyaların ayrılması, tüylü hücre kaybı, spiral ligamentte fibrosit ve spiral ganglion hücre kaybı yanında destek hücreleri aracılığıyla skar dokusu gelişimi ile karakterizedir (61, 71, 75-77). Yüksek sese yoğun ve uzun süre maruz kalındığında, hücrede artan metabolik aktivite DTH'nin elektromotilitesini bozar. DTH'nin enerji ihtiyacını karşılamak için mitokondride oksijen kullanımı artar, ortamda reaktif oksijen

türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNT) diğer bir deyişle serbest radikal oluşumu başlar. Serbest radikallerin artışı nedeniyle oksidatif stres mekanizmasıyla lipid, protein molekülleri parçalanarak hücre içeriği ve DNA'sına hasar verir, metabolik bozulma başlar. Hücre nekroz ve apoptoza gider. Bu süreç artık kalıcı işitme kaybının oluşum sürecidir (13, 61, 71, 77-80). Gürültünün etkisi kümülatif olarak da kendini gösterir ve tüylü hücre kaybı gürültü yokluğuna rağmen bir süre devam eder (25, 61, 71, 77).

2.2.2.3 Akustik Travma

Çok yüksek şiddette kısa süreli patlama tarzındaki akustik uyaran, kokleanın yanında orta kulak sistemine de kalıcı hasar verir (61). Akustik travma yüksek şiddetteki (>85 dB) sese bağlı ortaya çıkan iç kulak hasarıdır (81). Akustik travma sonucunda DTH ve İTH hasarı yanında, destek hücreleri, tektorial membranda da etkilenme görülür (61).

2.2.2.4 Eşdeğer Enerji Kavramı

Eşdeğer enerji düzeyi prensibi kavramına göre, maruz kalınan sesin şiddeti ile süresinin çarpımı sabittir. Belli bir sabit düzey olmak şartı ile gürültü sesinin şiddeti arttıkça gürültüye maruz kalma süresi kısalmalıdır. Kişilerin günlük veya haftalık maruz kaldığı ses enerji miktarı "eşdeğer enerji düzeyi (dBA)" olarak ifade edilir. Eşdeğer enerji düzeyi işitme hasarına neden olabilecek gürültü seviyesinin tahmininde kullanılır. Genelde 75- 78 dBA'nın üzerindeki gürültü, işitme hasarına neden olan seviye olarak kabul edilir. Ulusal iş sağlığı ve güvenliği enstitüsü (National Institute for Occupational Safety and Health:NIOSH) ve İş Güvenliği ve Sağlığı Yönetimi (Occupational Safety and Health Administration: OSHA)'nin gürültü düzeyi ile maruz kalınması önerilen süreye ilişkin önerisi Tablo 1'de verilmektedir. NIOSH ses enerji düzeyi 3 dBA arttığında sürenin yarıya inmesi gerektiğini önerirken, OSHA ses düzeyi 5 dBA arttığında maruz kalınması gereken sürenin yarıya inmesini önermektedir (61).

Tablo 1. NIOSH ve OSHA'ya göre gürültü düzeyi ile maruz kalınması önerilen süre ilişkisi

	Süre (Saat)	
Gürültü Düzeyi (dBA)	**NIOSH**	**OSHA**
85	8	16
86	6,4	13,9
87	5,0	12,1
88	4	10,6
89	3,17	9,2
90	2,5	8
91	2	6,9
92	1,6	6,01
93	1,0	5,3
94	0,9	4,6
95	0,8	4

2.2.3 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Objektif Odyolojik Değerlendirmeler

2.2.3.1 Otoakustik Emisyonlar

Otoakustik emisyonlar 1978 yılında D. Kemp tarafından tanımlanmıştır (54, 82). Otoakustik emisyon (OAE) ile DTH aktivitesi değerlendirilir (9, 54). Otoakustik emisyonlar, dış kulak kanalından iletilen akustik uyaranların iç kulağa erişmesiyle ortaya çıkan ve yine dış kulak kanalından kayıtlanan ses dalgalarıdır. Kokleadan kaynaklanan emisyonlar, sesin yüksek empedanslı koklear sıvılardan düşük empedanslı dış kulak kanalına iletimi sırasında orta kulağın empedans eşleştirici işlevi sayesinde kayıtlanabilirler. OAE'lerin keşfi, sadece kokleanın ses işlemleme ilkelerine ilişkin geliştirilen varsayımları değiştirmekle kalmayarak aynı zamanda işitsel sistemin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir tanı aracının geliştirilmesine olanak sağlamıştır (83, 84). Dış kulak kanalına yerleştirilen probun içerisinde, ses çıkışı veren hoparlörün dışında çok düşük şiddetteki OAE'leri kaydedecek duyarlılıkta minyatür mikrofon yer almaktadır. Sesli uyaran, prob içindeki hoparlörden dış kulak kanalına iletilir. Orta kulak ve kemikçikler kokleaya ve sağlıklı dış tüylü hücrelere erişen uyaranın etkisiyle dış tüylü hücrelerden açığa çıkan ses enerjisi (OAE'ler) orta ve dış kulak yoluyla (aynı yoldan) geriye iletilerek mikrofondan kaydedilir (85).

2.2.3.1.1 Otoakustik Emisyon Türleri ve Özellikleri

OAE'ler iki sınıfa ayrılır; ilki akustik bir uyaranla ortaya çıkan uyarılmış OAE, ikincisi akustik bir uyaran olmaksızın ortaya çıkan spontan OAE'lerdir (86).

2.2.3.1.1.1 Spontan Otoakustik Emisyonlar

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) herhangi bir uyaran olmaksızın kaydedilen emisyonlardır (87).

2.2.3.1.1.2 Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

Uyarılmış OAE'ler akustik bir uyaranın sunumunun ardından ortaya çıkarlar. Farklı uyaran tiplerine göre çeşitli türlerde uyarılmış OAE'ler bulunmaktadır. Bunlar uyaran frekansı, anlık uyarılmış ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlardır (87, 88).

2.2.3.1.1.2.1 Uyaran Frekansı Otoakustik Emisyonlar

Uyaran frekansı OAE tekniğinde, saf sesle ortaya çıkan OAE'ler kaydedilir. Bu tip OAE'lerin frekansa özgülüğü yüksek olmasına karşın kayıt sisteminde özelliği yüksek donanım gerekmesi ve bu sistemde gerçekleştirilen klinik araştırmaların yetersiz oluşu kliniklerde yaygınlaşmasını engellemiştir (87).

2.2.3.1.1.2.2 Anlık Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (TEOAE)

Anlık uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE)'ler, çok kısa süreli bir uyaranın sunumunun ardından ortaya çıkar. Genellikle geniş bantlı (klik) veya dar bir frekansa sahip (ton burst) uyaran kullanılır. Klik uyaranla ortaya çıkan OAE'lerin frekans spektrumu geniştir. Tonal uyaranlarla ise, uyaran frekansıyla uyumlu olacak nitelikte frekansa özgü yanıtlar elde edilir (87)

Anlık uyarılmış OAE tekniği, kliniklerde ve araştırmalarda sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır. Dış, orta ve iç kulak işlevi normal olan bireylerde gözlenmesi beklenir. 30 dB HL'in üzerindeki işitme kayıplarında ve şiddetine bağlı olarak orta kulak patolojilerinde elde edilemeyebilir (83, 84, 88)

2.2.3.1.1.2.3 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar (DPOAE)

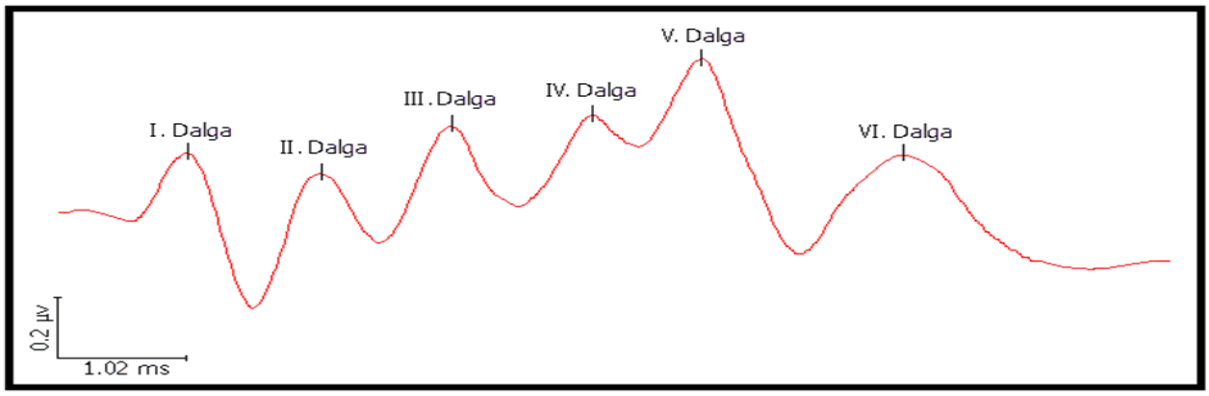
Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) eş zamanlı olarak sunulan, farklı frekanslardaki ve farklı şiddetlerdeki iki saf sesin kokleaya sunulmasının ardından ortaya çıkar. Bu iki saf ses (f_1 ve f_2), temel frekanslar olarak anılır ($f_2>f_1$). Ortaya çıkan üçüncü sesin (f_3) frekansı temel frekanslardan farklıdır; ancak aritmetik olarak ilişkilidir. Bu ilişkinin fonksiyonu f_2-f_1, $2f_1$-f_2 gibi çok çeşitli biçimlerde olabilir. DPOAE'lerin elde edilmesinde temel frekansların arasındaki oranın önemi büyüktür. Sinyal gürültü oranı 3 dB ve üzerinde ise DPOAE yanıtları genellikle var kabul edilir (87). DPOAE'ler 40-50 dB HL'yi aşan sensorinöral işitme kayıplarında elde edilemez. TEOAE'de olduğu gibi DPOAE'de de bu sınır kullanılan uyaranın şiddetiyle bağlantılıdır. DPOAE'leri etkileyen çok sayıda uyaran parametresi

bulunmaktadır. Klinik uygulamalarda parametre seçiminde henüz bir standart oluşturulamamıştır (84, 88).

2.2.3.2 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri

Herhangi bir dış duyusal uyaran olmaksızın merkezi sinir sisteminde kendiliğinden oluşan, cilde yerleştirilen elektrotlarla kayıtlanan biyoelektriksel aktivitelere elektroensefalogram (EEG) adı verilir. Duyusal bir uyaranın ardından, EEG örüntülerinde uyaran bağlantılı birtakım değişiklikler oluşur. Uyarılmış potansiyeller adı verilen bu değişiklikler, çeşitli tekniklerle EEG dalgalarından ayrıştırılabilir ve klinikte tanı amaçlı kullanılabilir (19)**.** İşitsel sistemin uyarılmasıyla ortaya çıkan potansiyeller, genel olarak işitsel uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılmaktadır. İşitsel potansiyeller, uyaranla ortaya çıkan dalgaların latanslarına ve dalgaların sinirsel kökenlerine göre sınıflandırılmaktadır. Erken latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller, normal işiten bireylerin uygun işitsel uyaranla uyarılmasını takip eden ilk 15 milisaniyelik süre içinde ortaya çıkan potansiyellerdir. Bunlar, dalgaların sinirsel kaynaklarına göre elektrokokleografi ve işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) olarak iki grup altında incelenir (90). Elektrokokleografi, akustik uyarana yanıt olarak işitme sinirinden ve kokleadaki tüylü hücrelerden kaynaklanan elektriksel potansiyellerin kaydedilmesi tekniğidir (91). İUBP'ler primer afferent koklear sinir dentritlerinden kaynaklanan bileşik aksiyon potansiyelleri olup bioelektriksel potansiyel değişimleri (voltaj farkı) kafanın belli bölgelerine yerleştirilen elektrotlar yardımı ile kayıtlanmaktadır (92). Bu potansiyellerde toplamda yedi dalga tanımlanmıştır. Bunlar sırasıyla I'den VII'ye kadar Roma rakamlarıyla gösterilir. Ancak, bunların hepsi otolojik, nörolojik ve odyolojik olarak normal işitenlerde gözlenmeyebilir; normal işitenlerde gözlenmesi beklenen dalgalar I, III ve V. dalgalardır (Şekil 7). İUBP dalgasının dalga üretecini tek bir anatomik yapıyla sınırlandırmak genellikle zor olsa da yapılan çalışmalar sonucunda, tam bir fikir birliği olmasa da oluşan genel görüş şu şekildedir:

- I. dalga : Koklear sinirin distal bölümü
- II. dalga : Koklear sinirin proksimal bölümü
- III. dalga : Ventral koklear nukleus (bulbus)
- IV. dalga : Superior olivery kompleks
- V. dalga : Pozitif kısmı lateral lemniskus, negatif kısmı inferior kollikulus (92,93).



Şekil 7. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Dalgalar

İUBP'ler, periferik işitme sisteminin performansının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. En sık kullanım alanları arasında işitme eşiklerinin belirlenmesi, yenidoğan işitme taraması, koklear-retrokoklear patolojilerin ayrımı ve cerrahi bir girişim sırasında işitsel sinir sisteminin monitörizasyonu yer almaktadır (84).

İUBP test yönteminde hastaların teste etkin katılımı gerekmemekte ve test sedasyonla sağlanan uykudan etkilenmemektedir. İUBP testinin bu özelliği, saf ses odyometri testine koopere olamayacak durumdaki bebek, çocuk veya mental retardasyonu olan ya da simülasyon yaptığından kuşkulanılan hastaların işitme eşiklerinin öngörülmesinde etkili olarak kullanılan objektif bir yöntem olmasını sağlar (94).

İUBP işitmeyi değil, işitme sisteminde yer alan birtakım nöral yapıların performansını değerlendiren bir yöntemdir. İşitme, akustik bir uyaranın dış kulak kanalına ulaşmasının ardından kokleada nöral uyarılara dönüşerek beyne ulaşmasıyla beraber, bireyden bireye değişen tepkilere yol açan, bireysel ve toplumsal sonuçları olan oldukça karmaşık bir süreçtir (84, 95). İUBP eksternal stimulasyona yanıt olarak işitme sinirinin senkronize hareketidir. İşitsel sinir sistemi normal fonksiyonunu sürdürüyorsa farklı şiddetlerdeki akustik uyarana yanıt elde edilebilir. İUBP eşikleri belirlenirken V. dalganın görüldüğü en düşük şiddet düzeyi saptanır. Elde edilen yanıt kişinin davranışsal eşiğine çok yakındır.

İşitme düzeyinin belirlenmesinde kullanılan İUBP eşiklerinden genellikle tercih edilen uyaran tipi klik ve/veya ton burst uyarandır (93, 94). Klik uyaran geniş bant uyarım sağlayarak tüm kokleadaki, frekans yanıtını sağlarken, ton burst uyaran klik uyarana kıyasla daha fazla frekansa spesifik bilgi sağlar. Klik uyaran tüm kokleayı eş zamanlı uyardığı kabul edilmesine rağmen tüm kokleayı senkronize uyarmaz. Uyaran ilerleyen dalgalar teoremine göre oval pencereden helikotremaya gelene kadar yüksek frekans bantlarında düşük frekans bantlarına göre birkaç milisaniye daha erken uyarılma gerçekleşir ve yüksek frekans yanıtları daha önce tepe oluşturur (53, 93, 94) Klik uyaranın spektral kompozisyonu ideal bir geniş bant uyaran

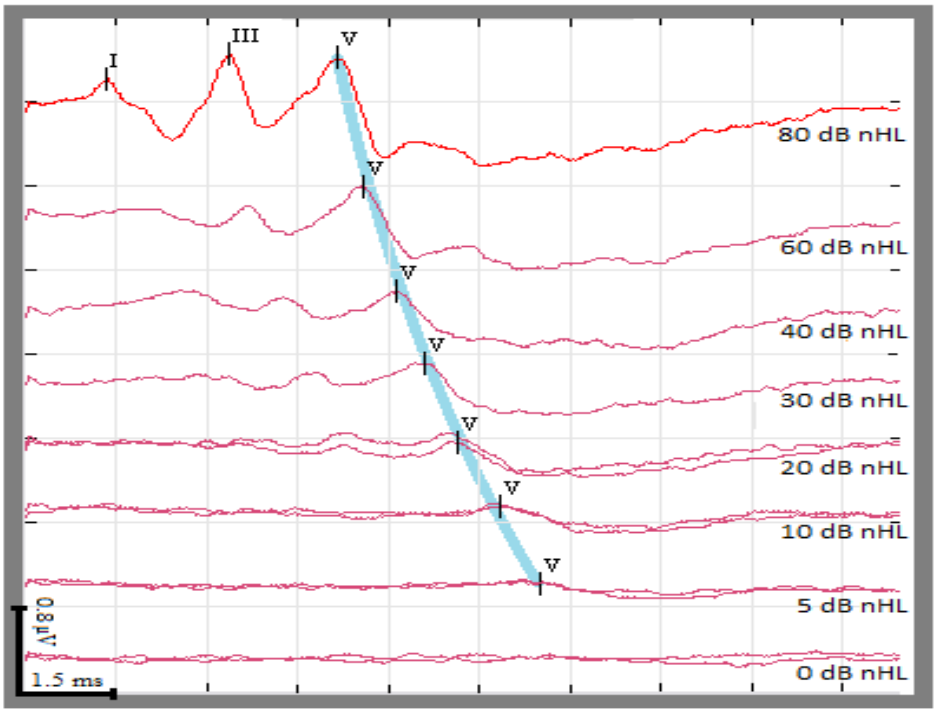
kompozisyonuna sahip değildir. Klik uyaran gibi darbant sesler nörolojik sorunların, nöral senkronizasyonunun değerlendirilmesinde yararlı ve yeterlidir. Ancak işitme düzeyinin değerlendirilmesinde klik tek başına yetersiz kalmaktadır. Çünkü klik uyaran darbant bir uyarandır ve daha çok kokleanın bazal kısmının yanıtıdır. İşitme kaybı frekansa göre değişkenlik gösteren hastalarda işitmenin frekansa spesifik bilgisini elde edebilmek mümkün değildir. Klik uyaran 100 mikrosaniyelik uyarandır ve 500 Hz- 4000 Hz bölgesindeki işitmeden etkilenir. Ancak en çok 2000-4000 Hz saf ses eşikleri ile uyumludur (94).

Klik uyaranın frekans spektrumunda periyodik boşlukları vardır. Son dönemlerde klik uyaranın yerine alternatif bir uyaran geliştirilmiştir. Chirp uyaran olarak isimlendirilen bu uyaran baziler membranın aktivasyonunu apeksten bazala daha senkron ve eşdeğer güçte uyarmaktadır (53, 94, 96). Chirp uyaran frekans modülasyonlu bir uyarandır. Düşük frekanslı uyaran ile yüksek frekanslı uyaranın verilme süresi değişkenlik göstermektedir. Düşük frekanslı uyaran önce yüksek frekanslı uyaran ise sonra verilmektedir. Ancak kullanımı henüz ton burst uyaran kadar yaygınlaşmamıştır (53, 94).

İUBP dalgalarının özellikleri üç temel parametre ile tanımlanmaktadır. Bunlar: dalganın latansı, amplitüdü ve biçimidir (morfoloji). Klinik değerlendirmelerde bu üç parametre temel alınır. Bu parametreleri klinik açıdan önemli yapan faktör ise üçünün de işitme sistemini tutan patolojilerden etkilenmesidir. İşitme kaybının tipi, derecesi, işitme kayıplı hastanın odyogram konfigürasyonu, işitme sisteminde yer alan nöral yapıların bütünlüğü ve matürasyonu bu parametreleri etkilemektedir (94, 95).

2.2.3.2.1 Dalga Latansı

Dalga latansı, uyaranın sunumunun ardından bir dalganın tepe yaptığı ana kadar geçen süreye denir. İUBP dalgalarının ortaya çıkış sıralamasını belirleyen faktör, dalga üretecin yeridir; üreteç kokleaya ne kadar yakınsa ortaya çıkış anı, dolayısıyla latansı diğerlerine göre o kadar kısa olur. İUBP'lerde, uyaran şiddeti azaldıkça dalga latanslarının uzaması genel bir kuraldır (Şekil 8) (94, 95).



Şekil 8. İUBP'lerde şiddet-latans fonksiyonu

2.2.3.2.2 Dalga Amplitüdü

Bir dalganın amplitüdü, o dalganın başlangıcı ile en yüksek tepe noktası arasındaki voltaj farkıdır ve volt cinsinden ifade edilir. Dalga amplitüdünü belirleyen faktörlerden ilki dalga üretecinde aksiyon potansiyeli oluşturan nöral yapı miktarıdır; senkronize ateşlemeye katılan nöral yapı miktarı ne kadar fazla ise üretecin oluşturduğu dalganın amplitüdü o kadar fazladır. Bir diğeri ise elektrotların kafa üzerindeki konumudur. Elektrotlar kafa üzerinde farklı konumlara yerleştirildiğinde dalga amplitüdlerinde değişim gözlenir. Bunun nedeni dalga üretecinin aktif ve referans elektrotlara olan uzaklığının değişmesidir (92, 95).

2.2.3.2.3 Dalga Biçimi (Morfoloji)

Bir diğer önemli değerlendirme ölçütü, dalganın biçimidir. Dalga latansını ve amplitüdünü etkileyen faktörler dalga biçimini de etkiler. İşitsel uyarılmış beyinsapı potansiyellerinde yer alan bazı dalgaların (V. dalga gibi) kendine özgü biçimleri vardır. Bu özel biçimler onların kolayca tanınmasını sağladığı gibi bazı patolojilerin ayırt edilmesine yardımcı olur (92).

İUBP'de dalganın latansını, amplitüdünü ve morfolojisini etkileyen faktörler; uyaran, kayıtlama ve bireysel kaynaklı olmak üzere üç temel başlıkta toplanabilir. Uyaran faktörleri uyaranın tipi, şiddeti, hızı ve sunum şekli gibi uyaranın fiziksel özelliklerinden kaynaklanmaktadır. İUBP testlerinde uyaran tipi olarak genelde kısa süreli klik veya ton burst uyaran kullanılmaktadır. İUBP'ler üzerinde etkisi bulunan diğer faktörler arasında uyaran oranı ve sunum yöntemi yer almaktadır. Uyaran oranı uyaranın saniyedeki sunum sayısıdır. Uyaran

oranının arttırılması, test süresini kısaltacağı için özellikle küçük çocukların sedasyon altında veya doğal uykuda yapılan testlerinde zamanın verimli kullanılması açısından yararlıdır. Uyaranın sunum yöntemi kullanılan transduser (insert/ hava yolu kulaklık, kemik vibratör, hoparlör) tipiyle ilişkilidir (84, 94).

Kayıtlama, İUBP'lerde etkili bir diğer faktördür. Başlıca kayıtlama parametreleri arasında analiz süresi, elektrodların tipi ve yerleşim düzeni, elektrofizyolojik amplifikasyon oranı, artefakt dışlama oranı, bant geçirgen filtre aralığı ve averajlama sayısı yer almaktadır. Eşik ve tanı amaçlı kayıtlamaların güvenirliğini arttırmak için, aynı şiddette en az iki dalga kayıtlanarak dalgaların ve latanslarının tekrarlanabilirliği kontrol edilir (84, 92).

İUBP'leri etkileyen bir diğer değişken olan bireysel faktörler iki bölümde incelenebilir: bunlardan ilki patolojik olmayan bireysel faktörler, ikincisi patolojiden kaynaklanan bireysel faktörlerdir. Patolojik olmayan bireysel faktörlerden en önemlisi yaştır, bir diğeri ise cinsiyettir. Prematüreler ve yenidoğanlarda maturasyona bağlı olarak dalga ve dalgalar arası latanslarda belirgin oranda değişim meydana gelir. Kadınlardan elde edilen İUBP'lerin dalga latansları erkeklere oranla daha kısa olduğuna yönelik araştırma bulguları yer almaktadır. Bunun nedeni konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. İUBP'ler bilinç, uyku ve uyanıklıktan etkilenir. İUBP çocuk ve yetişkinlerde hareketliliğe veya huzursuzluğu bağlı kas ve EEG artefaktından etkilenmektedir. Böyle durumlar için hastanın değerlendirilmesinin sedasyon sırasında gerçekleştirilmesi tercih edilmektedir (84, 90, 93).

2.2.3.3 Sıçanlarda Odyolojik Değerlendirme

Son 10 yılda işitsel sistemin fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla kemirgenlerin kullanılmasında belirgin bir artış görüldü. Kemirgenlerin gen taramalarında, ototoksik etkilenme ve gürültüye bağlı işitme kaybının değerlendirilmesinde faydalı bir model olduğu kanıtlanmıştır. Hayvan modellerinde, elektrofizyolojik testler ve davranışsal testler kullanılarak işitme değerlendirmeleri yapılmaktadır (54).

Davranışsal yöntemler şartlı ve şartsız refleksler olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Şartsız refleks, sese karşı herhangi bir şarta bağlı olmaksızın ortaya çıkan doğal tepkilerin gözlemlenmesine dayanır. Bu amaçla kullanılan yöntemler arasında Preyer Refleksi, 1908'de Preyer' in sese karşı kobayların kulaklarında seğirme hareketi gözlemleyerek, bu reflekse ismini vermesiyle literatüre girmiştir. Startle Refleksi ise sese karşı deney hayvanının ekstremiteleri, gövdesi veya baş-boyun bölgesindeki ani olarak gelişen non spesifik hareketleri tanımlar. Şartlı refleksler, bir koşulsuz uyaranı takiben oluşan koşullu cevapları içerir (97).

Davranışsal testlerin özellikle insanda işitmenin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmesine karşın, hayvan araştırmalarında davranışsal testleri kullanmak her zaman mümkün olamamaktadır. Araştırmalarda davranışsal testleri kullanabilmek için hayvanların şartlandırma yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu her araştırma için mümkün olmamaktadır. Gen ve biyokimyasal bileşik etkisi araştırmalarında koşullama/şartlandırma uygulanabilirliği zor olan bir yöntemdir. Bu nedenle davranıştan bağımsız ve objektif olarak işitmenin değerlendirilmesine olanak sağlayan elektrofizyolojik test olan işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) testi ve DPOAE testi hayvan çalışmalarında işitmenin değerlendirilmesinde kullanılan değerli testlerdir. DPOAE testi tüylü hücrenin fonksiyonu hakkında bilgi verirken, iç kulağın tüm fonksiyonuna ilişkin ayrıntılı bilgi verememektedir (54). İUBP testleri hayvanlarda, zararlı bileşiklerin etkileri, gürültü gibi akustik uyaranlara maruziyet veya genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkabilecek işitsel değişikliklerin değerlendirilmesinde, çeşitli nedenlere (genetik müdahale, ilaç, zararlı bileşik etkisi vb) bağlı ortaya çıkan motor defisitlerden etkilenmemesi nedeniyle davranışsal testlerden daha sık tercih edilmektedir (53). Klik uyaran işitsel değerlendirmelerde kullanılmasına rağmen klik uyaran frekansa spesifik bilgi verememektedir. Bu nedenle frekansa spesifik bilgi veren ton burst İUBP'nin kullanılması önerilmektedir (54). Ton burst uyaran ile gerçekleştirilecek işitsel değerlendirme, farklı frekans alanları hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir (54). Deney hayvanlarının işitme frekanslarının 70 kHz'e kadar çıktığı düşünülürse işitsel değerlendirmelerin yüksek frekansları da içermesi gerekliliği öne çıkmaktadır. Sıçanın işitme frekans aralığı göz önüne alınırsa, işitsel değerlendirme yapılırken kullanılacak yüksek frekans İUBP, gürültüye bağlı işitme kaybı, ototoksisite değerlendirmelerinde iç kulak ve işitme sinirinin fonksiyonu hakkında daha ayrıntılı bilgi verecektir (54, 98, 99). İşitsel değerlendirmeler gerçekleştirilirken insanlarda olduğu gibi sıçanlarda da dalga morfolojisini, latansını ve eşiğini; yaş, cinsiyet, myelinizasyon, uyku-uyanıklık, kas aktivitesi, ilaçlar gibi faktörler etkilemektir.

Sıçanlar nörolojik olarak immatur doğarlar ve işitsel potansiyelleri doğumdan sonraki ikinci haftanın sonunda belirgin olarak gözlenmeye başlar. Doğumdan sonra 10. günden itibaren koklear potansiyeller kaydedilebilir olsa da dalga morfolojisi erişkin formuna 2 haftadan sonra ulaşır. Yaşa bağlı olarak dalga morfolojisi, amplitüdü ve latansı değişiklik gösterir (100, 101). Sıçanlarda myelinizasyonun ise 5. günde başlamasına rağmen 20 hatta 30. güne kadar devam edebileceği kabul edilir.

Cinsiyet etkisi insanlardaki ile büyük benzerlik gösterir. Genellikle dişilerde erkeklere kıyasla latansta kısalma ve amplitüdde artma gözlenir. İlaçların ise dalganın latansında veya

amplitüdünde küçük değişiklikler yapabileceği belirtilir. Ketamin sıçanlarda sıklıkla kullanılan hızlı ve kısa etkili anesteziktir. Ketaminin latans ve amplitüdde herhangi bir etkisi olmamaktadır. İUBP dalgaları vücut sıcaklığından etkilenir. Vücut sıcaklığı 10°C altına indiğinde latansta uzama, amplitüdde azalma, 42°C üzerine çıktığında ise latansta kısalma görülür (101).

2.2.3.4 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinde Kullanılan Hayvanlar ve Modeller

Gürültüye bağlı işitme kaybı ve diğer biyolojik araştırmalar için hayvan çalışmalarında memeli hayvanlardan yoğun olarak yararlanılmaktadır. Bu hayvanlar: guinea pig (kobay), kedi, sıçan, fare ve çinçilla'dır.

Çinçilla, işitme frekans aralığı insana benzer olduğu için tercih edilse de gürültüye insandan daha duyarlıdır. Kobaylar ve gerbillerin işitmenin üst frekansı insandan daha yüksek olmasına karşın, iç kulak anatomik analizleri ve fizyolojik ölçümler deney hayvanı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kediler dayanıklı hayvanlardır, bu nedenle uzun süreli ölçümlerde rahatlıkla kullanılabilirler. Sıçanlar ve fareler ise özellikle moleküler biyoloji ve genetik araştırmalarında kullanılır ve GBİK için de oldukça iyi bir modeldir (54).

Bununla birlikte karşılaştırmalı hayvan araştırmalarından edinilen bilgiler kuşların ve kertenkelelerin gürültü ve ototoksisite hasarında işitsel duyu hücrelerini yenileme özelliğine sahip olduğudur. Omurgasızlardan denizşakayığında ve meyve sineğinde de tüylü hücre rejenerasyonu vardır ve bu canlılarda tüylü hücre mekanotransdüksiyonu insanınkiyle benzerdir. Bu canlılarda gürültü modeli, var olan rejenerasyon mekanizmasını anlayabilmek amacıyla çalışılmıştır (102).

Frekansa özgü işitme eşikleri kedi, kobay, çinçilla, Mongolian gerbil ve farede davranışsal, işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, işitsel devamlı-durumda uyarım yanıtları (ASSR) ve elektrokokleografi ile değerlendirilmiştir. İşitme frekansları ve eşikleri bu türler için belirlenmiştir (40).

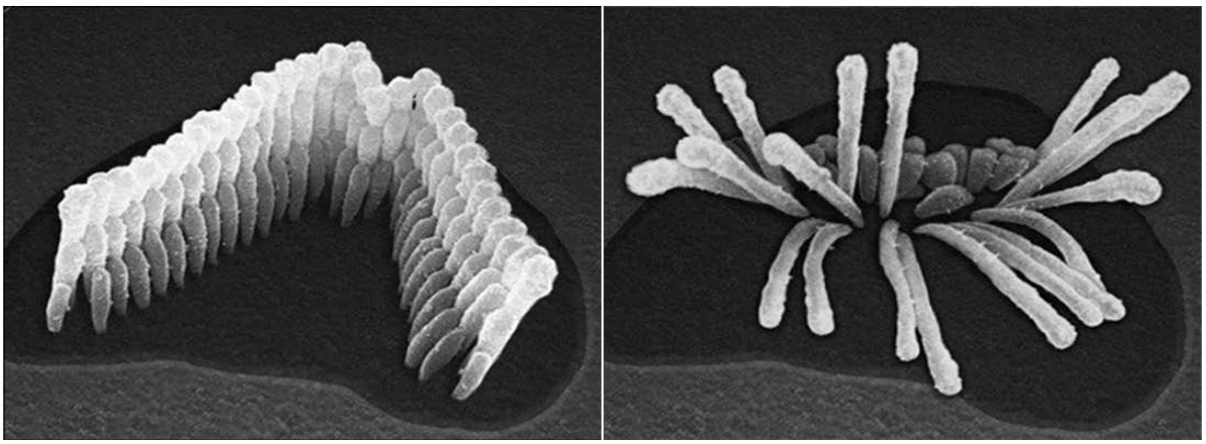
Sanayileşmiş toplumlarda gürültüye bağlı işitme kaybı, işitme kayıplarının en büyük nedenlerinden birisidir. GBİK'de, etik sorunlar doğurabileceği, gürültü maruziyetinin sonuçlarının alınması uzun zaman alacağı ve hücresel düzeyde gerçekleşen hasarın boyutu, hücrelerin yapısal değişimi anlaşılamayacağı için insanlar üzerinde çalışılması genellikle tercih edilmez. GBİK'nin, nöroanatomik, nörofizyolojik ve biyokimyasal mekanizmasının anlaşılmasında hayvan modelleri büyük rol oynamaktadır. Davranışsal yöntemler GBİK'de işitsel değişikliklere bağlı algıdaki farklılıkları ortaya koymada son derece yararlı olsa da, değerlendirme yöntemi fazla zaman alır ve kokleadaki fonksiyonel değişikliklerle ilgili sınırlı

bilgi verir. Araştırmacılar bu nedenle fizyolojik ölçümleri ve yanında histopatolojik görüntülemeleri kullanmayı tercih eder.

Gürültüye bağlı işitme kaybı modelinde çeşitli frekanslarda, şiddetlerde ve sürelerde gürültü kullanılmaktadır. Bu konuda tam bir standart olmamakla birlikte literatürden ulaşabildiğimiz kadarıyla sıklıkla kullanılan gürültü frekansı 4 kHz oktav banttır. Gürültünün verildiği şiddetin yaklaşık 1-1,5 oktav üzerinde işitme kaybı oluşması beklenmektedir. Gürültünün şiddeti ve süresi ile ilişkili olarak 10-15 gün içerisinde işitme eşiklerinde kısmen veya tamamen düzelme olabilir. Yapılan araştırmalar gürültüden sonraki yaklaşık ilk 3 saatte çok az bir düzelme olduğu, belirgin düzelmenin yaklaşık 5 gün içinde olduğu ve sonrasında ise işitme eşiklerinde herhangi bir değişim olmadığını belirtmektedir (54).

2.2.4 İç Kulakta Gürültüye Bağlı Hasarın Olası Mekanizmaları

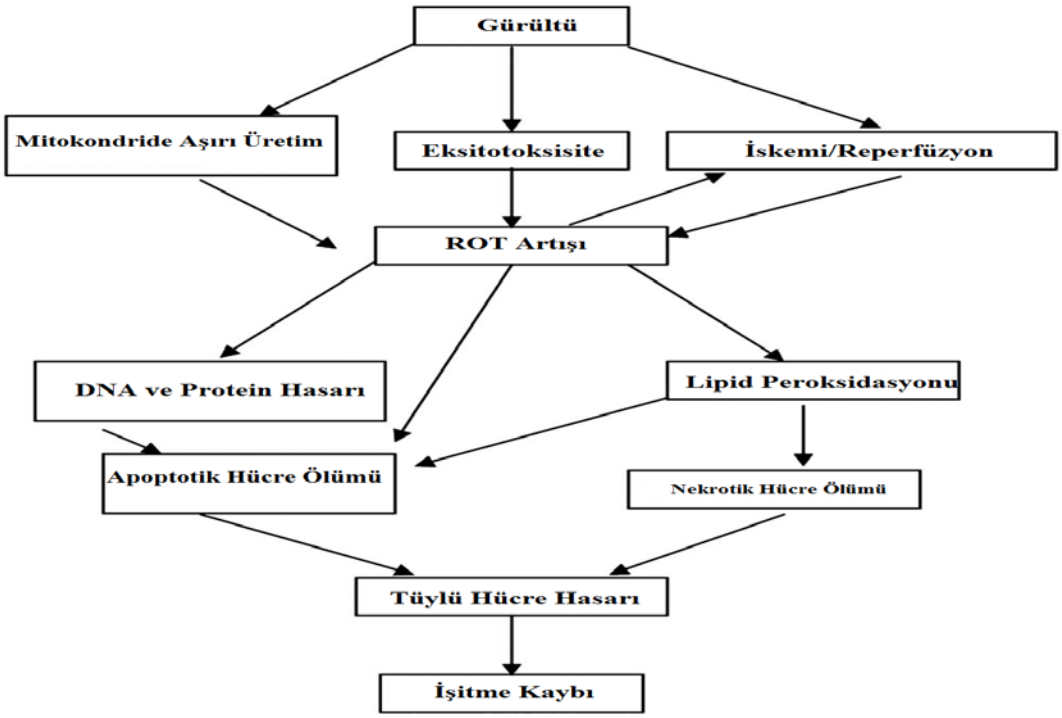
Yüksek gürültüye maruz kalmak iç kulakta iki farklı mekanizma ile hasar oluşturabilir. İlki direkt mekanik hasara (Şekil 9) ve ikincisi iç kulaktaki hücresel bileşiklerin artan ROT, RNT ve diğer serbest radikaller nedeniyle ortaya çıkan indirekt metabolik hasara bağlı olabilir (13- 22, 103, 104). Gürültüye bağlı mekanik hasar, dış ve orta kulakta timpan membranın yırtılması, kemikçiklerin bağlantısının kopması, iç kulakta ise korti organında, tüylü hücreler, destek hücreleri, tektorial membranda bağlantıların kopması, hasarlanması, hücrelerin ekstrasellüler matriksten ayrılması ve bunlara bağlı skar dokusunun oluşması şeklindedir (1, 77, 103).



Şekil 9. Gürültü öncesinde sağlıklı ve sonrasında mekanik hasar görmüş dış tüylü hücre (30)

Oksidatif stres pek çok hastalığın patogenezinde olduğu gibi GBİK'de da kritik rol oynar. (64, 106, 107)**.** Oksidatif hasarla sonuçlanan oksidatif stres, antioksidan savunma sistemleri ile reaktif oksijen/nitrojen türlerinin üretimi arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (64, 106)**.** Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT); protein, lipid, ve DNA ile etkileşime girerek hücre hasarına ve apoptozun başlamasına neden

olur (21- 23, 69, 78)**.** Gürültüye bağlı işitme kaybında koklear hasarla sonuçlanan süreç çok çeşitli, karmaşık ve birbiriyle ilişkilidir. Gürültüye bağlı işitme kaybında üzerinde durulan patolojik yollar Şekil 10'da verildi (16).



