T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI ETİYOLOJİSİNDE *CURCUMA LONGA* (CURCUMİN)'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

HANDE EVİN

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2015

DEU.HSI.MSc-2012970043

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBI ETİYOLOJİSİNDE *CURCUMA LONGA* (CURCUMİN)'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

HANDE EVİN

Danışman Öğretim Üyesi: PROF. DR. GÜNAY KIRKIM

(Bu araştırma TÜBİTAK-3001 Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu tarafından 214S531 proje numarası ile desteklenmiştir.)

DEU.HSI.MSc-2012970043

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji Yüksek Lisans programı öğrencisi **Hande EVİN "Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Etiyolojisinde *Curcuma Longa* (Curcumin)'in Etkisinin Araştırılması**" konulu Yüksek Lisans tezini **17.09.2015** tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Prof.Dr. Günay KIRKIM
BAŞKAN
Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak.
Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı
İşitme-Konuşma-Denge Ünitesi

Prof. Dr. Ahmet Ömer İKİZ
ÜYE
Dokuz Eylül Üni.Tıp Fak.
Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı

Prof.Dr. Cem BİLGEN
ÜYE
Ege Üni. Tıp Fak.
Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı

Prof. Dr. Enis Alpin GÜNERİ
YEDEK ÜYE
Dokuz Eylül Üni.Tıp Fak.
Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Onur ODABAŞI
YEDEK ÜYE
Adnan Menderes Üni. Tıp Fak.
Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ…….. v

ŞEKİLLER DİZİNİ……. vi

KISALTMALAR…….. viii

TEŞEKKÜR…….. ix

ÖZET…..……. 1

İNGİLİZCE ÖZET……..... 3

1.GİRİŞ VE AMAÇ…… 5

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi…… 5

1.2. Araştırmanın Amacı……. 6

2.GENEL BİLGİLER…… 7

2.1. İşitsel Sistemin Yapı ve Fonksiyonları……... 7

2.1.1. Korti Organı…….. 7

2.1.2. Tüylü Hücreler…….. 8

2.1.2.1. Tüylü Hücrelerin İnnervasyonu……... 9

2.1.2.1.1. Afferent yollar (çıkan-ascending)……..... 9

2.1.2.1.2. Efferent Yollar (inen-descending)…….. 10

2.1.2.1.2.1. Medial Olivokoklear Fibriller……..... 10

2.1.2.1.2.2. Lateral Olivokoklear Fibriller……..... 10

2.1.2.2. Santral İşitsel Yolaklar……. 10

2.1.3. İşitme Fizyolojisi…….. 12

2.2. Wistar Ratlar…….. 13

2.2.1. Rat Kulağı Anatomisi ve İnsan Kulağı ile Karşılaştırılması……. 14

2.2.2. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kullanılan Hayvan Modelleri……..... 14

2.3. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı…… 15

2.3.1. Gürültü ve Karakteristiği……... 15
2.3.2. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı……... 15
2.3.2.1. Geçici Eşik Kayması ……... 16
2.3.2.1.1. Geçici İşitme Kaybında Koruyucu Mekanizmalar……..... 16
2.3.2.2. Kalıcı Eşik Kayması……. 17
2.3.2.3. Akustik Travma…… 18
2.3.3. Gürültüye Bağlı Hasar ve Mekanizmaları……. 18
2.3.3.1. Gürültü ve Mekanik Hasar……... 18
2.3.3.1.1. Kokleada Gürültüye Bağlı Serbest Radikal Oluşumu……..... 19
2.3.3.1.2. Antioksidan Ajanlarla Tedavinin Etkinliği…….. 21
2.3.3.1.2.1. Endojen Antioksidan Savunma…….. 21
2.3.3.1.2.2. Eksojen Antioksidan Savunma…….. 22
2.3.3.1.3. Vazodilatasyon ve Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı……... 22
2.3.3.2. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Biyokimyasal Mekanizmalar..... 23
2.3.3.2.1. Glutamat Eksitotoksisitesi…… 23
2.3.3.2.2. Kalsiyum Homeostasisinin Bozulması…… 24
2.3.3.2.3. Apopitoz ve Nekroz……..... 25
2.3.3.2.3.1. Apopitoz……..……... 25
2.3.3.2.3.1.1. Apopitozun Aşamaları……..... 26
2.3.3.2.3.1.2. Apopitozun Başlatılması…….. 27
2.3.3.2.3.1.3. ROT Aracılı Apopitoz……..... 27
2.3.3.2.3.1.4. Kaspazlar……..... 27
2.3.3.2.3.1.5. Cox-2 Aracılı Apopitoz…… 28
2.3.3.2.3.2. Apopitozun Düzenlenmesi……. 28
2.3.3.2.3.3. Nekroz…… 28
2.4. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybının Odyolojik Monitörizasyonu…… 29
2.4.1. Otoakustik Emisyonlar…….. 29
2.4.1.1. Otoakustik Emisyon Türleri……. 30
2.4.1.1.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar…… 30

2.4.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)..... 30
2.5. Curcumin..... 32
2.5.1. Curcumin'in Biyolojik Özellikleri..... 32
2.5.1.1. Curcumin'in Antioksidan Özellikleri..... 33
2.5.1.2. Curcumin'in Metabolizması ve Biyoyararlanımı..... 33
2.6 Dimetil Sülfoksit (DMSO)..... 34

3.GEREÇ VE YÖNTEM..... 35
3.1. Araştırmanın Tipi..... 35
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı..... 35
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi..... 35
3.4. Araştırma Materyali..... 38
3.5. Araştırmanın Değişkenleri..... 38
3.6. Veri Toplama Araçları..... 38
3.6.1. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinin Oluşturulması..... 39
3.6.2. Anestezi Yöntemi..... 40
3.6.3. İşitsel Değerlendirme..... 41
3.6.3.1. İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirmesi..... 41
3.6.3.2. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi..... 42
3.6.3.3. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Testi..... 42
3.6.4. İlaç Uygulaması..... 44
3.7. Araştırma Planı..... 45
3.8. Verilerinin Değerlendirilmesi..... 45
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları..... 46
3.10. Etik Kurul Onayı..... 46

4. BULGULAR..... 47
4.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Bulguları..... 47
4.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)..... 49

4.2.1.Dalga Morfolojisi……..... 50
4.2.2. Grupların İUBP Eşik Ortalamaları ve Günler İçerisindeki Değişimi…… 52