Şekil 10. Gürültü maruziyeti sonrası oluşan koklear hasarda olası patolojik yollar (16)

2.2.4.1 Reaktif Oksijen Türleri (ROT) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Oksijen yaşam için gerekli olmasına rağmen, normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda zarar verme potansiyeline sahiptir. Kimyasal aktivitesi yüksek, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran, yüksek enerjili, stabil olmayan bileşikler serbest radikaller olarak tanımlanır (25, 107-109)**.** Vücuda alınan oksijenin yaklaşık % 3-5 'i oksijen serbest radikallerine çevrildiği için ROT hücrede sürekli üretilmektedir. Eşlenmemiş elektronlar serbest radikallere büyük bir reaktiflik kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimlerle etkileşimde bulunarak biyolojik materyale zarar verirler (25, 78, 107, 108)**.**

Serbest radikaller: süperoksid, hidroksil, peroksit, alkoksil, hidroperoksil gibi ROT, nitrik oksit ve nitrojen dioksit gibi reaktif nitrojen türleri şeklinde sınıflandırılabilir (16, 23, 25). Organizmada en çok görülen ROT, doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojenin çıkmasıyla oluşan lipid radikalidir. Bu yapı önce oksijenle tepkimeye girerek lipid peroksi radikalini daha sonra da lipitlerle zincir reaksiyon yaparak lipid hidroperoksitleri oluşturur. Ortamdaki demir ve bakır iyonları hem lipid peroksit oluşumunu hızlandırmakta, hem de bu radikali sitotoksik ürünlere dönüştürmektedir (25, 107). Lipid peroksidasyonu hücre

membranında gömülü proteinleri hasara uğratır. Endojen lipid peroksidasyonu kokleada gürültü sonrası başlar (25).

İç kulakta ROT üretiminin artışı; yaşa, gürültüye ve ilaca bağlı işitme kaybının oluşmasında anahtar rol oynamaktadır. Sürekli gürültü veya akut akustik travma ile serbest radikallerin aşırı artması mitokondrial hasar, glutamat eksitotoksisitesi ve iskemi/reperfüzyona bağlı hasarla sonuçlanır (23, 109).

2.2.4.1.1 Kokleada ROT/RNT Bağlı Doku Hasarı

Literatürde pek çok çalışmada gürültüye maruz kalmanın işitsel sistemde, işitsel yollarda ve beyinde hasar yaptığını göstermiştir (16, 22, 25, 61, 73). Koklear metabolik hasar, hücrelerin homeostazisinin, hücresel solunumun ve iyon dengesinin bozulmasıyla sonuçlanır. Kokleada gözlenen ROT/RNT artışının kesin kökeni bilinmemektedir. Ancak DTH'deki bu durumun hücrelerdeki tekrarlayan uyarılma nedeniyle mitokondride enerji üretimin aşırı artması, kokleadaki enzimatik reaksiyonlar, koklear kan akımının değişmesi veya sinyallerden üretilen hücre-hücre adezyonunun (yapışma) sebep olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yüksek düzeydeki gürültü sonrasında duyu hücrelerinde nitrik oksit düzeyinin arttığı belirlenmiştir (25, 103).

Akustik travma baziler membran veya retiküler laminada, tüylü hücre düzeyinde mekanik hasarla, çok ileri dereceye varan kalıcı işitme kaybına neden olur ve metabolik bileşenler yoluyla hücre ölümleri ile sonuçlanır. Bu metabolik bileşenler apoptozu başlatma sinyalini ve enzimatik reaksiyonları içerir. Bu reaksiyonlar sonucunda hücre parçalanarak, hücre çekirdeğinden ayrılır. Sürekli gürültü ile uyarılan kokleadaki metabolik hasar nedeniyle ROT'e bağlı olarak apoptoz tetiklenir ve apoptotik hücre ölümü gerçekleşir (103).

2.2.4.2 Glutamat Eksitotoksisitesi

Glutamat santral sinir sisteminin önemli eksitatör nörotransmitteridir (110, 111). Mekanik bir bilginin bir elektrik sinyaline dönüşmesini sağlayarak, bilgiyi alan sensoriyel hücre ile işitsel merkez arasındaki mesaj iletimini sağlar. Aşırı gürültü iç tüylü hücre sinapslarında nörotransmitter olan glutamatın, aşırı salınımına bağlı olarak hücrede hızlı bir şekilde ROT oluşur ve kokleada serbest radikal artışı gerçekleşir. Ardından hücrede apoptoz ve tüylü hücre veya nöronal hücre ölümü gerçekleşir: Glutamatın fazla düşük olması normal eksitasyonun bozulmasına, aşırı yükselmesi ise kalsiyum homeostazisinin bozulmasına neden olur. Glutamatın aşırı salınımı eksitotoksisite olarak isimlendirilmektedir. Glutamat hücre içine kalsiyum geçişine neden olarak hücreye hasar verir (25, 29, 74, 79, 111, 112). Eksitotoksisite ile tetiklenen hücre ölümü, hücrede şişmeye neden olan sodyum ve klorun ardından kalsiyumun

hücre içine geçişini sağlayan özel reseptörler tarafından yönetilir. Bu reseptörler 3 ana gruba ayrılır. Voltaj bağımlı aktivite gösteren N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri, glutamik asit bağlanması sonrası sodyum ve kalsiyumun hücre içine girmesine potasyumun hücre dışına çıkmasına neden olur. Voltaj bağımlı olmayan Amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoxazol propionate (AMPA)/kainat aktivasyonu ile hücre içine sodyum girerken hücre dışına potasyum çıkışı gerçekleşir. Eksitotoksisitenin ilk aşaması depolarizasyonun uzamasıyla başlar. Hücre dışı klor, oluşan elektrokimyasal çekime bağlı olarak hücre içine girer. Klorun hücre içine girişinin ardından hücre içine iyon dengesi için sodyum girişi gerçekleşir ve hücrede şişme olur. Bu hızlı fazda AMPA reseptörleri etkindir. Metabotropik glutamat reseptörleri aktive olduklarında fosfolipaz-C'yi aktive ederek hücre içindeki kalsiyumu serbestleştirirler. Glutamat salınımı hücre içi sodyumun artışına, bu artış ise sitotoksik ödeme, intrasellüler asidoz ve lizise neden olur. Na-K ATPaz mekanizmasındaki eksiklik sodyumun hücre içinde birikimine neden olur. Bir sonraki aşamada kalsiyum hücre içine girer ve proteaz/lipaz aktivasyonu nedeniyle hücre hasarı ile sonuçlanır (25, 110, 111)**.**

Glutamat eksitotoksisitesi lipid peroksidasyonunun başlaması, Na-K ATPaz aktivitesinin bloke edilmesi, mitokondrial solunum enzimlerinin engellenmesi, gliseraldehit-3 fosfat dehidrogenaz engellenmesi yoluyla hücre ölümüne neden olan, ROT ve RNT'nin meydana gelmesi ile sonuçlanan bir dizi olaylar zincirini başlatır (110).

2.2.4.3 Kalsiyum Homeostazisi

Kalsiyum (Ca^{+2}) mitokondriyal fonksiyonun dolayısıyla ATP sentezinin önemli bir düzenleyicisidir. Sesli uyaran duyu hücrelerinde elektromotiliteyi sağlayarak, hücre içi Ca^{+2} düzeyinin artmasına neden olur. Gürültü, afferent dentritlerde ve tüylü hücrelerde kalsiyum konsantrasyonu artışına neden olur. DTH'de Ca^{+2} düzeyi olması gereken sınırın çok üzerine çıkar ve bu durum hücrede sürekli bir kontraksiyona neden olur. Mitokondriyal Ca^{+2} düzeyinin artması ROT'un üretimine ve hücre ölümüne neden olur (1, 25).

2.2.4.4 Lateral Duvar Dejenerasyonu

Tüylü hücrelerin uyarılması sesle olur ve endolenften tüylü hücreye K+ akışı ile endolenfatik potansiyel üretilir. Araştırmalardan elde edildiği kadarıyla sürekli akustik uyaran (gürültü) endokoklear potansiyelin üretiminde değişikliğe dolayısıyla da işitme kaybına neden olur. Akustik hasarda anormal endokoklear potansiyelin üretilmesinin kokleada lateral duvar yapılarından stria vaskülaris ve spiral ligamenin disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (41).

2.2.4.5 Koklear Kan Akımı

Hücresel metabolizma yeterli besin ve oksijen bulunmasına ve atık ürünlerin efektif bir biçimde ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Koklear kan akımı kokleadaki metabolik homeostazi için önemlidir. Gürültü hücrede özellikle baziler membran, spiral ligamen ve stria vaskülariste kapiller dolaşımın vazokonstrüksiyonuna neden olur. Vazokonstrüksiyon koklear kan akımını azaltarak hipoksiye neden olur. Kanlanmada azalmanın en belirgin olduğu baziler membran alanı gürültüden en fazla etkilenen frekans bölgesidir (1). Gürültü sonrasında stria vaskülarisin marjinal hücrelerinde mitokondride oksijen yetersizliğine bağlı ROT artışı ve sonrasında da koklear hasar gerçekleşir (1, 25).

2.2.4.6 Steroidler

Glukokortikoid reseptorleri, farklı varyasyon ve yoğunlukta olsa da tüm hücrelerde bulunur. Ca^{+2} kanallarının modülasyonu ve Ca^{+2} mobilizasyonunu düzenler. Kokleadaki glukokortikoid reseptörleri stria vaskülaris, spiral ligamen spiral ganglion spiral limbus ve korti organı ile ilişkilidir. Gürültü arttıkça iç kulaktaki glukokortikoidin plazmadaki konsantrasyonu artar ve kokleadaki glukokortikoid reseptörlerinin çalışmasını inhibe eder (25).

2.2.4.7 Apoptoz ve Nekroz

Çok hücreli organizmalarda hücre bölünmesiyle hücre sayısı artarken hücre ölümleriyle de bu sayı dengelenir. Bir organizmada hücreye gereksinim ortadan kalktıysa hücre içi haberci sistemler aktive edilerek o hücrenin intihar süreci başlatılır. Bu sürece apoptoz (programlanmış hücre ölümü/fizyolojik hücre ölümü) adı verilir. Apoptoz, dokularda fizyolojik olarak meydana geldiği gibi hastalık durumunda, zararlı ajanlarla karşılaşıldığında veya immün reaksiyonlarda koruyucu bir mekanizma olarak da ortaya çıkar (24, 113-116).

Hücredeki inflamasyon ve intrasellüler içeriklerin hücre dışına sızması nedeniyle, etkilenen alanlar nekrotikleşir bitişik hücrelerde ve dokularda nekrotik hasar başlar. Hücrelerdeki bu travma nedeniyle apoptoz ya da hücre intiharı olarak isimlendirilen hızlı bir süreç başlar. Böylece apoptoz ile çevre hücrelerde nekrotik ölümün olumsuz etkileri ortadan kaldırılır. Apoptoz süreciyle nükleus, hücre iskeleti, organaller ve sitoplazmik içeriklerindeki etkilenmenin membran bütünlüğünü bozması engellenir. Apoptotik hücreler komşu hücreleri ve makrofaj, mikroglia gibi fagositik hücreleri uyararak ölü hücreleri ortamdan uzaklaştırır (77, 115-117)**.**

Apoptoz süreci başlatılan hücrenin komşu hücrelerle bağlantısı kopar ve büzüşür, kromatini yoğunlaşır, piknotik bir görünüm alır. DNA'sı nükleozomlarından ayrılır. Ancak hücre organelleri yapısal bütünlüğünü korumaya devam eder. Hücre membranı yapısındaki

fosfotidil serin hücre membranı iç yüzünden dış yüzüne transloke olur. Hücrenin nükleusu küçülür, parçalara ayrılır. Apoptotik cisimcikler makrofajlar tarafından tanınır ve fagositoz gerçekleşir; ancak inflamasyon gözlenmez (118).

Gürültü maruziyeti nedeniyle korti organında, oksidatif stresin artmasıyla birlikte iki farklı hücre ölüm yolu aktive olur. Bunlar; apoptoz ve nekrozdur. Apoptoz, aktif programlanmış hücre ölümüdür. Nekroz ise pasif ve programlanmamış hücre ölümüdür. Hücrede apoptoz veya nekroz birbirinden farklı biyokimyasal süreçlere sahip olması nedeniyle ayırt edilebilse de altın standart morfolojik analizdir (23, 24, 118). Apoptoz ve nekrozun karşılaştırmalı tablosu Tablo 2'de verilmektedir.

1980'lerde yapılan hayvan çalışmalarında 120 dB üzerindeki seslere maruz kalan hayvanların dış tüylü hücrelerinde şişme olduğu gözlenmiş ve bunun sebebinin nekroz olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalar göstermiştir ki apoptoz GBİK'de önemli rol oynamaktadır. Gürültü maruziyeti sonrası nükleer birikim (kondensasyon) kobay, çinçilla ve sıçanların koklear hücrelerinde gösterilmiştir. Bu nükleer değişimin hücrenin apoptoza uğradığının göstergesi olduğu düşünüldü (12, 24).

Gürültü maruziyeti sonrasında hangi ölüm yolunun aktive olacağı konusunda iki faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki uyaranın şiddetidir. Gürültü 105 dB şiddetinde ise nekroz tetiklenirken, 120 dB ve üzeri gürültülerde apoptoz tetiklenir. Bir diğer faktör ise morfolojik analizlerle gürültü maruziyeti arasındaki zaman aralıklarıdır. Hasardan 1 saat sonra başlayan apoptoz 4 gün sonra azalır ve 30 güne kadar devam eder. Üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaya devam edilmesine rağmen işitsel duyu hücrelerini apoptoza götüren yollar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (24). Genel olarak apoptozun düzenlenmesinde kalsiyum, seramid, Bcl-2 ailesi gibi moleküller, p53, kaspazlar, sitokrom-c gibi proteinler ve mitokondriler rol alır. Tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) gibi plazma membran reseptorlerinin aktivasyonu ya da düşük dozda çeşitli zedeleyici ajanların ve glikokortikoidlerin intraseluler sinyal iletimi ile apoptoziste görevli proteinlerin sentezinin artırılması apoptoza neden olur. Apoptozda Bcl-2 gen ailesi, p53 geni, kaspazlar, endonukleazları aktive ederek DNA sarmalına ve proteazlar aracılığıyla da sitoplazmadaki proteinlere etki ederek morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına yol açtıkları düşünülür (24, 25, 118).

Tablo 2. Apoptoz ve Nekrozun birbirinden farklılıkları (115)

Özellik	Apoptoz	Nekroz
Morfolojik Özellikleri	Hücre membranı sağlamdır. Hücre küçülür. Blebler oluşur. Kromatin kondensasyonu gerçekleşir. Organeller sağlamdır Apoptotik cisimcikler oluşur Erken evrede fosfatidil serin translokasyonu gözlenir	Hücre membran bütünlüğü kaybolur. Hücre şişer. Büyük vakuoller oluşur. Organellerin parçalanır. Hücre lizisi gerçekleşir. Fosfatidilserin Tanslokasyonu yoktur.
Biyokimyasal özellikleri	Programlıdır. ATP gerektirir. DNA kırıkları merdiven şeklini alır (jel elektroforezinde ladder).	İyon dengesi bozulur. ATP gerekmez. DNA rastgele parçalanır (Jel elektroforezinde smear).
Diğer özellikleri	Hücreler tek tek veya birkaçı birarada ölür. Fizyolojik şartlarda da gerçekleşebilir. Makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Enflamasyon görülmez.	Hücreler gruplar halinde ölür. Patolojik etkiler sonucu gerçekleşir. Lizozomal enzimler salınır. Enflamasyona neden olur.

2.2.5 Gürültüden Korunma Yöntemleri

Gürültüye bağlı hücre ölümlerinin patofizyolojik mekanizması ve GBİK'den koruyan veya etkilerini azaltan önlemler için yoğun ve ciddi araştırmalar yapılmaktadır. GBİK'de mevcut koruma yöntemleri işitme koruyucu araçlar kullanmaktır (7, 69). İşitme koruyucular kişisel koruyucu araçlardır. Uygun kulak koruyucu kullanıldığında, gürültü belirgin oranda azaltılır ve gürültüye bağlı işitme kaybından efektif bir şekilde koruyabilir (28, 43, 61). İşitme koruyucular iş yeri gürültüsünü güvenli düzeye indirse de birçok çalışma göstermiştir ki çalışanlar işitme koruyucuları uygun şekilde kullanmamaktadır (5, 69).

Çalışanlar iletişimini bozması veya uyum eksikliği nedeniyle kişisel koruyucuyu kullanmamaktadır. Kulak koruyucu kullanılmadığı sırada ortaya çıkan ani, zarar verici gürültüde işitmenin korunması mümkün olamamaktadır. İşitme koruyucular özelliklerine bağlı olarak da işitmede korumayı tam olarak sağlayamayabilirler. Bunun nedenleri; gürültü düzeyi

koruyucunun koruma sınırını aşmış olması, akustik enerjinin koruyucuyu bypass edip direkt kafa kemikleri aracılığıyla işitmeyi etkilemesi olabilir (29).

2.2.5.1 Antioksidanlar

İnsan işitme sisteminde rejenerasyon yeteneği olmadığı için GBİK'nin önlenmesine yönelik araştırmalar önemli odak noktası haline gelmiştir (54). İşitme koruyucu araçlar yetersiz koruma sağladığı gibi kişiler arası iletişimi bozduğu için tercih edilmemektedir. Bu nedenle GBİK'de koruyucu farmakolojik ajanların kullanımına yönelik araştırmalar yoğun ilgi konusudur (7, 29).

Pek çok araştırmacı GBİK'nin patofizyolojik mekanizmasında koruyucu olması amacıyla yoğun terapötik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. Farmakolojik uygulamalarda hedef özellikle antioksidanlar kullanılarak kokleada serbest radikal artışı ve oksidatif stres ile mücadeledir (2, 7, 21, 22, 23, 25, 77)**.**

Serbest radikallerin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu veya reaktif oksijen türlerinin oluşumunu dolayısıyla lipid peroksidasyonunu engellemektedir (1, 107, 109, 110, 119).

Antioksidanlar endojen-eksojen veya enzimatik-nonenzimatik olarak sınıflandırılmaktadır. Enzimatik antioksidanlar; sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon, peroksidaz (GSH-Px), glutatyon transferaz, hidroperoksidaz, tioredoksin redüktaz, eozinofil peroksidaz, oksijenaz- L ve nitrikoksit sintaz'dan oluşmaktadır. Non-enzimatik antioksidanlar ise C ve E vitamini, Beta karoten, metallotionin, poliamin, melatonin, NADPH, adenozin, sistein, hemosistein, koenzim Q-10, ürat, ubikuinol, fitoöstrojenler, lipoik asit, flavonoidler, polifenoller, flavonoidler, taurin, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin, metionin, s-adenozil, L-metionin, resveratrol, lökopen, nitroksidler, idebenon, propofol, selenyum ve manganez gibi bileşiklerdir (1, 107).

Antioksidan koruma mekanizması tüylü hücrede oksidatif stres ile birlikte geçici olarak artmakta; ancak devam eden hasarda azalmaktadır. Oksidatif hasar ve GBİK arasında nedensellik ilişkisinde araştırmalar, antioksidanların gürültü öncesinde veya kısa bir süre sonra verildiğinde gürültüye bağlı hücre ölümü ve işitme kaybını azalttığını kanıtlamıştır (106). GBİK'de pek çok bileşik üzerine çalışmalar yoğunlaşmaktadır.

Antioksidanların GBİK'yi azalttığı akustik travma oluşturulan pek çok hayvan modelinde gösterilmiştir. Pek çok klinik çalışma göstermiştir ki antioksidan takviyeler hücresel glutatyon seviyesini arttırmakta, tüylü hücre hasarını azaltmakta ve gürültüye, darbeli hatta patlamalı (silah vb) yüksek sese bağlı kalıcı eşik düşmesini önlemektedir (29, 104).

Günümüzde en sık karşılaşılan işitme kayıpları arasında olmasına karşın henüz kalıcı niteliğe dönüşmüş işitme kayıplarında, başarılı olduğu kabul edilen koruyucu ve/veya tedavi edici yöntem tanımlanmamıştır (25, 120).

2.2.5.1.1 Kore Kırmızı Ginseng

Ginseng, Panax türlerinin köklerinden elde edilen bitkisel bir ajandır. Uzakdoğu'da (özellikle Kore ve Çin) yaygın kullanıma sahiptir (110, 121, 122). Doğal bir ergojenik (bitkinliği yok ederek performansı artıran) madde olarak kabul edilen ve ginseng olarak bilinen bitki özlü ilaçlar, temel olarak Kore ya da Asya ginsengi (Panax ginseng), Sibirya ginsengi (Eleutherococcus senticosus) ve Amerikan ginsengi (Panax quinquefolius) gibi pek çok tanınmış bitki türlerinin köklerinden yapılmaktadır (123).

2.2.5.1.1.1 Tarihçe

Kore Kırmızı Ginseng diğer bir adıyla Panax ginseng Rus botanikçi C.A. Meyer tarafından tanımlanmıştır (110, 122) (Şekil 11). Yaklaşık 5000 yıl önce Çin'in Mançurya bölgesinde keşfedilmiş ve o zamandan beri Çin'de geleneksel tıpta kutsal bir bitki olarak kabul edilmekte ve kullanılmaktadır (124). Araliaceae familyası üyesidir (110, 122). Üç-altı yıllık olduğunda kökleri toplanarak havada kurutulur (beyaz ginseng) veya buharda pişirilir (kırmızı ginseng). Bu iki yola göre köklerde saponin içerikleri ve etkileri farklılaşmaktadır (121). Çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ginsengin eski yazılarda, altından daha kıymetli olduğu ve sıklıkla kraliyet ailesinin tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir. Ginseng batı dünyasına, giderek artan toksik kimyasal bileşiklerden dolayı ortaya çıkan ilaç bağımlılığına alternatif ve geleneksel yöntemlerle çözüm arayışı sürecinde dâhil olmuştur (124). Batıda yaygın olarak kullanılmaya başlanan ginsengin; sıvı formu, kapsül, sakız, çay, şeker ve sigarası üretilmeye başlandı. 2010 yılında sadece Amerika'da 83 milyon dolar ginseng ürününün satıldığı tahmin edilmektedir. Ginseng genellikle homeostazisi sürdürmek ve vücudu zararlı fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörlere karşı korumak amacıyla kullanılan tonik ve adaptojendir (dengeleyicidir) (121).



Şekil 11. Kore Kırmızı Ginseng kök ve toz formu

2.2.5.1.1.2 Kimyasal Bileşim

Saponinler bazı deniz hayvanlarında ve çeşitli bitkilerde doğal olarak bulunan glikozitlerdir (125). Bitkisel terapide yoğun olarak kullanılan ginsengin temel bileşimi ginsenozidler olarak bilinen glikosal saponinler (glikosilat steroidler)'dir. Panax Ginseng'in kök, gövde ve yapraklarında 40 farklı ginsenozid ve bir çok bileşen (esansiyel yağ, fitosterol, amino asit, peptid, vitamin ve mineral) izole edilmiştir Ginsenozidlerin ginsengin etkisinden sorumlu olduğu kabul edilir (121, 126). Dört halkada düzenli yerleşmiş 17 karbon atomu ile çekirdek içermektedir (110, 121, 124). Ginsenozidler panaxadiol grup (Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1), panaxatriol grup (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1) ve oleanolik asit (Ro) grubu olmak üzere 3 ayrı sınıfta değerlendirilmektedir (121, 124). Ginsengin içerdiği ginsenozidler panax türlerine, bitkinin yaşına, hangi bölümden alındığına, saklama yöntemine, toplanma dönemine ve ekstraksiyon yöntemine göre değişmektedir (121).

2.2.5.1.1.3 Metabolizma

Tüm bileşikler vücuda girdikten sonra biyokimyasal değişiklikler geçirerek vücuttan atılır (127). Ginsenoidler absobsiyonu ve metabolizması ginseng verilişi veya ginsenozid verilişine göre değişkenlik göstermektedir. Ginsenozidlerin veriliş şekline bağlı metabolik profili değişkenlik göstermektedir. Eğer oral yoldan verildiyse Rd, Rg3 dominant iken, intravenöz enjeksiyonda Rd, Rb1 dominant metabolit olarak rol oynar (127). Ginseng oral alımda genellikle anaerobik barsak bakterileri (Bakteroides, fusobakterium, Eubacterium, Provetella) tarafından monoglukozidlere parçalanır. Ginseng bileşimi oral alımdan 7 saat sonra plazmada, 12 saat sonra ise idrarda görülmektedir. İnsanlarda ginseng ile ilgili yapılan farmakokinetik araştırmalarında ginsenoidlerin oral alım sonrası % 80 kadarının idrarla atıldığı görülmüştür

(124, 126). Vücuda alındıktan sonra plazmada maksimum konsantrasyona 2 saatten kısa sürede ulaşmaktadır. İnsanda yarılanma ömrü 24 saatten kısadır (127).

2.2.5.1.1.4 Mekanizma

Ginsenoidlerin nöroprotektif etki mekanizması çok iyi bilinmemekle beraber birçok etkiyi NMDA reseptörleri üzerinden gösterdiği kabul edilir. NMDA ve nonNMDA reseptörlerinin ginsenoidler tarafından inhibe edilmesi hücre içine kalsiyum geçişini azaltır ve hücrede kalsiyumun artışını engeller. Ayrıca ginsengin (Rb1,Rg1) fare makrofajlarında TNF-α üretimini azalttığı bildirilmektedir. İnvivo araştırmalarda 12-O-tetradekanoilforbol-13 asetat (TPA) indüklü siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu Rg3'ün önlediği ifade edilmektedir (121, 127). Ayrıca ginseng uygulamasının rat ve tavşanlarda kan basıncını azalttığı, bunun nitrik oksit (NO) salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Süperoksit anyonları gibi oksijen radikalleri tarafından NO yıkımını önlemeleri indirekt vazodilatasyona yol açtığı da ifade edilmektedir (121). Süperoksit dismutaz aktivitesini arttırdığı ve lipit peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (110). Ginsenozidler vasküler endotel üzerinde, reaktif oksijen türlerinin ortama salınımını azalttığı gösterilmiştir. Reaktif oksijen türlerinin salınmını, kaspaz-3'ün ekspresyonunu bloke ederek hücreyi koruduğu varsayılır (Şekil 12). Bu özellikleri ginsenozidlerin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (126, 128).



Şekil 12. Ginsenozidlerin olası etki mekanizmaları

2.2.5.1.1.5 Kullanım Alanları

Ginsengin farmakolojik aktivitesi çok geniş olmakla beraber bunların başlıcaları; stresi azaltma, homeostaziyi sağlama, immunomodülatör, anti-enflamatuar, antioxidatif olma, radyasyonun etkilerine, yorgunluğa, yaşlanmaya, şekere, kansere karşı koruyucu etki gösterme olarak bilinmektedir (30, 127, 128, 129)

Ayrıca saponinlerden alfa-takoferol ve glutatyon peroksidaz enzimleri gibi anti oksidatif etki göstererek lipid peroksidasyonunu inhibe eder (30). Beyinde ginsenozid Rb1'in apoptotik nöronal hücre ölümüne karşı koruyucu olduğu ve Bcl-xL proteinini düzenlediği, apoptoza karşı sitokrom c'yi serbest bırakarak hücreyi koruduğu gösterilmiştir (130).

2.2.5.1.1.6 Yan Etkiler

Ginseng'in genelde iyi tolere edilebildiği, nadiren yan etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. İnsan, sıçan, kedi ve tavşanda toksik olmadığı bildirilmiştir. Aşırı kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek yan etkiler arasında hipertansiyon, diyare, uykusuzluk, deri döküntüsü, vajinal kanama sayılabilir. İlaç etkileşimleri olarak da warfarin, fenelzin ve alkol gibi maddelerden söz edilmektedir (121, 131).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Araştırma, deneysel çalışma olarak planlandı. Araştırmada odyolojik testleri yapan, ajan uygulamasını ve ışık mikroskobi görüntülemelerini gerçekleştiren klinisyenlerin hepsi körleştirildi.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma gürültüye bağlı işitme kaybı modelinin oluşturulduğu sıçanlarda Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'nin işitme kaybında düzeltici etkisinin olup olmadığını araştırmak üzere deneysel olarak planlandı.

Araştırmanın deneysel kısmı, odyolojik değerlendirmeler ile gürültüye bağlı işitme kaybı modelinin oluşturulması Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda histokimyasal değerlendirmeler ise Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde gerçekleştirildi. Araştırmaya literatür taraması ile Temmuz 2014'te başlandı, Ocak 2015'de veri toplama işlemi ve deneysel araştırmalar yapıldıktan sonra, Temmuz 2015'de sonlandırıldı.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Araştırma deney hayvanları üzerinde gerçekleştirildi. Gürültüye bağlı işitme kaybı ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde araştırmaların genelinin deneysel modeller üzerine kurulduğu görülmektedir. Deneysel modeller oluşturulurken deney hayvanı olarak sıklıkla kobay, sıçan, fare, çinçilla tercih edilmektedir. Albuquerque ve ark'nın (2009) araştırmasında; Oliveira'nın, insan kulağı ile belirgin benzerlik göstermesi nedeniyle kulak araştırmalarında kobayın tercih edilmesini önerdiği, Santos ve ark'nın ise sıçanların deneysel araştırmalarda sağladığı pratik avantajlar, insan kulağı ile anatomik ve patolojik benzerliği nedeniyle sıçanın tercih edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (56). Albuquerque ve ark'nın (2009) sıçan ve kobay ile karşılaştırmalı yaptığı ışık ve elektron mikroskobisi araştırmasında sıçanların da otolojik çalışmalarda kullanılabileceğini göstermiştir (56). Araştırmamızda kolay elde edilebilir ve uygun bakım koşullarının olması nedeniyle deneysel model sıçan üzerine kurulmuştur.

Çalışmaya 28 erkek sıçanın 56 kulağı dâhil edildi. Tüm sıçanların işitme ölçümünden önce otoskopik bakısı yapılarak dış kulak kanalları temiz olanlar ile otoskopik bakısı normal

olanlar araştırmaya dâhil edildi. Araştırmada kontrol ve deney grupları aşağıdaki şekilde düzenlendi:

Kontrol serum fizyolojik grubu (n=7): Kontrol grubunun bazal işitme ölçümünün ardından 1. saatten 10. güne kadar 200 mg/kg/gün oral gavaj yoluyla serum fizyolojik (SF) uygulandı. Araştırmaya başlamadan önce 1, 7 ve 10. günde işitme ölçümleri gerçekleştirildi ve 10. günün sonunda eter anestezisi altında sakrifiye edildi.

Kontrol KRG grubu (n=7): Deneysel kontrol grubu, bazal işitme değerlendirmesi sonrası 1. saatten 10. güne kadar 200 mg/kg/gün Kore Kırmızı Ginseng oral gavaj yoluyla verildi. 1, 7 ve 10. gün işitsel ölçümlerin ardından eter anestezisi altında sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Gürültü SF grubu (n=7): Gürültü kontrol grubunun araştırma öncesinde bazal işitme değerlendirmesi gerçekleştirildi ardından gürültü verildi. Gürültü sonrası 1. saatten itibaren 10. güne kadar 200 mg/kg/gün SF oral gavaj yoluyla verildi. 1, 7 ve 10. gün işitme ölçümleri ve 10. gün işitme ölçümünün ardından eter anestezisi altında sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Gürültü KRG grubu (n=7): Gürültü deney grubuna bazal işitme değerlendirmesi sonrası 5 saat süreyle 120 dB SPL gürültü verildi. Ardından 1 saatten 10. güne kadar 200 mg/kg/gün KRG verildi. 1, 7 ve 10. gün işitme ölçümleri ve 10. gün işitme ölçümünün ardından eter anestezisi altında sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Deneysel modeller uygun şartlarda ve cerrahi setler ile gerçekleştirildi. Sıçanlar birbirinden hint kınası ile kuyruklarına çizgi boyama yapılarak ayrıldı. Sakrifikasyondan sonra hayvanlar ve ortaya çıkan atıklar, tıbbı atık torbalarına alınarak Deney Hayvanları Multidisipliner Laboratuvarı tarafından hastanenin imha bölümüne gönderilerek kurallara uygun koşullarda ve şekilde yok edildi. Gruplara yapılan uygulamalar, işitme değerlendirmeleri ve sıçanların sakrifikasyonunun zamansal çizelgesi Tablo 3 ‘de verildi.

Tablo 3. Gruplara yapılan işlemlerin zamansal çizelgesi

	Kontrol SF	Kontrol KRG	Deney SF	Deney KRG
Çalışmanın 0. günü (Bazal değerlendirme)	DPOAE ve İUBP	DPOAE ve İUBP	DPOAE ve İUBP	DPOAE ve İUBP
Çalışmanın 1.günü	SF (OG)	KRG (OG)	Gürültü ve SF(OG)	Gürültü ve KRG (OG)
Çalışmanın 2.günü	SF uygulaması DPOAE ve İUBP	KRG uygulaması DPOAE ve İUBP	SF uygulaması DPOAE ve İUBP	KRG uygulaması DPOAE ve İUBP
Çalışmanın 7. günü	DPOAE ve İUBP	DPOAE ve İUBP	DPOAE ve İUBP	DPOAE ve İUBP
Çalışmanın 10.gününe kadar	SF (OG)	KRG (OG)	SF (OG)	KRG (OG)
Çalışmanın 10. günü	DPOAE ve İUBP Sakrifikasyon	DPOAE ve İUBP Sakrifikasyon	DPOAE ve İUBP Sakrifikasyon	DPOAE ve İUBP Sakrifikasyon

3.4 Çalışma Materyali

Çalışmada ortalama 250-300 gr ağırlığında 28 adet, Wistar cinsi (*Rattus norvegicus*) albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisiplin Laboratuvarı Deney Hayvanları Birimi'nden Ocak-Mayıs 2015 tarihlerinde temin edildi. Tüm sıçanlar çalışma sonlanıncaya kadar Deney Hayvanları Laboratuvarlarında 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık periyodunda, 20–22 ºC oda sıcaklığında barındırıldı. Sıçanlar dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pellet yem ile beslendi. Araştırma boyunca sıçanların suya ve yeme erişimi serbestti.

3.5 Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkeni: İşitme kaybındaki değişim, gürültü modeli
Araştırmanın bağımsız değişkeni: Kore Kırmızı Ginseng, süre
Araştırmanın kontrollü değişkeni: Cinsiyet, ağırlık

3.6 Veri Toplama Araçları

Literatürde gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) modelinde koruyucu ajanların etkisinin veya işitme kaybının düzeyinin monitörizasyonunda odyolojik değerlendirmeler etkin ölçüm

yöntemi olarak kullanılmaktadır. En fazla tercih edilen odyolojik değerlendirme yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) testi olmakla birlikte distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testinin de kullanıldığı araştırmalar vardır (132). Bu araştırmada, DPOAE ve yüksek frekans İUBP test ölçüm yöntemlerinin ikisi bir arada kullanıldı. Sıçanlar ile ilgili yapılan çeşitli davranışsal araştırmalarda sıçanların 0,25-70 kHz aralığındaki sesleri duyduğu belirlenmiştir (55, 60). Sıçanlarda, ototoksisite ve gürültüye bağlı işitme kayıplarının odyolojik değerlendirmelerinin yüksek frekans uyaranlarla gerçekleştirilmesi gerekliliği nedeniyle kliniğimizde var olan yüksek frekans İUBP cihazı, işitmenin objektif değerlendirmesinde kullanıldı (98, 99). Ancak mevcut DPOAE test cihazımız ile 1 kHz -8 kHz frekans aralığında ölçüm yapılabildiği, yüksek frekans ölçüm özelliklerine sahip olmadığı için 8 kHz üzeri DPOAE değerlendirmesi gerçekleştirilemedi.

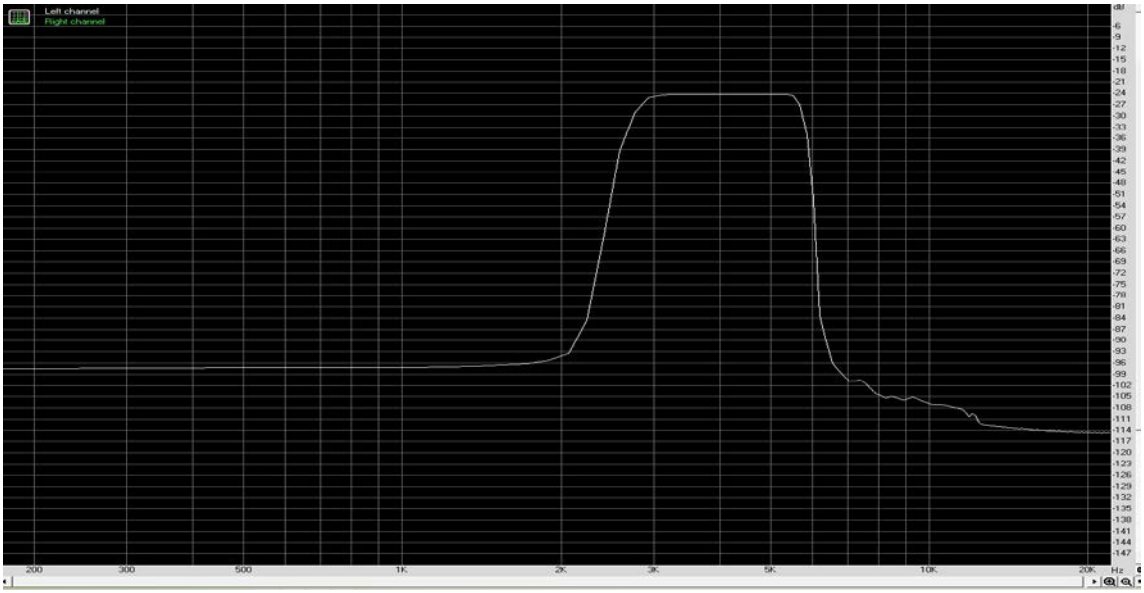
Görülebilir bir dış kulak yolu olan, kulak zarı veya orta kulak patolojisi olmadığı otomikroskopi ile doğrulanan, DPOAE testinde yanıt elde edilen sıçanlar araştırmaya dâhil edildi. İşitme fonksiyonları değerlendirilmeden önce sıçanlara Ketamin hidroklorid (40mg/kg) ve Ksilazin hidroklorid (5mg/kg) intraperitonal uygulanarak anestezi sağlandı. Otoskopik bakısı doğal ve DPOAE testinde yanıt elde edilen sıçanlara yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri testi uygulandı. İşitmesinin normal olduğu odyolojik değerlendirme ile belirlenen sıçanların rastgele seçilmesiyle dört grup oluşturuldu. Bazal işitme değerlendirmesi sonrası iki gruba gürültü verildi. Le Prell ve ark'nın (2007) çalışmasında gürültü sonrası 10. günden sonra işitme eşiklerinin artık değişmediği, İUBP eşiklerinin yanında tüylü hücre kaybının da 10 gün sonunda stabil hale geldiği bildirilmiştir (25). Araştırmada bu nedenle travma sonrası 1. saatten itibaren 10. güne kadar gruplara her gün KRG ve SF oral gavaj yoluyla uygulandı. Onuncu gün, son odyolojik testlerden sonra sakrifikasyon gerçekleştirildi.

3.6.1 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modeli

3.6.1.1 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinin Oluşturulması

Gürültüye bağlı işitme kaybı modelinde gürültü verme işlemi için her bir sıçan genişliği 14 x 14 cm, yüksekliği 12 cm, duvarları ve tepesi tel, tabanı plastik bir kafese yerleştirildi. Gürültü verilme sürecinde sıçanların suya ve yeme serbestçe ulaşmaları sağlandı. Gürültüye bağlı işitme kaybı için, alt ve üst sınır frekansları 2840 Hz - 5680 Hz olan 4 kHz oktav bant gürültü kullanıldı (Şekil 13). Gürültü bilgisayar aracılığı ile üretildi. Üretilen akustik uyaran König PRO-2008S amplifikatör ile güçlendirilerek Spekon CT-51AS tweeter hoparlör ile sunuldu. Hoparlör, kafes tabanını ortalayacak şekilde kafesin üstüne monte edildi. Gürültü şiddeti, ses düzeyi ölçer (sound level meter) mikrofonu kafes tabanının orta noktasına

yerleştirilerek yapılan ölçümlerde 120 dB SPL olacak şekilde kalibre edildi. Her bir hayvan 5 saat süre ile gürültüye maruz bırakıldı. Gürültü modeli aynı modeli kullanan; Yamashita ve ark (2004 ve 2005) (15, 133), Le Prell ve ark (2007) (25), Minami ve ark'nın (2004 ve 2007) (112, 134) araştırmaları dikkate alınarak belirlendi. Gürültüye maruz kalmayan sıçanlar da aynı kafeste 5 saat tutuldu. Sıçanlara uygulanan gürültüye bağlı işitme kaybı modeli Şekil 14'te verilmektedir.



Şekil 13. 4 kHz oktav bant gürültüye ait frekans spektrumu

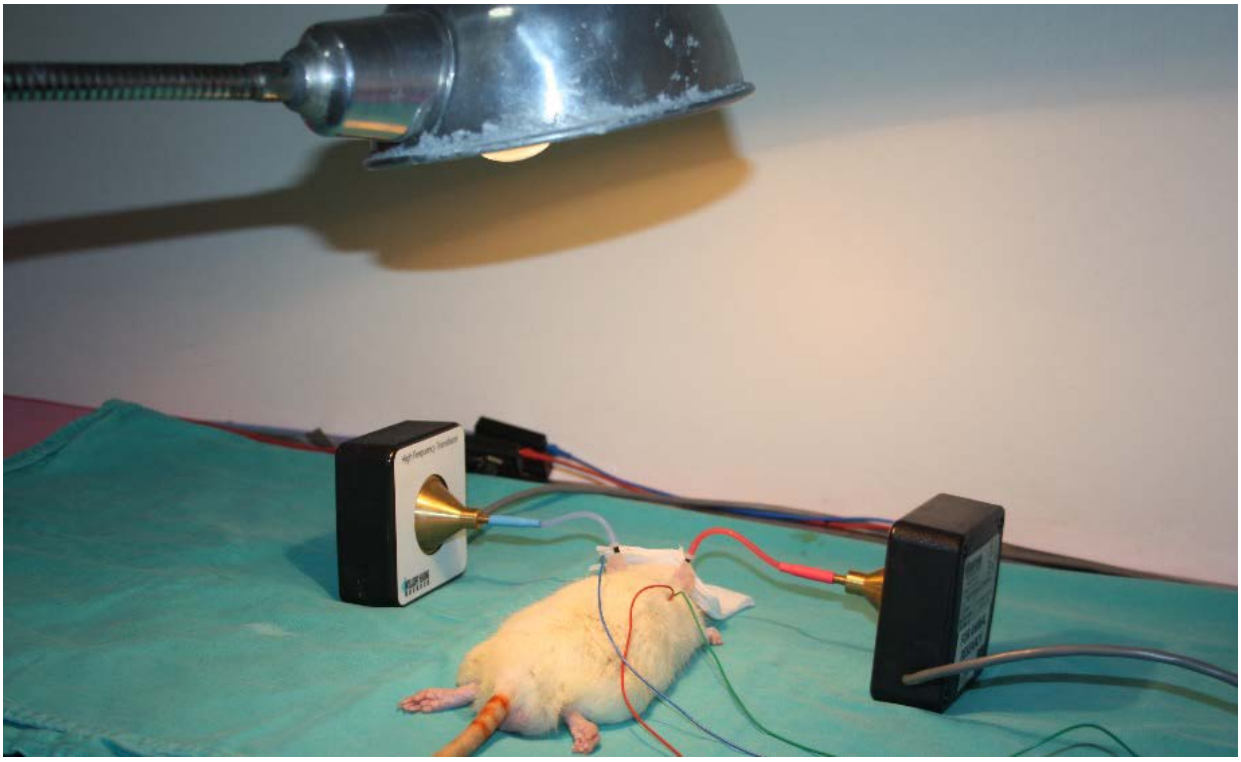


Şekil 14. Sıçanlara uygulanan gürültüye bağlı işitme kaybı modeli

3.6.2 İşitsel Değerlendirme

3.6.2.1 İşitme Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi (DPOAE) ve İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Testi (İUBP); gürültü öncesinde işitmenin bazal değerlendirmesi amacıyla, gürültü sonrasında 1, 7 ve 10. günde işitsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla uygulandı. Testler xylazine (10 mg/kg) ve ketamine (40 mg/kg) anestezisi altında gerçekleştirildi. DPOAE testinde 1 kHz sonrası tüm frekanslarda yanıt elde edilen ve İUBP testinde işitme eşikleri 25 dB SPL ve altında elde edilen sıçanlar araştırmaya dahil edildi. Test süresince sıçanların hipotermiye girmelerini önlemek amacıyla gözleri spanç ile kapatılarak spot ışığı kullanıldı. Spot ışığından gözlerinin kurumaması için serum fizyolojik gözlerine aralıklarla damlatıldı (Şekil 15).



Şekil 15. İUBP testi sırasında kullanılan spot ışığı ve İUBP test düzeneği

3.6.2.2 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi

DPOAE testleri "Otodynamics ILO-V6 Cochlear Emission Analyzer", 5.61 (Otodynamics, London) versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. DPOAE testi ortam gürültüsü 40 dB SPL (A)'nın altında olan sessiz odada uygulandı. DPOAE testi için f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1.22 olacak şekilde ayarlandı. L_1-L_2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L_1 = 65 dB SPL, L_2 = 55dB SPL) şiddetinde tutuldu. DPOAE'lar, $2f_1$-f_2 frekansında ölçüldü. Her bir frekans için sinyal gürültü oranı 3 dB'den büyük değerler OAE var olarak

değerlendirildi. DPOAE, f_1 ve f_2'nin geometrik ortalamalarında 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz'deki sinyal-gürültü oranları kaydedildi (Şekil 16).

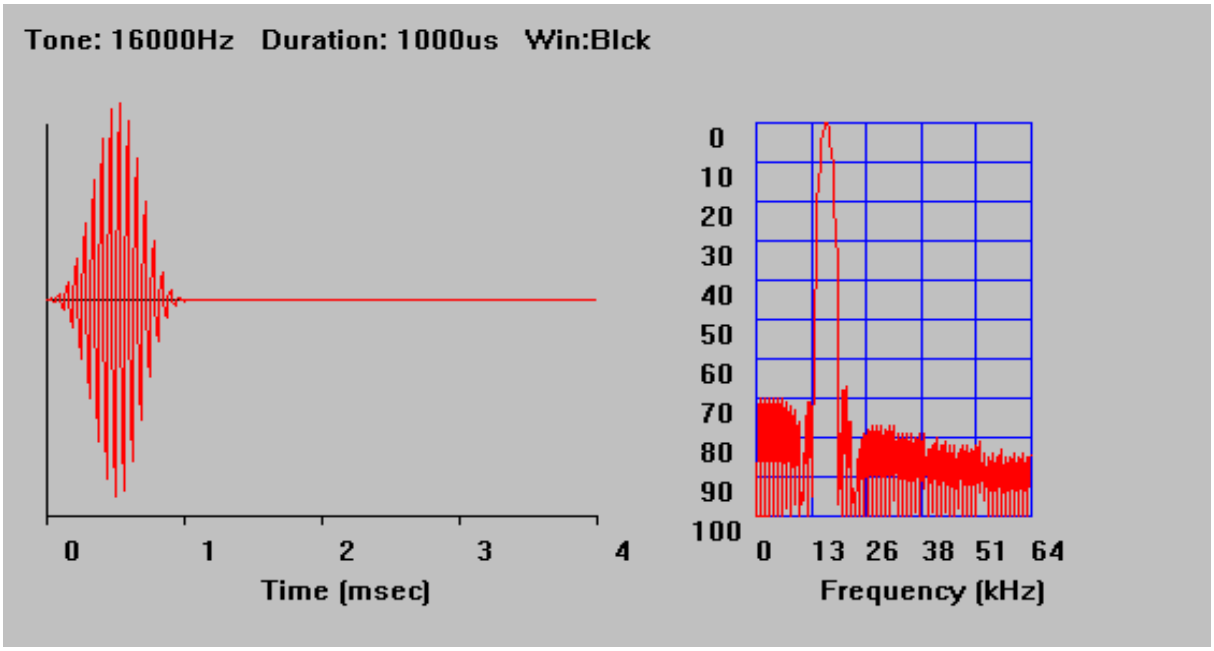


Şekil 16. Sıçanlardan alınan DPOAE kaydı

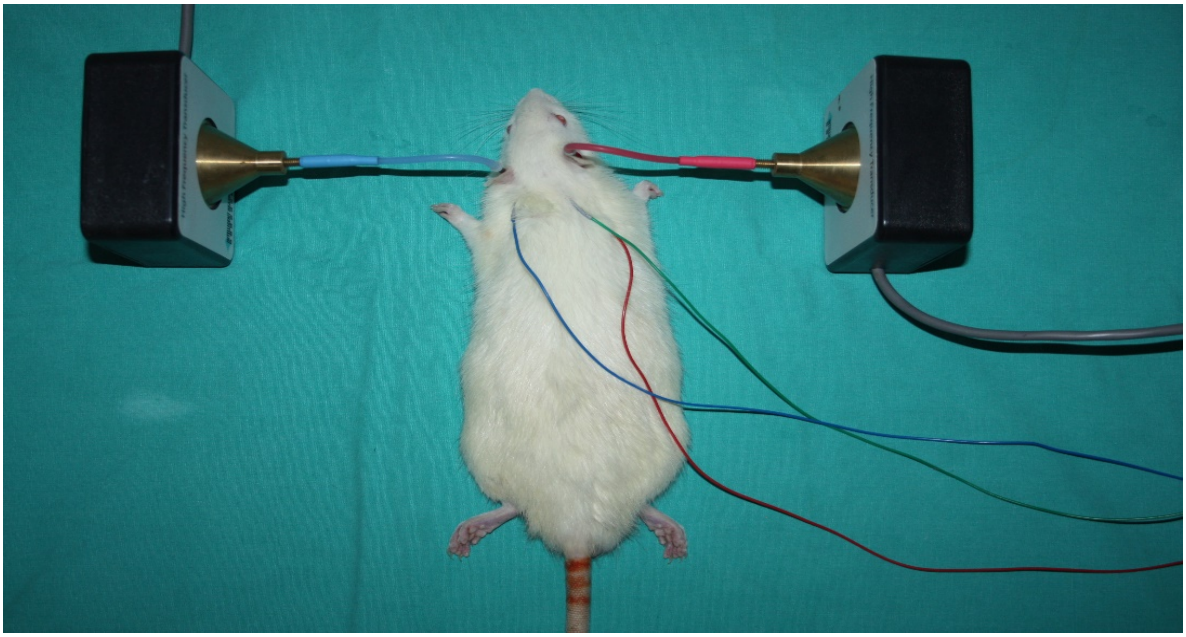
3.6.2.3 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi

Tüm işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri testlerinde Intelligent Hearing Systems (IHS, Miami, FL) cihazı Smart-EP 10 versiyonu kullanıldı. Cihazın kalibrasyonu IHS Corp. tarafından gerçekleştirildi. Uyaran olarak 37.1/sn tekrarlama sıklığında, alterne polaritede 4, 8, 12, 16 ve 32 kHz'de, uyaranın frekans spektrumunu daha darlaştırmak amacıyla Blackman zarfıyla, iniş-çıkış süresi 1000 ms olan ton burst uyaran kullanıldı (Şekil 17). V. dalganın elde edildiği en düşük şiddet düzeyi sıçanın o frekanstaki işitme eşiği olarak kabul edildi. 70 dB SPL şiddetinden başlanarak II. dalga elde edildiğinde şiddeti azaltma, II. dalga elde edilmediğinde şiddeti arttırma yöntemiyle her iki kulağın işitme eşikleri belirlendi. Eşik üstü seviyelerde

uyaran şiddeti 10 dB, eşiğe yaklaştıkça uyaran şiddeti 5 dB azaltılırken, II. dalga elde edilmediğinde uyaran 5 dB arttırıldı. Elektrodlarla toplanan biyoelektriksel yanıtlar 30 - 3000 Hz bant geçirgen filtreden geçirilerek 31.3 mikrosaniye örnekleme hızında analogdan dijitale çevrildi. 1024 averajlama sayısı ile kayıtlanan dalgalar, eşiğin bulunduğu son şiddet düzeyine kadar art arda ikişer kez kaydedildi. Kayıt sırasında sub-dermal iğne elektrodlar kullanıldı. Aktif elektrod vertekse, referans elektrod test kulağına, toprak elektrod ise karşı kulağın ventrolateraline (kulak altı) yerleştirildi (Şekil 18). Elektrod dirençleri 1 kohm'nin altında tutuldu. Uyaranın sunumunda 4 kHz ölçümünde Intelligent Hearing Systems ER3A insert earphone (300 ohm), yüksek frekans (8-32 kHz) ölçümünde ise Intelligent Hearing Systems yüksek frekans insert kulaklık kullanıldı.



Şekil 17. 16 kHz'de 1 ms Blackman zarfında ton burst uyaranın dalga formu ve frekans spektrumu



Şekil 18. İUBP testi elektrot ve kulaklık yerleşimi

3.6.3 Ajan Uygulaması

Korean Ginseng Corporation'dan Prof. Chong Sun Kim aracılığıyla elde edilen toz formdaki Kore Kırmızı Ginseng (KRG) serum fizyolojikte çözülerek 200 mg/kg/gün dozunda, gürültü alan grupta gürültüden 1 saat sonra başlanarak 10 gün boyunca her gün aynı saatte, oral gavaj yoluyla verildi. KRG için uygun oral gavaj dozu daha önce yapılmış araştırmalarda belirtilen dozlar dikkate alınarak belirlendi (30). Serum fizyolojik grubu KRG ile aynı dozda 200 mg/kg/gün olacak şekilde gürültü sonrası 1. saat başlanarak 10. güne kadar oral gavaj yoluyla verildi (Şekil 19). Gürültü almayan KRG ve SF grubuna gürültü gruplarıyla aynı zamanlama çizelgesinde ve eş dozlarda KRG ile SF uygulandı.



Şekil 19. Oral gavaj uygulama şekli

3.6.4 Histopatolojik İnceleme

3.6.4.1 Hematoksilen-Eozin Boyama

Tüm sıçanların 10. günün sonunda odyolojik incelemeleri yapıldıktan sonra eter anestezisi altında sol temporal kemikleri bütün olarak diseke edilerek çıkarıldı. Hemen hacminin 10 katı miktarda % 10 formalin solüsyonu içine konuldu. Oda ısısında 48 saat tespit edildi. Doku örnekleri, 3 gün %5 glacial asetik asit solüsyonunda dekalsifikasyona bırakıldı. Dekalsifiye olduğu kesit alınarak kontrol edilip çeşme suyunda bir saat yıkandıktan sonra kasetlenip rutin parafin doku takibine alındı. Hazırlanan parafin bloklardan alınan 5 mikronluk kesitler Hematoksilen-Eozin boyaması ile boyanarak, histopatolojik olarak değerlendirildi. Boyama işlemlerinin tamamlanmasının ardından hazırlanan preparatlar Olympus BX-51 model ışık mikroskobu ve video kameradan (Olympus DP71) oluşan görüntü analiz sistemi (DP Controller Olympus Corp. 3.1.1.267) aracılığıyla bilgisayar ekranında kaydedilerek değerlendirildi. Koklea örneklerinde korti organını oluşturan hücrelerin yapı ve dizilimleri, spiral gangliyon hücrelerinde sayı, nukleuslarında piknotik değişiklikler ve kromatolizis varlığı ve stria vaskülariste vakuolizasyon varlığı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.6.4.2 TUNEL Boyama

Koklear nukleus seviyesinden alınan kesitler dokudaki apoptotik hücreleri göstermek amacı ile Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick And Labelling (TUNEL)

tekniği ile boyandı. TUNEL apoptoz boyama için ın situ cell death detection TUNEL system, kiti kullanıldı. Kesitler boyama için iki gece 37°C, bir gece 60 °C'lik etüvde tutulduktan sonra, 3 değişim ksilol ile deparafinizasyon işlemi gerçekleştirilip, azalan derecede alkol serileri ile dehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletildi. Kesitler 15 dakika 20 µg/ml proteinase K ile enkübe edildikten sonra, distile su ile 5 dakika yıkanıp doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dakika %3'lük H_2O_2 uygulandıktan sonra 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu ile yıkanarak kesitler TdT-enzimi 37 ^{o}C de 1 saat enkübe edildi. Ardından tampon solüsyonu ile oda sıcaklığında 10 dakika yıkanarak kesitler anti-streptavidin-peroksidaz ile 30 dakika enkübe edildi. Tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler TUNEL reaksiyonunun görünürlüğünü saptamak amacıyla diaminobenzidine ile boyanıp su ile yıkandıktan sonra Mayers hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak kesitler %70, %80 ve %96'lık alkollerde dehidratasyon ve 30'ar dakika 3 değişim ksilol ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan ile kapatıldı. Işık mikroskobunda koklea ve spiral gangliondaki tüm hücreler sayılarak bu alanlardaki pozitif kahverengi boyanan hücreler ile oranlanıp % olarak apoptoz pozitifliği belirlendi.

3.7 Araştırmanın Planı ve Takvimi

Araştırmaya dair plan ve uygulama takvimi Tablo 4'te verildi.

Tablo 4. Araştırma planı ve takvim



3.8 Verilerin Değerlendirilmesi

İUBP ve ışık mikroskopi sonuçları SPSS 15.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Ölçülebilen veriler arasındaki fark analizi için Kruskal-Wallis ve Friedman Varyans analizi kullanıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferonni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi ölçümlerin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

3.9 Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma planında COX, İNOS antikorları ve kaspaz-3 boyama yapılacağı belirtilmiş; ancak yeterli maddi olanak, süre kısıtlılığı nedeniyle bu ölçümler gerçekleştirilememiştir. Deney süreci, malzeme alımı, literatür taranması ve tezin yazılması konusunda başka bir kısıtlılık ile karşılaşılmamıştır.

3.10 Etik Kurul Onayı

Tüm çalışmalar Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 46/2014 protokol no'lu 04.11.2014 gün ve 20 sayılı etik kurulu onayı doğrultusunda gerçekleştirildi (Ek 1).

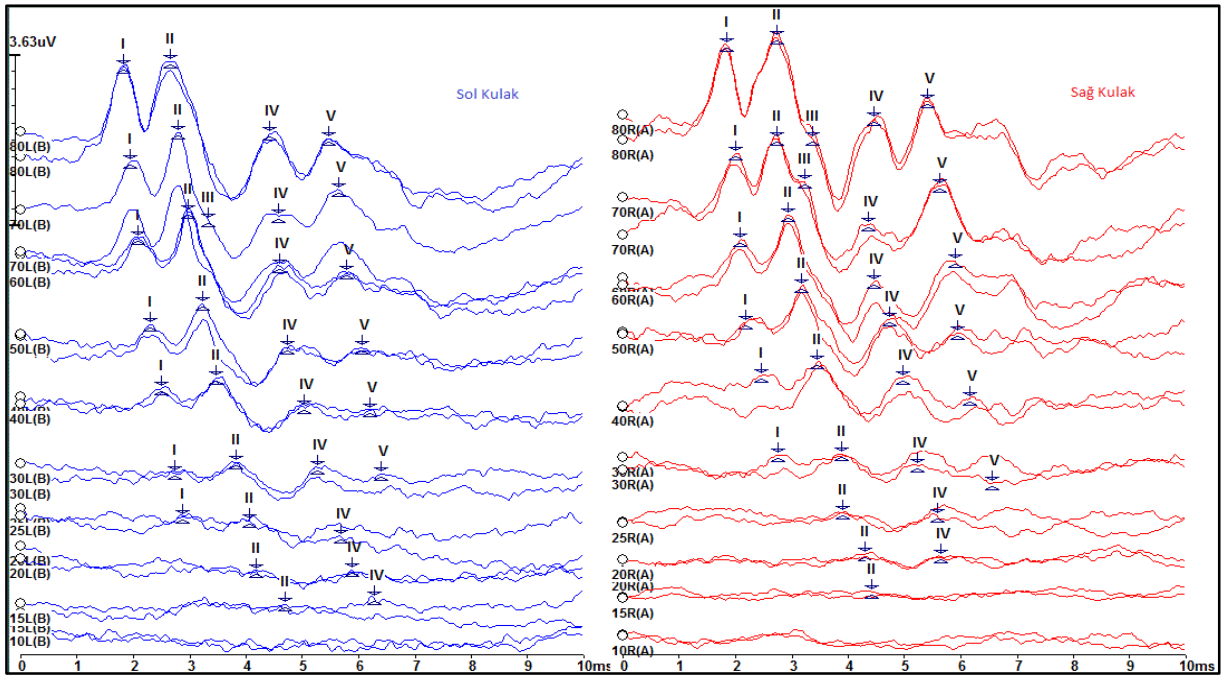
4 BULGULAR

Araştırmada Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in gürültüye bağlı işitme kaybında olası koruyucu etkisi araştırıldı. Koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla her biri 7 sıçandan oluşan 4 grup rastgele ayrılarak bazal işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) testleri gerçekleştirildi. Gürültü maruziyeti ve ajan uygulaması sonrası 1, 7 ve 10. günlerde İUBP testi eşik ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) amplitüd değişiklikleri değerlendirildi. Ayrıca tüm deney gruplarında hematoksilen-eozin boyaması ve TUNEL boyama yapılarak histopatolojik olarak korti organı ve spiral ganglion hücreleri değerlendirildi.

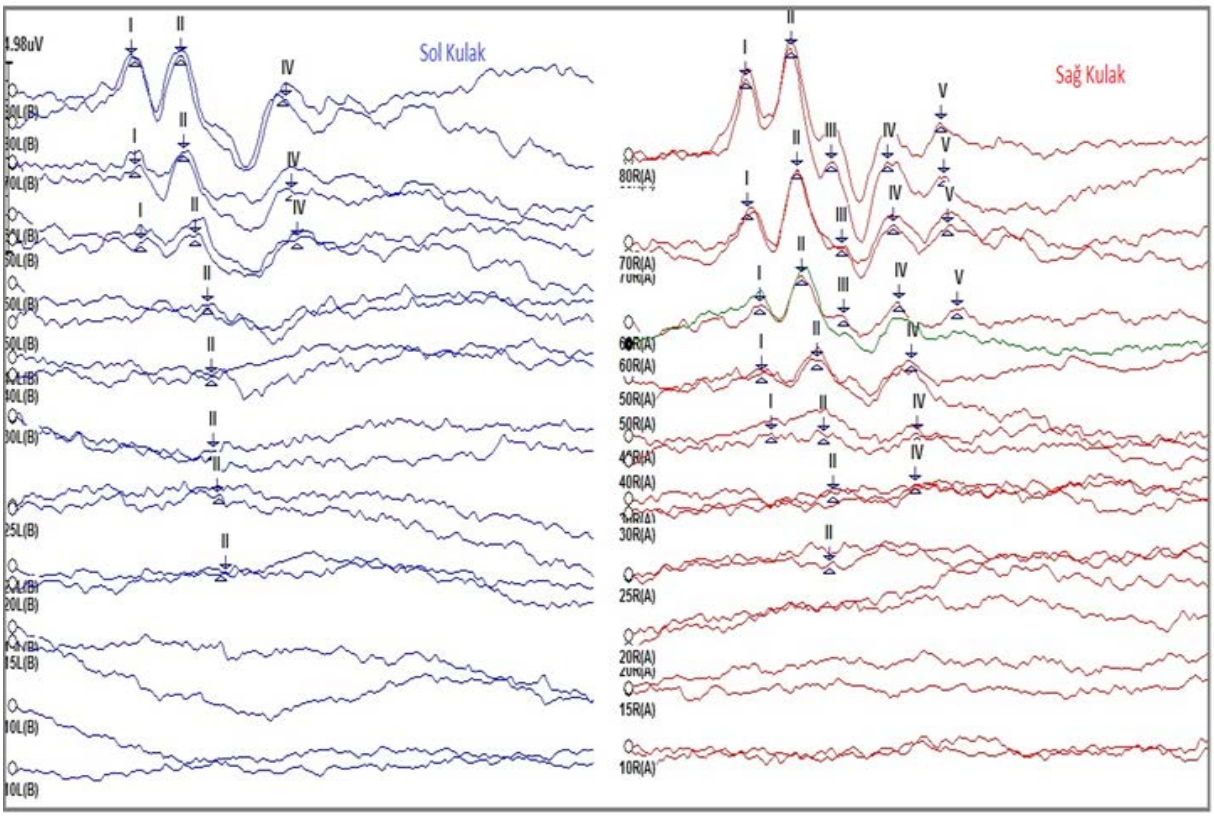
4.1.1 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)

4.1.1.1 Dalga Morfolojisi

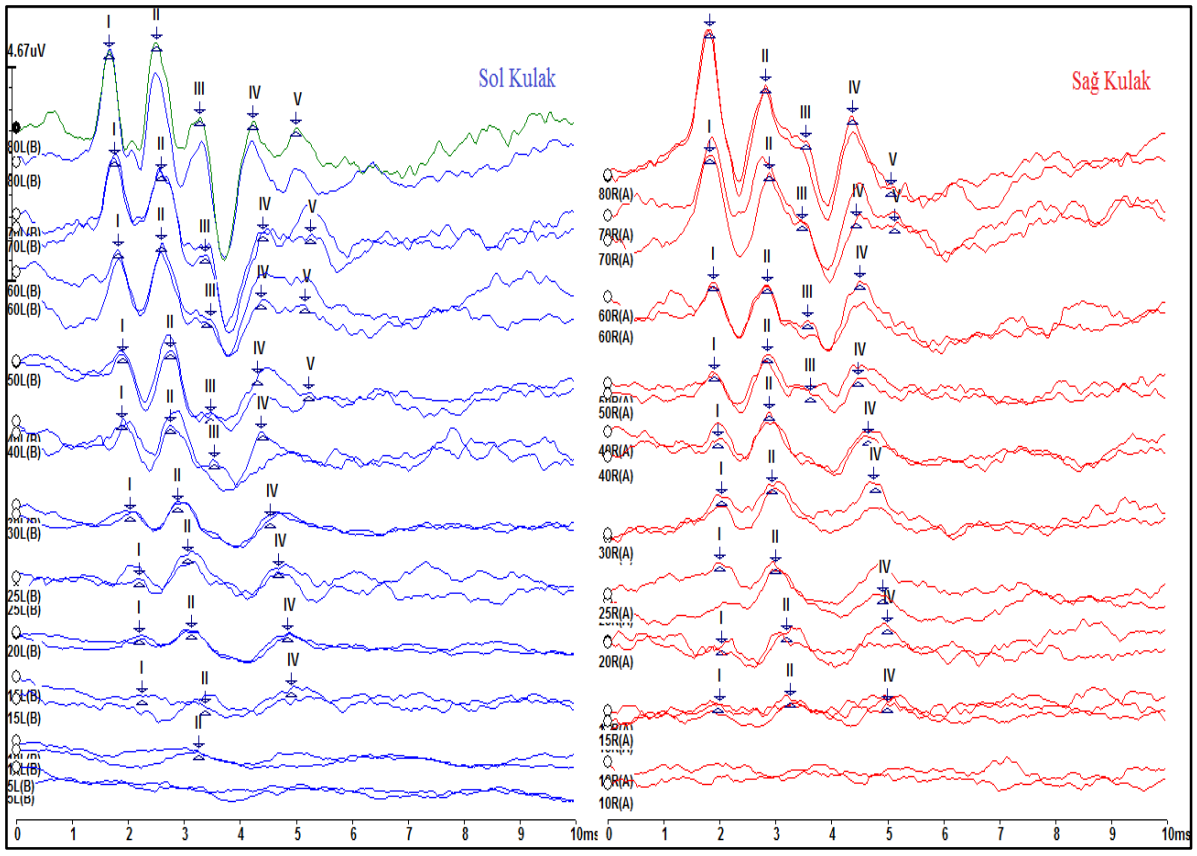
Sıçanlarda I, II, III, IV ve V. dalgalar elde edildi. Sıçanların tümünün bazal değerlendirmelerinde elde edilen dalgalar morfolojileri açısından değerlendirildi. Elde edilen dalgalar içerisinde II. dalga en belirgin olan dalga, III. dalga genellikle II. dalga ile bileşik ve en düşük amplitüdlü dalga olarak gözlenirken V. dalga her zaman elde edilemedi. İlk ortaya çıkan, en belirgin ve son kaybolan dalga olması nedeniyle eşiğin belirlenmesinde II. dalga kullanıldı (Şekil 20-24).



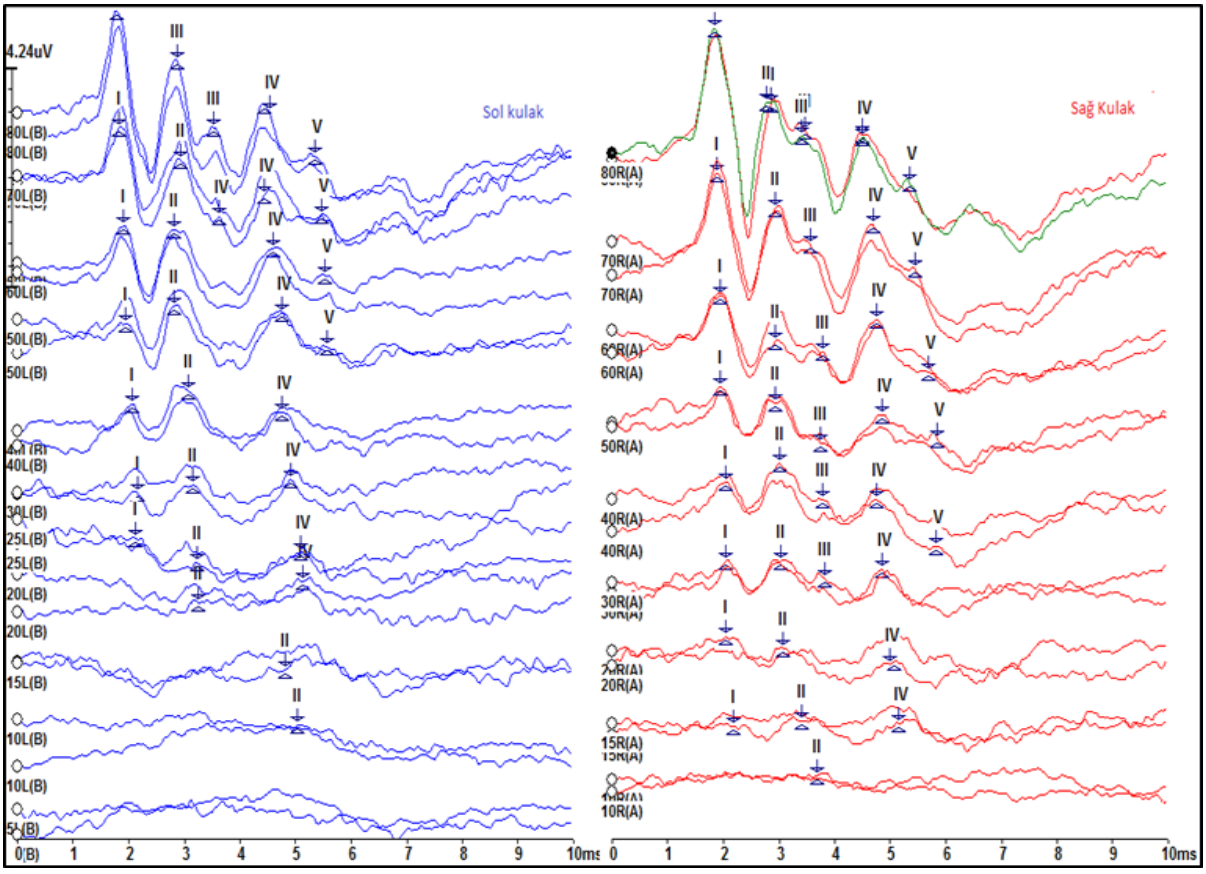
Şekil 20. Sıçanın sağ ve sol kulağından 4 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi



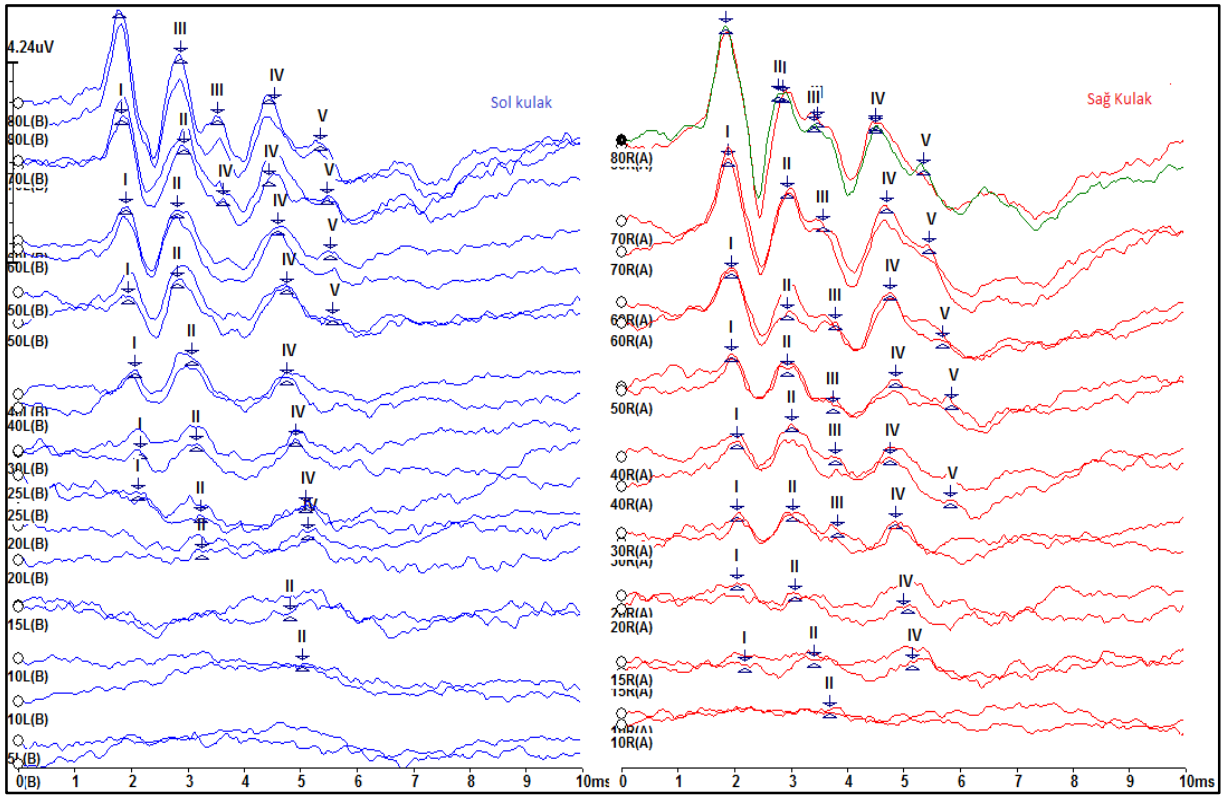
Şekil 21. Sıçanın sağ ve sol kulağından 8 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi



Şekil 22. Sıçanın sağ ve sol kulağından 12 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi



Şekil 23. Sıçanın sağ ve sol kulağından 16 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi



Şekil 24. Sıçanın sağ ve sol kulağından 32 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri dalga morfolojisi

4.1.1.2 Grupların İUBP Eşik Ortalamaları ve Günler İçerisindeki Değişimi

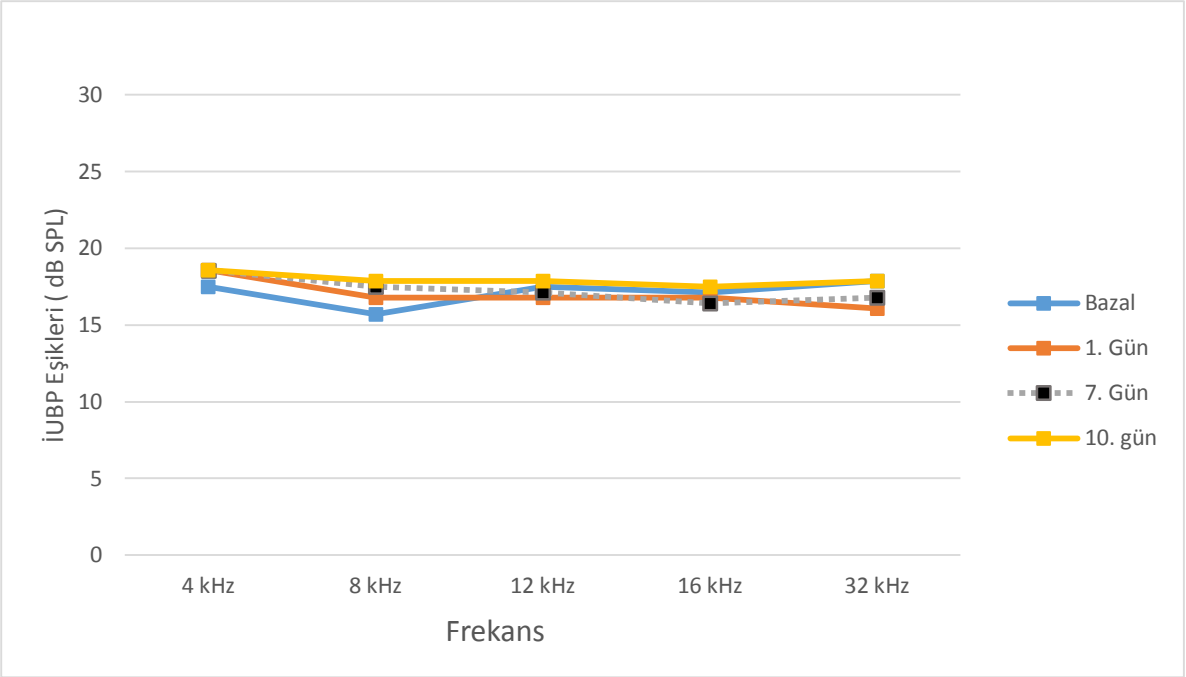
Dört grup sıçan, gürültüye maruz kalmayan; serum fizyolojik (SF) ve Kore Kırmızı Ginseng (KRG) kontrol grubu ile gürültüye maruz kalan; serum fizyolojik ve Kore Kırmızı Ginseng deney grubu olarak iki kategoriye ayrıldı.

Bazal işitme değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 5). Tüm grupların işitme değerlendirmesi yapılan tüm frekanslardaki ortalama eşik değerlerine bakıldığında en iyi değerlerin 8 kHz frekansında olduğu görülmektedir.