5. TARTIŞMA…… 65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER…… 73
7. KAYNAKLAR…… 75
8. EKLER…… 83
TABLOLAR DİZİNİ…….. v
ŞEKİLLER DİZİNİ……. vi
KISALTMALAR…….. viii
TEŞEKKÜR…….. ix
ÖZET…..……. 1
İNGİLİZCE ÖZET……..... 3

1.GİRİŞ VE AMAÇ…… 5
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi…… 5
1.2. Araştırmanın Amacı……. 6

2.GENEL BİLGİLER…… 7
2.1. İşitsel Sistemin Yapı ve Fonksiyonları……... 7
2.1.1. Korti Organı…….. 7
2.1.2. Tüylü Hücreler…….. 8
2.1.2.1. Tüylü Hücrelerin İnnervasyonu……... 9
2.1.2.1.1. Afferent yollar (çıkan-ascending)……..... 9
2.1.2.1.2. Efferent Yollar (inen-descending)…….. 9
2.1.2.1.2.1. Medial Olivokoklear Fibriller……..... 10
2.1.2.1.2.2. Lateral Olivokoklear Fibriller……..... 10
2.1.2.2. Santral İşitsel Yolaklar……. 10
2.1.3. İşitme Fizyolojisi…….. 12

2.2. Wistar Ratlar…….. 13
2.2.1. Rat Kulağı Anatomisi ve İnsan Kulağı ile Karşılaştırılması……. 14
2.2.2. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kullanılan Hayvan Modelleri……..... 15
2.3. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı…… 15
2.3.1. Gürültü ve Karakteristiği……... 15
2.3.2. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı……... 16
2.3.2.1. Geçici Eşik Kayması ……... 16
2.3.2.1.1. Geçici İşitme Kaybında Koruyucu Mekanizmalar……..... 17
2.3.2.2. Kalıcı Eşik Kayması……. 17
2.3.2.3. Akustik Travma…… 18
2.3.3. Gürültüye Bağlı Hasar ve Mekanizmaları……. 18
2.3.3.1. Gürültü ve Mekanik Hasar……... 18
2.3.3.1.1. Kokleada Gürültüye Bağlı Serbest Radikal Oluşumu……..... 19
2.3.3.1.2. Antioksidan Ajanlarla Tedavinin Etkinliği…….. 21
2.3.3.1.2.1. Endojen Antioksidan Savunma…….. 22
2.3.3.1.2.2. Eksojen Antioksidan Savunma…….. 22
2.3.3.1.3. Vazodilatasyon ve Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı……... 22
2.3.3.2. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Biyokimyasal Mekanizmalar..... 23
2.3.3.2.1. Glutamat Eksitotoksisitesi…… 23
2.3.3.2.2. Kalsiyum Homeostasisinin Bozulması…… 24
2.3.3.2.3. Apopitoz ve Nekroz……..... 25
2.3.3.2.3.1. Apopitoz…..……... 25
2.3.3.2.3.1.1. Apopitozun Aşamaları……..... 25
2.3.3.2.3.1.2. Apopitozun Başlatılması…….. 26
2.3.3.2.3.1.3. ROT Aracılı Apopitoz……..... 26
2.3.3.2.3.1.4. Kaspazlar……..... 27
2.3.3.2.3.1.5. Cox-2 Aracılı Apopitoz…… 27
2.3.3.2.3.2. Apopitozun Düzenlenmesi……. 27
2.3.3.2.3.3. Nekroz…… 28

2.4. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybının Odyolojik Monitörizasyonu…… 29
2.4.1. Otoakustik Emisyonlar…….. 29
2.4.1.1. Otoakustik Emisyon Türleri…… 30
2.4.1.1.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar…… 30
2.4.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)……... 30
2.5. Curcumin…… 32
2.5.1. Curcumin'in Biyolojik Özellikleri…… 32
2.5.1.1. Curcumin'in Antioksidan Özellikleri……... 33
2.5.1.2. Curcumin'in Metabolizması ve Biyoyararlanımı……. 33
2.6 Dimetil Sülfoksit (DMSO)……..... 34

3.GEREÇ VE YÖNTEM…… 35
3.1. Araştırmanın Tipi…… 35
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı……. 35
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi……. 35
3.4. Araştırma Materyali…… 38
3.5. Araştırmanın Değişkenleri……. 39
3.6. Veri Toplama Araçları…… 39
3.6.1. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinin Oluşturulması…… 39
3.6.2. Anestezi Yöntemi…… 40
3.6.3. İşitsel Değerlendirme……... 41
3.6.3.1. İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirmesi……. 41
3.6.3.2. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi……... 42
3.6.3.3. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Testi…… 42
3.6.4. İlaç Uygulaması……..... 44
3.7. Araştırma Planı……..... 45
3.8. Verilerinin Değerlendirilmesi…… 46
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları……..... 46
3.10. Etik Kurul Onayı……..... 46

4. BULGULAR…… 47
4.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Bulguları…… 47
4.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)…… 49
4.2.1.Dalga Morfolojisi……..... 49
4.2.2. Grupların İUBP Eşik Ortalamaları ve Günler İçerisindeki Değişimi…… 52

5. TARTIŞMA…… 65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER…… 72
7. KAYNAKLAR…… 73
8. EKLER…… 81

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara uygulanan işlemlerin zamansal çizelgesi……. 38

Tablo 2. İUBP testlerinde kullanılan kayıt ve uyaran parametreleri…….. 45

Tablo 3. Araştırma planı ve takvim……. 46

Tablo 4. Tüm grupların bazal DPOAE testinde elde edilen sinyal/gürültü oranlarının ortalama ve standart sapma değerleri (dB pe SPL)……. 48

Tablo 5. Gürültü verilmeyen SF, DMSO ve Curcumin gruplarının DPOAE yanıtları ortalama ve standart sapma değerleri…… 49

Tablo 6. Tüm grupların bazal işitme eşik ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL) 54

Tablo 7. Tüm grupların her bir frekanstaki bazal, 1, 7 ve 10. günde İUBP eşiklerinin maksimum, minimum, medyan, ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL) ile Kruskall Wallis ve Friedman varyans analizindeki p değerleri……..... 57

Tablo 8. Gürültü+SF grubunda gürültü sonrasında 1,7 ve 10. günler arasında işitme eşik değişimlerinin istatistiksel dağılımı (* p<0,05)……... 59

Tablo 9. Gürültü+DMSO grubunda gürültü sonrasında 1,7 ve 10. günler arasında işitme eşik değişimlerinin istatistiksel dağılımı (* p<0,05)…….. 59

Tablo 10. Gürültü+Curcumin grubunda gürültü sonrasında 1,7 ve 10. günler arasında işitme eşik değişimlerinin istatistiksel dağılımı (* p<0,05)……..... 60