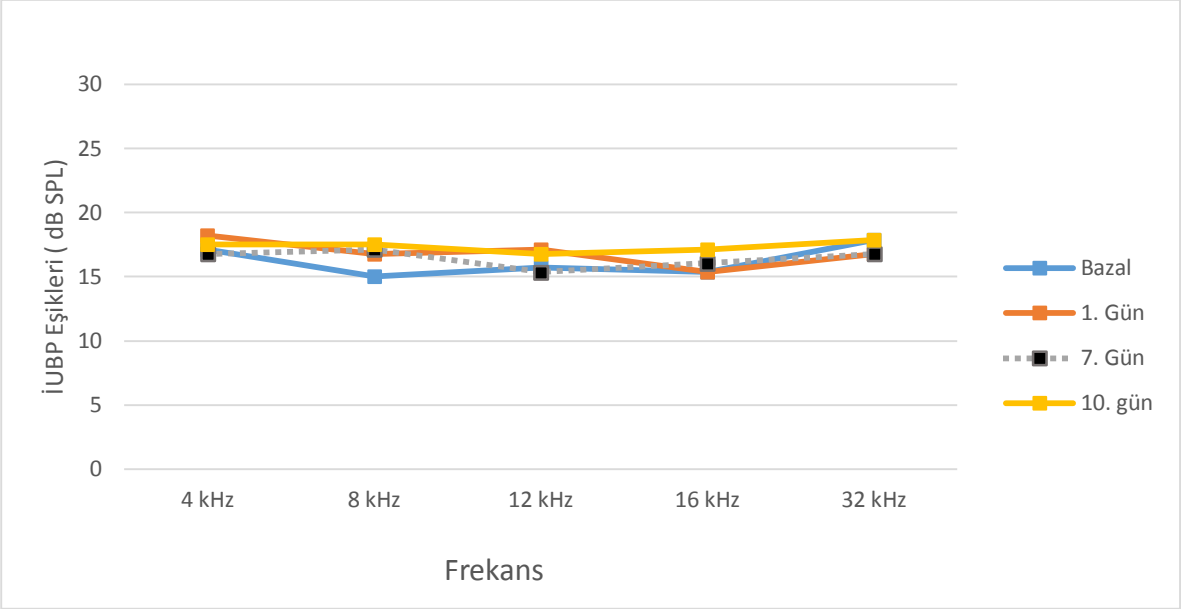
Tablo 5. Tüm grupların bazal işitme eşik ortalaması ve standart sapması (dB SPL)

	Kontrol		**Deney**	
Frekans	**SF Grubu**	**KRG Grubu**	**SF Grubu**	**KRG Grubu**
4 kHz	17,50±2,59	17,14±2,57	17,50±2,59	17,50±2,59
8kHz	15,71±3,32	15,00±1,96	15,36±2,37	14,64±3,08
12 kHz	17,50±3,25	15,71±2,67	15,71±3,31	14,64±3,65
16 kHz	17,14±3,23	15,36±3,65	16,07±2,90	15,71±3,32
32 kHz	17,86±3,23	17,86±2,57	16,07±2,13	16,07±4,46

Gürültü almayan SF ve KRG grubunun 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz frekanslarında ilaç uygulama öncesi ve sonrası 1, 7 ve 10. gün yapılan işitme ölçümlerinde elde edilen işitme eşikleri Friedman varyans ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılan analizlerde istatistiksel olarak birbirinden farklılık göstermedi (Şekil 25 ve 26) ($p>0,05$). KRG ve SF'in işitme düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi görülmedi.



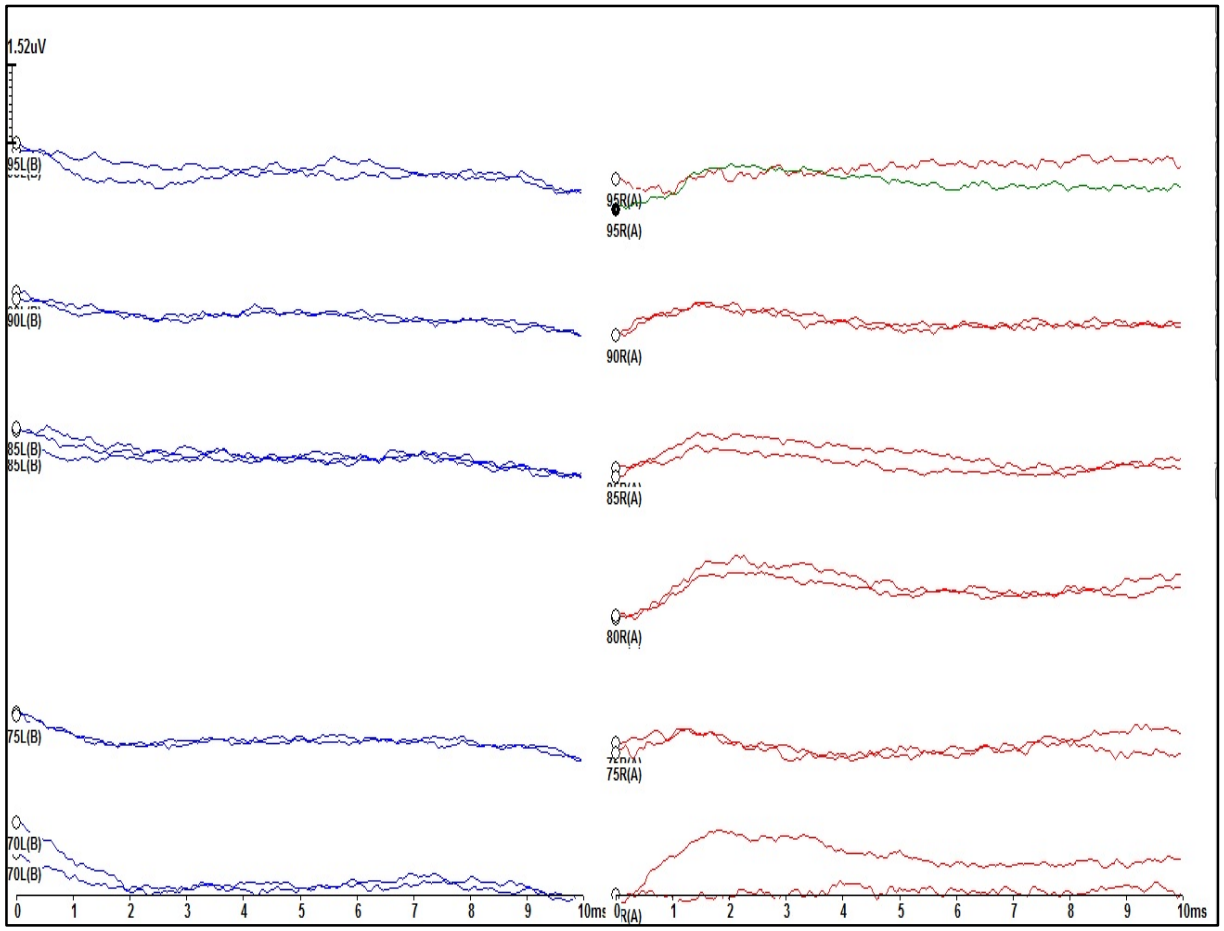
Şekil 25. Gürültü almayan SF grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri



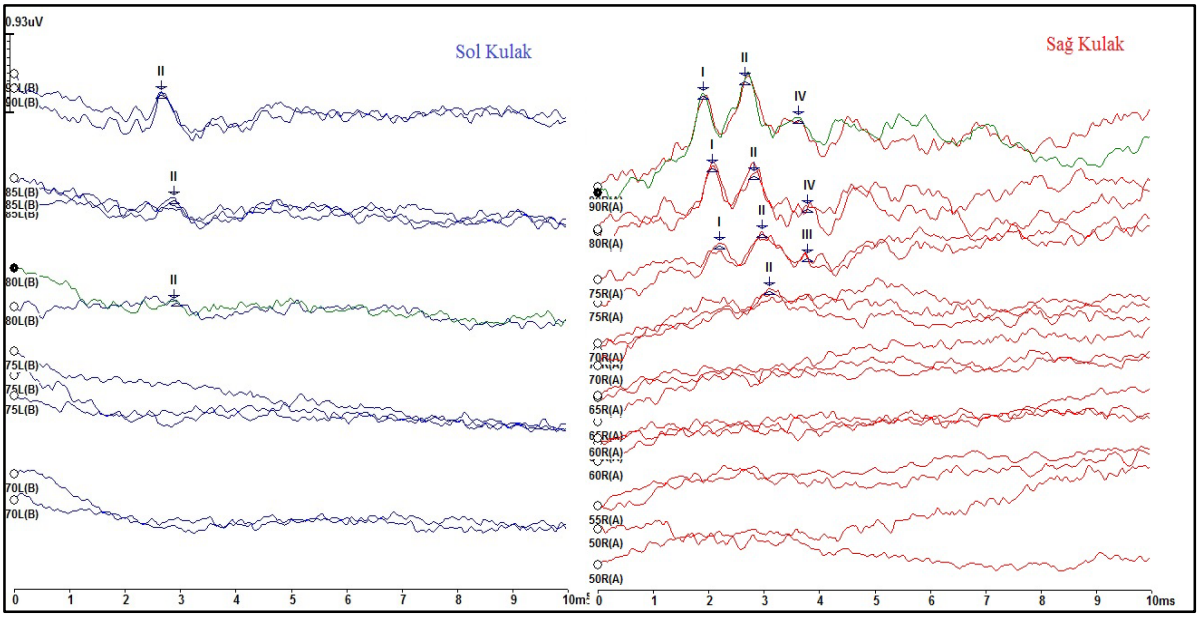
Şekil 26. Gürültü almayan KRG grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri

Gürültü verildikten sonra yapılan 1, 7 ve 10. gün ölçümlerinde deney SF ve deney KRG grubundan 3'er sıçanda tüm frekanslarda total işitme kaybı oldu (Şekil 27). Diğer sıçanlarda ise tüm frekanslarda ileri/çok ileri derecede işitme kaybı saptandı (Şekil 28). Yüz yirmi dB SPL şiddetinde 4 kHz oktav bant gürültüye 5 saat maruz kalan sıçanların gürültü sonrası yapılan ölçümleri değerlendirildiğinde, 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz frekansları arasında ilk günden 10. güne kadar gürültüden en fazla etkilenen frekans 8 kHz olarak belirlendi.

Gürültü verilen SF grubunun bazal işitme değerlendirmeleri ile gürültü sonrası 1. gün gerçekleştirilen işitme ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0,01$). Gürültü verilen KRG grubunun da bazal ve gürültü sonrası 1. gün gerçekleştirilen işitme ölçümleri arasında 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Gürültü verilen gruplarda bazal değerlendirmeye göre işitme kaybında belirgin artış görüldü ve bu artış Wilcoxon işaretli sıralar testi ile istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Gürültü sonrası 1. gün gerçekleştirilen İUBP testinde işitme eşikleri iki grup arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$).



Şekil 27. İUBP testinde 16 kHz frekansında elde edilen total işitme kaybı dalga örneği



Şekil 28. İUBP testinde 32 kHz frekansında elde edilen ileri derecede işitme kaybı dalga örneği

Wilcoxon işaretli sıralar testinde SF grubunda gürültü sonrası İUBP testinde 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz frekanslarında birinci gün, yedinci gün, onuncu gün ölçümleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 6). KRG grubunda ise gürültü sonrasında işitme eşiklerinde gürültü sonrası 1. güne kıyasla daha iyi işitme eşikleri elde edildi. Bu grupta gürültü sonrası 4 kHz frekansında 1-7. gün, 1-10. gün, 7-10. gün İUBP sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlendi. 8 kHz'de 1-7. gün, 1-10. gün işitme eşikleri arasında anlamlı farklılık gözlenirken, 7. gün ile 10. gün sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 12 kHz'de 1-10. gün arasında, 16 kHz'de 1-7. gün, 32 kHz'de ise 1-7 ve 1-10. günler arasında işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (Tablo 7).

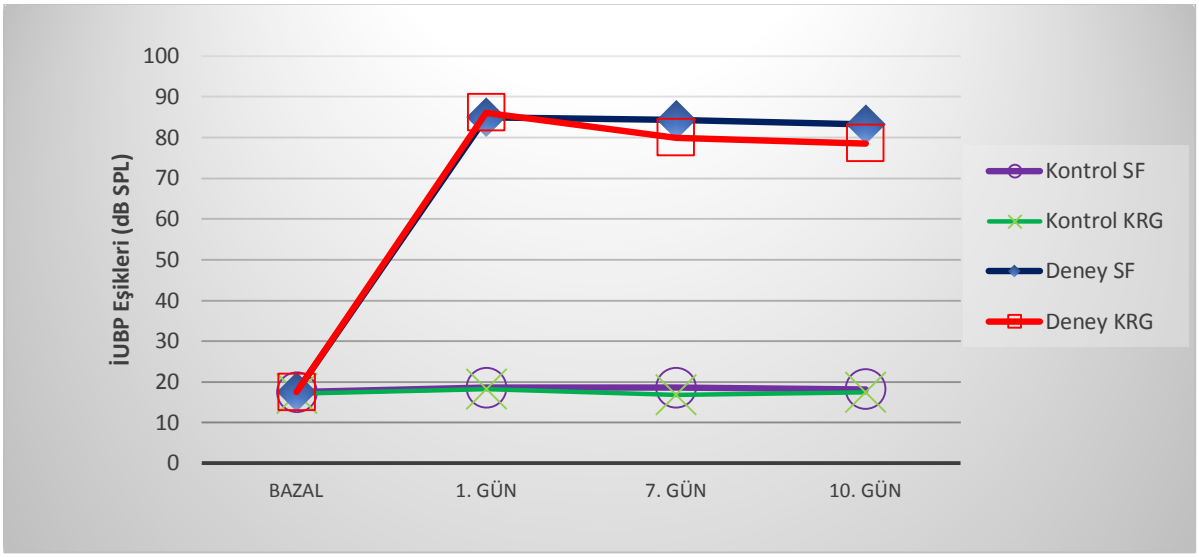
Tablo 6. Gürültü+SF grubunda gürültü sonrasında 1,7 ve 10. günler arasında işitme eşik değişimlerinin istatistiksel dağılımı (* p<0,05)

	4 kHz (p değeri)	**8 kHz (p değeri)**	**12 kHz (p değeri)**	**16 kHz (p değeri)**	**32 kHz (p değeri)**
1-7. gün	0,713	0,102	0,581	1,000	0,516
1-10. gün	0,467	1,180	0,890	0,739	0,705
7-10. gün	0,083	0,157	0,577	0,564	0,679

Tablo 7. Gürültü+KRG grubunda gürültü sonrasında 1,7 ve 10. günler arasında işitme eşik değişimlerinin istatistiksel dağılımı (* p<0,05)

	4 kHz (p değeri)	**8 kHz (p değeri)**	**12 kHz (p değeri)**	**16 kHz (p değeri)**	**32 kHz (p değeri)**
1-7. gün	**0,015***	**0,026***	0,084	**0,023***	**0,026***
1-10. gün	**0,009***	**0,008***	**0,027***	0,063	**0,039***
7-10. gün	**0,046***	0,305	0,246	0,680	0,236

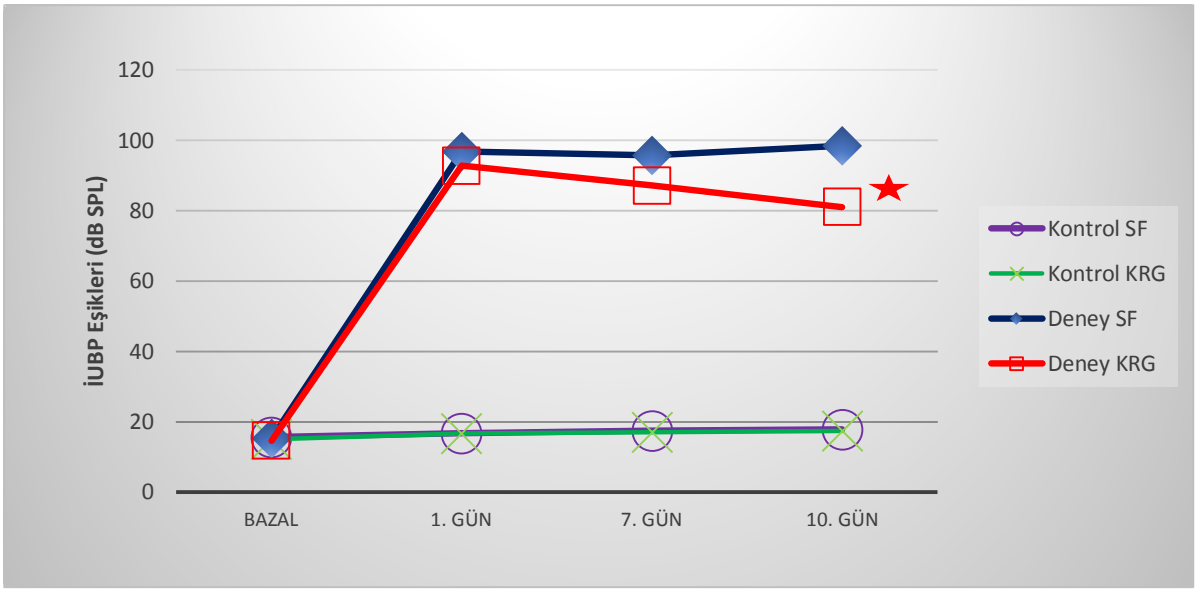
Her bir frekansta elde edilen işitme eşiklerinin gruplara ve günlere göre değişimi Şekil 29-33'de verilmektedir. Buna göre KRG grubunun işitme eşikleri tüm frekanslarda ortalama olarak daha iyi olmasına karşın, sadece 8 kHz'de 10. günde elde edilen işitme eşiklerinde SF grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlendi (p<0.05). 4 kHz, 8kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'e ait işitme eşik değişimleri ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla Tablo 8-12'de görülmektedir.



Şekil 29. Tüm grupların 4 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri

Tablo 8. 4 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL)

	Kontrol		**Deney**	
Gün	**SF Grubu**	**KRG Grubu**	**SF Grubu**	**KRG Grubu**
Bazal	17,5±2,6	17,14±2,6	17,5±2,6	17,5±2,6
1. gün	18,57±3,1	18,21±2,5	85±8,1	86,07±13,5
7. gün	18,57±2,3	16,79±2,6	84,29±3,9	80±15,7
10. gün	18,21±2,5	17,5±2,6	83,21±5,0	78,57±16,7



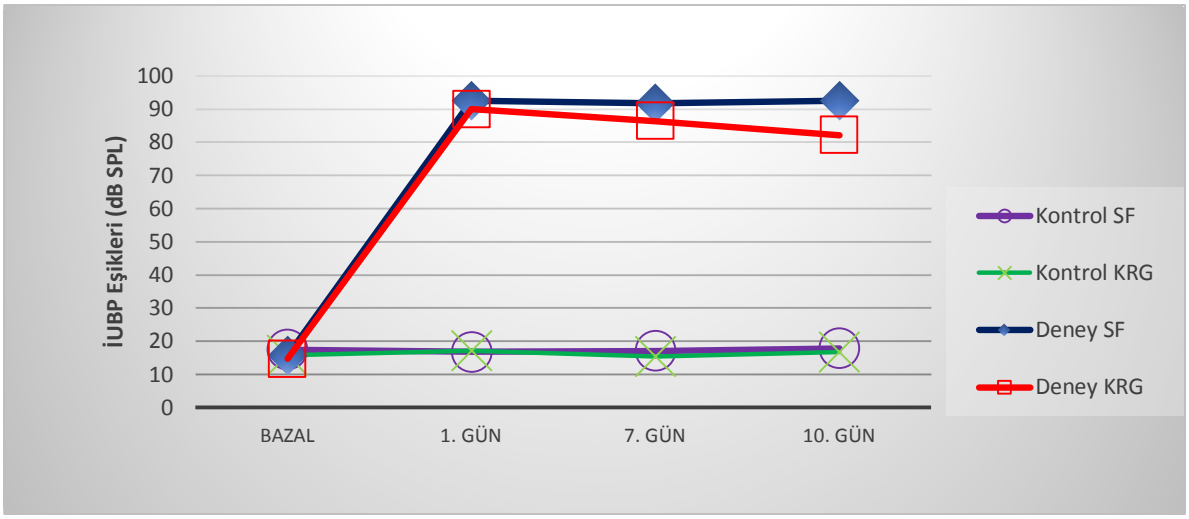
Şekil 30.Tüm grupların 8 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri **(★p:0,042)**

Tablo 9. 8 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL)

	Kontrol		**Deney**	
Gün	**SF Grubu**	**KRG Grubu**	**SF Grubu**	**KRG Grubu**
Bazal	15,71±3,3	15±2	15,36±2,4	14,64±3,1
1. gün	16,79±3,2	16,79±2,5	96,79±8,5	92,86±14,6
7. gün	17,50±2,6	17,14±2,6	95,71±9,4	87,14±17,6
10. gün	17,86±2,6	17,50±2,6	98,57±8,2	**81,07±21,5***

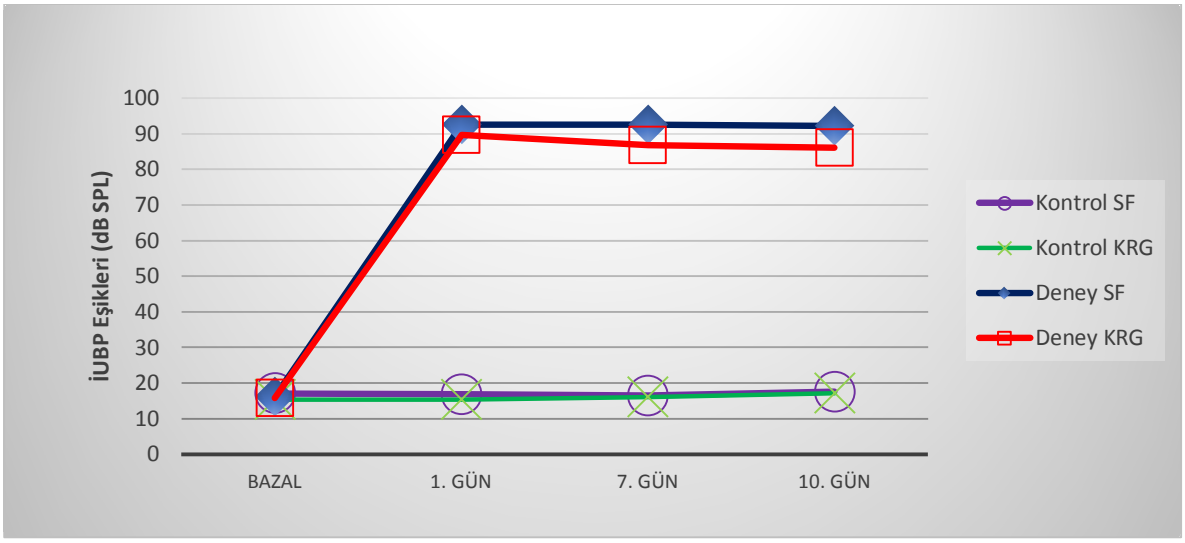
(*p<0,05)

Şekil 31. Tüm grupların 12 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri



Tablo 10. 12 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL)

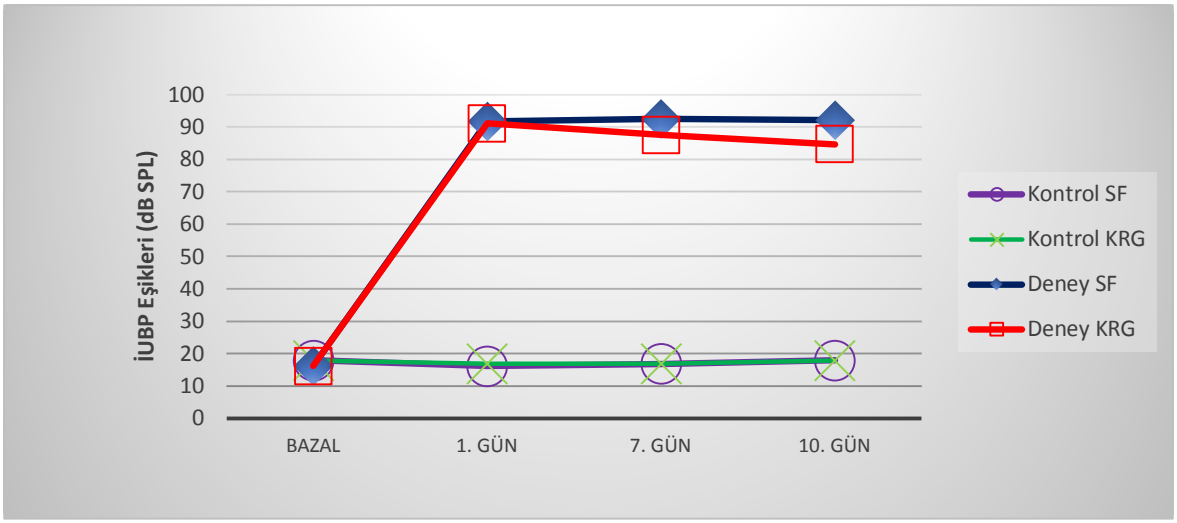
	Kontrol		Deney	
Gün	**SF Grubu**	**KRG Grubu**	**SF Grubu**	**KRG Grubu**
Bazal	17,5±3,3	15,71±2,7	15,71±3,3	14,64±3,7
1. gün	16,79±4,2	17,14±3,2	92,50±7,3	90±14,1
7. gün	17,14±3,2	15,36±±1,3	91,79±8,2	86,43±15,1
10. gün	17,86±2,6	16,79±±3,2	92,50±7,5	82,14±21,2



Şekil 32. Tüm grupların 16 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri

Tablo 11. 16 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL)

	Kontrol		Deney	
Gün	**SF Grubu**	**KRG Grubu**	**SF Grubu**	**KRG Grubu**
Bazal	17,14±3,2	15,36±3,7	16,07±2,9	15,71±3,3
1. gün	16,79±3,7	15,36±2,4	92,50±7,3	89,64±15
7. gün	16,43±4,1	16,07±2,1	92,50±7,5	86,79±15,4
10. gün	17,50±2,6	17,14±3,2	92,14±7,8	86,07±18,6



Şekil 33. Tüm grupların 32 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri

Tablo 12. 32 kHz işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL)

	Kontrol		**Deney**	
Gün	**SF Grubu**	**KRG Grubu**	**SF Grubu**	**KRG Grubu**
Bazal	17,86±3,2	17,86±2,6	16,07±2,1	16,07±4,5
1. gün	16,07±3,5	16,79±2,5	91,79±8,5	91,07±9,4
7. gün	16,79±2,5	16,79±2,5	92,50±7,5	87,50±12,2
10. gün	17,86±2,6	17,86±2,6	92,14±8,0	84,64±18,6

Gürültü alan ve almayan gruplarda sağ ve sol kulakta elde edilen bazal, 1, 7 ve 10. gün işitme eşikleri kendi içinde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirildiğinde hiçbir grupta kulaklar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Her bir gruptaki sıçanların sağ ve sol kulaklarına ait İUBP test sonuçları ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 13'de verilmektedir.

Tablo 13. İUBP testinde sağ ve sol kulak için 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'de elde edilen işitme eşiklerinin ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL)

		Kontrol				Deney			
		SF Grubu		KRG Grubu		SF Grubu		KRG Grubu	
Frekans	Gün	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
4 kHz	Bazal	17,14±2,7	17,86±2,7	17,14±2,7	17,14±2,7	17,14±2,7	17,86±2,7	17,86±2,7	17,14±2,7
	1. gün	19,29±3,5	17,86±2,7	18,57±2,4	17,86±2,7	86,43±7,5	83,57±9	82,14±17,5	90±7,1
	7. gün	18,57±2,4	18,57±2,4	17,14±2,7	16,43±2,4	84,29±4,5	84,29±3,5	78,57±19,9	81,43±11,4
	10. gün	18,57±2,4	17,86±2,7	18,57±2,4	16,43±2,4	83,57±5,6	82,86±4,9	76,43±21,6	80,71±11,4
8 kHz	Bazal	15,70±3,5	15,71±3,5	15±2,9	15±0	16,43±2,4	14,29±1,9	14,29±3,5	15±2,9
	1. gün	17,14±2,7	16,43±3,8	16,43±2,4	17,14±2,7	97,14±8,1	96,43±9,5	91,43±17,9	94,29±11,3
	7. gün	17,14±2,7	17,86±2,7	17,86±2,7	16,43±2,4	95,71±9,8	95,71±9,8	85±20,6	89,29±15,4
	10. gün	17,86±2,7	17,86±2,7	17,86±2,7	17,14±2,7	98,57±8,5	98,57±8,5	79,29±23,4	82,86±21,2
12 kHz	Bazal	16,4±3,8	18,57±2,4	16,43±2,4	15±2,9	15,0±4,1	16,43±2,4	14,29±3,5	15±4,1
	1. gün	17,8±3,9	15,71±4,5	18,57±2,4	15,71±3,5	92,14±8,1	92,86±7	87,86±18,2	92,14±9,5
	7. gün	17,86±2,7	16,43±2,7	15,71±1,9	15±0	92,14±8,1	91,43±9	85±18,3	87,86±12,5
	10. gün	18,57±2,4	17,14±3,9	18,57±3,8	15±0	94,29±5,4	90,71±9,3	79,29±25,6	85,00±17,3
16 kHz	Bazal	17,14±2,7	17,14±3,9	13,57±3,8	17,14±2,7	15,71±3,5	16,43±2,4	15±2,9	16,43±3,8
	1. gün	16,43±3,8	17,14±3,9	14,29±1,9	16,43±2,4	92,14±8,1	92,86±7	87,86±19,8	91,43±9,5
	7. gün	15,71±4,5	17,14±3,9	15,71±1,9	16,43±2,4	93,57±6,3	91,43±9	85±19,6	88,57±11,1
	10. gün	17,14±2,7	17,86±2,7	16,43±3,8	17,86±2,7	92,86±8,1	90,71±9,3	82,14±25	90,00±9,6
32 kHz	Bazal	17,14±2,7	18,57±3,8	17,86±2,7	17,86±27	16,43±2,4	15,71±1,9	15±5	17,14±3,9
	1. gün	15±4,1	17,14±2,7	17,86±2,7	15,71±1,9	92,86±8,1	90,71±9,3	91,43±9,9	90,71±9,8
	7. gün	16,4±2,4	17,14±2,7	16,43±2,4	17,14±2,7	93,57±6,9	90,71±8,5	87,14±13,5	87,86±11,9
	10. gün	17,86±2,7	17,86±2,7	18,57±2,4	17,14±2,7	92,86±8,1	91,43±8,5	82,86±23,3	86,43±14,1

4.1.2 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Bulguları

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) yanıtları 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz frekanslarında ve 65/55 dB SPL uyaran şiddetlerinde sinyal gürültü oranı hesaplanarak amplitüdler değerlendirildi. Tüm grupların bazal DPOAE amplitüdleri 1 kHz'den 8 kHz'e doğru gittikçe arttı. En düşük amplitüd 1 kHz'de gözlenirken en yüksek 8 kHz'de elde edildi. Bazal DPOAE amplitüdlerine ilişkin ortalama ve standart hata değerleri Tablo 14'de verildi.

Tablo 14. Grupların bazal DPOAE sinyal/gürültü oranı ortalama ve standart hata değerleri (dB)

	Kontrol		**Deney**	
Frekans	**SF Grubu**	**KRG Grubu**	**SF Grubu**	**KRG Grubu**
1 kHz	0,28±0,2	0,27±0,1	0,50±0,3	0,57±0,4
1,5 kHz	5,34±1,3	5,09±1,4	4,78±1,2	7,69±1,4
2 kHz	12,40±1,8	11,14±2,3	12,76±1,9	11,19±1,17
3 kHz	19,60±2,0	19,58±1,9	20,68±1,3	19,15±1,8
4 kHz	25,31±2,0	27,04±2,2	27,78±1,5	26,37±2,3
6 kHz	39,51±1,9	40,22±1,1	39,73±1,8	38,05±2,1
8 kHz	43,97±1,4	42,54±1,1	41,40±2,3	38,62±2,3

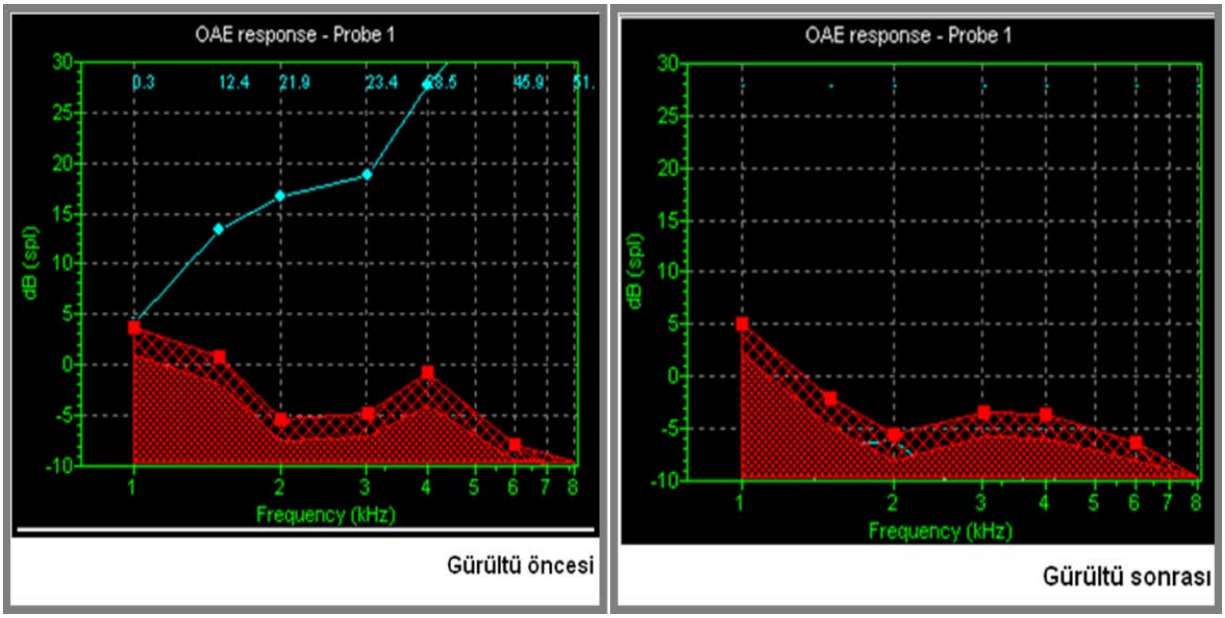
Tüm frekanslarda elde edilen bazal DPOAE yanıtları kontrol SF ve KRG grupları arasında Mann-Whitney U testi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Kontrol SF grubunun 1. gün ile 7. gün, 3 kHz ve 4 kHz'de elde edilen DPOAE yanıtları arasında anlamlı farklılık gözlendi. Ayrıca kontrol KRG grubunun da 7. ve 10. gün 4 kHz ($p:0,045$), 8 kHz 1-7. gün ($p:0,005$), bazal-7. gün ($p:0,02$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi. Kontrol SF ve KRG gruplarına ait 1, 7 ve 10. gün DPOAE yanıtları ortalama ve standart hata değerleri Tablo 15'de verildi.

Tablo 15. Kontrol SF ve KRG gruplarının DPOAE yanıtları ortalama ve standart hata değerleri (dB, *,^{x} p<0,05)

Gün	Frekans	Kontrol SF	Kontrol KRG
1. gün	**1 kHz**	0,1±01	0,87±0,4
	1,5 kHz	6,5±1,5	3,88±1,1
	2 kHz	11,3±1,5	9,19±1,5
	3 kHz	**18,56±1,8***	19,36±1,6
	4kHz	**23,9±1,5^{x}**	27,84±2,0
	6 kHz	38,1±2,05	39,14±1,1
	8 kHz	40,25±2,3	**38,47±1,4^{x}**
7. gün	**1 kHz**	0,19±0,1	0±0
	1,5 kHz	3,80±1,2	3,63±1,1
	2 kHz	10,70±1,5	11,83±1,9
	3 kHz	**24,95±2,1***	24,00±2,4
	4kHz	**32,95±1,7^{x}**	**31,9±2,5***
	6 kHz	41,43±1,3	40,96±2,9
	8 kHz	42,40±1,8	**43,97±1,44^{x}**
10. gün	**1 kHz**	0,53±0,4	0,12±0,1
	1,5 kHz	3,85±1,1	3,58±0,9
	2 kHz	9,57±1,2	9,99±1,6
	3 kHz	21,59±1,8	20,72±1,9
	4kHz	29,24±1,8	**28,04±2,3***
	6 kHz	39,20±1,3	40,16±0,9
	8 kHz	39,83±1,9	42,44±1,06

Deney SF ve deney KRG gruplarının bazal DPOAE değerleri birbiriyle ve kontrol gruplarıyla arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Her bir grubun birbiriyle karşılaştırmalı DPOAE yanıtları analizinde gruplar arasında farklılık görülmedi (p>0,05). Gürültüye maruz kalan sıçanların gürültü sonrasında 1, 7 ve 10. günde tüm frekanslardaki DPOAE yanıtları kaybolduğu için gürültü sonrasında yapılan ölçümlerle ilgili herhangi bir

istatistiksel analiz yapılmadı. Gürültü öncesi ve sonrası DPOAE test yanıtları şekil 34'de gösterildi.



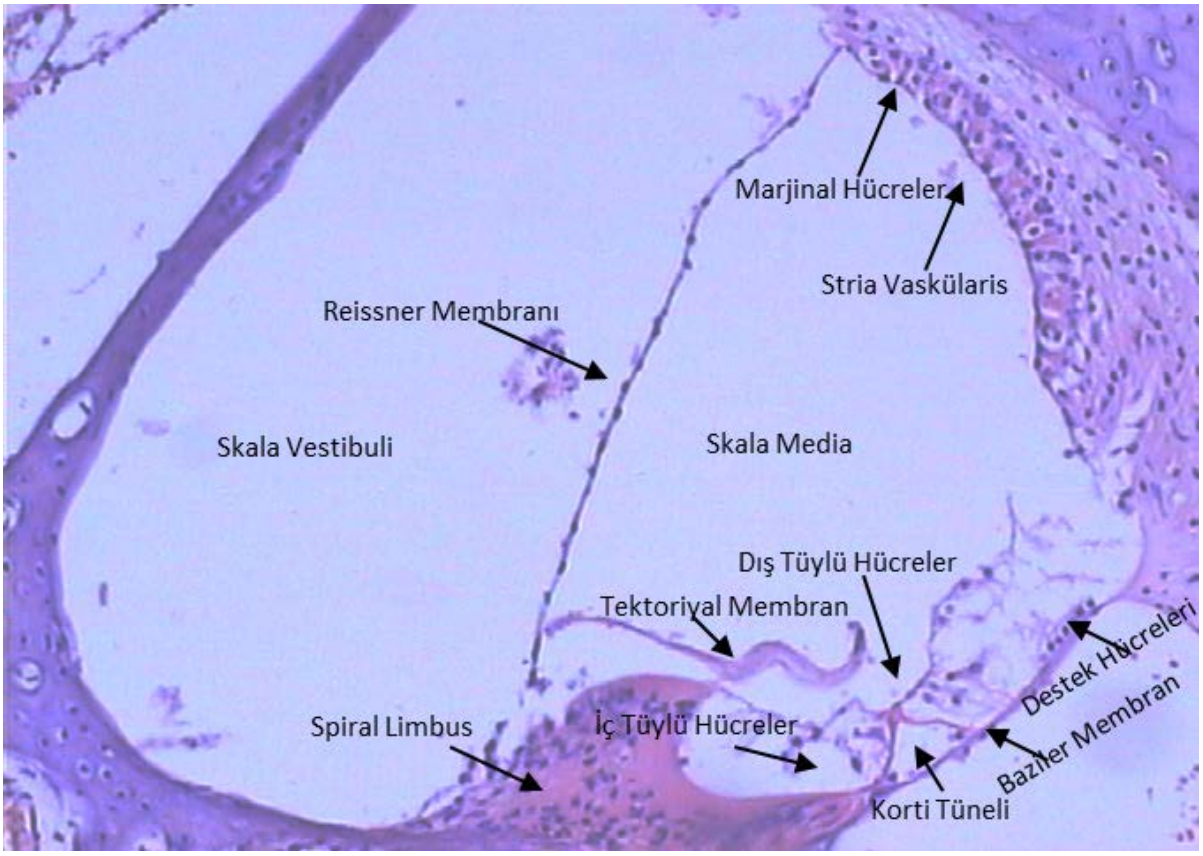
Şekil 34. Gürültü öncesi ve sonrası DPOAE yanıtları

4.1.3 Histolojik Görüntüleme Sonuçları

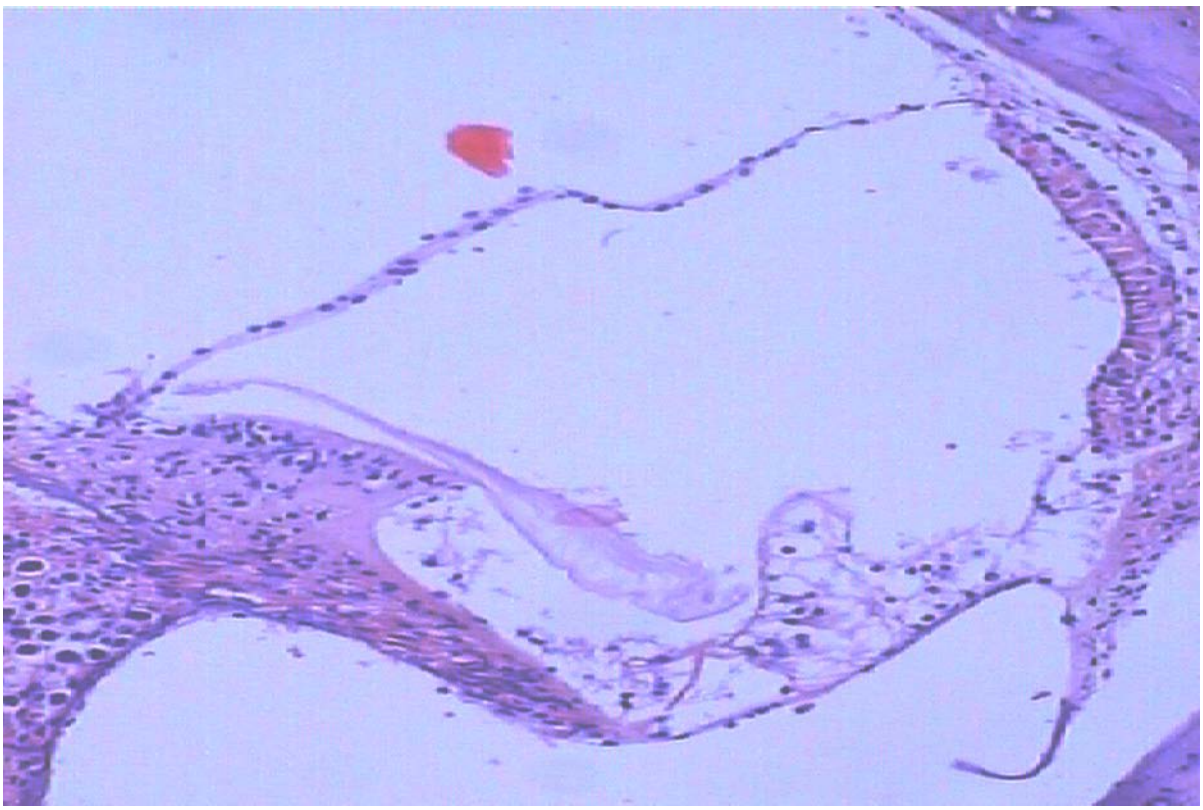
4.1.3.1 Işık Mikroskobu Bulguları

Kontrol ve deney gruplarının tümünün Hematoksilen-Eozin (HE) boyamaları yapılarak histolojik olarak iç kulak ve spiral ganglion hücreleri değerlendirildi.

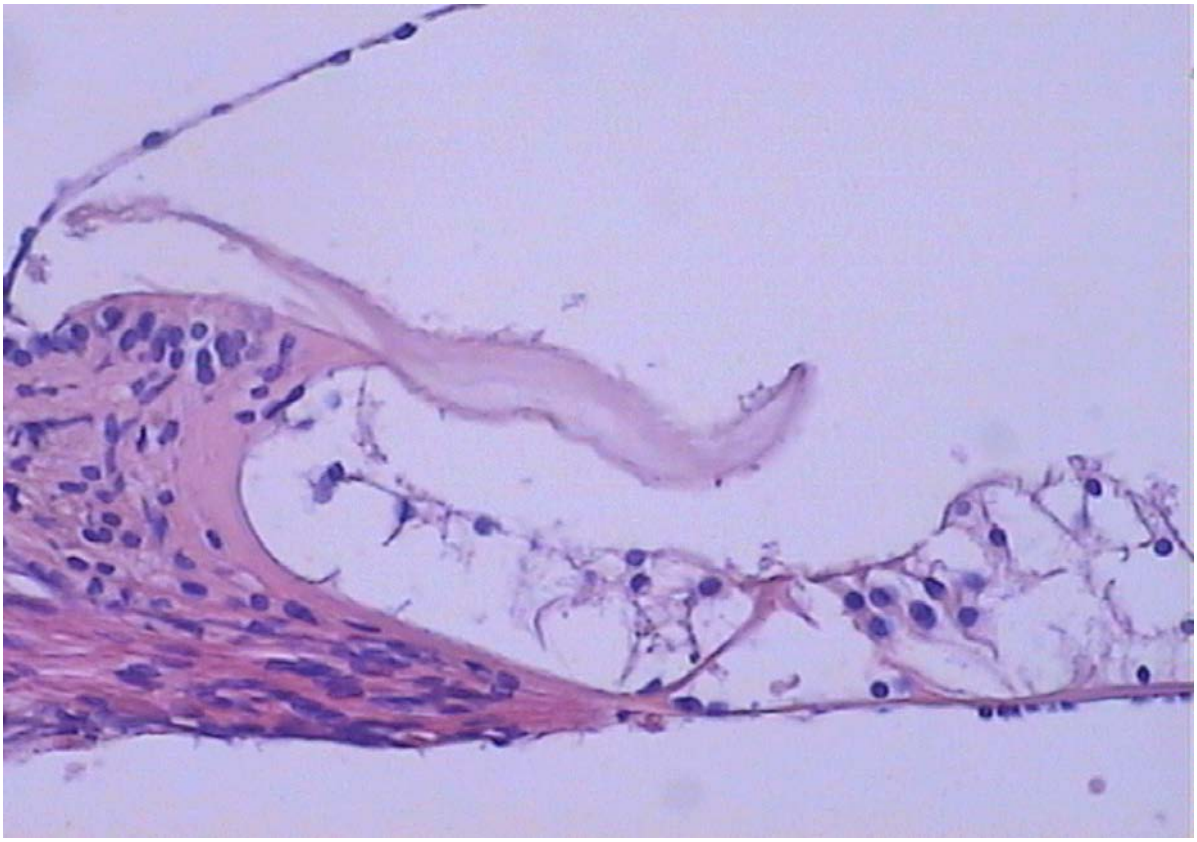
Kontrol SF ve kontrol KRG gruplarına ait iç kulak kesitleri incelendiğinde; HE boyamasında kokleanın skala vestibüli, skala media ve skala timpani olmak üzere 3 bölüme ayrıldığı görüldü. Skala media ile skala vestibülinin birbirinden Reissner membranı ile ayrıldığı gözlendi. Korti organı skala mediada yer almakta ve tabanını baziler membran oluşturmaktadır. Baziler membranın üzerinde tüylü hücreler ve destek hücreleri yer almaktadır. Korti organının yan duvarında Stria vaskülaris ve marjinal hücreler görülmektedir (Şekil 35, 36). Aynı hücrelerin daha yakın büyütmesi şekil 37 ve 38 'de verildi.



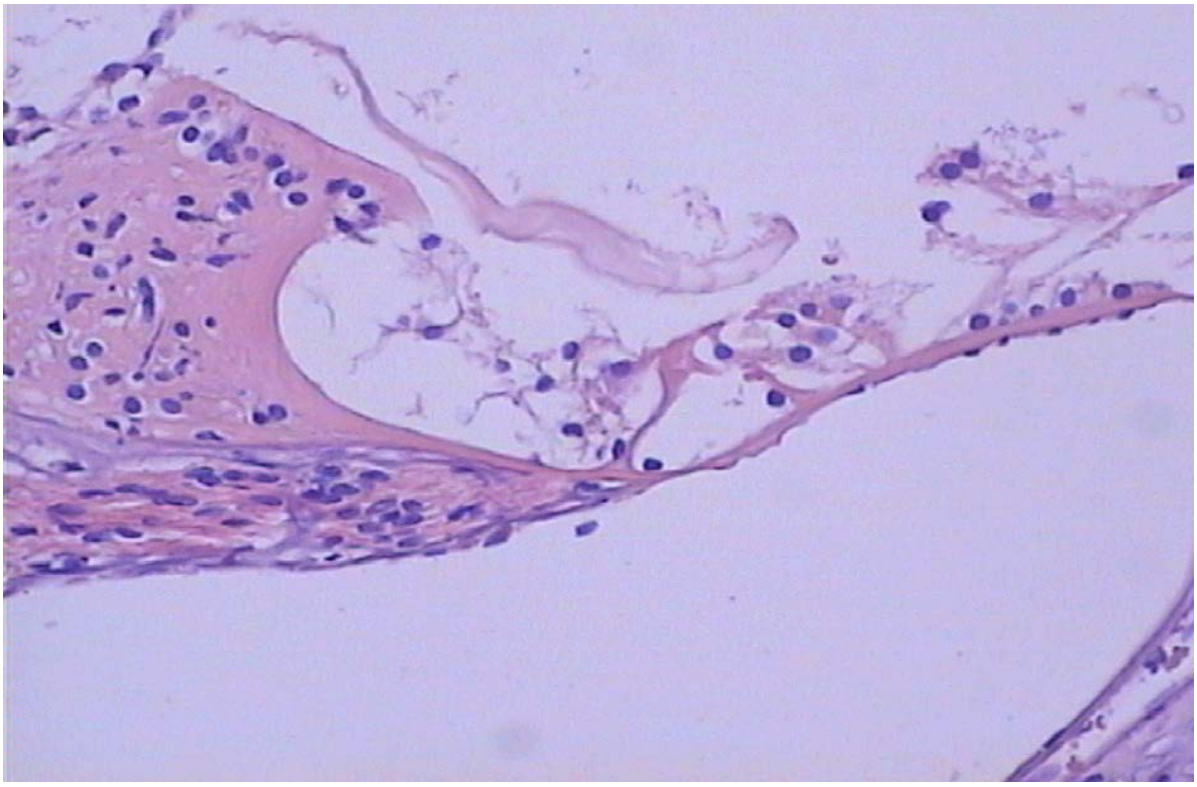
Şekil 35. Kontrol SF grubunun korti organı HE boyaması. Büyütme:10x



Şekil 36. Kontrol KRG grubunun korti organı HE boyaması. Büyütme:10x

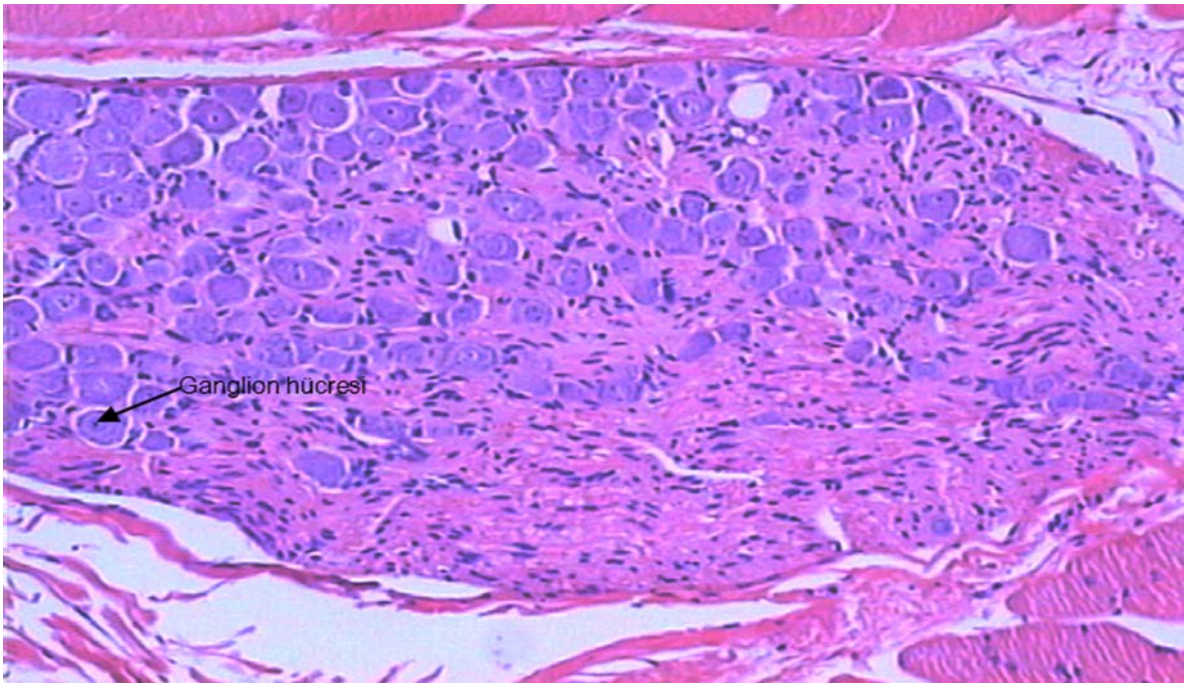


Şekil 37. Kontrol SF grubunun 20x büyütmede iç kulak ve korti organı HE boyaması

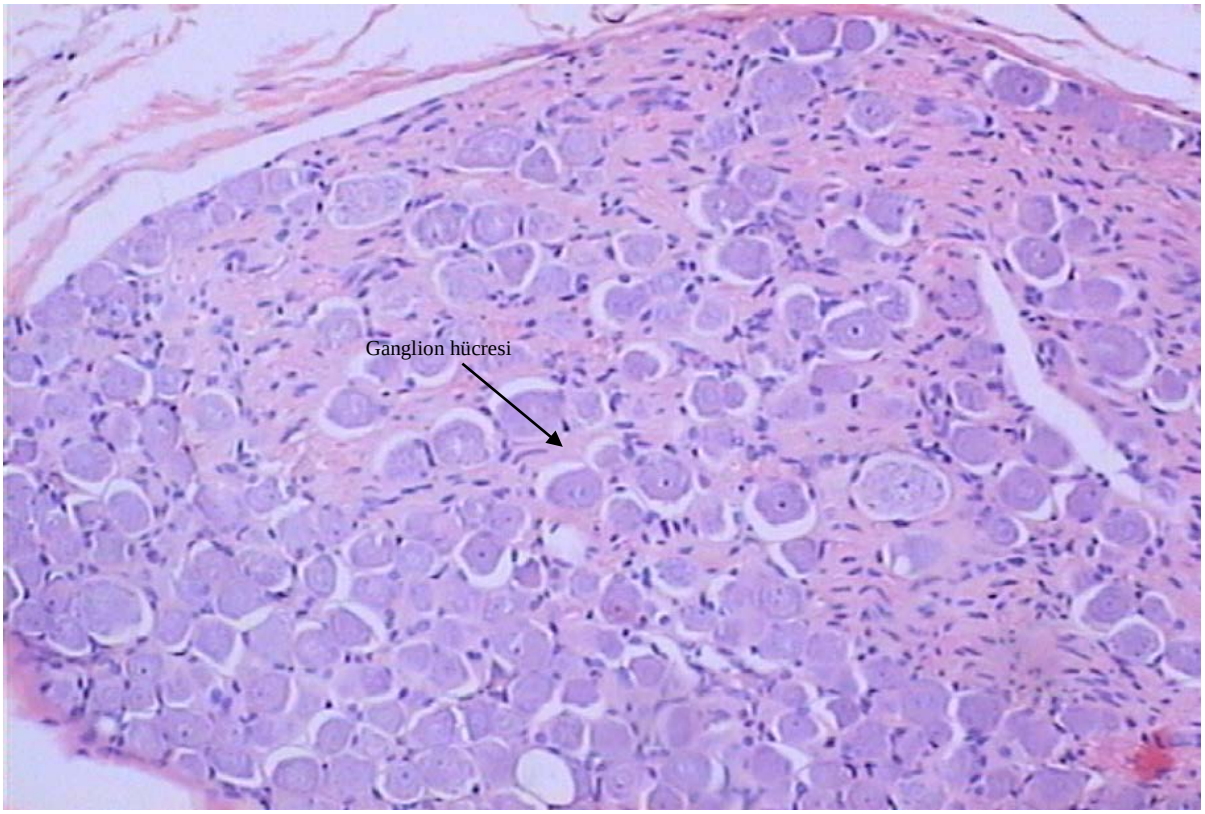


Şekil 38. Kontrol KRG grubunun 20x büyütmede iç kulak ve korti organı HE boyaması

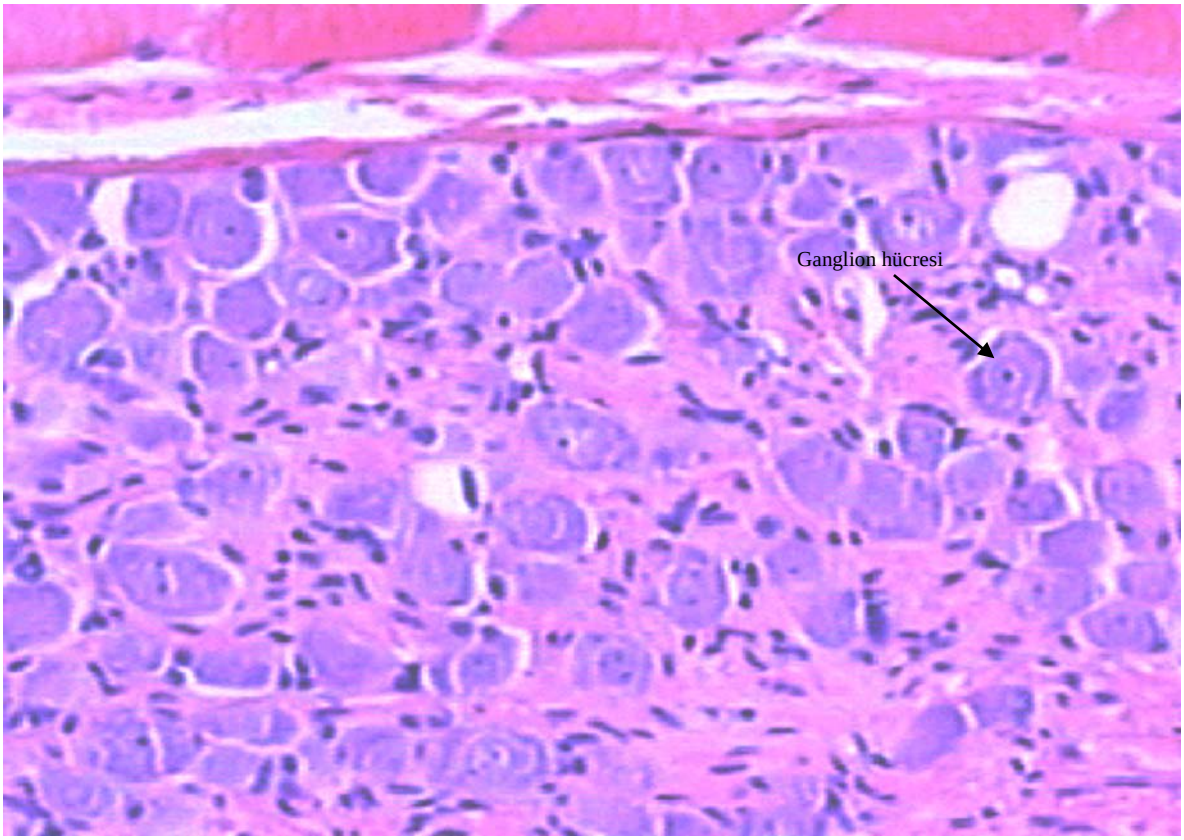
Spiral ganglion HE boyamasında kontrol SF ve kontrol KRG grubuna ait sağlam ganglion hücreleri görülmektedir (Şekil 39-42).



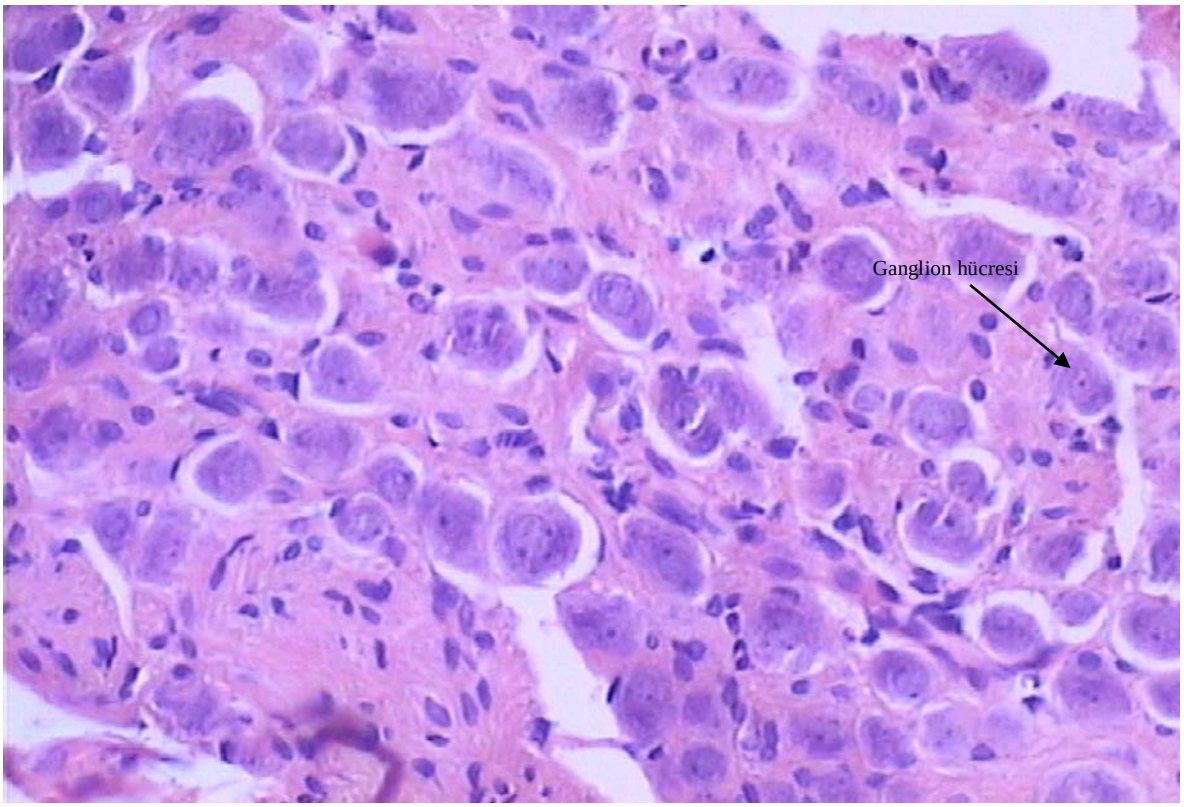
Şekil 39. Kontrol SF grubuna ait spiral ganglion HE boyaması. Büyütme 10x



Şekil 40. Kontrol KRG grubuna ait spiral ganglion HE boyaması. Büyütme 40x

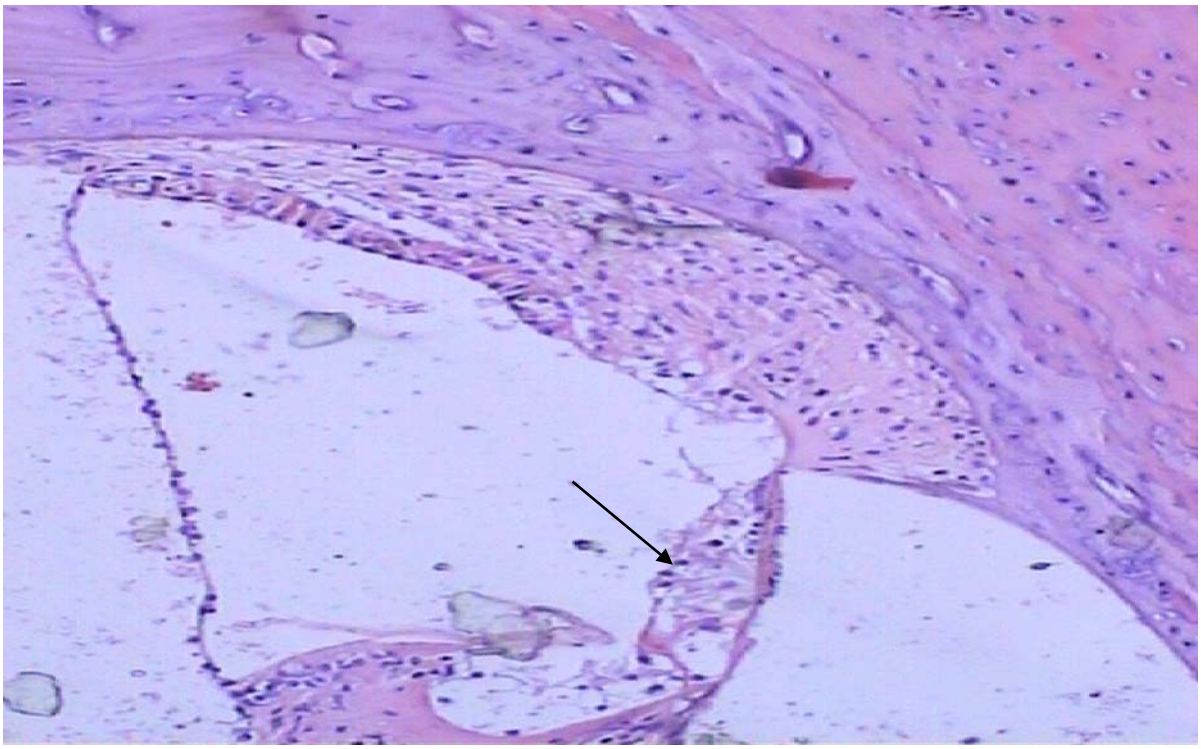


Şekil 41. Kontrol SF grubuna ait 20x büyütmede spiral ganglion HE boyaması

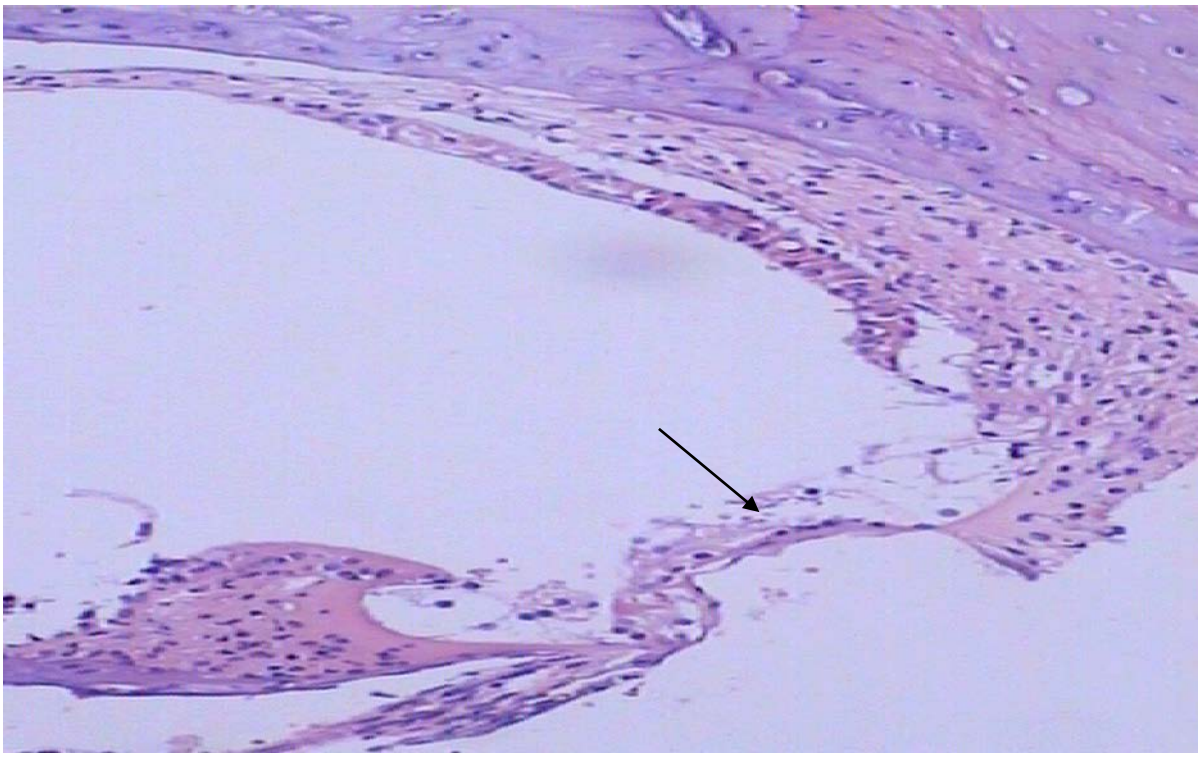


Şekil 42. Kontrol KRG grubuna ait 20x büyütmede spiral ganglion HE boyaması

Deney SF ve KRG gruplarının HE boyamasında, korti organının, korti organında yer alan tüylü hücrelerin ve spiral ganglion hücrelerinin hasarlı oldukları gözlendi. Korti organı hücrelerinde dizilim bozukluğu ve oryantasyon kaybı görüldü. (Şekil 43-46).



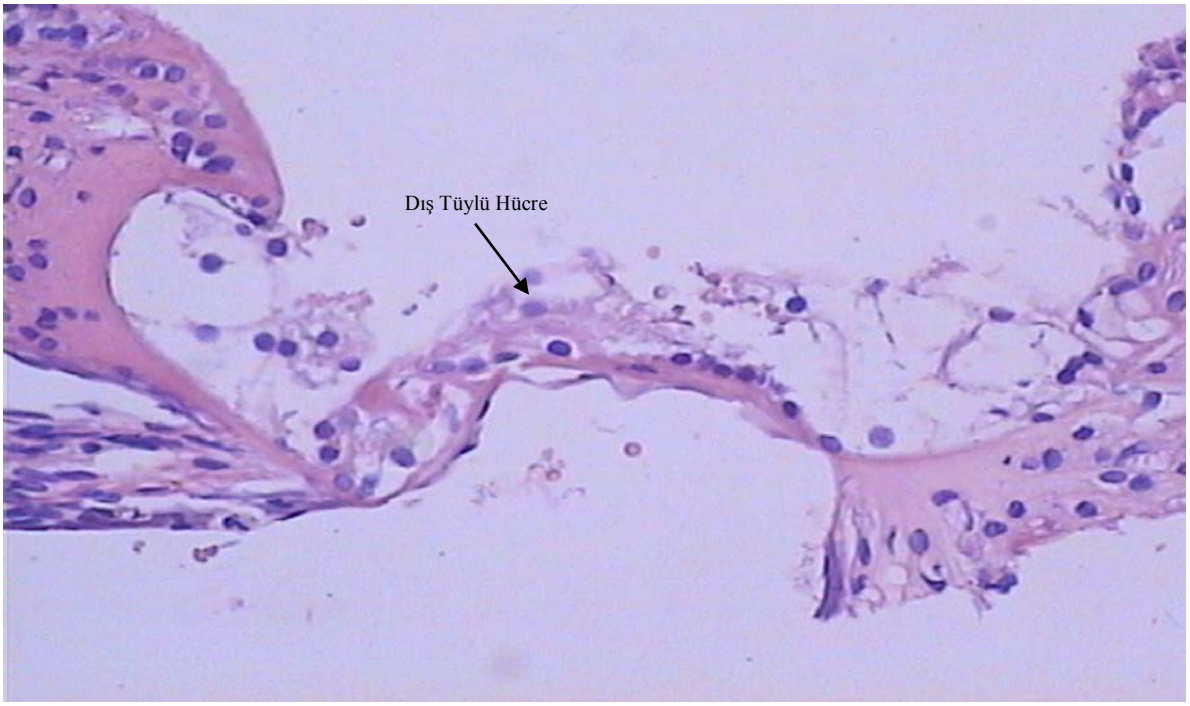
Şekil 43. Deney SF grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Hücre kaybı okla gösterildi. Büyütme:10x



Şekil 44. Deney KRG grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Büyütme:10x

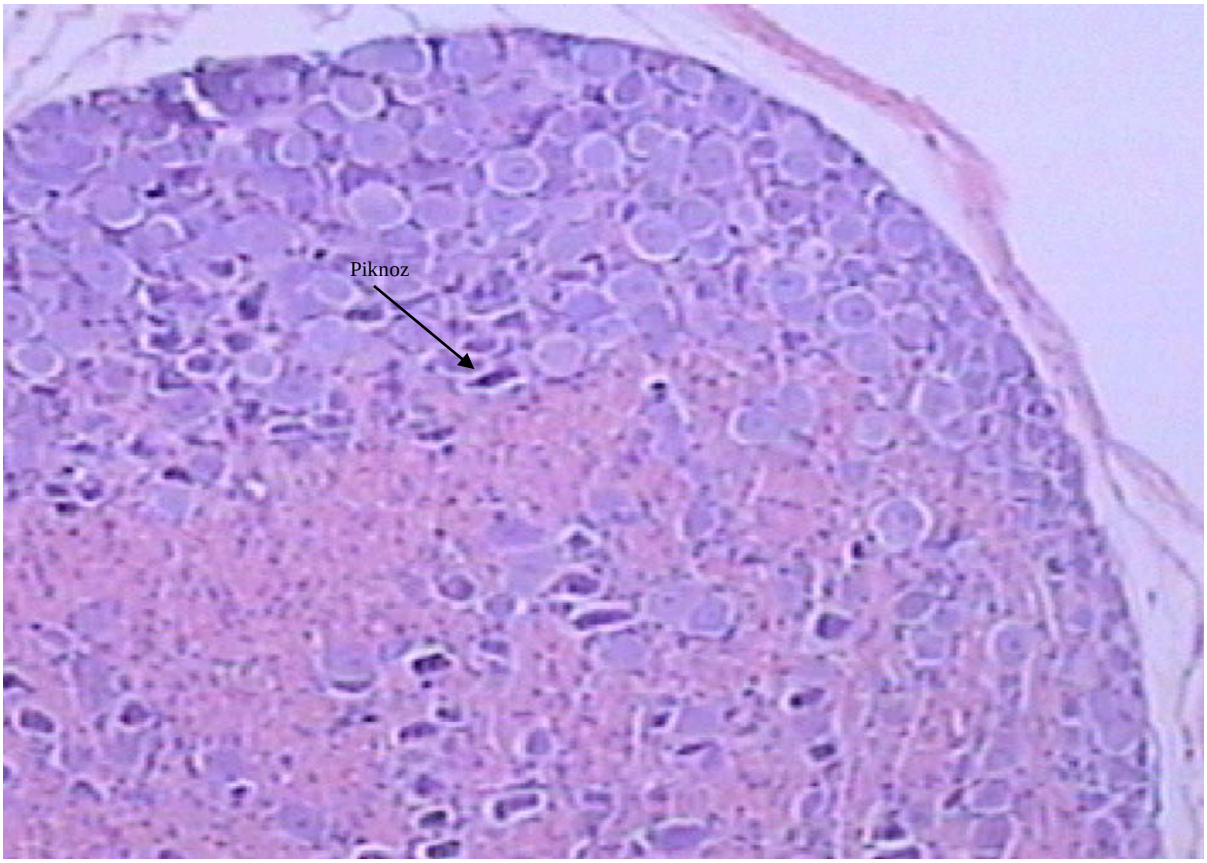


Şekil 45. Deney SF grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Büyütme:20x

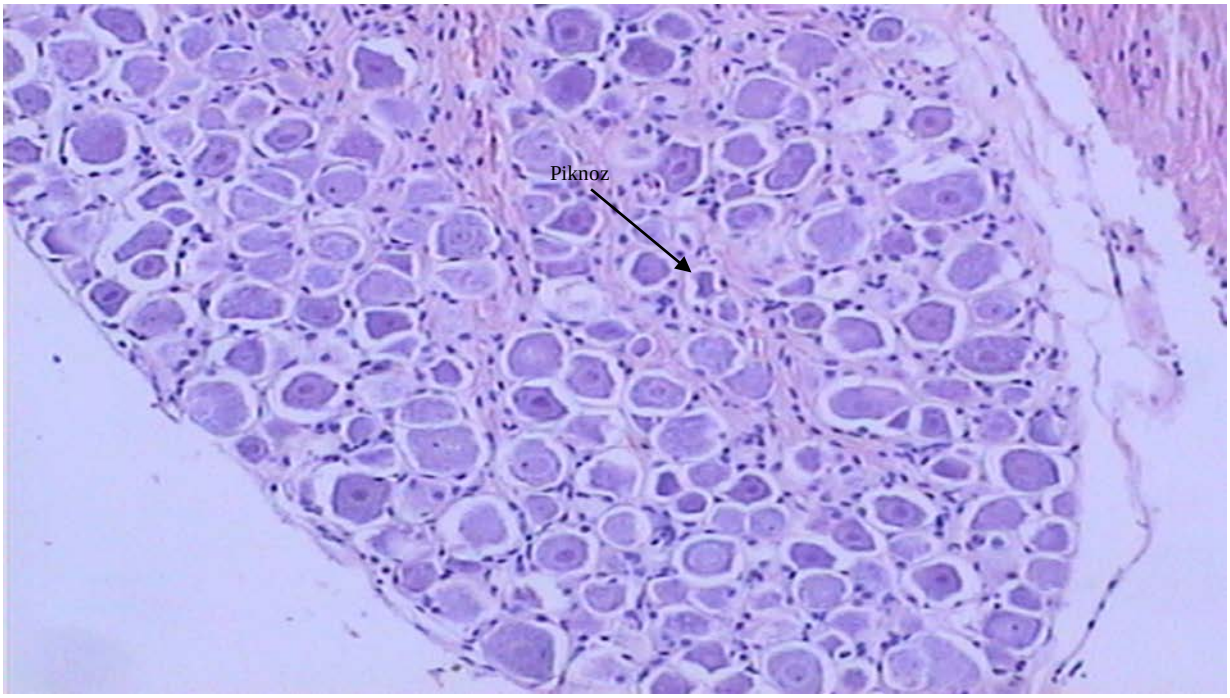


Şekil 46. Deney KRG grubunun iç kulak ve korti organı HE boyaması. Büyütme:10x

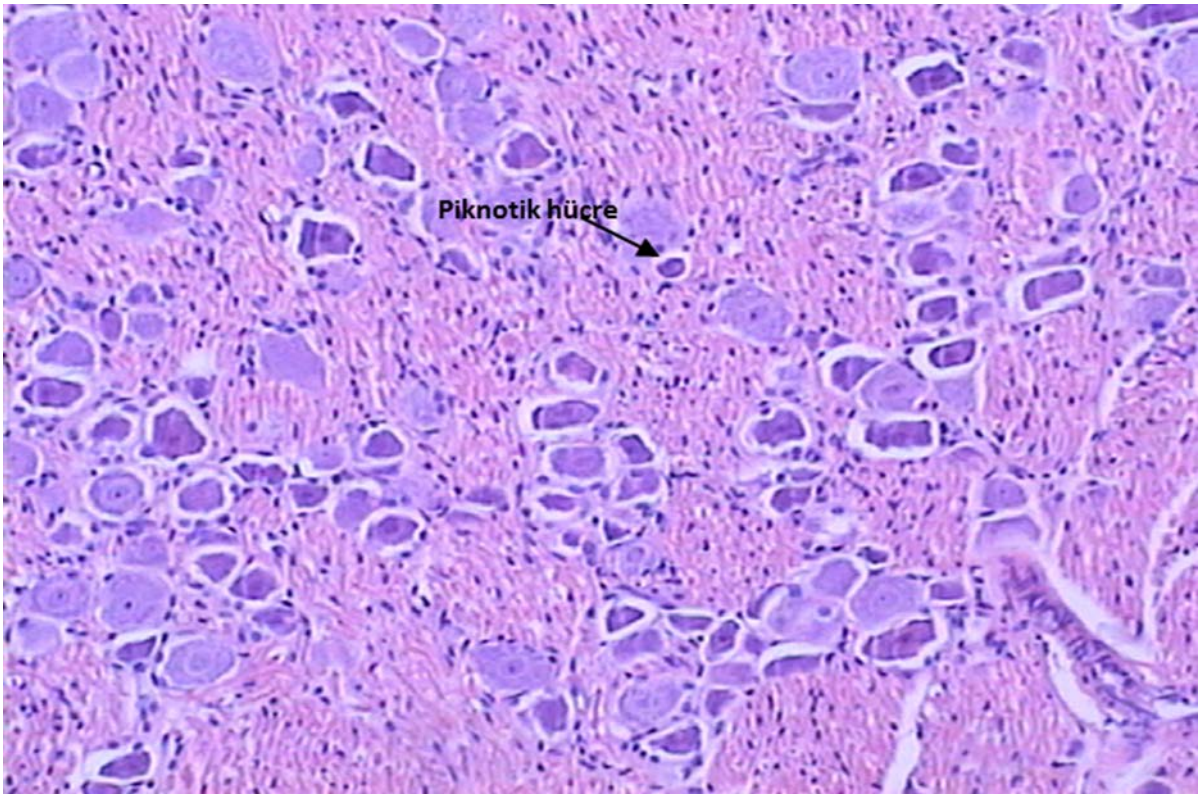
Spiral ganglion hücrelerinde ise piknotik değişiklikler, hücrelerde dejenerasyon, sayıca azalma, Schwann hücrelerinde proliferasyon görüldü (Şekil 47-50). Ancak deney KRG grubunda hücre hasarı ve piknoz deney SF grubuna kıyasla daha az gözlendi (Şekil 48,50).