Tablo 11. Gürültü verilmeyen Curcumin gruplarında sağ ve sol kulak için 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'de elde edilen ortalama işitme eşikleri ve standart sapma değerleri (dB SPL)…….. 64

Tablo 12. Gürültü+SF, Gürültü+DMSO ve Gürültü+Curcumin gruplarında sağ ve sol kulak için 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'de elde edilen ortalama işitme eşikleri ve standart sapma değerleri (dB SPL)…….. 65

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Korti organında yer alan iç ve dış tüylü hücreler, destek hücreleri, tektoriyal membran, korti tüneli ve sinir lifleri……. 8

Şekil 2. Dış Tüylü Hücre ve İç Tüylü Hücre……... 9

Şekil 3. Kokleadan işitsel kortekse kadar santral işitme yolları…….. 12

Şekil 4. Wistar ratlar …… 14

Şekil 5. Gürültü maruziyeti öncesi ve sonrası iç kulaktaki tüylü hücrelerin faz-kontrast görünümü…… 19

Şekil 6. Korti organı yüzeyinden hafif hasarlı ve daha ağır hasarlı tüylü hücrelerin görünümü……... 19

Şekil 7. İç kulakta hücresel düzeyde ROT/RNT oluşum mekanizması ve detoksifikasyon. 21

Şekil 8. Travmatik gürültüye maruziyet sonrasında spiral ligamanda kan akımının azalmasına bağlı kırmızı kan hücrelerinin birikimi……... 23

Şekil 9. İç kulakta gürültüye bağlı hasarın olası mekanizması…….. 25

Şekil 10. Apopitozun Aşamaları…… 27

Şekil 11. Apopitoz ve Nekroz…….. 30

Şekil 12. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Dalgaları ve Sinirsel Kaynakları…… 32

Şekil 13. Curcumin kök ve toz formu…… 33

Şekil 14. Hücresel düzeyde Curcumin'in etki ettiği mekanizma ve yolaklar……. 34

Şekil 15. Dimetil Sülfoksit……... 35

Şekil 16. 4 kHz oktav bant gürültüye ait frekans spektrumu……... 40

Şekil 17.Ratlara uygulanan gürültüye bağlı işitme kaybı modeli……. 41

Şekil 18. Rata uygulanan intraperitoneal (İP) anestezi yöntemi…… 42

Şekil 19. İUBP testi sırasında kullanılan spot ışığı ve İUBP test düzeneği……. 43

Şekil 20. Ratlara uygulanan DPOAE testi…… 44

Şekil 21. İUBP testi elektrot ve kulaklık yerleşimi…….. 45

Şekil 22. Gürültü öncesi ve sonrası DPOAE testinde sinyal-gürültü oranları…….. 58

Şekil 23. Ratın sağ ve sol kulağından 4 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği……...……... 51

Şekil 24. Ratın sağ ve sol kulağından 8 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği…….. 51

Şekil 25. Ratın sağ ve sol kulağından 12 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği…….. 52

Şekil 26. Ratın sağ ve sol kulağından 16 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği……...……... 52

Şekil 27. Ratın sağ ve sol kulağından 32 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği…….……. 53

Şekil 28. Gürültü verilmeyen SF grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri…. 55

Şekil 29. Gürültü verilmeyen DMSO grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri……... 55

Şekil 30. Gürültü verilmeyen Curcumin grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri……. 56

Şekil 31. Gürültü+Curcumin grubunda gürültü maruziyeti sonrası 1. günde İUBP testinde 32 kHz ton burst uyaran ile elde edilen ileri derecede işitme kaybı kayıt örneği… 58

Şekil 32. Gürültü+Curcumin grubunda gürültü maruziyeti sonrası 10. günde İUBP testinde 32 kHz ton burst uyaran ile elde edilen orta derecede işitme kaybı kayıt örneği… 58

Şekil 22. İUBP testinde 32 kHz frekansında elde edilen ileri derecede işitme kaybı dalga örneği…….. 47

Şekil 33. Tüm grupların 4 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri……..… 61

Şekil 34.Tüm grupların 8 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri…… 61

Şekil 35. Tüm grupların 12 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri…….. 62

Şekil 36. Tüm grupların 16 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri…….. 62

Şekil 37. Tüm grupların 32 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri……. 63

KISALTMALAR

GBİK: Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

SF: Serum fizyolojik

DMSO: Dimetil Sülfoksit

SOC: Superior Olivary Kompleks

MOC: Medial Olivokoklear Nukleus

LOC: Lateral Olivokoklear Nukleus

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

RNT: Reaktif Nitrojen Türleri

İTH: İç Tüylü Hücre

DTH: Dış Tüylü Hücre

İUBP: İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri

MET: Mekano-Elektriksel Transdüksiyon

ATP: Adenozin trifosfat

K^+: Potasyum

Na^+: Sodyum

Ca^{+2}: Kalsiyum

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

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

SOD: Süperoksit dismutaz

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

COX2: Siklooksijenaz-2

NO: Nitrik oksit

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

OAE: Otoakustik Emisyon

TEOAE: Anlık Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

DPOAE: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

dB SPL: DesiBel Ses Basınç Birimi

FDA: US Food and Drug Administration

NF-KB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

TRP: Transient Related Potential (Geçici Reseptör Potansiyeli)

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Günay KIRKIM'a,

Akademik gelişimime büyük katkıları olan KBB Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Taner Kemal ERDAĞ, Prof. Dr.Enis Alpin GÜNERİ, Prof. Dr. Ahmet Ömer İKİZ başta olmak üzere KBB Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında destek olan Dr. Ody. Serpil MUNGAN DURANKAYA, Uzm. Ody. Selhan GÜRKAN'a sakrifikasyon sürecindeki desteklerinden dolayı Uzm. Dr. Yüksel OLGUN'a,

Tezim boyunca desteğini gördüğüm ve histolojik görüntülemelerde değerli katkıları ve özverisi için Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji AD Başkanı Prof. Dr. Safiye AKTAŞ'a, Doç Dr. Zekiye ALTUN'a, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Onkoloji Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Nur OLGUN'a,

İstatistiksel değerlendirmelerde, veri analizi aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Onkoloji Enstitüsü Prevantif Onkoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez dönemimdeki katkı ve yardımları için Emrah YILDIZ başta olmak üzere kliniğimizdeki yüksek lisans öğrencilerine, Dr. Ody. Başak Mutlu'ya,

Son olarak yaşamımın, karakterimin yön bulmasında sonsuz emek ve sabırları için sevgili aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

HANDE EVİN

EYLÜL, 2015

Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Etiyolojisinde *Curcuma Longa* (Curcumin)'in Etkisinin Araştırılması

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Hande Evin

handevin1@gmail.com

ÖZET

Amaç: Gürültü, kalıcı tip işitme kaybına yol açan en önemli edinsel işitme kaybı nedenidir. Gürültünün kaynağında azaltılması veya kişisel korunma materyalleri kullanılması gibi gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK)'nı azaltmaya yönelik yöntemler bulunmasına rağmen GBİK gelişen olguların sayıca fazlalılığı, bu yöntemlerin etkinliği ve verimliliğini sorgulatmaktadır. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde GBİK'nin mekanizmasının anlaşılması ve iç kulağı gürültüden koruyabilecek ajanların belirlenmesi konularında yoğun araştırmalar olsa da, literatürde henüz verimliliği yüksek veya ortak kabul görmüş bir yönteme rastlanmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, wistar rat modelinde GBİK'ye karşı zerdeçal bitkisinin köklerinden elde edilen *Curcuma Longa* (Curcumin)'in koruyucu etkinliğini araştırmaktır.

Gereç & Yöntem: Kırk iki erkek erişkin albino wistar rat gürültü verilmeyen ve gürültü verilen gruplar olmak üzere iki kategoriye ayrıldı. Gürültü verilmeyen gruplar; intraperitoneal (İP) yoldan 200 mg/kg serum fizyolojik (SF), dimetil sülfoksit (DMSO) ve curcumin ile gürültüye maruz kalan, İP yoldan 200 mg/kg SF, DMSO ve curcumin uygulanan gruplar olmak üzere 6 grup oluşturuldu. Gürültü verilen gruptaki 21 rata, 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantta 4 saat gürültü verildi. İşitme düzeyleri 4, 8, 12, 16, 32 kHz'de işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) ile değerlendirildi. İUBP testleri gürültü sonrasında 1, 7 ve 10. günlerde gerçekleştirildi. Son İUBP testi sonrasında, 10. günde tüm ratlar sakrifiye edildi.

Bulgular: İUBP testi sonuçları tüm frekanslarında Curcumin grubunda gürültü verilen diğer gruplara kıyasla daha iyi işitme eşikleri olduğunu gösterdi. Bu bulgular istatistiksel olarak da anlamlı görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Elde edilen bulgulara göre Curcumin GBİK'de koruyucu olarak kullanılabilecek yararlı bir antioksidan olabilir.

Anahtar Sözcükler: Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı, Gürültü Maruziyeti, Curcumin, Antioksidan

The effect of *Curcuma longa* (Curcumin) on noise induced hearing loss etiology

Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences

Department of Otorhinolaryngology

Hande EVİN

ABSTRACT

Objective: Noise is the most important reason of acquired hearing loss leading to permanent hearing loss. Although noise-induced hearing loss (NIHL) can be prevented by reduction of noise at the source or by personal protection materials, excessive number of patients with NIHL dispute the effectiveness and efficiency of these methods. Considering the current literature on the subject to understand the mechanism of noise-induced hearing loss and to protect the inner ear from noise and focus on the identification of agents, we encountered in the literature are not yet efficient method. The aim of this study was to evaluate the otoprotection efficacy of Curcumin against noise induced hearing loss in a rat animal model.

Material & Method: Fourty-two adult male albino Wistar rats divided into two categories including exposed to noise and not exposed to noise. We created not exposed to noise groups which are saline, dimethyl sulfoxide(DMSO), curcumin groups and also exposed to noise groups including saline, DMSO, curcumin groups. These six groups were administered equal dose (200 mg/kg) by way of intraperitoneally. 21 rats were exposed to 120 dB SPL octave band noise centred at 4 kHz for 4 h. The hearing level of all animals was evaluated with auditory brainstem responses (ABR) at 4, 8, 12, 16 and 32 kHz octave frequencies. ABRs were measured before and after noise exposed at 1st day, 7th, and 10th days. On day 10, after latest ABR measurement, all animals were sacrificed. **Results:** ABR results at all frequencies demonstrate that the Curcumin group showed more reduced threshold shifts when compared with SS and DMSO group. These shifts were significantly different ($p< 0.05$).

Conclusion: These results indicate that Curcumin may be useful as a potential post-exposure candidate therapy for NIHL as an antioxidant.

Key Words: Noise Induced Hearing Loss, Noise Exposure, Curcumin, Antioxidant

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Problemin Tanımı ve Önemi

İşitme duyusu sözel iletişim becerisi üzerine kuşkusuz en etkili olan duyudur. İşitme sisteminde çeşitli nedenlerle (ototoksik ilaç kullanımı, ani idiyopatik işitme kayıpları, bazı sistemik hastalıklar, yaşa bağlı işitme kaybı (presbiakuzi) ve gürültüye bağlı işitme kayıpları) ortaya çıkan işitme kaybının iletişim becerisi üzerinde birçok olumsuz etkisi söz konusu olacaktır (1;2). Bu etkiler her yaş aralığında kendini gösterebilmektedir.

Gürültü, yapay olarak ortaya çıkan, niteliği ve niceliği bozulmuş, arzu edilmeyen seslere verilen isimdir. Arzu edilmeme kavramı, gürültünün subjektifliğini, yani kişiden kişiye değişkenlik gösterebileceğini, dolayısıyla özellikle psikolojik ve nörovejetatif sistem üzerine etkilerinin de insanlarda farklı farklı olabileceğini göstermektedir. Gürültünün anlamlı bir biçimde kişiden kişiye farklılık göstermeyen en önemli etkisi, işitme üzerine etkisidir. İşitsel olarak gürültü işitmeye potansiyel olarak zarar veren yüksek ses anlamına gelmektedir (1;3).