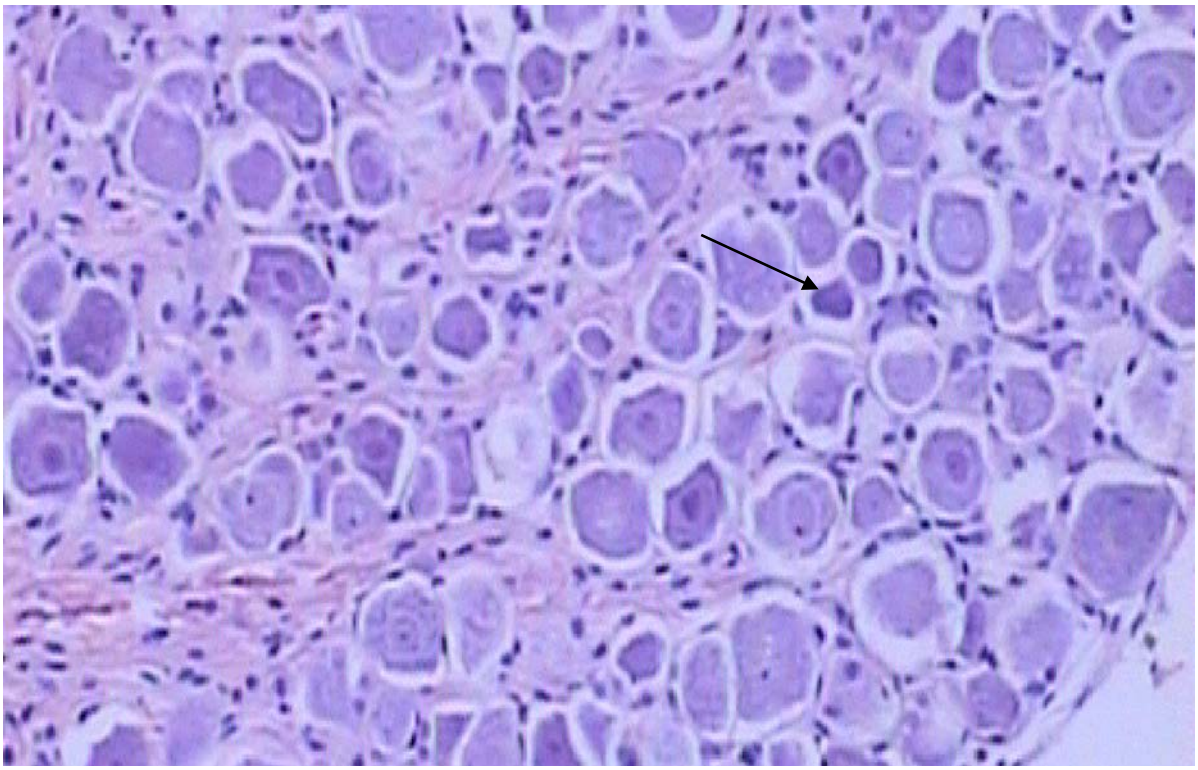
Şekil 47. Deney SF grubuna ait spiral ganglion 10x büyütmede HE boyaması



Şekil 48. Deney KRG grubuna ait spiral ganglion 10x büyütmedeki HE boyaması. Daha koyu boyanan yapılar piknotik değişiklikler. Hücre ve çekirdek sınırlarında deney SF grubuna kıyasla azalmış düzensizlik



Şekil 49. Deney SF grubuna ait spiral ganglion HE boyaması. Daha koyu boyanan yapılar piknotik değişiklikler. Hücre ve çekirdek sınırlarında düzensizlik (okla işaretli). Büyütme 20x

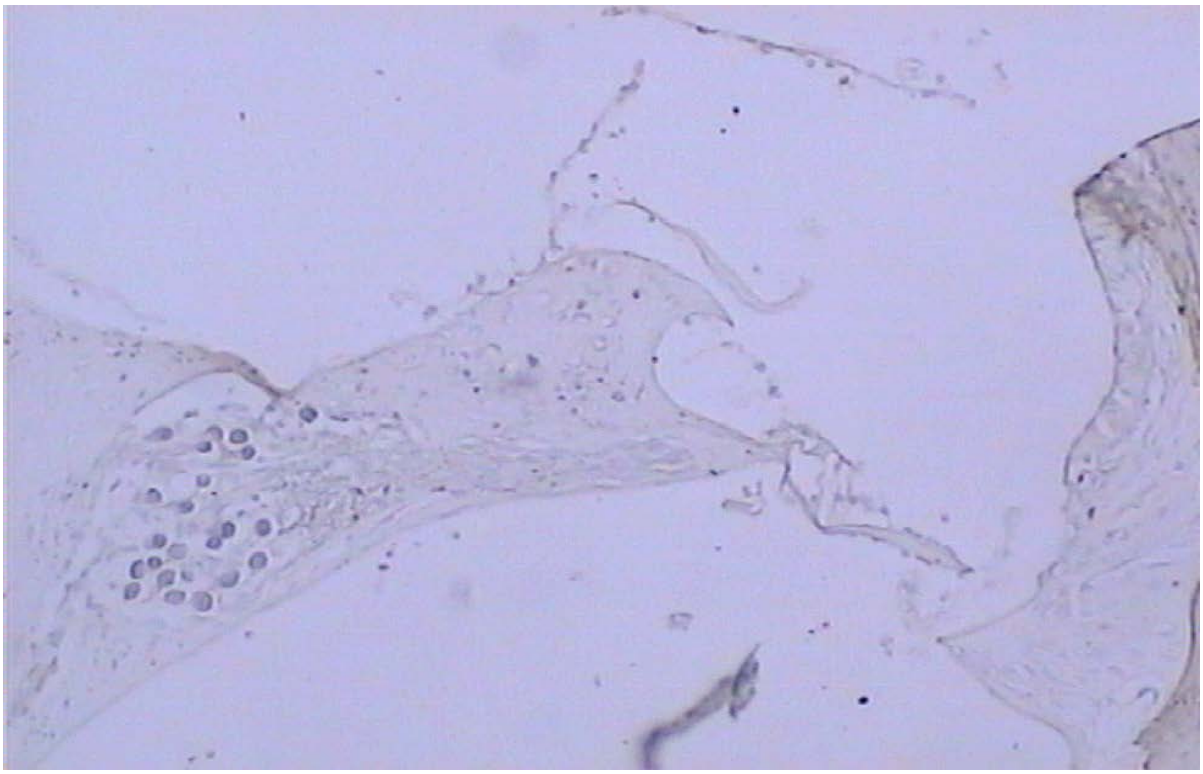


Şekil 50. Deney KRG grubuna ait spiral ganglion HE boyaması. Daha koyu boyanan yapılar piknotik değişiklikler. Hücre ve çekirdek sınırlarında deney SF grubuna kıyasla daha az düzensizlik (okla işaretli). Büyütme 20x

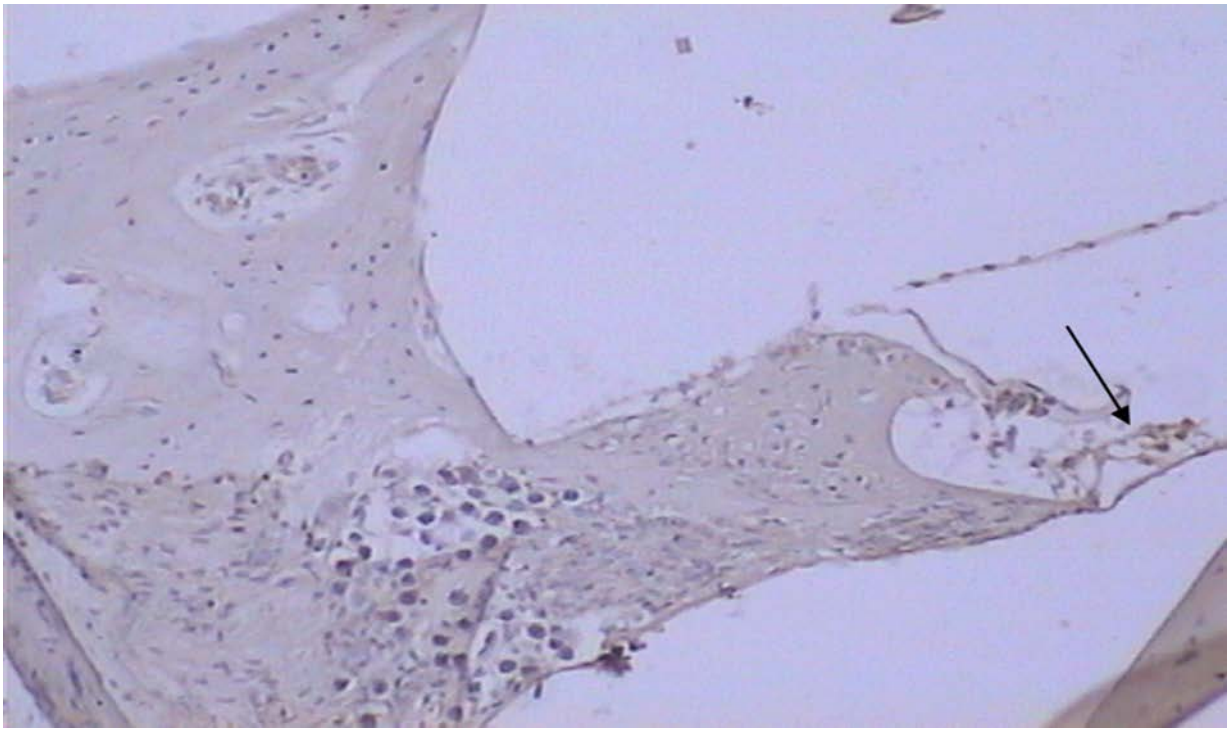
4.1.3.2 TUNEL Boyama Tekniği ile Korti Organı ve Spiral Ganglion Hücrelerinin Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda apoptozis için duyarlı olan DNA çift zincir fragmentasyonunu gösteren TUNEL boyama ile apoptotik hücreler değerlendirildi. Apoptoz oranını belirlemek amacıyla TUNEL boyama ile boyanan kesitlerde TUNEL-pozitif hücreler değerlendirildi. Apoptotik hücre oranı hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

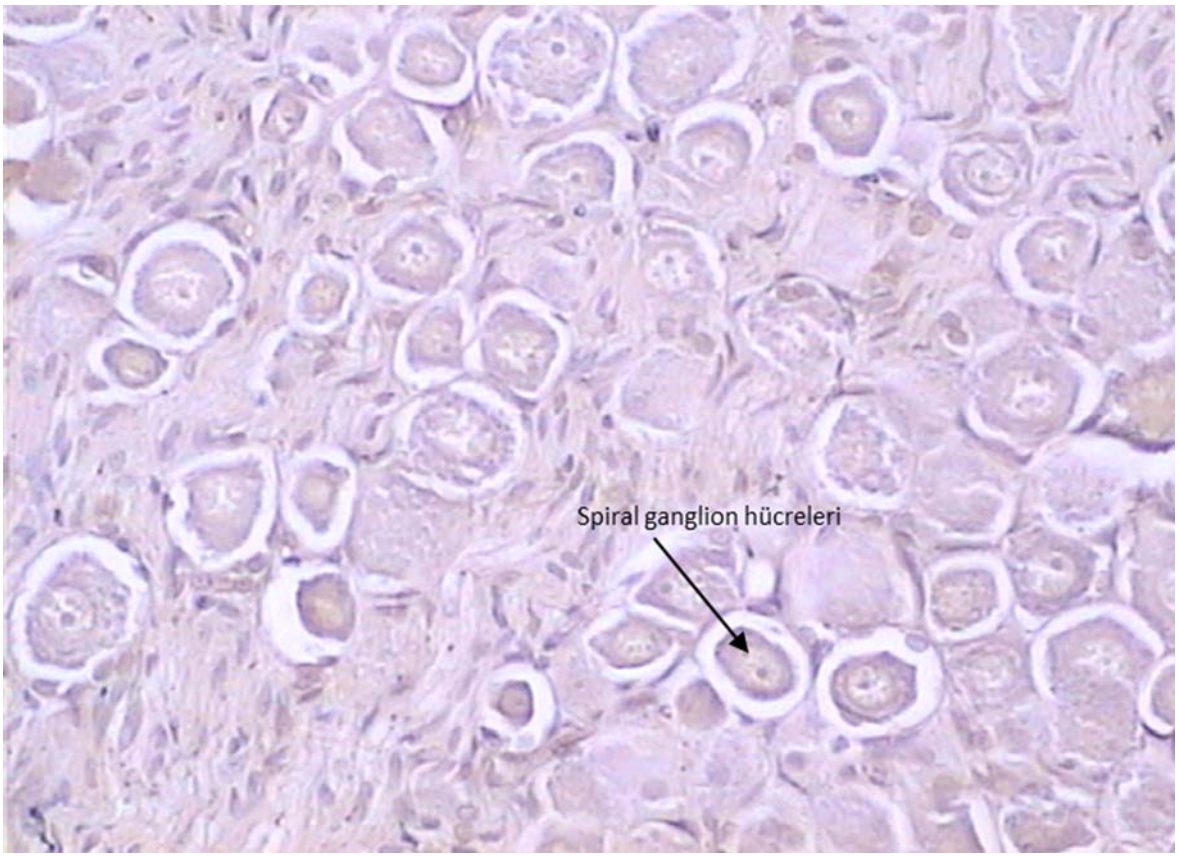
Kontrol SF ve KRG gruplarında korti organı ve spiral ganglion hücrelerinde TUNEL boyama ile apopitotik hücreye rastlanmadı, normal histolojik yapı gözlendi (Şekil 51-54).



Şekil 51. Kontrol SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı korti organı hücreleri. Büyütme 10x



Şekil 52. Kontrol KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı korti hücreleri (okla gösterildi). Büyütme 10x

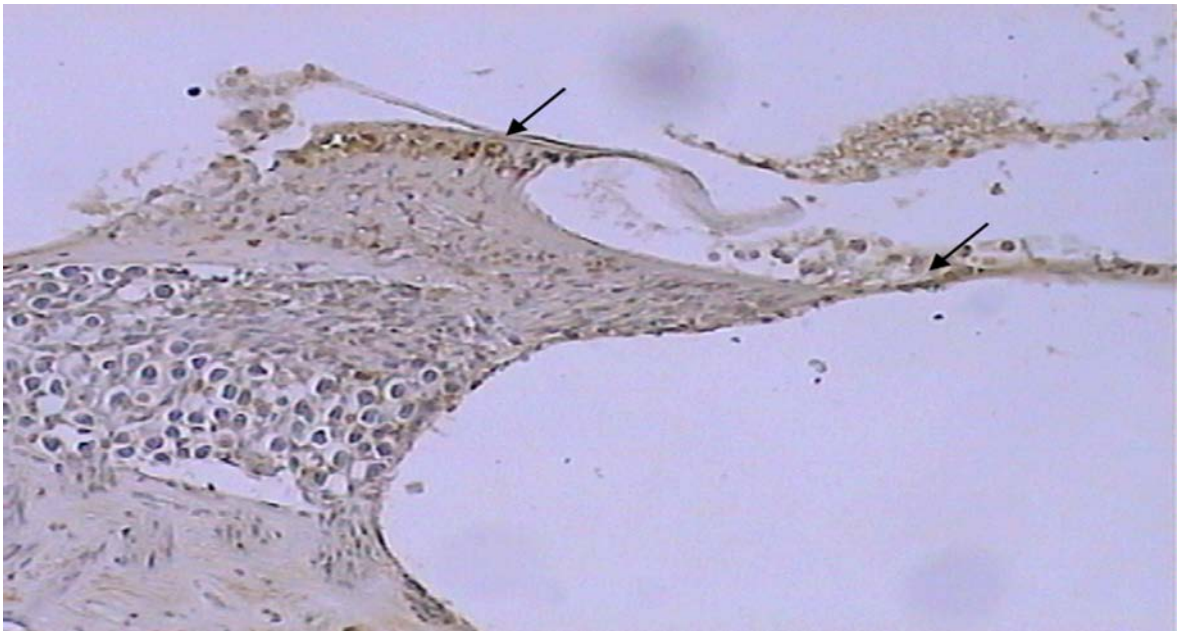


Şekil 53. Kontrol SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı spiral ganglion hücreleri (okla gösterildi). Büyütme 20x

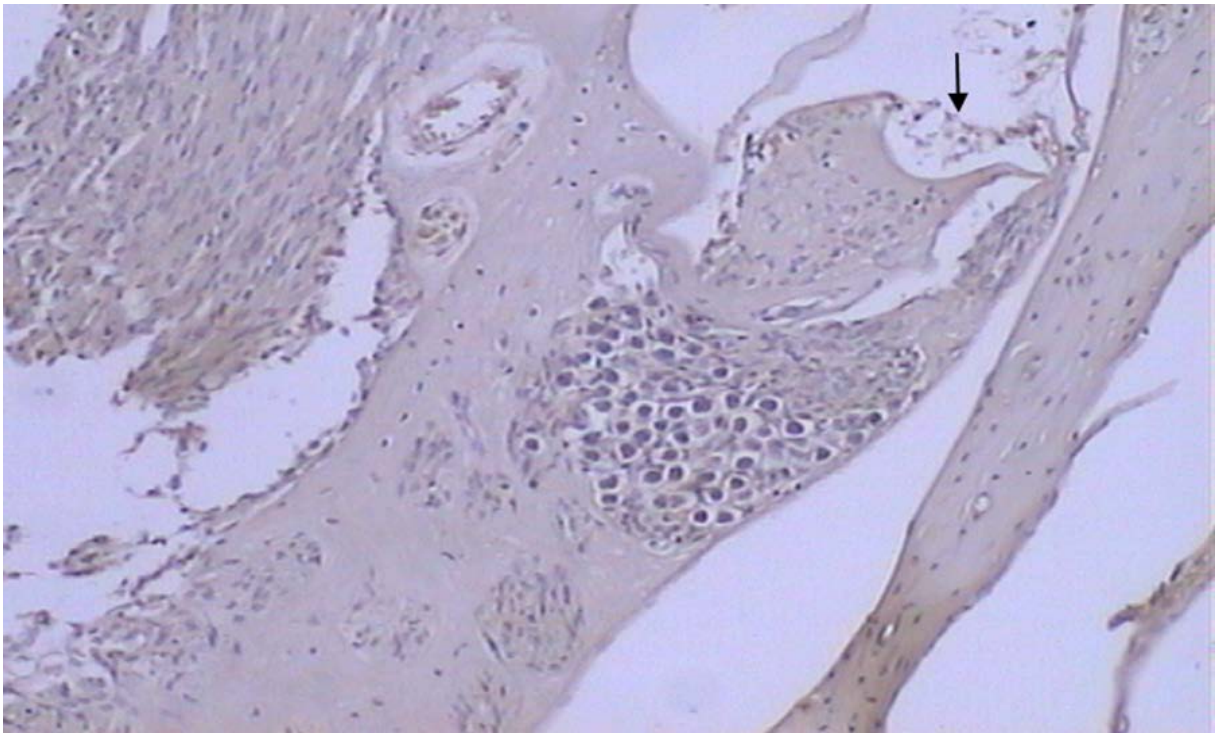


Şekil 54. Kontrol KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL negatif, sağlıklı spiral ganglion hücreleri (okla gösterildi). Büyütme 20x

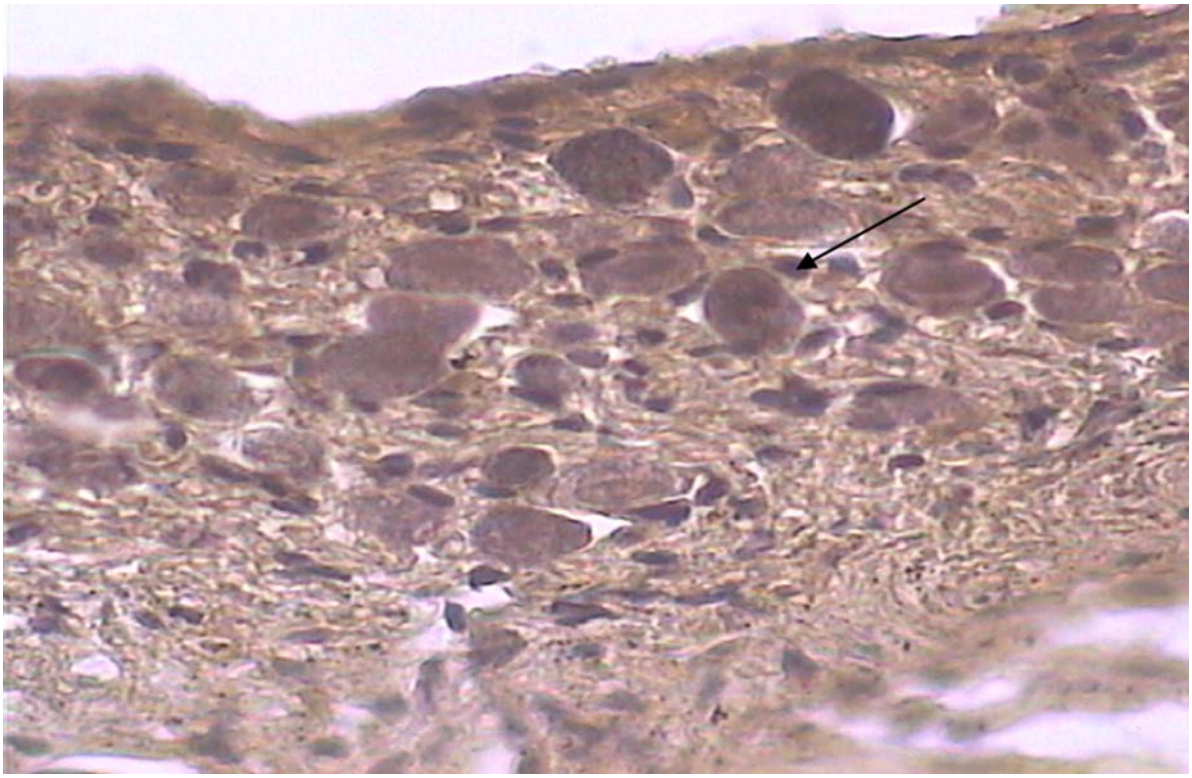
Deney gruplarında TUNEL boyama tekniği ile TUNEL pozitif hücreler gözlendi. Deney SF grubunda korti organında %67 ve spiral ganglion hücrelerinde %92 TUNEL pozitif apoptotik hücre sayısı saptandı. Deney KRG grubunda ise korti organında %18 TUNEL pozitif hücre, spiral ganglionda ise %13 TUNEL pozitif hücre gözlendi (Şekil 55-58).



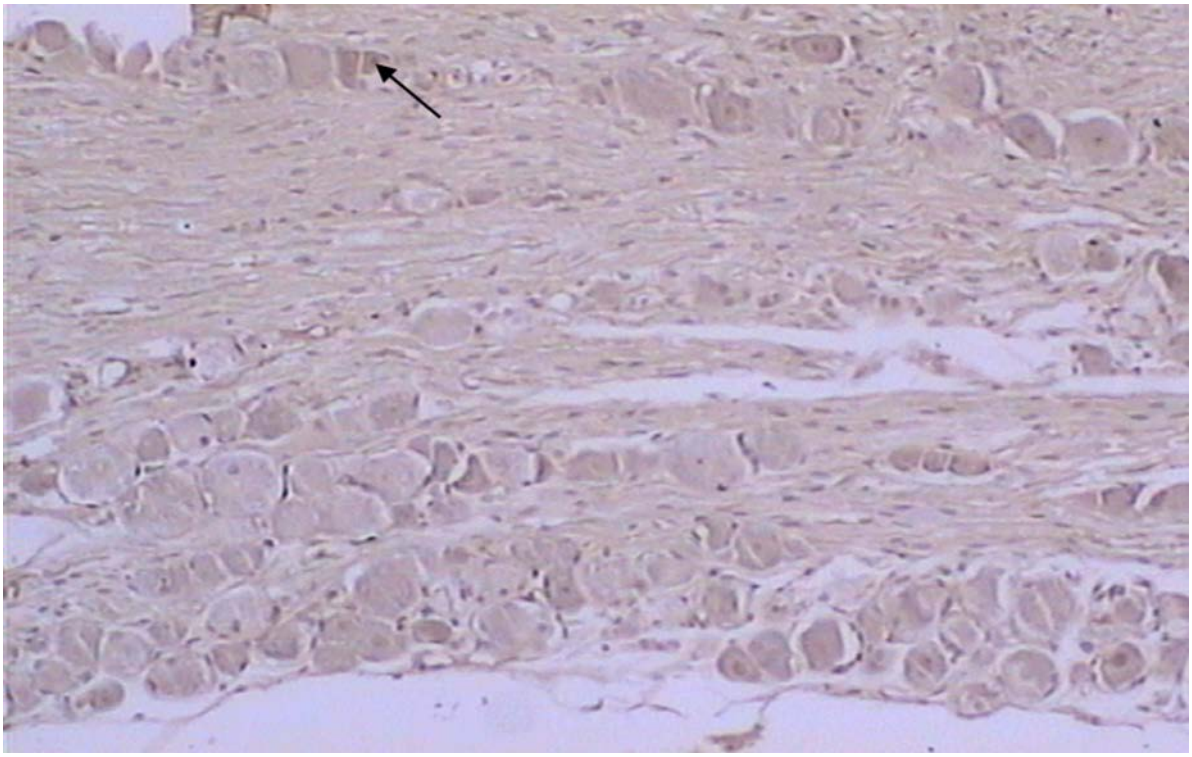
Şekil 55. Deney SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif, hasarlı korti organı hücreleri (okla gösterildi). Büyütme 10x



Şekil 56. Deney KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif, hasarlı korti organı hücreleri (okla gösterildi). Büyütme 10x



Şekil 57. Deney SF grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif, hasarlı spiral ganglion hücreleri (okla gösterildi). Büyütme 40x



Şekil 58. Deney KRG grubunda TUNEL tekniği ile TUNEL pozitif spiral ganglion hücreleri. Büyütme 20x

Deney grupları birbiriyle karşılaştırıldığında deney KRG grubunda apopitotik hücre oranı deney SF grubuna kıyasla daha düşük bulundu.

5 TARTIŞMA

Bu çalışmanın konusu, antioksidan ajan olarak kabul edilen Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in gürültüye bağlı işitme kaybında düzeltici rolünün olup olmadığının odyolojik ve histolojik olarak araştırılmasıdır. KRG'nin etkisini ortaya koymak amacıyla yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testleri ile odyolojik değerlendirme yapıldı. Hematoksilen-eozin, TUNEL boyama tekniği ile histolojik incelemeler gerçekleştirildi. KRG ve serum fizyolojik grubunda gürültüye maruziyet sonrası öncelikle işitme ölçümleri gerçekleştirildi. İUBP testinde 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'de KRG grubunda, serum fizyolojik grubuna kıyasla daha iyi işitme eşik ortalamaları elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece 8 kHz'de bulundu ($p<0,05$). DPOAE testinde ise gürültü sonrası yanıt elde edilemediği için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Gürültüye bağlı işitme kaybında KRG'nin etkisi ile ilgili literatürde sadece 2 araştırmaya rastlandı. Kang ve ark (2010), 3 saat boyunca 110 dB SPL beyaz gürültü verdikleri farelerde gürültüden 1 saat sonra başlayarak 3 gün boyunca 200 mg/kg KRG'yi oral yoldan vermiştir. Salin ve KRG grubu arasındaki farklılığı 7 gün boyunca klik İUBP ile ölçmüşlerdir. Klik İUBP ile yapılan eşik ölçümlerde KRG grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşüş gözlemişlerdir. Ancak 7. gün ölçümlerinde tüm gruplar normale dönmüş ve kontrol grubu ile arasında işitme eşikleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (30). Kang ve ark, geçici eşik değişikliğinde, hızlı düzelme açısından KRG'nin etkili olduğunu ve kalıcı işitme kaybında uzun dönem sonuçlarının daha iyi olabileceğini ifade etmektedir. Kang ve ark'nın çalışmasında, KRG'nin geçici eşik değişikliğindeki etkisi araştırılmış, ancak kalıcı eşik değişikliği değerlendirilmemiştir. Geçici eşik değişikliğinde KRG'nin işitmede daha hızlı düzelmeye yol açabileceği belirtilmiştir (30).

Hong ve ark (2011) ginsenozid bileşikleri ile ilgili yaptıkları araştırmada, 2 saat süre ile 120 dB SPL şiddetinde 4 kHz saf sese maruz bırakılan farelere, gürültüden 24 saat sonra 7 gün boyunca 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında KRG ve ginseng bileşikleri verilmiştir. Çalışmada KRG'nin etkisi, 1, 4 ve 7 gün sonra anlık uyarılmış oto akustik emisyon (TEOAE), İUBP ve orta latans yanıtları (MLR) değerlendirilmiştir (31). Araştırmada dış tüylü hücre kaybını değerlendirmek amacıyla kullanılan TEOAE'nin uyaran özelliğinin ve frekans aralığının DPOAE'den farklı olması nedeniyle sonuçlar karşılaştırılamamış ve yorum yapılamamıştır. Araştırmamızda, MLR kaydı yer almadığı için MLR sonuçlarına ilişkin karşılaştırma yapılmamıştır. İUBP'de işitme eşiklerinde, 4 kHz, 6 kHz ve 8 kHz'de KRG grubunda kontrol

grubuna kıyasla daha iyi işitme eşikleri gözlemişlerdir. KRG (100 mg/kg) ve ginsenozid bileşiklerinin gürültü sonrasında verildiğinde işitmeyi koruyucu olduğu belirtilmiştir (31). Hong ve ark (2011)'nın çalışmasında ginseng bileşikleri 7 gün boyunca kullanılmış, araştırmamızda ise ginseng kökünün toz formu 10 gün boyunca verilmiştir.

Bu araştırmada travma sonrası alınan ajanın etkisi araştırıldı. Günlük yaşamda travmatik durumların (endüstri, silahlı kuvvetler, eğlence yerleri veya beklenmedik anlarda ortaya çıkan patlamalar) ne zaman olacağı her zaman öngörülemediğinden, antioksidan uygulaması gürültüden sonra 1 saat içinde başlandı. Gürültüden hemen sonra başlamasına ve 10 gün boyunca devam etmesine rağmen KRG'nin etkinliği odyolojik olarak sınırlı olmuştur. KRG'nin gürültü sonrası en geç kaç gün içinde verilmesi gerektiği, KRG'nin maksimum etkinliğinin gürültüden ne kadar sonra verildiğinde olabileceğine ve gürültü öncesindeki etkisine ilişkin ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Qi ve ark'nın (2011) ginsengin metabolizması ve ilaç etkileşimleri ile ilgili yaptıkları araştırmaya göre, KRG vücuda alındıktan sonra plazmada maksimum konsantrasyona 2 saatten kısa sürede ulaşmaktadır. İnsanda yarılanma ömrünün 24 saatten kısa olduğu belirtilmektedir (127). Araştırmacılar, ginsenoidlerin absorbsiyonu ve metabolizmasının ginseng veya ginsenozid verilişine göre değişkenlik gösterebileceğini ifade etmişlerdir. Ginsenozidlerin veriliş şekline bağlı olarak da metabolik profili farklılık gösterebilir. Oral yoldan verildiğinde etkinlik yönünden, içeriğindeki Rd, Rg3 dominant iken, intravenöz enjeksiyonda Rd, Rb1 dominant metabolit olarak rol oynadığı söz edilmektedir. Araştırmamızda insana uyarlanabilir olması ve kullanım kolaylığı sağlaması da göz önüne alınarak KRG oral yoldan verildi.

Choung ve ark (2011)'nın gentamisin ilişkili işitme kaybında, Kang ve ark'nın (2010) ise gürültü ile ilişkili araştırmasında da ginsengin ROT uzaklaştırıcı ve apoptoz etkileyici özellikleri olduğu ve iç kulakta koruyucu rolü olabileceği belirtilmiştir (30, 128).

Kang ve ark (2010)'nın yaptıkları immün boyamada KRG ile beslenen farelerde, gürültü sonrası ROT indikatörü olarak kullanılan 8-oxoguanin gözlenmemiştir (30). Araştırmamızda da KRG grubunda, özellikle spiral ganglionda TUNEL(+) hücreler serum fizyolojik grubuna kıyasla daha az gözlendi.

Literatürde gürültüye ilişkin KRG'nin etkinliği ile ilgili sadece iki araştırmaya rastlandığı için KRG'nin ototoksisite ve iskemi üzerindeki koruyucu rolü ile ilişkili araştırmalardan da söz edilmiştir.

Fujita ve ark (2007), koklear iskemi oluşturdukları modelde ginseng bileşiği gRb1'in, gerbillerde intravenöz infüzyon ile spiral ganglion hücrelerinde koruyucu olduğu sonucuna ulaşmıştır (130). Araştırmacılar koklear iskemi geliştirilen gerbillerde iskemiden bir gün sonra

yaptıkları ölçümlerde TUNEL pozitif hücreleri kontrol grubunda %25 civarında bulurken, ginseng bileşiği olan gRb1'de %5 civarında elde etmişlerdir. Araştırmamızda da deney gruplarında TUNEL boyama tekniği ile TUNEL pozitif hücreler gözlendi. Deney SF grubunda korti organında %67 ve spiral ganglion hücrelerinde %92 TUNEL pozitif hücre saptandı. Deney KRG grubunda da korti organında %18 TUNEL pozitif hücre, spiral ganglionda ise %13 TUNEL pozitif hücre gözlendi. KRG'nin koruyucu olduğu TUNEL görüntüleme yöntemi ile de desteklenmiştir.

GBİK'de KRG'nin etkinliği ile ilgili yapılan Hong ve ark'nın (2011) araştırmasında görüntüleme yöntemi olarak taramalı elektron mikroskobisi (SEM) kullanılmış ve tüylü hücre hasarı yüksek çözünürlüklü olarak gösterilmiştir (31). SEM tekniği otolojik araştırmalarda özellikle tüylü hücre hasarının gösterilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Ancak HE veya TUNEL yöntemine göre pahalı, özel koşullar (ortam, kesit, zaman, doku takip prosedürü vb özellikler) gerektiren bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle araştırmamızda TUNEL ve HE boyama yöntemi kullanılmıştır.

Le Prell ve ark (2007) gürültüye bağlı işitme kaybında önemli rol oynayan ROT/RNT salınımının 3 gün içinde başladığını ve maksimum düzeye 7-10 gün içinde geldiğini belirtmişlerdir (25). Bu nedenle gürültüden önce veya gürültüden sonra 24 saat içinde verilen koruyucu ajanın etkilerinin benzer olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar koruyucu ajan uygulamasının gürültüden sonraki ilk 3 gün içinde başlanması gerektiğini, gürültüden 5 gün sonra yapılan uygulamanın etkili olmadığını ifade etmişlerdir (25).

Araştırmacılar koruyucu ajan uygulamalarının, beklenmedik zamanlarda ortaya çıkan gürültülerdeki etkinliğinin gösterilmesi için ve kişilerin ajanı gürültüye maruz kaldıktan sonra kullanmayı daha çok tercih edeceğini, bu nedenle gürültü maruziyetinden sonra verilmesini önermişlerdir. Yamashita ve ark (2005), gürültü maruziyetinden sonra ilk 3 gün içinde başlanan antioksidanın, gürültüden önce veya hemen sonra başlanan kadar etkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Araştırmacılar kritik dönemin ilk 3 gün olduğunu, 5 gün sonra yararlılığının azaldığını belirtmişlerdir (133). Yamashita ve ark 2004 ve 2005'te yaptıkları araştırmalarında da ROT/RNT üretiminin ve DTH kaybının gürültüden 1 hafta sonra da devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu süre boyunca devam eden antioksidan tedavisinin, oluşabilecek koklear hasarı azaltabileceğini belirtmişlerdir. Ancak hayvanlar üzerinde yapılan araştırmaların metabolizma farklılıkları nedeniyle insanlarda aynı etkileri yapamayabileceği ve bu nedenle insana uyarlanabilen, GBİK'nin etkilerini azaltıcı stratejiler üzerinde çalışılması gerektiği de önerilmiştir (15, 133).

Ginsengin, gürültüye bağlı işitme kaybındaki etkisi insanlarda da araştırılmıştır (13). Doosti ve ark. (2014) araştırmasında, günde 8 saat 85 dB SPL gürültüye maruz kalan fabrika işçilerine 14 gün boyunca 1200 mg/kg N-Asetil Sistein (NAC) ve 200 mg/kg ginseng vermiştir. Saf ses odyometride ortaya çıkan eşik değişiklikler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, ginsengin gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu etkisi olmasına karşın, bu etkinin NAC'da daha belirgin olduğu şeklinde yorumlanmıştır (9). Sonuçların farklı olmasının sebebinin doz ilişkili olabileceği ve en etkin doza ek klinik araştırmalarla varılacağı sonucuna varılmıştır. Literatürde, insan işitme sisteminde ginsengin etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

KRG'nin dozu ile ilgili araştırmalara bakıldığında, doz konusunda standart bir uygulamanın olmadığı görülmüştür. Oluşturulan modellerin farklı olması, standardizasyonun olmaması elde edilen sonuçların birbirinden farklı çıkmasının nedenlerinden birisi olabilir. Araştırmamızda KRG 200 mg/kg/gün dozunda uygulandı. Uyguladığımız doz, otolojik araştırmalarda deney hayvanları için kullanılan dozlar göz önüne alınarak hesaplandı.