Gürültüye bağlı işitme kayıpları (GBİK), günümüzde giderek artan sanayileşme ve şehirleşmenin sonucunda, yüksek şiddette sese maruz kalmayla birlikte ortaya çıkan, presbiakuziden sonra en sık karşılaşılan ve dünya nüfusunun yaklaşık %5'ini etkileyen önlenebilir sensorinöral işitme kaybı nedenidir (3). Gürültünün kaynağında azaltılması veya kişisel korunma materyalleri (koruyucu kulak tıkaçları) kullanılması, risk altındaki toplumlarda sık işitme taramalarının gerçekleştirilmesi, GBİK nedenleri konusunda eğitimin arttırılması, toplumda bilincin sağlanması gibi yöntemlerle önlenebilir bir sorun olmasına rağmen GBİK gelişen olguların sayıca fazlalılığı nedeniyle, bu yöntemlerin etkinliği ve verimliliği sorgulanmaktadır (3). Gürültülü ortamlarda çalışan veya yoğun gürültüye maruz kalan kişiler işitme korunmasının farkında olmayabilirler veya bu konuda isteksiz olabilirler (3;4). Özellikle bazı meslek gruplarının (gürültülü işyerlerinde çalışan işçiler, silahlı kuvvetler ve emniyet mensuplarında) sürekli olarak karşılaştığı, işitme kaybına yol açabilen türde gürültüler birçok zaman önlenemez olduğu gibi, gürültüyü önleme stratejilerinin uygulanması ve gürültü maruziyeti sonucu ortaya çıkan işitme kaybının rehabilitasyonu için gereken maliyetin oldukça yüksek kabul edilmesi, gürültüye bağlı işitme kayıplarını önlemeye yönelik araştırmaların yoğun ilgi konusu olmasına neden olmaktadır (5-7). Gürültüye bağlı işitme kaybının mekanizmasının anlaşılması ve iç kulağı gürültüden koruyabilecek ajanların

belirlenmesi konularında yoğun araştırmalar olsa da literatürde henüz verimliliği yüksek veya ortak kabul görmüş bir yönteme rastlanmamaktadır (4).

Gürültü etkisini iç kulakta (kokleada) mekanik ve metabolik hasar bırakarak gösterir ve bu da işitme eşiklerinin yükselmesine yol açar. Bu konuda yapılan güncel araştırmalar, kokleada kan akımının azalmasının ve serbest radikallerin artışının işitme kaybının gelişmesinde rolünün olduğuna, serbest radikal artışının iç kulakta çeşitli ölüm yollarını aktifleştirerek korti organındaki hücrelerin nekroz ve apopitoza gitmesini sağladığını göstermiştir (5). İç kulağı gürültünün bu zararlı etkilerinden korumaya yönelik farklı antioksidan ajanların kullanılmasıyla önlenebileceğine dair araştırmalar bu konuda umut verici olmuştur.

1.2 Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı; normal işitme değerlerine sahip olduğu işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyel (İUBP) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testi ile kanıtlanmış wistar ratlarda yoğun gürültü maruziyeti ile işitme kaybı oluşturulması, oluşturulan işitme kaybının İUBP ve DPOAE testi ile doğrulanması ve verilen *Curcuma longa* (zerdeçal) bitkisinin köklerinden elde edilen curcuminin, gürültüye maruz bırakılan wistar ratların objektif işitme parametreleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 İşitsel Sistemin Yapı ve Fonksiyonları

İşitsel algı; havadaki ses dalgalarının elektriksel sinyallere dönüştürülmesi ve dönüştürülen sinyallerin beyin tarafından işlenerek ses bilgisi olarak algılanmasıyla gerçekleşir. İşitme sisteminin periferik organı olan kulak, santral işitsel beyinsapı ve işitsel korteksin işbirliği ile işitme olayını gerçekleştirir (5;6). Normal işiten insanda ses sinyali, işitsel siniri uyarmadan ve merkezi işitsel yollar aracılığıyla işitsel kortekse ulaşmadan önce dış, orta ve iç kulaktan oluşan periferik işitme sisteminden geçer (6).

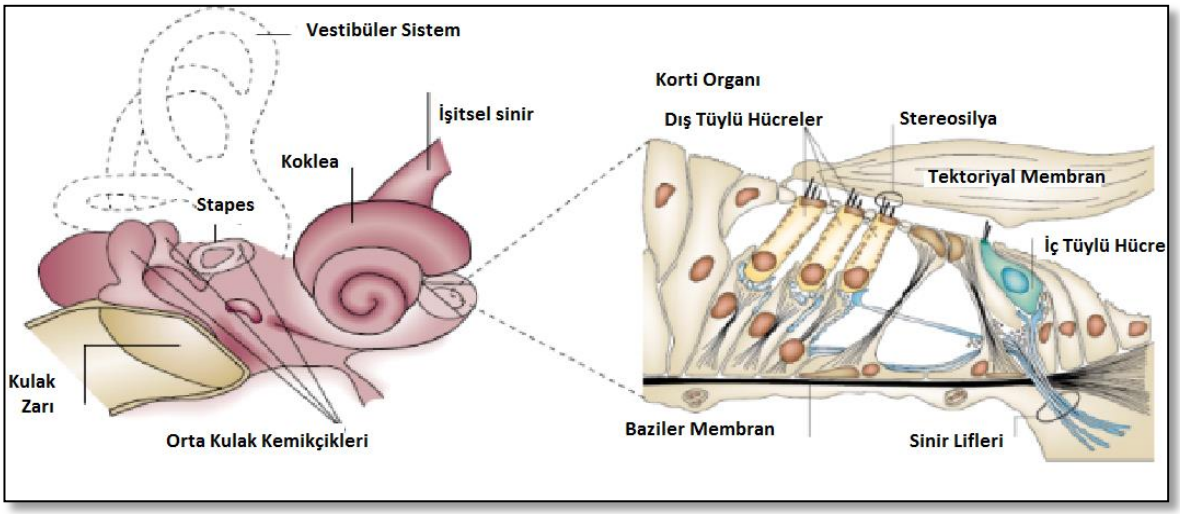
Dış kulak işitme fizyolojisinde pasif bir rol oynarken kendisine ulaşan belli bir frekans aralığındaki seslerin frekansa özgü güçlenmesini sağlar (6;7).

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar (7;8). Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacıyla direnç (empedans) adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen akustik enerji amplifiye olur (7;9;10).

İç kulak, işitme sisteminin reseptör organıdır. Korti organı ve korti organında bulunan dış tüylü hücreler (DTH), iç tüylü hücreler (İTH) ve destek hücreleri ile dış ve orta kulak tarafından iletilen akustik enerjinin elektriksel enerjiye dönüşümünden sorumludur (7).

2.1.1 Korti Organı

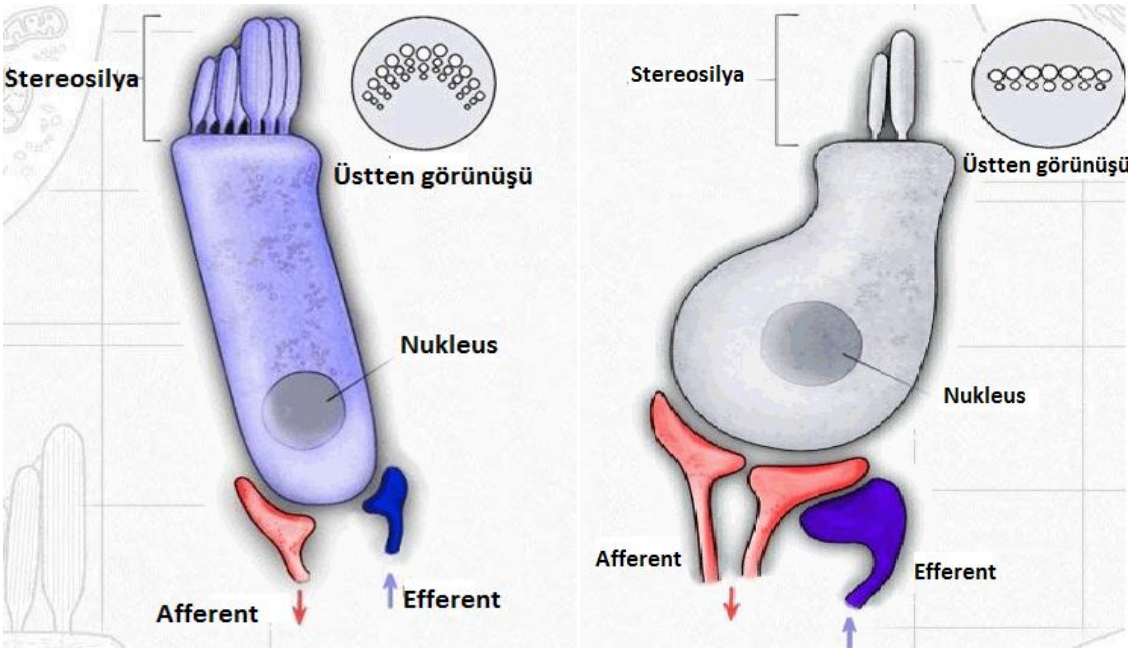
Korti organı baziler membranın skala media yüzünde yer alan, duyu (tüy) ve destek hücrelerinden oluşan reseptör organıdır (7). Korti organındaki tüy hücreleri üst kısımlarından ‘tektoriyal membran’ denilen bir yapı ile ilişki içindedir. Tektoriyal membran işitme sürecinde anahtar role sahiptir, akustik uyarıyla birlikte tüylü hücrelerin hareketini kontrol eder ve baziler membran hareketiyle eş hareket sergiler (7; 10).



Şekil 1. Korti organında yer alan iç ve dış tüylü hücreler, destek hücreleri, tektoriyal membran, korti tüneli ve sinir lifleri (11).

2.1.2 Tüylü Hücreler

Korti organında üç sıra halinde dizilmiş dış tüylü hücreler ile tek sıra halinde dizilmiş iç tüylü hücrelerle bu hücrelerin üstünde onlarca stereosilyalar bulunur (9;12). Dış ve iç tüylü hücreler, mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüştürülmesinde önem taşımaktadır (7;10). İç tüylü hücreler (İTH)'nin stereosilyalarında "aktin" adlı bir protein bulunur. Aktin kaslarda bulunan bir proteindir. Dış tüylü hücrelerde (DTH)'lerde ise "prestin" adında başka bir motor protein bulunur. (9;13). Prestin, hücre zarındaki voltaj değişmelerine saniyenin milyonda biri kadar kısa bir sürede cevap verebilecek motor proteinlerdir. Mekanotransduser kanallar akustik uyarana bağlı hücre deformasyonunu ve koklear kan akımını kontrol eder. Elektromotilite olayı ATP gibi fosfat içeren yapıların hidroliziyle elde edilen enerji kullanılmadan gerçekleşir. Gerekli olan enerji, hücrede membran potansiyelindeki değişikliklerden sağlanır. İkinci olarak ise hücre içi Ca^{+2} seviyeleri de motiliteyi düzenleyen faktördür. (10-12;14).



Şekil 2. Dış Tüylü Hücre (solda) ve İç Tüylü Hücre (sağda) (15).

2.1.2.1 Tüylü Hücrelerin İnnervasyonu

Koklea üç tip sinir fibriliyle innerve olur: Afferent İşitsel Sinir Fibrilleri, Efferent İşitsel Sinir Fibrilleri ve Otonomik Sinir Fibrilleri.

2.1.2.1.1 Afferent Yollar (çıkan-ascending)

Afferent sinir fibrilleri bipolar hücrelerdir ve hücre gövdeleri modiolusta spiral ganglionda yer alır. Yaklaşık 30.000 afferent sinir fibrili bulunur. Bu fibriller tüylü hücrelerle sinpatik bağlantılarla iletişim kurar. İki tip afferent sinir fibrili (ascending) bulunur (16). Tip I sinir fibrilleri; afferent sinir fibrillerinin %95'ini oluşturur. Miyelinlidirler ve büyük hücre gövdeleri vardır. Perifer kısmı iç tüylü hücrelerde, santral kısmı koklear nukeusta sonlanır. Yaklaşık 20 tip I sinir fibrili tek bir iç tüylü hücre ile sinaps yapar. Tip I sinir fibrilleri radial yapıdadır. Tip II sinir fibrilleri; afferent sinir fibrillerinin %5'ini oluşturur. Çoğunlukla miyelinsizdir ve hücre gövdeleri küçüktür. Tek bir tip II sinir fibrili çok sayıda dış tüylü hücre ile sinaps yapar. İşlevleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Santral kısımları dorsal koklear nukleusta sonlanır. Tip II sinir fibrilleri spiral yapıdadır (16;17).

2.1.2.1.2 Efferent Yollar (inen-descending)

Efferent fibriller olivokoklear demetten köken alır. Hücre gövdeleri superior olivary kompleksindedir (SOC). Yaklaşık olarak 500-600 adettir. Büyük çoğunluğu dış tüylü hücrelerde sonlanır. İki tipte effrent lif bulunur:

2.1.2.1.2.1 Medial Olivokoklear Fibriller (MOC):

Miyelinlidir ve medial SOC'dan köken alır, dış tüylü hücrelerde sonlanır. Çoğunlukla karşı tarafın dış tüylü hücrelerinde sonlanır ve çaprazlaşır. Her bir tüylü hücre birçok efferent fibril alır ve her fibril birçok dış tüylü hücreyle bağlantı kurar.