Hong ve ark'ları (2011), KRG'yi 50 mg/kg ve 100 mg/kg, ginseng bileşikleri olan Rh1'i 5mg/kg ve 10 mg/kg, ginsenozid bileşiklerini (GCK) ise 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında kullanmışlardır (31). KRG ve GCK'nın gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır.

Kang ve ark'nın (2010) araştırmasında, 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında KRG kullanılmış. KRG'nin 200 mg/kg ile 400 mg/kg dozlarında birbirine benzer etkileri olduğu gözlenmiştir. 200 mg/kg dozunun geçici eşik değişikliğinde hızlı etki gösterebilecek antioksidan olduğu sonucuna varılmıştır (30).

Fujita ve ark (2007)'nın yaptığı araştırmada, gRb1 solüsyonu 50µg/200µL dozunda femoral ven enjeksiyonu ile verilmiş ve koklear iskemi kaynaklı spiral ganglion dejenerasyonunda antiapoptotik özelliğiyle etkili olduğu gösterilmiştir (130).

Tian ve ark (2013) ise araştırmasında 3-nitropropionik etkenine bağlı işitme kaybında 300 mg/kg KRG'nin etkisi araştırılmış ve KRG'nin lateral duvar ile spiral ganglion hasarında koruyucu olduğu belirtilmiştir (135).

Choung ve ark (2011)'nın gentamisine bağlı oluşturulan işitme kaybı çalışmasında 500 mg/kg KRG'yi intragastrik olarak vermişlerdir. KRG'nin gentamisine bağlı işitme kaybında koruyucu ve tüylü hücre hasarını azaltıcı etkisi olduğunu, aminoglikozid ilişkili ototoksisitede etkili bir koruma sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (128).

Tian ve ark (2014)'nın yaşa bağlı işitme kaybı ve vestibüler fonksiyon kaybı ile ilişkili araştırmasında da KRG, 150 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında içme sularına karıştırılarak

verilmiştir. 150 mg/kg kullanıldığında işitme kaybı ve denge kaybında başarılı olduğu ancak 500 mg/kg kullanıldığında ise hayvanlarda agresif davranışlar gözlenmiştir. 500 mg/kg dozunda KRG'nin yaşa bağlı işitme kaybı ve denge bozukluklarında artış yaptığı yönünde sonucuna varmışlardır (136).

Tian ve ark (2013)'nın gentamisine bağlı işitme ve denge kaybıyla ilgili bir başka çalışmasında ise KRG 1,5 ml suya 500 mg/kg karıştırılarak oral yoldan verilmiş. Araştırma sonucuna göre, ototoksisitenin tek taraflı olması durumunda KRG'nin işitme ve denge fonksiyonlarında koruyucu olabileceği bildirilmiştir (137).

Tüm araştırmalar KRG'nin iç kulakta oluşan hasarda koruyucu olabileceğini düşündürse de, bu konuda bir standardın olmaması, farmakolojik ajanların farklı dozaj ve farklı veriliş yoluyla olması durumunda farklı sonuçlar ortaya çıkarabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde gürültüye bağlı işitme kaybı ile ilgili pek çok deneysel çalışma vardır. Bu araştırmalarda birçok farklı yöntem kullanılmıştır. Çeşitli antioksidanlarla veya ajanlarla yapılan çalışmalarda, işitmeyi koruyucu etkilerinin en fazla 25-30 dB olduğu gösterilmiştir (Tablo 16). Ancak çalışmaların genelinde yöntem tüm ayrıntılarıyla verilmemiştir. Elde edilen sonuçlarda değişkenlikler mevcuttur. Gürültüye bağlı işitme kaybı için standart bir gürültü modeli tanımlanmamıştır. Standart bir modelin olmaması GBİK ile ilgili hayvan çalışmalarının sonuçlarının farklı şekilde ortaya çıkmasının nedeni olabilir. Bu sorunun araştırmamızı da etkilemiş olabileceği, işitmedeki ileri derece hasarın literatürde yer alan modellerdeki eksikliklerden ve belirsizliklerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmadaki bir diğer soru, gürültü modelinin etkin ve yeterli olup olmadığıdır. Gürültü sonrası KRG ve SF grubundan 3'er sıçanda total işitme kaybı gelişmiş ve diğer sıçanlarda da ileri, çok ileri derecede işitme kaybı olmuştur. Literatürde var olan araştırmalar genellikle orta veya orta-ileri derecedeki etki üzerine kurulmuş, ileri, çok ileri derecedeki hasarı irdelememişlerdir.

Araştırmamızda total işitme kayıplı hayvanlarda geri dönüş olmamış, çok ileri derecede kayıplı hayvanlarda ise işitme eşiklerinde sınırlı düzelme olmuştur. Gürültü protokolü, 4 kHz oktav bant frekansında 120 dB SPL şiddetinde 5 saat gürültü olarak uygulandı. Bu model ile araştırmamızda ileri derece işitme kaybı gelişirken literatürde 4 kHz oktav bant ve 120 dB SPL'de 5 saat gürültü modeli sıklıkla kullanılmış ve İUBP test sonuçları bu düzeyde işitme kaybına yol açmamıştır. Literatürde yer alan çeşitli araştırmalara ilişkin yöntem dökümü ve sonuçları tablo 16'da verilmektedir. Ancak verilen literatürün hiç birisinde hoparlörün kulağa mesafesinden söz edilmemiştir. Hoparlörün mesafesi gürültüye bağlı etkilenmenin düzeyinde

etkili bir faktör olduğu için mesafenin belirtilmesi gerekir. İşitme kaybının düzeyinde hoparlör mesafesinin önemli etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Minami ve ark'nın (2004), kalsinorin aktivasyonun gürültüye bağlı işitme kaybındaki etkisini araştırdıkları çalışmada, kobayın başı hizasında bir mikrofon olduğu ve gürültü düzeyinin ses düzey ölçer ile maksimum ± 3dB değişim gösterdiği belirtilmiştir. İUBP'de 4 kHz, 8 kHz ve 16 kHz'de eşik değişimi maksimum 60 dB SPL düzeyinde olduğu görülmektedir (112). Minami ve ark'nın (2007) bir diğer araştırmasında da yine aynı gürültü modeli kullanılarak elde edilen maksimum işitme kaybı 80 dB SPL'in altındadır. Kreatin ve tempol uygulaması sonrası 10. günde yapılan İUBP testinde işitme eşikleri 30 dB SPL civarına düşmüştür (134).

Le Prell ve ark'nın (2007) yaptığı benzer bir araştırmada da 4 kHz oktav bantta 120 dB SPL şiddetinde 5 saat gürültüye maruz bırakılan kobaylarda 10. günün sonunda 50 dB SPL şiddetine yakın işitme eşikleri elde edilmiştir (25). Aynı modeli kullanmamıza rağmen elde ettiğimiz işitme eşikleri 80 dB SPL ve üzerindedir.

Yamashita ve ark'nın (2004 ve 2005) ile Lynch ve ark'nın (2005)'de yaptıkları araştırmalarda da aynı protokol kullanılmış ve gürültüye bağlı işitme kaybında hasar, araştırmamızdaki düzeye ulaşmamıştır (15, 69, 133). Söz edilen araştırmalarda hoparlörün kulağa veya kafese olan mesafesinden söz edilmemiştir. Ortamın özellikleri ile ilgili açıklayıcı bilgiler verilmemiştir. Bunların gürültüye bağlı işitme kaybı modelinde, işitme kaybının düzeyinde etkili olabilecek değişkenler olduğu düşünülmektedir.

Maruz kalınan gürültünün şiddeti, frekansı, kaynağa olan mesafe ve kulakların gürültü kaynağına göre konumu ve hatta ortam özelliklerinin işitme kaybı düzeyinde etkili olabileceği literatürde sıklıkla belirtilmektedir (45, 70-72). Araştırmamızda hoparlörler kafesin hemen üzerine yerleştirilmiştir (Şekil 14). Hoparlörler kafesin hemen üzerinde olduğu için, hayvanın beslenmesi, kafeste hareket etmesi veya uykuda olması ile ilişkili; vücut pozisyonu, kulakların gürültüye göre konumu ve mesafesi değişebileceği için işitmede daha fazla etkilenmenin olabileceği düşünülmektedir.

Deney hayvanının kafes içerisinde hareketinin iki kulak arasında gürültüye maruziyet farkı oluşturabileceğinden, bir kulağının üzerine yatması durumunda işitmesinin iki kulak da farklı etkilenebileceği sorusundan yola çıkarak gürültü alan gruplarda İUBP yanıtları karşılaştırılmış ve kulaklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Walls (1994), gürültüye bağlı işitme kaybında silah atışları dışında genellikle iki taraflı ve simetrik kayıp olması gerektiğini bildirmiştir (138). Ayrıca ACOEM (American College of Occupational and Enviromental Medicine) gürültü ve işitmeyi koruma komitesi de GBİK'nin

genellikle iki taraflı ve simetrik olduğunu ifade etmiştir (139). Araştırmamızda da iki kulağın işitme kaybı düzeyleri birbirinden farklı bulunmadı. Sonuçlar, literatürdeki bu bulgularla uyumludur.

Sıçanlar ile ilgili yapılan davranışsal araştırmalarda sıçanların 0,25-70 kHz aralığındaki sesleri duyduğu belirlenmiştir. Sıçanların işitmesi kalın frekanslardan yüksek frekanslara doğru gidildikçe artar. Özellikle 1 kHz'den 8 kHz'ye doğru gidildiğinde işitme seviyesi belirgin bir biçimde düzelir. Sıçanlarda işitmenin en iyi olduğu frekansın 8 kHz olduğu bilinmektedir (51, 55). Gürültünün frekans spektrumu, şiddeti ve karakteristiği ile ilişkili olarak işitmenin etkileneceği frekans da değişecektir. Gürültüye bağlı işitme kaybında en fazla etkilenen frekans, uyaranın frekansının yaklaşık 1,5 oktav üzerinde olduğu literatürde yer almaktadır (54, 61). Salvi ve Boettcher (2008), 4 kHz oktav bant gürültü verildiğinde işitme eşiklerinin 2 kHz üstünde özellikle 4 kHz ve 8 kHz'de daha kötüleştiği, 16 kHz'e doğru daha iyi olduğunu ifade etmektedir (54). Seidman ve ark'nın (2003) gürültüye bağlı işitme kaybında resveratrolün etkisini araştırdıkları çalışmada, 4500 ve 9000 Hz gürültü 105 dB SPL'de 24 saat boyunca vermişler. 3 kHz, 6 kHz, 9 kHz, 12 kHz ve 18 kHz'de yaptıkları İUBP testinde, en belirgin kaybı 6 kHz ve 9 kHz'de ölçmüşlerdir (140). Gürültünün en çok bu frekanslarda travmatik olması nedeniyle, 6 kHz ve 9 kHz'de daha belirgin düşüş olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda 4 kHz oktav bant gürültü verilmiş ve Seidman ve ark'nın çalışmasına benzer şekilde, işitme kaybının en belirgin 8 kHz'de olduğu görülmüştür.

Bielefeld (2015), gürültüye bağlı mekanik ve metabolik hasarın en belirgin etkisinin korti organında olduğunu ve mekanik hasarın hücrelerde fiziksel bozulmalara, hücre-hücre bağlantılarının kopmasına, hücrelerin ekstrasellüler matriksten ayrılmasına neden olduğunu belirtmiştir (103). Gürültünün mekanik etkisinin baziler membranın büyük vertikal defleksiyonundan kaynaklandığı, bu defleksiyonun kokleanın veya retiküler laminanın modiolusa tutunmasını engelleyebileceği, DTH ile İTH'nin skala media'yı dolduran endolenf sıvısından ayrılmasına neden olabileceği ifade edilmiştir. Bunun sonucunda da ileri, çok ileri derecede işitme kaybının olabileceği belirtilmiştir. DTH hücre hasarının değerlendirildiği DPOAE testinde gürültü sonrası 1-8 kHz aralığının tamamında yanıt elde edilemedi. YFİUBP testlinde de ileri çok ileri derecede işitme kaybı elde edildi. Araştırmamızda odyolojik değerlendirmeler ele alındığında, dış tüylü hücre (DTH) yanında iç tüylü hücre (İTH) hasarının da varlığını düşündürmektedir.

KRG'nin histolojik olarak gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu olup olmadığını araştırdığımızda, KRG grubunda serum fizyolojik grubuna kıyasla spiral ganglion hücre hasarının daha az olduğu gösterildi. Histolojik görüntülemeler tüylü hücre hasarı yanında spiral

ganglion hasarının da olduğunu ancak KRG alan grupta bu hasarın daha az olduğunu göstermektedir. Koruyucu etkinin histolojik olarak özellikle spiral ganglion düzeyinde daha belirgin olduğunu göstermektedir.

KRG'nin, spiral ganglion hasarında koruyucu olduğu Fujita ve ark'nın (2007) koklear iskemi modelinde de gösterilmiştir. Koklear iskemide spiral ganglion hücrelerinin etkilenmeleri ve ginseng bileşiği gRb1'in iskemi sonrası intravenöz infüzyonu ile spiral ganglion hücrelerinde dejenerasyonda koruyucu olup olmadığı araştırılmış. TUNEL boyama tekniği ile ışık mikroskobisinde spiral ganglion hücreleri incelenmiştir. 7 gün sonra yapılan İUBP testinde 8 kHz frekansındaki işitme eşiklerinin daha iyi olduğu ve TUNEL boyama tekniği ile spiral ganglion hücre hasarının daha az olduğu gösterilmiştir. Araştırmada ginseng bileşiği gRb1'in koruyucu olduğu belirtilmiştir (141).

Tian ve ark'nın (2013) araştırmasında mitokondrial toksin olan farklı dozlarda 3-nitropropionic asit ile oluşturulan işitme kaybı modelinde spiral ganglion ve korti organında özellikle lateral duvar fibrosit dejenerasyonunda koruyucu olduğu bildirilmiştir (135). Araştırmalardan yola çıkarak ginsengin apoptotik hücre ölüm yolunu baskılayarak spiral ganglion hasarında koruyucu etkisi olabileceğini düşünülmüştür.

Araştırmada bir diğer soru, DPOAE'nin frekans yanıtlarının sıçanın işitme frekans aralığı ile ilişkisi ve amplitüdlerinin değişkenlik gösterip göstermediğidir. Tüm grupların yapılan bazal işitsel değerlendirmelerinde DPOAE amplitüdleri 1kHz'den 8 kHz'e gidildikçe artmış, en yüksek amplitüd 8 kHz'de elde edilmiştir. Sıçanlar ile ilgili yapılan davranışsal araştırmalarda, sıçanların 0,25-70 kHz aralığındaki frekansları duyduğu belirlenmiştir. İşitme düzeyinin 1 kHz'den 8 kHz'ye gittikçe arttığı, 32 kHz'e doğru azaldığı, 32-38 kHz arasında işitmenin yeniden arttığı literatürde yer almaktadır. Sıçanlarda işitmenin en iyi 8 kHz'de olduğu belirtilmektedir (51, 55). Sıçanların işitmesinin en duyarlı olduğu frekans olan 8kHz'e kadar DPOAE testi ile ölçüm yapıldı. Daha yüksek frekansları da işittiği göz önüne alınarak, kliniğimizde var olan yüksek frekans İUBP ile 32 kHz'e kadar ölçüm yapıldı. DPOAE'ler 40-50 dB HL'yi aşan sensorinöral işitme kayıplarında elde edilemez (84, 88). Araştırmamızda 80 dB SPL ve üzerinde işitme eşikleri elde edilmiş ve tüylü hücre ve spiral ganglion hasarının varlığı histolojik görüntülemeler ile gösterilmektedir. DPOAE tüylü hücre hasarını gösteren objektif bir değerlendirme yöntemidir. Histopatolojik görüntülemelerde tüylü hücre hasarının gözlenmesi nedeniyle DPOAE yanıtlarının elde edilmesi beklenmez. Bu nedenle 4 kHz ve 8 kHz İUBP sonuçları değerlendirildiğinde bu frekanslarda ileri, çok-ileri derecede işitme kaybı gözlenen sıçanlarda DPOAE yanıtları da bu frekanslarda elde edilememiştir. Histolojik görüntülemeler ve odyolojik değerlendirmelerin sonuçları birbirini destekler niteliktedir.

Hayvan deneylerinde histolojik görüntülemeler değerli inceleme yöntemleri olmasına rağmen, gürültünün insan kulağında yaratacağı hasarın boyutu ve etkisi sadece odyolojik olarak gösterilebilmekte, insan kulağında histolojik görüntüleme yapılamamaktadır. Bu nedenle deneysel araştırmalarda odyolojik testler mutlaka kullanılmalı ve histolojik görüntülemelerle desteklenmelidir.

DPOAE testi oldukça pratik, kısa zamanda sonuç veren ve noninvaziv bir testtir. Fakat deney hayvanlarında yapılan ölçümler, probun yerleşiminden, kulak kanalının darlığından, kulak veya probda çok az da olsa tıkayıcının varlığından diğer bir deyişle dış etkenlerden kolaylıkla etkilenmekte ve sonuçlar buna göre farklılıklar gösterebilmektedir (88). Kontrol SF grubunun 3 kHz ve 4 kHz ölçümlerinde 1. gün ile 7. gün arasında, Kontrol KRG grubunun ise 8 kHz 1-7. gün, 4 kHz'de ise 7 ile 10. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Ancak iki grubun da bu frekanslardaki DPOAE amplitüdleri yüksek bulunmuştur. Deney hayvanlarında dar olan dış kulak yoluna probun yerleştirilmesi emisyon amplitüdlerinde önemli etkilenmeye neden olmaktadır. Bu nedenle hayvanın dış kulak kanalı yapısının iyi bilinmesi, deney hayvanına uygun ve derin sedasyon yapılması, emisyon ölçümünde uygun probun kullanılması gereklidir.

Attias ve ark (1998)'nın çalışmasında GBİK'de DPOAE amplitüdlerinin güvenilir olduğu ve gürültünün ilk etkilerini gözlemleme de yararlı olabileceği gösterilmektedir (142). Doosti ve ark (2014) ile Balatsouras ve ark'nın (2005) yaptıkları araştırmada da aynı şekilde, DPOAE testinin kısa sürede hızlı sonuç vermesi açısından işitme kaybının ve GBİK'de antioksidanların etkisinin değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olduğu belirtilmiştir (9, 143). Ancak yaptığımız araştırmada gürültüye bağlı 80 dB SPL üzerinde işitsel hasar oldu. DTH hasarının hasarının varlığı nedeniyle KRG'nin etkinliğinin değerlendirilmesi için DPOAE yanıtlarının beklenmesi olanaksızdır. Bu nedenle DPOAE yanıtları KRG'nin etkisini değerlendirmek için kullanılmadı. Park MS ve ark da (1998) ileri çok ileri derecede işitme kayıplılarda DPOAE yanıtlarını bulamadıklarını ve DPOAE ölçümleriyle beraber elektrofizyolojik işitsel ölçümlerin de yapılmasının gerektiğini belirtmiştir (7). Araştırmamızda DPOAE değerlendirmesi, bazal işitmenin değerlendirilmesinde, YFİUBP testinden önce sıçanların işitmesinin normal olduğunun ve gürültü sonrasında GBİK'nin varlığını ortaya koymak için önem taşımaktadır.

Salvi R ve Boettcher (2008)'de gürültüye bağlı işitme kaybında hayvan modelleri bölümünde 4 kHz oktav bantta 72 dB SPL ve üzerinde gürültü verildiğinde yaklaşık 40 dB işitme eşik değişimi olduğunu ve bu durumda DPOAE yanıtlarının kaybolabileceğini bildirmiştir (54). DPOAE'nin genellikle 30-35 dB işitme kaybına kadar işitsel fonksiyon hakkında, tüylü hücre hasarı hakkında bilgi verirken, 35-100 dB işitme kaybı aralığında tüylü

hücre fonksiyonu veya iç kulağın durumu ile ilgili ayırt edici bilgi verememektedir. Ayrıca DPOAE'nin iç tüylü hücre ve işitme siniri hakkında bilgi verememesini de otoakustik emisyonların sınırlılıkları olarak ifade etmişlerdir. Park ve ark'nın (2008) belirttiği gibi Salvi ve Boettcher (2008) de iç tüylü hücre, işitme siniri fonksiyonu ile ilgili elektrofizyolojik testlerin yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (7, 54).

Hayvan araştırmalarında İUBP'de genellikle 4 ya da 5 pozitif dalga kaydedilebildiği bilinmektedir. Araştırmamızda da ton burst İUBP kullanarak bazal işitsel değerlendirmelerde sıçanlarda yüksek uyaran şiddetinde I, II, III, IV ve V. dalgaları kaydettik. Şiddet düştükçe, dalga amplitüdlerinin düştüğü, genellikle en son kaybolan dalganın II. dalga olduğu gözlendi. Dalga morfolojisi değerlendirildiğinde en belirgin dalga II. dalga iken, en küçük amplitüdlü dalga ise III. dalga olarak elde edilmiştir. III. dalga genellikle II. dalga ile birleşik veya daha nadir olarak, IV. dalga ile birleşik bulunmuştur. Shaw (1988) sıçanların işitsel değerlendirmesinde İUBP'nin sıklıkla kullanıldığını ve ancak elde edilen dalgaların yorumlanmasıyla ilişkili sınırlı araştırma yapıldığını belirtmiştir (101).

Alvarado ve ark (2012), dalga morfolojisi ile ilgili yaptıkları araştırmalarında da II. dalganın en belirgin dalga olduğu ve I. dalgadan sonra ortaya çıktığı, IV. ve V. dalgaların amplitüdlerinin birbirinden çok farklı olmadığı en düşük amplitüdlü dalganın ise III. dalga olduğunu belirtmişlerdir (144). Araştırmacılar III. dalganın II veya IV. dalgayla birleşik elde edildiğini ifade etmiş. I. dalganın kaynağının insanlarda elde edilen I. ve II. dalga ile aynı kaynak olan işitme sinirinden kaynaklandığını, II. dalganın ise insandaki III. ve V. dalganın analoğu olarak koklear nükleus kompleksinden kaynaklandığını, III. dalganın kaynağının superior oliver kompleks olduğunu ve insandaki IV. dalganın analoğu olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırmamızda elde edilen dalgaların sayısı ve morfolojisi literatür ile uyumlu bulundu.

Yüksek frekans İUBP test cihazları günümüzde bilimsel literatürde sıklıkla kullanılan ve tercih edilen elektrofizyolojik ölçümlerdir. Alvarado ve ark (2012) İUBP'nin gürültüye bağlı işitme kaybında işitsel fonksiyonu değerlendirmek amacıyla sıklıkla tercih edilen yöntem olduğunu belirtmiştir (144). Özellikle yüksek frekans ve ton burst uyaranın kullanılmasının hayvan çalışmalarında iç kulak ve işitme sinirinin fonksiyonu hakkında daha fazla frekansa spesifik bilgi verebileceği ifade edilmektedir (54).

Salvi ve Boettcher (2008), İUBP'de gürültüye bağlı işitme kaybının çalışıldığı hayvan modellerinde, ton burst uyaran kullanılarak gerçekleştirilmesini ve farklı frekans alanları hakkında odyograma yakın ve daha ayrıntılı bilgi sahibi olunabileceğini ifade etmektedir (54).

Kang ve ark (2010) gürültüye karşı KRG'nin koruyucu etkinliği ile ilgili çalışmasında uyaran olarak klik uyaranı kullanmışlardır (30). Gürültüye bağlı işitme kaybında klik uyaran kullanılması sıklıkla etkilenen yüksek frekanslara özgü değerlendirmeyi sağlayamadığı için, iç kulakta gerçekleşen hasar odyolojik olarak tam ortaya konulamayabilir. Hong ve ark (2011) GBİK'de KRG olmasa da içeriğinde yer alan ginseng bileşiklerinin koruyucu etkinliği ile ilgili araştırmalarında 4 kHz, 6 kHz ve 8 kHz ton burst uyaran kullanmışlardır (31). Sıçanların işitme frekans aralığı da göz önüne alındığında, yüksek frekansları da içeren ton burst uyaran kullanılması, gürültüye bağlı işitme kaybında en çok etkilenen yüksek frekansların değerlendirilmesine olanak sağlaması açısından araştırmamızın avantajını ortaya koymaktadır. KRG'nin, gürültüye bağlı işitme kaybındaki etkinliği ile ilgili yapılan araştırmalar içerisinde yüksek frekans ton burst İUBP'nin kullanıldığı ilk araştırmadır.

Tablo 16. Çeşitli araştırmaların yöntem dökümü ve sonuçları

Araştırmacı	**Tür**	**Etken Madde**	**Doz**	**Gürültü**	**Gürültü öncesi sonrası**	**En belirgin eşik değişim ve frekansı**	**İyileşme (dB)**
Kang ve ark (2010)	BALB/c fare	KRG	400 mg/kg 200 mg/kg 100 mg/kg 50 mg/kg (oral)	Beyaz gürültü 110 dB SPLx 3 s	Gürültüden 1 s, 1 g ve 3 gün sonra	Klik: 60 dB (kontrol grubu+KRG grupları)	~ 24
Hong ve ark (2011)	ICR fare	KRG/ ginsenozid bileşikleri	50 mg/kg 100 mg/kg KRG 5 mg/kg 10 mg/kg Rh 5 mg/kg 10 mg/kg GCK	4 kHz OB 120 dB SPLx 2 s	Gürültüden 24 s sonra ve 7 gün boyunca	4 kHz:58-65 dB 6 kHz:55-60 dB 8 kHz:46-53 dB	~ 20
Kopke ve ark (2000)	Çinçilla	NAC	325 mg/kg+ 50 mg/kg salisilat ip	4 kHz OB 105 dB SPLx 6 s	1 s önce+ 1 s sonra günde 2 kez 2 g	Eşik 2 ve 4 kHz'de 40-dB	~ 30
Kopke ve ark (2001)	Çinçilla	NAC	325 mg/kg+ 25 mg/kg salisilat ip	4 kHz OB 105 dB SPLx 6 s	1 s önce+1 s sonra 2x/gx2 g	6 kHz'de 45 dB	~ 23
Ohinata ve ark (2003)	Kobay	NAC	500 mg/kg ip	4 kHz 115 dB SPLx 4 s	30 dk önce	4 ve 8 kHz'de 40 dB	~ 15-25
Duan ve ark (2004)	Sıçan	NAC	350 mg/kg ip	160 dB pSPLx50 atış	1 s önce hemen ve 3 s sonra	4 kHz'de 20 dB	~ 10
Bielefeld ve ark (2005)	Çinçilla	NAC	325 mg/kg ip	4 kHz 100 dB SPLx6 s x4 g	4 kHz'de 18-30 dB	4 kHz'de 30 dB	~ 12
Coleman ve ark (2007)	Çinçilla	NAC	325 mg/kg ip	4 kHz OB 105 dB SPLx 6 s	1 s sonra 2x/g x 2 g	6 kHz'de 43 dB	~ 22
Choi ve ark (2008)	Çinçilla	NAC	100 mg/kg+ 50 mg/kg 4-OHPBN ip	4 kHz OB 105 dB SPLx 6 s	2 s sonra 2x/gx2 g	6 khz'de 38 dB ve 17 dB düşüş	~ 10 ve 31
Fetoni ve ark (2009)	Kobay	NAC	500 mg/kg ip	6 kHz Saf ses 120 dB SPL x30 dk	Gürültü sonrası2x/g x2 g	8 kHz'de 55 dB	~15

Kopke ve ark (2002)	Çinçilla	D-metionin	200 mg/kg ip	4 kHz OB 105 dB SPLx 6 s	Gürültü öncesi 2x/gx2 1 s önce ve sonra	8 kHz'de 30 dB	~ 20
Cheng ve ark	Kobay	D-metionin	300 mg/kg	Darbant gürültü 105 dB SPLx 10 dk	1 s önce	4dB'de 15 dB	Değişim yok
Lynch ve ark (2004)	Sıçan	Ebselen	16 mg/kg 4 mg/kg Po	8 kHz OB, 4 s, 113 dB SPL	2+/g 1 g önce, gürültü günü ve 1 g sonra	16 kHz'de 35 dB	~ 20
Shim ve ark (2009)	Fare (BALB/c)	Retinoik asit	1 mg/kg po	Beyaz gürültü (0,3-10 kHz) 1222 dB SPL x3 sx3 g	2x/gx2 g önce ve gürültünün 3. Günü	Klik ile 59 dB	~ 20
Heinrich ve ark (2008)	Kobay	Askorbik asit	25 mg/kg içme suyuna	90 dB SPL klik 1 s	25 mg/kg/gün	Klik ile 30 dB	0
Hou ve ark	Kobay	E vit.	10 mg/kg α-tacoferol ip	4 kHz OBx 8 s x3 g	1x/gx3 g gürültü öncesi, gürültünün 3. günü ve 3 gün sonra	4 kHz'de 20 dB	10
Yamashita ve ark (2005)	Kobay	Trolox+ salisilat	50 mg/kg trolox ip+ 75 mg/kg salisilat sc	4 kHz OB 120 dB SPL 5 s	2x/gx3g gürültü öncesi, gürültü, 10 gün sonra	16 kHz'de 50 dB	~ 30
Fetoni ve ark (2008)	Kobay	α-tacoferol	100 mg/kg im	6 kHzx120 dB SPLx40 dk	1 s önce, 1x/gx3 g	8,12,16 kHz'de 45 dB	~ 35-45
Ising ve ark (1982)	Kobay	Magnezyum	4,5 mmol/l içme suyuna	85 dBA 0-100 dB pSPL'lik atış 12 s/gx8 hafta	İçme suyu	Klik ile 34 dB	~ 17
Choi ve ark (2014)	Çinçilla	4-OPHBN ve NAC	10 mg/kg 4-OPHBN ve 20 mg/kg NAC oral	4 kHz OB 105 dB SPL, 6 s	Gürültüden 4 s sonra	4 kHz 45 dB, 6 kHz 48 dB, 8 kHz	~ 25
Wu ve ark (2010)	Sıçan	NAC	325 mg/kg ip	Beyaz gürültü (1-20 kHz) 110 dB SPL 8 s	2 g önce 2 g sonra	Klik:36 dB 4 kHz: 30 dB, 8kHz: 27,5 dB 12 kHz: 28,1dB 16 kHz: 33,3 dB 20 kHz:31,5 dB	~ 15
Cascella ve ark (2012)	Sıçan	Acuval, Co-enzim Q10	500 mg/kg Coenzim q10 ve 100 mg/kg acuval suda	6 kHz beyaz gürültü 115 dB SPL, 2 s	İçme suyuna	Klik : 34 dB 4 kHz: 51 dB 8 kHz: 39 dB 16 kHz: 35 dB 32 kHz: 51 dB	~ 10
Minami ve ark (2004)	Kobay	Calsinorin	10 mikrogram/ml	4 kHz OB, 120 dB SPL 5 s	Skala timpaniye	4 kHz::30 dB 8 ve 16 kHz: 50 dB 16 kHz: 50 dB	~ 20
Mc Fadden ve ark (2004)	Kobay	C vit	50, 500 , 5000 mg/kg diyet	4 kHz OB 114 dB SPL, 6 s	Diyet	4 kHz: 60 dB 8 kHz: 50 dB 12 kHz: 55 dB 16 kHz: 40 dB	~ 15

Le Prell ve ark (2007)	Kobay	ACE vit Mg	A :2,1. mg/kg C: 71,4 mg/kg E: 26 mg/kg Mg:2,85 mmol/kg ip	4 kHz OB, 120 dB SPL 5 s	Gürültü öncesi 1 s 5 g 24 saatte bir	4 kHz: 40 dB 8 ve 16 kHz:50 dB	~ 30
Minami ve ark (2007)	Kobay	Kreatin ve Tempol	53 kreatin, tempol 3mM suda	4 kHz OB, 120 dB SPL 5 s	2 hafta boyunca	16 kHz: 73 dB 8 kHz: 50 dB	~ 20
Kang ve ark (2009)	Fare	Baikalen	500 mg/kg /300 mg/kg/100 mg/kg oral	4 kHz OB, 120 dB SPL 3 s	30 dk önce ve 35 g boyunca günde 1	4 kHz:50 dB 8 kHz: 50 dB	~ 35
Park ve ark (2014)	BALB/c fare	Metilen mavisi	2 mg/kg OG	Beyaz gürültü (1-20 kHz) 112 dB SPL, 3 s	Gürültüden önce 4 g boyunca	16 kHz:40 dB üstü 32 kHz: 45 dB üstü (kontrol grubunda)	~ 20-25
Fetoni ve ark (2010)	Kobay	Ferulic asit	150 mg/kg ip	6 kHz saf ses 120 dB 60 dakika	Gürültüden 1 s önce ve 3 gün boyunca/Gürültüden 24 s sonra 3 gün boyunca	2 kHz:10 dB 4 kHz:20 dB 6 kHz: 40 dB 12 kHz:45 dB 16 kHz:45 dB 20 kHz:40 dB	~ 5-15
Chen ve ark (2014)	Fare	Deksametazon	10 mg/ml intratimpanik	Darbant (6-32 kHz), 6 s, 110-120 dB SPL	Gürültüden hemen önce	Klik: 80 dB 8 kHz: 80 dB 12 kHz: 80 dB 16 kHz: 80 dB 20 kHz: 80 dB 24 kHz: 80 dB 28 kHz: 80 dB 32 kHz: 80 dB	~5-10
Campbell ve ark, 2011	Çinçilla	D-metionin	200 mg/kg ip	4 kHzOB, 105 dB SPL, 6 s	Gürültüden 3/5/7 s sonra	2 kHz: 50 dB 4 kHz: 50 dB 6 kHz: 40 dB 8 kHz: 40 dB	~30 40 (kontrol grubu ile istatistiksel fark yok)
Mevcut çalışmamız	Sıçan	KRG	200 mg/kg OG	4 kHz OB, 120 dB SPL, 5 s	Gürültüden 1 saat sonra x10 gün	4 kHz:86 dB 8 kHz: 95 dB 12 kHz: 90 dB 16 kHz: 92 dB 32 kHz: 90 dB	~10

NAC: N-asetil sistein, ip: İntraperitonel, po: per oral, sc: subkutan OG: oral gavaj, OB: oktav bant, dk: dakika, s: saat, g: gün

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Gürültü ile ileri derecede işitme kaybı oluşturulan sıçanlarda, KRG'nin koruyucu olabileceği, histolojik ve odyolojik olarak gösterildi.
2. KRG'nin gürültüye bağlı işitme kaybındaki etki mekanizmasının, etkin dozunun, farklı şiddet seviyelerinde ve sürelerde çeşitli gürültülerin (darbeli, patlama, tekrarlayan, dalgalı) etkisinin ortaya konulabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Gürültüye bağlı işitme kaybı ile ilgili yapılacak araştırmalarda standart bir gürültü modeli oluşturulmalıdır. Oluşturulacak modelde, parametreler net ve açık olmalıdır. Bu model, gürültüye bağlı işitme kaybında yapılacak çalışmaların sonuçlarının ve koruyucuların etkinliğinin değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır.
4. Gürültüye bağlı işitme kaybında distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi tek başına yeterli olmamakta, özellikle yüksek frekans ton burst işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) testinin de kullanılması gerekmektedir.
5. Yüksek frekans ton burst İUBP gürültüye bağlı işitme kaybı ve ototoksisite çalışmalarında frekansa özgü bilgi vererek ve işitsel etkilenmeyi daha net ortaya koyabilmektedir. Araştırmamız gürültüye bağlı işitme kaybında, KRG'nin koruyucu etkisinin gösterilmesine dair yüksek frekans İUBP'nin kullanıldığı ilk çalışma olma özelliğine sahiptir.
6. Odyolojik veriler, gürültüye bağlı hasarda işitsel fonksiyonları değerlendirmede değerli bilgiler sağlar. Etkilenmenin histolojik görüntülemelerle desteklenmesi gürültüye bağlı işitme kaybının hangi hücrelerde, ne düzeyde hasar yaptığının gösterilmesi ve gürültüye bağlı hasarın mekanizmasının anlaşılması açısından önemlidir.
7. Koruyucu ajanların etkinliğinin araştırılması için yapılan çalışmaların sadece deney hayvanları ile sınırlı kalmaması insanlar üzerinde de güvenle ve etkin bir biçimde kullanılabilmesi önemlidir. Bu nedenle, herhangi bir yan etkisi olmadığı bilinen ve kullanılan güvenli antioksidanlar ile gürültüye maruz kalan insanlar üzerindeki etkisi ile ilgili araştırmalar yapılmalıdır.

7 KAYNAKLAR

1. Aas S, Tronstad TV. Diffusion-Based Model for Noise-Induced Hearing Loss. Norwegian University of Science and Technology. Master of Science, 2007; 1-81.

2. Mukherjea D, Ghosh S, Bhatta P, Sheth S, Tupal S, Borse V, Brozoski T, Sheehan KE, Rybak LP, Ramkumar V. Early investigational drugs for hearing loss. Expert Opin Investig Drugs, 2015;24(2): 201-17.

3. Sareen A, Singh V. Noise Induced Hearing Loss: A Review. Online J Otolaryngol, 2014; 4(2): 1-10.

4. Nair C. Noise Induced Hearing Loss. InnovAiT, 2014;0(0): 1-5.

5. Groenewold MR, Masterson EA, Themann CL, Davis RR. Do hearing protectors protect hearing? Am J Ind Med, 2014;57:1001–10.

6. Ising H, Kruppa B. Health Effects caused by Noise: Evidence in the Literature from the Past 25 Years. Noise Health, 2004;6(22): 5-13.

7. Park JS, Jou I, Park SM. Attenuation of noise-induced hearing loss using methylene blue. Cell Death Dis, 2014;5: 1-11.

8. Oishi N, Schacht J. Emerging treatments for noise-induced hearing loss. Expert Opin Emerg Drugs, 2011;16: 235–45.

9. Doosti A, Lotfi Y, Moosavi A, Bakhshi E, Talasaz AH. Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE) as an Appropriate Tool in Assessment of Otoprotective Effects of Antioxidants in Noise-Induced Hearing Loss (NIHL). Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014;66(3):325-9.

10. Kowalski TJ, Pawelczyk M, Rajkowska E, Dudarewicz A, Sliwinska-Kowalska M. Genetic variants of CDH23 associated with Noise-Induced Hearing Loss. Otol Neurotol, 2014;35: 358-65.

11. Berg RL, Pickett, Linneman JG, Wood DJ, Marlenga B. Asymmetry in noise-induced hearing loss: Evaluation of two competing theories. Noise Health, 2014;16(69):102-7.

12. Chen L, Dean C, Gandolfi M, Nahm E, Mattiace L, Kim AH. Dexamethasone's effect in the retrocochlear auditory centers of a noise-induced hearing loss mouse model. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014;151(4): 667–74.

13. Fetoni AR, De Bartolo P, Eramo Sl, Rolesi R, Pacıello F, Bergamını C, Fato R, Paludettı G, Petrosını L, Troiani D. Noise Induced Hearing Loss (NIHL) as a target of oxidative stress mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense. J Neurosci, 2013;33(9):4011-23.

14. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathione limits noise-induced hearing loss. Hear Res, 2000;146:28-34.

15. Yamashita D, Jiang HY, Schacht J, Miller JM. Delayed production of free radicals following noise exposure. Brain Res, 2004;1019: 201–09.