2.1.2.1.2.2 Lateral Olivokoklear Fibriller (LOC):

Miyelinsizdirler ve lateral SOC'dan köken alırlar. Çoğunlukla aynı tarafın iç tüylü hücrelerinin afferent fibrilleriyle postsinaptik bağlantı kurar ya da dış tüylü hücrelerle presinaptik bağlantı kurar. Efferent fibriller doğrudan dış tüylü hücreleri ya da iç tüylü hücrelerinden kaynaklanan nöral uyarıları kontrol eder (16-18).

2.1.2.2 Santral İşitsel Yolaklar

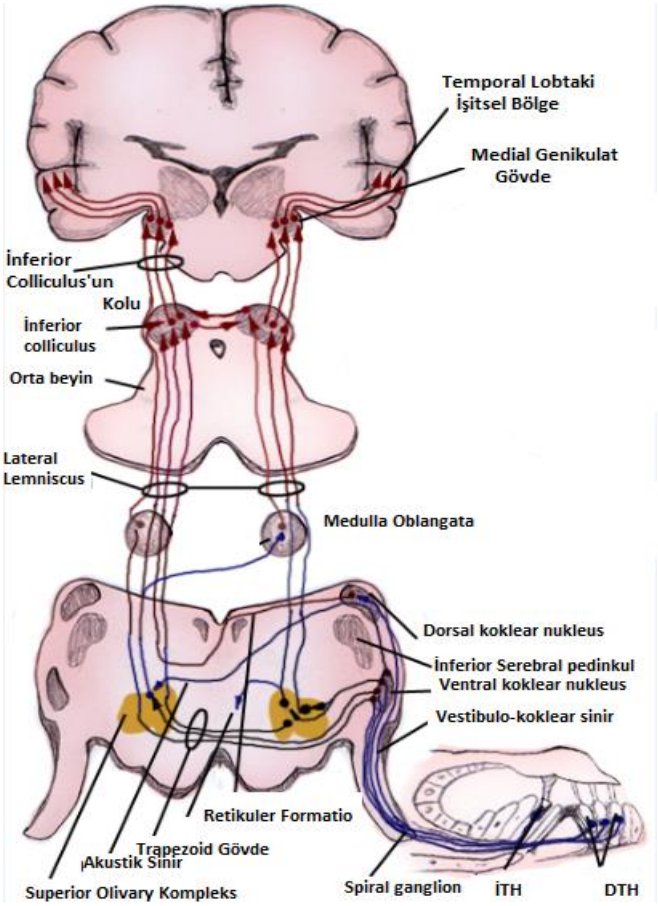
Korti organından koklear nukleusa kadar işitme siniri tek bir kanal içinde gelirken, (meatus akustikus internus) koklear nukleustan işitme korteksine kadar birçok parelel yollara ayrılarak çok kanallı iletim gerçekleşir. Bu iletim elemanlarından olan koklear nukleusu ateşleyen nörotransmitterin; aminoasit, glutamat ve aspartat konsantrasyonu olduğu düşünülmektedir. Benzer bir biçimde spiral ganglion hücrelerinde de yüksek seviyede aspartat, aminotransferaz ve glutaminoz gözlenmiştir (19;20).

İnsan kokleası büyük bir ventral nukleus ve küçük dorsal nukleus içerir. Dorsal koklear nukleus çok çeşitli hücre tipleri barındırır ve dorsalateralden inferior beyinsapına kadar yerleşir. Ventral koklear nukleus da benzer şekilde çok çeşitli hücreler bulundurmasına karşın yerleşimi konusunda keskin sınırları olmayan anteroventral, ventral ve posteroventral çekirdekciklerden oluşur (21-23). Superior olivary kompleks 8. sinirde çaprazlaşma olan ilk noktadır. Buradan çıkan aksonların büyük kısmı ipsilateral lateral lemniskus yoluyla orta beyine gider (24). Medial superior olivary, lateral superior olivary ve trapeozid gövde'nin medial nukleusu olmak üzere 3 bölümden oluşur (25). İşitsel bilginin entegrasyonunda ve iki kulaktan gelen işitsel bilginin ilk karşılaştığı yerdir. Sesin lokalizasyonun kulaklar arası zaman farklılığı nedeniyle anlaşılması medial superior olivary nukleusunda gerçekleşir. Ses

şiddeti bakımından kulaklar arası farkın ve yüksek frekanslı seslerin geliş açısının hesaplanması lateral superior olivary nukleusta meydana gelir (26).

SOC'dan sonraki çekirdek olan lateral lemniskusun görevi tam olarak bilinmemekle beraber sesin şiddet değişiklerine karşı hassas bir yapı olduğu ayrıca koklear nukleuslara göre daha iyi bir zamansal çözümlemeye sahip olduğu düşünülmektedir (18). İnferior kollikulus ise işitsel yolağın orta beyin çekirdeğidir. Lateral lemniskus aracılığıyla kokleadan bilgi aktarılırken lateral SOC'dan bilateral bilgi alır. Santral nukleus, dorsal korteks ve lateral korteks olmak üzere üç bölümden oluşur. Santral nukleus işitsel refleks hareketlerinde görev almaktayken, dorsal nukleus akustik ve somato-sensoriyel girdilerin alınmasında rol oynar. İnferior kollikulus'un frekans analizi ve konuşmayı ayırt etmede görev almakta olduğu düşünülmektedir. Ancak inferior kollikulusta bulunan bazı nöronların kulaklar arası zaman ve şiddet farklılıklarına duyarlı olduğu belirtilmektedir (27). Uyarınların büyük bir bölümünü lateral lemniskustan alıp, aksonlarla ön beyindeki medial genikulat gövdeye iletir (26;27).

Ön beyinin diensefalon bölgesinde yer alan medial genikulat gövde talamus'ta yerleşmiştir ve işitme mekanizmasından sorumludur. Buradan çıkan aksonlar işitsel uyaran bilgilerini internal kapsulden geçerek Heschel Gyrus'un transversindeki primer işitme merkezine iletir. Retiküler formasyonun rolü ise, gelen uyaranlara karşı dikkati ve bilinç düzeyini sağlayacak uyanıklığı sağlamasıdır. Serebral korteks'de 41 ve 42. alanlar primer işitme merkezleri olup, 44 ve 45. bölge konuşma (Broca) alanıdır. 22. bölgeye ise Wernicke alanı denir ve konuşmanın algılanma merkezidir. Serebral kortekste Brodmann'ın sınıflandırmasına göre 47 bölge mevcuttur. Her bölge birbiri ile koordinasyon halindedir. İşitmeyle ilgili serebral korteks'teki bölgeler Primer işitme alanı ve asosiasyon alanları olarak tanımlanır ve sol hemisferde yer alır (28).