16. Henderson D, Bıelefeld EC, Harrıs KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. Ear Hear, 2006;27:1–19.

17. Puel Jl, Ruel J, Gervaıs D'aldın C, Pujol R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise trauma induced hearing loss. Neuroreport, 1998;9: 2109–114.

18. Hu BH, Guo W, Wang PY, Henderson D, Jiang SC. Intense noise-induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochleae. 2000; Acta Otolaryngol, 120:19–24.

19. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. Hear Res, 2002;166: 62–71.

20. Ohlemiller KK, Mcfadden SL, Dıng DL, Lear PM, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. J Assoc Res Otolaryngol, 2000;1:243–254.

21. Lu J, Li W, Xiaoping D, Ewert DL, West MB, Stewart C, Floyd RA. Kopke RD. Antioxidants reduce cellular and functional changes induced by intense noise in the inner ear and cochlear nucleus. JARO, 2014;15: 353–72.

22. Ersoy A, Koc ER, Sahin S, Duzgun U, Acar B, Ilhan A. Possible effects of rosuvastatin on noise-induced oxidative stress in rat brain. Noise Health, 2014;16(68): 18-25.

23. Choi C-H, Du X, Floyd RA, Kopke RD. Therapeutic effects of orally administrated antioxidant drugs on acute noise-induced hearing loss. Free Radical Research, 2014;48(3): 264-72.

24. Op de Beeck K, Schacht J, Camp GV. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: The programmed death of the hair cell. Hear Res, 2011;281: 18-27.

25. Le Prell CG, Yamashita D, Shujiro B. Minami SB, Yamasoba T, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. Hearing Research, 2007;226: 22–43.

26. Cascella V, Giordano P, Hatzopoulos S, Petruccelli J, Prosser S, Simoni E, Astolfi L, Fetoni AR, Skarżyński H, Martini A. A new oral otoprotective agent. Part 1: Electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. Med Sci Monit, 2012 Jan;18(1):BR1-8.

27. Shi X, Han W, Yamamoto H, Omelchenko I, Nuttall A. Nitric oxide and mitochondrial status in noise-induced hearing loss. Free Radic Res, 2007;41(12): 1313-25.

28. Murphy WJ, Franks JR, Berger EH, Behar A, Casali JG, Dixon-Ernst C, et al. Development of a new standard laboratory protocol for estimation of the field attenuation of hearing protection devices: Sample size necessary to provide acceptable reproducibility. J Acoust Soc Am, 2004;115(1):311-23.

29. Kopke R, Slade MD, Jackson R, Hammill T, Fausti S, Lonsbury-Martin B, Sanderson A, Dreisbach L, Rabinowitz P, Torre III P, Balough B. Efficacy and safety of N-acetylcysteine in prevention of noise induced hearing loss: A randomized clinical trial. Hear Res, 2015; 323:40-50.

30. Kang WS, Chung JW. Ingestion of Korean Red Ginseng after Noise Exposure Can Potentiate Rapid Recovery of Hearing in Mice. J. Ginseng Res, 2010;34(4): 336-41.

31. Hong BN, Kim SY, Yi TH, Kang TH. Post-exposure treatment with ginsenoside compound K ameliorates auditory functional injury associated with noise-induced hearing loss in mice. Neurosci Lett, 2011;487: 217–222.

32. Kalkavan CŞ. Ototoksik ajanların iç kulak üzerine olan etkilerinin otoakustik emisyon ile fonksiyonel olarak değerlendirilmesi. İstanbul, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi. 2009;1-40.

33. Gündoğdu R. Ratlarda intraperitoneal yolla uygulanan kuersetin hidratın sisplatin ototoksisitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Kayseri, Erciyes Üniversitesi, Tıpta uzmanlık tezi, 2013;1-56.

34. Mills JH, Khariwala SS, Weber PC. Aantomy and Physiology of Hearing. In: Bailey BJ, Johnson JT, editors. Head & Neck Surgery- Otolaryngology. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.p.1883-1900.

35. Moller AR. Hearing: Anatomy, Physiology, and disorders of the auditory system, Second Edition. USA, Elsevier Inc. 2006; 3-300.

36. Kayabaşoğlu G. Cep telefonlarından kaynaklanan elektromanyetik alanın işitme üzerindeki etkilerinin sıçanlarda incelenmesi. İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2009;1-73.

37. İkiz AÖ. Ses fiziği ve orta kulak mekaniği. In: Çelik O, editör. Otoloji ve Nörootoloji, 1. Baskı, İstanbul: Elit Ofset Matbaacılık, 2013. p. 113-30.

38. Kanlıkama M. İşitme fizyolojisi. In: Çelik O, editör. Otoloji ve Nörootoloji, 1. Baskı, İstanbul: Elit Ofset Matbaacılık, 2013. p.59-84.

39. Olgun Y. Hipoksik iskemik ensefalopati oluşturulan yenidoğan sıçanlarda işitsel fonksiyon kaybı ve eritropoetin etkisinin araştırılması. İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012; 3-90.

40. Meyer AC, Moser T. Structure and function of cochlear afferent innervation. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2010; 18(5):441-6.

41. Yamaguchi T, Nagashima R, Yoneyama M, Shiba T, Ogita K. Disruption of ion-trafficking system in the cochlear spiral ligament prior to permanent hearing loss induced by exposure to ıntense noise: possible involvement of 4-Hydroxy-2-nonenal as a mediat. PLoS One, 2014 Jul 11;9(7):e102133.

42. Şentürk Uzer T. Akustik travmada pentoksifilin-steroid kombine tedavisinin işitme kaybı üzerine etkisi (hayvan modeli). İstanbul, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi. 2005;1-71.

43. Martin FN, Clark JG. Introduction to Audiology. Eleventh edition. NewJersey: Pearson Education Inc, 2012;3-280.

44. Muller M. Frequency representation in the rat cochlea. Hear Res, 1991; 51:247–54.

45. Devren S, Gürültüye bağlı koklear hasarın önlenmesinde olivokoklear sistemin rolünün dopamin antagonisti (haloperidol) kullanarak elektrofizyolojik testlerle deneysel olarak araştırılması. Edirne, Trakya Üniversitesi, Yüksek lisans tezi, 2011.

46. Lim DJ. Cochlear anatomy related to cochlear micromechanics. A review. J Acoust Soc Am. 1980;67(5):1686-95.

47. Madanoğlu NA. Kohleanın işitme mekanizmasındaki yeri. Otoskop 2003;2: 78-82.

48. Bulut E. Corti organı frekans seçiciliğinde dış tüylü hücrelerin rolü. Edirne, Doktora tezi, Trakya Üniversitesi, 2009.

49. Corey DP. Transduction and adaptation by vertebrate hair cells. In: Berlin CI, Bobbin RP, editors. Hair Cells Micromechanics and Hearing, First Edition, Canada: Thomson Learning Inc, 2001.p. 1-26.

50. Cho Y. Molecular mechanisms of the cochlear response to noise and deafness. Michigan, University of Michigan, Doctor of Philosophy. 2001;1-159.

51. Kelley MW, Wu DK. Development neurobiology of the ear: Current and future directions. In:Kelley MW, Wu DK, Popper AN, Fay RR, editors. Development of the inner ear, First Edition, United States of America: Springer Science+Business Media Inc, 2005. p.1-9.

52. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In CW Cummings, JM Fredrickson, LA Harker, et al. (eds),Otolaryngology–Head and Neck Surgery . Baltimore: Mosby–Year Book, 1993:2497–524.

53. Spankovic C, Hood LJ, Grantham DW, Polley DB. Application of frequency modulated chirp stimuli for rapid and sensitive ABR measurements in the rat. Hearing Research, 2008; 92–7.

54. Salvi R, Boettcher FA. Animal models of noise-induced hearing loss. In: Conn PM, editör. Sourcebook of Models for Biomedical Research. First Edition, Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2008.p.289-301.

55. Heffner HE, Heffner RS. Sound localisation in wild Norway rats (Rattus norvegicus). Hearing Research, 1985;19: 151-55.

56. Albuquerque AF, Rossato M, Apparecido de Oliveria JA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pig and rats. Braz J Otorhinolaryngol, 2009;75(1): 43-9.

57. Ayduran E. Cisplatin ile indüklenen ototoksisitede protektif amaçla kullanılan intratimpanik deksametazon ile e vitamininin karşılaştırılması. İstanbul, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2009;1-64.

58. Arıcı M. Sıçanlarda akustik travmaya bağlı işitme kaybı modelinde likopenin etkisinin araştırılması. İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015; 4-62.

59. Solntseva GN. Morphology of the inner ear of mammals in ontogeny. Russian Journal of Developmental Biology, 2010; 41(2): 94–110.

60. Coleman M, Boyer DM. Inner ear evolution in primates through the cenozoic: Implications for the evalution of hearing. The Anatomıcal Record, 2012; 295: 615–631.

61. Fligor B, Chasin M, Neitzel R. In: Katz J, Editor. Noise exposure. Handbook of Clinical Audiology. Seventh edition, China: Wolters Kluwer Health, 2015;595-615.

62. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Gürültü. Birinci Baskı, Ankara: Aydoğdu Ofset, 1994: 1-43.

63. Zhang X, Liu Y, Zhang L, Yang Z ve ark. Genetic variations in protocadherin 15 and their interactions with noise exposure associated with noise-induced hearing loss in Chinese population. Environmental Research, 2014;135:247–52.

64. Wu HP, Hsu CJ, Cheng TJ, Guo YL. N-acetylcysteine attenuates noise-induced permanent hearing loss in diabetic rats. Hearing Research, 2010;26:771-7.

65. Zuo H, Cui B, She X, Wu M. Changes in Guinea Pig cochlear hair cells after sound conditioning and noise exposure. J Occup Health, 2008;50:373-9.

66. http://www.hear-it.org/2050-twice-many-hearing-loss (Erişim: 28 04 2015).

67. Leensen MCJ, Dreschler WA. Longitudinal changes in hearing threshold levels of noise-exposed construction workers. Int Arch Occup Environ Health, 2015;88:45–60.

68. Ranga RK, Yadav SPS, Yadav A, Yadav N, Ranga SB. Prevalence of occupational noise induced hearing loss in industrial workers. Indian J Otol, 2014;20(3):116-9.

69. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. DDT, 2005;10 (19):1291-8.

70. Verbeek JH, Kateman E, Morata TC, Dreschler WA, Mischke C. Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss: A Cochrane systematic review. Int J Audiol 2014;53: 4–96.

71. Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. Physiol Rev 2002;82: 601–36.

72. Boşat M. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Polikliniklerinde Gürültü Düzeylerinin Belirlenmesi. İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi 2013; 1-60.

73. Heinrich UR, Feltens R. Mechanisms underlying noise-induced hearing loss. Drug Discov. Today 2006; 3 (1): 131-5.

74. Kujawa SG, Liberman MC. Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after "Temporary" Noise-Induced Hearing Loss. J Neurosci, 2009;29(45):14077–85.

75. Meltser I, Tahera Y, Canlon B. Differential activation of mitogen-activated protein kinases and brain –derived neurotrophic factor after temporary or permanent damage to a sensory system. Neuroscience, 2010;165: 1439–46.

76. Gröschel M, Götze R, Ernst A, Basta D. Differential Impact of Temporary and Permanent Noise-Induced Hearing Loss on Neuronal Cell Density in the Mouse Central Auditory Pathway. J Neurotrauma, 2010;27:1499-507.

77. Raphael Y. Cochlear pathology, sensory cell death and regeneration. Br Med Bull. 2002;63: 25–38.

78. Campbell K, Claussen A, Meech R, Verhulst S, Fox D, Hughes L. D-methionine (D-met) significantly rescues noise-induced hearing loss: Timing studies. Hear Res, 2011;xxx: 1-7.

79. Graham CE, Basappa J, Vetter DE. A corticotropin-releasing factor system expressed in the cochlea modulates hearing sensitivity and protects against noise-induced hearing loss. Neurobiol Dis, 2010;38: 246–58.

80. Moshammer H, Kundi M, Wallner P, Herbst A et al. Early prognosis of noise-induced hearing loss. Occup Environ Med 2015;72:85–9.

81. Kashani MM, Saberi H, Hannani M. Prevention of acoustic trauma-induced hearing loss by N-acetylcysteine administration in rabbits. Arch Trauma Res, 2013;1(4):145-50.

82. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. JASA. 1978; 64: 1386-91.

83. Janssen T, Müller J. Otoacoustic emissions as a diagnostic tool in a clinical contex. In: Manley GA, Fay RR, Popper AR, eds. Active processes and otoacoustic emissions in hearing. 1 st ed. New York:Springer;2008. p. 421-60.

84. Şerbetçioğlu B, Gürkan S, Mungan S. ABR ve OAE Testlerinin Klinik Önemi ve Uygulama Prensipleri. Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2012;5(2):51-61.

85. Janssen T, Müller J. Otoacoustic Emissions as a Diagnostic Tool in a Clinical Context, In: Manley GA, Fay RR, Popper AN,editors. Active processes and otoacoustic emissions in hearing. 1sr ed. Newyork, Springer science business media; 2008. p. 421-460.

86. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. J Acoust Soc Am 1991; 89(5):2027- 67.

87. Prieve B, Fitzgerald T. In: Katz J, Editor. Otoacoustic Emissions. Handbook of Clinical Audiology. Seventh edition, China: Wolters Kluwer Health, 2015;357-79.

88. Prieve B, Fitzgerald T. Otoacoustic Emissions. In: Katz J, Burkhardt R, Medwetzky L, Hood L, eds. Handbook of Clinical Audiology. 6th ed. USA: Williams and Wilkins;2009.p.497-528.

89. Ferraro JA, Durrant JD. Auditory evoked potentials: Overview and basic principles. In: Katz J, ed. Handbook of Clinical Audiology. 4th ed. USA: Williams and Wilkins;1994.p.317-38.

90. Erwin CW, Husain AM. Brainstem Auditory Evoked Potentials. In: Ebersole JS, Pedley TA, editors. Current practice of clinical electroencephalography. Third Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p.864-91.

91. Santarelli R, Arslan E. In: Katz J, Editor. Electrocochleography. Handbook of Clinical Audiology. Seventh edition, China: Wolters Kluwer Health, 2015;207-30.

92. Musiek FE, Gonzalez JE, Baran JA. In: Katz J, Editor. Auditory Brainstem Response: Differential Diagnosis. Handbook of Clinical Audiology. Seventh edition, China: Wolters Kluwer Health, 2015;231-48.

93. Hall JW. Introduction to auditory evoked response measurement. New Handbook of Auditory Evoked Responses. 1st ed. Boston: Pearson Education;2007.p.58-109.

94. Hood LJ. In: Katz J, Editor. Auditory Brainstem Response: Estimation of hearing sensitivity. Handbook of Clinical Audiology. Seventh edition, China: Wolters Kluwer Health, 2015;249-66.

95. Hall JW, Swanepoel DW. Auditory Brainstem Response. Objective Assessment of Hearing. 1sted. United Kingdom: Plural Publishing;2010.p. 67-104.

96. Dau, T., Wegner, O., Mellert, V., Kollmeier, B., 2000. Auditory brainstem responses with optimized chirp signals compensating basilar-membrane dispersion. J.Acoust. Soc. Am. 107, 1530–40.

97. Çakır A. Farelerde akustik travma ile oluşturulmuş tinnitus modelinde LTP aracılı sinaptik plastisite sürecinin incelenmesi. İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012; 4-62.

98. Willott JF. Factors affecting hearing in mice, rats, and other laboratory animals. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, 2007;46 (1):23-7.

99. Fausti SA, Frey RH, Henry JA, Olson DJ, Schaffer HI. High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. J Rehabil Res Dev, 1993; 30 (3):333–41.

100. Crowley DE, Hepp-Reymond MC. Development of cochlear function in the ear of the infant rat. J Comp Psychol 1966; 62(3):427-432.

101. Shaw NA. The auditory evoked potential in the rat- a review. Prog Neurobiol, 1988;31:19-45.

102. Christie KW, Eberl DF. Noise-induced hearing loss: new animal models. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;22:374–383.

103. Bielefeld EC. Protection from noise-induced hearing loss with Src inhibitors. Drug Discov. Today, 2015; 00(00): 1-6.

104. Fechter LD, Gearhart C, Shirwany NA. Acrylonitrile Potentiates Noise-Induced Hearing Loss in Rat. JARO, 2004; 5: 90–8.

105. http://www.pnwaudiology.com/noise-induced-hearing-loss (Erişim Tarihi: 10 06 2015).

106. Yuan H, Wang X, Hill K, Chen J, Lemasters J, Yang SM, Sha SH. Autophagy attenuates noise-induced hearing loss by reducing oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2015;22(15):1308-24.

107. Sezer K, Kesin M. Serbest radikallerin hastalıkların patogenezisindeki rolü. F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg. 2014; 28 (1): 49-56.

108. Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. Gıda Mühendisliği Dergisi, 2003;16: 32-7.

109. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Vet Fak Derg. 2004;15 (1-2):91-6.

110. Demir İ. Deneysel diffüz kafa travmasında ginseng'in superoksit dismuıtaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), düzeyine etkisiyle nöroprotektivitesinin incelenmesi. Van, Yüzüncü Yıl Üniversitesi. 2012;1-86.

111. Görgülü A, Kırış T. Eksitatör aminoasidler ve eksitotoksisite. Türk Nöroşirürji Dergisi, 2005; 15(1):33-8.

112. Minami SB, Yamashita D, Schacht J, Miller JM. Calcineurin activation contributes to noise-induced hearing loss. J Neurosci Res, 2004;78:383–92.

113. Güleş Ö, Eren Ü. Apoptozun Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi, 2008;2: 73-8.

114. Altunkaynak BZ, Özbek E. Programlanmış hücre ölümü: Apoptoz nedir? Tıp Araştırmaları Dergisi: 2008;6(2):93 -104.

115. Gültekin N, Karaoğlu K, Küçükateş E. Hücrede apoptoz ve sağkalım mekanizmalarının keşfedilmesi ve yeni potansiyel tedavi stratejileri. Arch Turk Soc Cardiol, 2008; 36(2): 120-30.

116. Green SH, Altschuler RA, Miller JM. Cell Death and Cochlear Protection. In: Schacht J, Popper AN, Fay RR, editors. Auditory Ttrauma, protection and repair. First Edition, New York: Springer-Verlag. 2008;p. 275–319.

117. Nicotera TM, Hu Bh, Henderson D. The Caspase pathway in noise-induced apoptosis of the chinchilla cochlea. JARO, 2003;4: 466-77.

118. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. Arşiv, 2011;20:145-58.

119. Dinh CT, Vn de Water TR. Blocking pro cell death signal pathways to conserve hearing. Audiol Neurotol 2009;14:383–92.

120. Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H. "Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs", Inner Ear, 2008;128(10): 1071-6.

121. Tali U. Kore Red Ginseng'in ratlarda deneysel sağ kolonik anastomozlarının iyileşmesinde etkisi. Zonguldak, Bülent Ecevit Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2013;1-94.

122. Baek KS, Hong YD, Kim Y, Sung NY, Yang S, Lee KM, Park JY, Park JS, Rho HS, Shin SS, Cho JY. Anti-inflammatory activity of AP-SF, a ginsenoside-enriched fraction, from Korean ginseng. J Ginseng Res, 2014;XXX:1-7.

123. Civan A. Ginseng uygulamasının sedanterlerde ve sporcularda nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) üzerindeki etkisi. Konya, Selçuk Üniversitesi, Doktora Tezi, 2009;1-80.

124. Nag SA, Qin JJ, Wang W, Wang MH, Wang H, Zhang R. Ginsenosides as anticancer agents: in vitro and in vivo activities, structure-activity relationships, and molecular mechanisms of action. Front Pharmacol, 2012;3(25): 1-18.

125. Kocaoğlu Güçlü B, Uyanık F. Saponinler ve biyolojik önemi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2004;1(2): 125-31.

126. Lü JM, Yao Q, Chen C. Ginseng compounds: An update on their molecular mechanisms and medical applications. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(3): 293–302.

127. Qi LW, Wang CZ, Du GJ, Zhang ZY, Calway T, Yuan CS. Metabolism of Ginseng and its interactions with drugs. Curr Drug Metab. 2011;12(9): 818-22.

128. Choung YH, Kim SW, Tian C, Min Y, Lee HK, Park SN, Lee JB, Park K. Korean red ginseng prevents gentamicin-induced hearing loss in rats. Laryngoscope, 2011;121:1294-302.

129. Reay J. Neurocognitive and gluco-regulatory effects of Panax ginseng. UK, Northumbria University, Doctor of Philosophy Thesis, 2007:1-351.

130. Fujita K, Hakuba N, Hata R, Morizane I, Yoshida T, Shudo M, Sakanaka M, Gyo K. Ginsenoside Rb1 protects against damage to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia. Neurosci Lett 2007; 415:113-17.

131. Civan A. Ginseng uygulamasının sedanterlerde ve sporcularda nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) üzerindeki etkisi. Konya, Selçuk Üniversitesi, Doktora Tezi, 2009;1-80.

132. Polak M, Eshraghi AA, Nehme O, Ahsan S, Guzman J, Delgado RE, H J, Telischi FF, Balkany TJ, Van De Water TR. Evaluation of hearing and auditory nerve function by combining ABR, DPOAE and eABBR tests into a single recording session. J Neurosci Methods. 2004;134(2):141-9.

133. Yamashita D, Jiang HY, Le Prell CG, Schacht J, and Miller JM. Post-Exposure Treatment Attenuates Noıse-Induced Hearing Loss. Neuroscience, 2005;134: 633–42.

134. Minami SB, Yamashita D, Ogawa K, Schacht J, Miller JM. Creatine and Tempol attenuate noise-induced hearing loss. Brain Res. 2007 May 7; 1148: 83–9.

135. Tian C, Kim YH, Kim YC, Park KT, Kim SW, Kim YJ, Lim HJ, Choung Y. Korean red ginseng ameliorates acute 3-nitropropionic acid-induced cochlear damage in mice. NeuroToxicology, 2013;34:42–50.

136. Tian C, Kim YJ, Lim HJ, Kim YS, Park HY, Choung YH. Red ginseng delays age-related hearing and vestibular dysfunction in C57BL/6 mice. Exp Gerontol, 2014;xxx:xxx–xxx.

137. Tian C, Kim SW, Kim YJ, Lim HJ,Park R, So HS. Red ginseng protects against gentamicin-induced balance dysfunction and hearing loss in rats through antiapoptotic functions of ginsenoside Rb1. Food Chem Toxicol, 2013;60: 369–76.

138. Walls C. In: Walls C, Editor. Noise-Induced Hearing Loss of Occupational Origin. A guide for medical practitioners. First Edition, New Zeland:The Occupational Safety and Health Service, 1994; 6-26.

139. ACOEM Noise and Hearing Conservation Committee. ACOEM evidence-based statement: noise-induced hearing loss. J Occup Environ Med. 2003;45(6):579-81.

140. Seidman M, Babu S, Tang W, Naem E, Quirk WS. Effects of resveratrol on acoustic trauma. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:463-70.

141. Koga K, Hakuba N, Watanabe F, Shudou M, Nakagawa T, Gyo K. Transient cochlear ischemia causes delayed cell death in the organ of Corti: an experimental study in gerbils, J. Comp. Neurol. 2003; 456:105–11.

142. Attias J, Bresloff I, Reshef I, Horowitz G, Furman V. Evaluating noise induced hearing loss with distortion product otoacoustic emissions. Br J Audiol, 1998;32: 39-46.

143. Balatsouras DG, Tsimpiris N, Korres S, Karapantzos I, Papadimitriou N, Danielidis V. The effect of impulse noise on distortion product otoacoustic emissions. Int J Audiol. 2005;44(9):540-9.

144. Alvarado JC, Fuentes-Santamaria V, Jareno-Flores T, Blanco JL, Juiz JM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in wistar rats. Neurosci Res 2012;73:302–11.

8 EKLER

8.1 Etik Kurul Raporu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 02/20/2014
Toplantı Tarihi : 04 Kasım 2014

Sayın, Doç.Dr.Günay KIRKIM
KBB Anabilim Dalı Odyoloji Bilim Dalı

46/2014 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz **"Gürültüye bağlı işitme kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in etkisinin araştırılması"** isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı
(Araştırıcı)

Prof.Dr.Ali Necati GÖKMEN
Başkan Vekili
(Topl. Katılamadı)

Prof.Dr.Turna İLKNUR
Üye

Prof.Dr.Hüseyin BASKIN
Üye

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye

Prof.Dr.Hüsnü Alper BAĞRIYANIK
Üye

Prof.Dr.Gülgün OKTAY
Üye

Prof.Dr.Safiye AKTAŞ
Üye
(Araştırıcı)

Prof.Dr.M.Ensari GÜNELİ
Üye

Prof.Dr. Hatice Nur OLGUN
Üye(Topl.Katılamadı)

Doç.Dr.Türkan ERTAY
Üye

Doç.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU
Üye

Doç.Dr.Meral KARAMAN
Üye

Doç.Dr.Nermin Nüket GÖÇMEN MAS
Üye

Yard.Doç.Dr.Orhan KALEMCİ
Üye (Topl.Katılamadı)

Vet.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Zehra KINAM
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

8.2 Özgeçmiş

SERPİL MUNGAN DURANKAYA

TC Kimlik No / Pasaport No:	53404434490
Doğum Yılı:	1980
Yazışma Adresi :	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi KBB AD İşitme-Konuşma-Denge Ünitesi Inciralti Izmir 35340 İzmir/Türkiye
Telefon :	232-4123291
Faks :	232-4123269
e-posta :	serpil.mungan@deu.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	KULAK BURUN BOĞAZ	Yüksek Lisans	2010
Türkiye	Celal Bayar Üniversitesi	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ	Biyoloji	Lisans	2007

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	TEMEL TIP BİLİMLERİ	Öğretim Görevlisi	2011-
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	Temel Tıp Bilimleri		2000-2011

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Diğer

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		**Tamamlanan**	**Devam Eden**
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Kirkim, Gunay; Durankaya, Serpil Mungan; Dogan, Ersoy; Mutlu, Basak; Gurkan, Selhan; Serbetcioglu, Bulent; Erdag, Taner Kemal, The Effects Of Behavıor Type And Anger Parameters On Hearıng Aıd Satısfactıon In Hearıng Aıd Users, 2014, Turkısh Journal Of Gerıatrıcs-Turk Gerıatrı Dergısı
Durankaya, Serpil Mungan; Serbetcioglu, Bulent; Dalkilic, Gokhan; Gurkan, Selhan; Kirkim, Gunay, Development of a Turkish Monosyllabic Word Recognition Test for Adults, 2014, Journal of International Advanced Otology
Utkur, Burcu Catiker; Durankaya, Serpil Mungan; Idiman, Fethi; Serbetcioglu, Mustafa Bulent; Guneri, Ataman, Evaluation of VEMP Findings in Migrainous Vertigo, Migraine and Meniere's Disease, 2013, Journal of International Advanced Otology
Bayir, Omer; Kirkim, Gunay; Mungan, Serpil; Gurkan, Selhan; Kolatan, Hatice Efsun; Serbetciogiu, Mustafa Bulent, Assesment of Castellani Solution's Ototoxic Effects on Guinea Pigs Using Otoacoustic Emission and Auditory Evoked Brainstem Potentials, 2012, Journal of International Advanced Otology

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Şerbetçioğlu B, Durgut M, Mungan S, Mutlu B, Kırkım G, Ceryan K. Meniere hastalarında klinik ve odyovestibüler bulgular, Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008 46(3): 269-272
Mungan S, Uzunoğlu S, Kırkım G, Şerbetçioğlu B. Tinnitusu Olan Hastalarda A Tipi Davranış Ve Öfke Analizi, Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008 46(3): 269-272

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

ABR Dalga Latansı Kalibrasyonu İçin Yeni Bir Yöntem, VII. ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2014
Yenidoğan İşitme Taraması Bulgularımız, VII. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2014
Koklear İmplant Kullanım Süresinin P1 Dalga Latansına Etkisi, 9. İç Kulak Hastalıkları ve Kokleer İmplantasyon Sempozyumu, 2014
Koklear İmplantlı Çocuklarda İç Kulak Anomalisinin Dil Gelişimine Etkisinin Araştırılması, 9. İç Kulak Hastalıkları ve Kokleer İmplantasyon Sempozyumu, 2014
Kongenital Aural Atrezi Olgularımızın Odyolojik Bulguları, 9. İç Kulak Hastalıkları ve Kokleer İmplantasyon Sempozyumu, 2014
Evaluation Of Efferent System Using Contralateral Supression in Uditory Neuropathy Cases, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014
Bilateral severe hearing loss due to Rubinstein-Taybi syndrome: A case report, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014
A case report of a 34-months old child with Treacher Collins syndrome, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014

Outcome of Behavioral Problems in Adolescent Children: Functional Hearing Loss, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014
Audiological Evaluation Of Children With Mucopoly-Saccharidosis: Multiple Case Reports, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014
Effects of Stylet Removal on Neural Response Telemetry Thresholds During Implantation, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014
Consistency and Reliability of Two Different Electrically Evoked Test Techniques For Cochlear Implant Recipients, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014
Age Related Changes In Air and Bone Conduction Brainsteam Evoked Respose in Childeren with Normal Hearing, 12th International Congress of the Europan Society of Pedeatric Otorhinolaryngology, 2014
Bilateral Mild Conductive Hearing Loss Due To Turner Syndrome: A Case Report, 12th International Congress of the Europan Society of Pediatric Otorhinolaryngology, 2014
Normal işiten Pediyatrik Yaş Grubunda P1 Dalgası Maturasyonunun Değerlendirilmesi, III. Ulusal Otoloji ve Nörootoloji Kongresi, 2014
Geniş Vestibüler Akuaduktus Sendromlu Olgularda Odyolojik Bulgular, III. Ulusal Otoloji ve Nörootoloji Kongresi, 2014
Bilateral Periferik Vestibuler Patolojilerde Odyovestibuler Bulgular Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, III. Ulusal Otoloji ve Nörootoloji Kongresi, 2014
Remote fitting for CI and BAHA, 29th Politzer Society Meeting, 2013
Yetişkinlerde işitme cihazı memnuniyet envanteri üzerine davranış tipi ve öfke parametrelerinin etkisi, 35. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2013
İşitsel nöropatili olgularda kontralateral supresyon uygulayarak efferent sistemin değerlendirilmesi, 35. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahi Kongresi, 2013
Audiological Test Results of Children with Down Syndrome, 11th Congress of the Europan Federation of Audiology Societies (EFAS), 2013
The effect of Round Window versus Cochleostmy Technique on Neural Response Telemetry Results in Cochlear Implantation, 11th Congress of the Europan Federation of Audiology Societies (EFAS), 2013
Development of Speech Materials for Frequency Specific Assessment of Word Recognition Capability: A New Clinical Tool for Speech Audiometery, 11th Congress of the Europan Federation of Audiology Societies (EFAS), 2013
Speech performance test results of implanted children, 11th Congress of the Europan Federation of Audiology Societies (EFAS), 2013
Rehabilitation in auditory neuropathy : Turkish Experience, 11th Europan Symposium on Paediatric Cochlear Impantation, 2013
Assesment of FM System User Satisfaction of Children with Cochlear Implant, 11th Europan Symposium on Paediatric Cochlear Impantation, 2013

Exploring the Developmental Skills of Infant Cochlear Implant Candidacies, 11th Europan Symposium on Paediatric Cochlear Impantation, 2013
Validity of Language Parameters of Denver Developmental Screening Test in Children Fitted With Cochlear Impant, 11th Europan Symposium on Paediatric Cochlear Impantation, 2013
Hearing and balance problems of patients with enlarged vestibular aquaduct syndrome, Vertigo Academy International I, 2012
Evaluation of the relationship between functional balance performance and dizziness handicap inventory in patients with vestibular dydfunction, Vertigo Academy International, 2012
İşitsel Nöropati/Senkronizasyon Bozukluğu Tanısıyla Takip Edilen Çocuklarda Odyolojik Bulgular, 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2012
Speech Mapping Real Ear Measurement ile Cihaz Ayarlamasının Memnuniyete Etkisi, 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2012
Tip 1 timpanoplasti sonuçlarımız, 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2012
Artikulasyon Bozukluklarında Türkçe İfade Edici Alıcı Dil Testi Bulguları, VI. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2012
Vestibuler Uyarılmış Myojenik Potansiyellerde Farklı Uyaran Tiplerinin Etkisi, VI. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2012
Orta Kulak Mekanizması Sertliğinin Otoakustik Emisyon Uyaran Şiddetinin Kalibrasyonuna Etkisi, VI. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2012
Koklear İmplantlı Çocuklarda FM sistem Kullanımının Dil Gelişimine Etkisi, VI. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2012
İç Kulak Anomalisiz Koklear İmplantlı Çocuklarda Elektriksel Uyarılmış İşitsel Beyinsapı Potansiyellerinin Karşılaştırılması, VI. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2012
İşitme değerlendirmesi yapılan çocuklarda doğumsal-ailesel risk faktörleri ve aile gözlemlerinin değerlendirilmesi, 33.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2011
Radyolojik Olarak Kanıtlanmış Vestibuler Schwannoma Olgularında Odyolojik ve Radyolojik Parametrelerin İlişkisi, 33.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2011
Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda İşitsel Nöropati/İşitsel Senkronizasyon Bozukluğunun Uzun Dönem Sonuçları, 32.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2010
Farklı konuşmayı tanıma yüzdelerinde A tipi davranış ve öfke profillerinin analizi, 32.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2010
Okul öncesi dil gelişim ölçeğiyle koklear implantlı çocukların dil gelişimlerinin değerlendirilmesi, 32.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2010
Castellani solüsyonunun kobaylarda ototoksik etkisinin otoakustik emisyon ve beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri ve değerlendirilmesi, 32.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2010
Çocuklar için anlamlı işitsel deneyim skalası ile konuşmanın anlamlı kullanımı ölçekleri kullanılarak koklear implantlı çocukların dil gelişiminin değerlendirilmesi, V. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozukluları Kongresi, 2010

Radyolojik Olarak Kanıtlanmış Vestibuler Schwannoma Hastalarının Tümör Çapı ile Odyolojik Bulgularının Karşılaştırılması, V. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2010
Tinnitusu olan işitme kayıplı bireylerde A tipi davranış ve öfke profillerinin analizi, V. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2010
Hastalarda tinnitus tanısı, perdesi ve gürlüğü ile odyogram ilişkisi, V. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2010
Yetişkinler İçin Türkçe Tek Heceli Konuşmayı Tanıma Testinin Geliştirilmesi, V. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2010
Değişik dış kulak yolu basınçlarının transient uyarılmış ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlardaki etkisi, V. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2010
Vestibuler patoloji bulunmayan bireylerde bitermal kalorik test sonuçları, 31. TürkUlusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2009
Ratlarda koklear işlevin değerlendirilmesinde uygun oto-akustik emisyon yönteminin araştırılması, 31. TürkUlusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2009
Farklı vestibuler patoloji gruplarında elde edilen Dizziness Handikap Envanteri sonuçlarının karşılaştırılması, 31. TürkUlusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2009
Dizziness Handikap Envanteri Türkçe versiyonunun psikometrik geçerlilik-güvenilirlilik ve faktör analiziyönünden değerlendirilmesi, 31. TürkUlusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2009
Dijital işitme cihazıyla rehabilitasyon uygulanan hastalarda önerilen cihaz tip ve modellerinin memnuniyete etkisi, 31. TürkUlusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2009
İşitsel Nöropati/İşitsel Senkronizasyon Bozukluğu Olan Çocuk Olgularda İşitme Eşik Bulguları, 31. TürkUlusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2009
DEÜ İşitme Konuşma Denge Ünitesi Hizmetlerinde Hizmet Kalitesi ve Ölçümü, QPS-2009 3.Uluslararası Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Hasta Güvenliği Kongresi, 2009
Pediatrik onkoloji hastalarında cisplatin/carboplatine bağlı ototoksisitenin farklı kriterlere göre değerlendirilmesi, IV. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2008
Tinnitusu olan hastalarda A tipi davranış ve öfke profillerinin analizi, 30.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2008
Meniere hastalarında klinik ve odyovestibüler bulgular, 30.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2008
Mungan S, Şerbetçioğlu M, Şener T, Gürkan S, Durmuş Bayrak S, Eniseler AG, Kırkım G, Mutlu B,"Farklı konuşmayı tanıma yüzdelerinde A tipi davranış ve öfke profillerinin analizi",32. Türk-UlusalKulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Poster bildiri, 27 Ekim-31 Ekim 2010, Antalya-Türkiye, İZMİR, Ekim 2010,
Mutlu B, Şerbetçioğlu B, Durgut M, Mungan S, Dikbaş M. Dizziness handikap envanterinin (DHI) türkçe versiyonunun geçerlilik-güvenilirlilik ve faktör analizi. 31. Türk-Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Poster bildiri, 28 Ekim-01 Kasım 2009, Antalya- Türkiye.

Mutlu B, Bayraktar B, Topalsan S, Bayır Ö, Çatıker B, Mungan S, Güneri EA, Posacı C. Hormon Replasman Tedavisinin Sesin Akustik Parametreleri Üzerine Etkisi. 31. Türk-Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Sözlü Sunum, 28 Ekim-01 Kasım 2009, Antalya- Türkiye.
Şerbetçioğlu B, Topalsan S, Kırkım G, Mungan S, Erdağ TK. Ratlarda koklear işlevin değerlendirilmesinde uygun oto-akustik emisyon yönteminin araştırılması. 31. Türk-Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Poster bildiri, 28 Ekim-01 Kasım 2009, Antalya-Türkiye.
Mutlu B, Şerbetçioğlu B, Mungan S, Durgut M, Dikbaş M. Vestibuler patoloji bulunmayan bireylerde bitermal kalorik test sonuçları. 31. Türk-Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Poster bildiri, 28 Ekim-01 Kasım 2009, Antalya- Türkiye.
Mutlu B, Şerbetçioğlu B, Mungan S, Durgut M, Dikbaş M. Farklı vestibuler patoloji gruplarında elde edilen dizziness handikap envanteri (DHI) sonuçlarının karşılaştırılması. 31. Türk-Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Poster bildiri, 28 Ekim-01 Kasım 2009, Antalya- Türkiye.
Şerbetçioğlu B, Mungan S, Durgut M, Gürkan S, Kırkım G. Dijital işitme cihazıyla rehabilitasyon uygulanan hastalarda cihaz tipiyle modellerinin memnuniyete etkisi. 31. Türk-Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Poster bildiri, 28 Ekim-01 Kasım 2009, Antalya- Türkiye.
Kırkım G, Erdağ TK, Mungan S, Şerbetçioğlu B. İşitsel nöropati/işitsel senkronizasyon bozukluğu olan çocuk olgularda işitme eşik bulguları. 31. Türk-Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Poster bildiri, 28 Ekim-01 Kasım 2009, Antalya- Türkiye.
Şerbetçioğlu B, Güleç S, Devebakan N, Kırkım G, Dikbaş M, Aslan Dalmış K, Durgut M, Mungan S. DEÜ İşitme-Konuşma-Denge Ünitesi hizmetlerinde hizmet kalitesi ve ölçümü. QPS-2009 3. Uluslararası Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Hasta Güvenliği Kongresi, Sözlü Sunum, 12-14 Şubat 2009, Antalya, Türkiye.
Kırkım G, Şerbetçioğlu B, Güneş D, Mungan S, Olgun S. Pediatrik onkoloji hastalarında sisplatin/karboplatine bağlı ototoksisitenin farklı kriterlere göre değerlendirilmesi. IV. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, Sözlü Sunum, 16-18 Ekim 2008, Samsun, Türkiye.

Diğer yayınlar

Düzenleme Tarihi :14/06/2015