Şekil 3. Kokleadan işitsel kortekse kadar santral işitme yolları (29).

2.1.3 İşitme Fizyolojisi

Akustik ses uyaranı, stapes tabanının oval pencereye doğru hareketi ile perilenf sıvısını skala vestibuli boyunca hareket ettirir. Perilenf sıvısının oluşan dalgacıklar helikotremadan skala timpaniye geçerek oval pencerenin alt kısmında bulunan yuvarlak pencereyi dışarı doğru iter. Perilenfin dalgalanması hem endolenfin hem de baziler membranda uzunlamasına ilerleyen dalgalar şeklinde bazaldan apekse doğru hareketlenmesine neden olur. Yüksek frekanslı sesler tarafından oluşan dalgalar kokleanın apikal bölgesine ulaşmazken, düşük frekanslı ses dalgaları baziler membranın tüm uzunluğu boyunca ilerlemektedir (7; 8; 13;14). Bu dalgalanma, iç tüylü hücrelerin üzerinde yer alan ve tüysü bir yapıya sahip stereosilyaları eğerek, stereosilyaların altında bulunan iyon kanallarının açılmasını ve endolenfteki potasyum iyonlarının hücre içine geçişini sağlar. Farklı potasyum yoğunluğuna sahip endolenf ve perilenf sıvılarının hücre içerisindeki etkileşimi, hücreyi depolarize eder. Depolarizasyon sonucunda hücre gövdelerinde voltaj değişimine duyarlı olan kalsiyum kanal kapıları açılır ve

perilenften Ca^{+2} akımıyla birlikte İTH'lerde hücre tabanından sinaptik boşluğa glutamat adındaki nörotransmiter salınımı başlar ve afferent fibrilleri ateşler. DTH'lerin ise elektromotilite özellikleri etkinleşir. Stereosilyaların diğer yöne hareketi ile birlikte hiperpolarizasyon meydana gelir. Hiperpolarizasyon hücre membran potansiyelinin negatif yükünün artmasıdır. Endokoklear potansiyel endolenf ile perilenf arasındaki potansiyel farkıdır (80 mV). Kokleanın uyarılmasıyla ortaya çıkan nöral yanıtlar işitme siniri fibrilleri tarafından merkeze doğru taşınır ve ipsilateral koklear nukleusa, oradan kontralateral superior olivary komplekse gelir. Daha sonra lateral lemniskusu geçerek ipsilateral ve kontralateral inferior kollikulusa gelir. Medial genikulat nukleusu geçerek her iki lobtaki primer işitsel kortekslere ulaşır (Şekil 3) (14; 15; 18).

2.2 Wistar Ratlar

Wistar Albino ratlar, Rodentia takımının Muridae familyasında yer alan beyaz renkli tüylere sahip sıçan türüdür. Geniş kafa yapısı ve vücut uzunluğunu aşmayan kuyruk yapıları ile karakterizedir (30). Ratlar birçok bilimsel araştırmada deney hayvanı olarak kullanılmasının yanı sıra pet hayvanı olarak da kullanılmaktadır (31). Tercih edilmesinin sebebi çabuk üreyebilmesi, deneysel çalışmalarda kullanımı ve bakımının kolay olmasıdır (32). Bununla birlikte boyutlarının küçüklüğü, yaşam sürelerinin kısalığı ve uysal bir mizaca sahip olmaları da bir başka tercih sebebidir. Deney hayvanı olarak en fazla kullanılan hayvanlar arasında yer alan ratlar sağlık bilimleriyle ilgili araştırmalarda aşı, ilaç, çeşitli tıbbi malzemelerin geliştirilmesi ve çok sayıda biyolojik testlerde kullanılırlar (33;34). İşitme ile ilgili araştırmalarda ise insan kulağı ve işitmesi ile benzerlik göstermesi nedeniyle guinea pig ve wistar ratlar araştırmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır (35:36).



Şekil 4. Wistar ratlar

2.2.1 Rat Kulağı Anatomisi ve İnsan Kulağı İle Karşılaştırılması:

Rat kulağı insan kulağı gibi dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç kısımdan oluşur (8). Dış kulak kanalının medialinde insandaki mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur. Ratlarda orta kulak yapıları temporal kemik içerisinde yerleşmiştir ve insan orta kulak yapılarıyla tümüyle benzerdir. Ancak; malleus, incus ve stapes insandakinden yaklaşık 1/4 oranında daha küçüktür. İnsanlarda, timpanik membran alanı ~66 mm^2 dir. Oysa ratlarda yalnızca ~11 mm^{2}' dir (14; 37). Bu nedenle timpanik membran ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüyle kıyaslanırsa insandan daha büyüktür. Pars tensa ve pars flaksidanın boyutları da tamamen farklıdır. İnsanlar, timpanik membranın total büyüklügü ile kıyaslandığında çok küçük bir pars flaksidaya sahip iken, ratlarda pars flaksida timpanik membranın 1/4 ila 1/3'ünü olusturur. (37;38). Ratlarda koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve modilous etrafında 3 kez dönüş yapar, insanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'tir (39). İç kulak kavitesi geniştir, koklea ve semisirküler kanallar orta kulak kavitesinden bir çıkıntı yaparlar (40).

İnsanlarda olduğu gibi ratlarda da koklea; skala vestibuli, skala media ve skala timpani kompartımanlarından oluşmuştur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli ve yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani perilenf içerir ve apikalde birleşirler. Skala media ise endolenf içerir. Skala media ve skala vestibüli arasında insanda olduğu gibi Reissner membranı yer alır. Skala medianın tabanına Corti organı yerleşmiştir (14). Ratlarda dış tüylü hücre sayısı yaklaşık 7000 kadar iken iç tüylü hücre sayısı 2000 kadardır. İşitsel sinir fibrilleri ise 3000 kadardır (41). İnsanlarda ise yaklaşık 5000 iç tüylü hücre bulunur ve tek sıra halinde dizilmiştir, dış tüylü hücreler ise 3 veya 4 sıra halinde dizilmiştir ve toplam tüylü hücre sayısı 16.000 ila 20.000 arasındadır. Ratlarda işitme duyarlılığı 250 Hz ile 80 kHz arasındayken bu aralık insanlarda 20 Hz ile 20 kHz arasındadır (42). Ratlarda işitme aralığı 250 Hz ile 80 kHz aralığında değişmekle birlikte seslere en duyarlı aralık 8.000 ve 32.000 Hz'dir (43).

2.2.2 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kullanılan Hayvan Modelleri

Gürültüye bağlı işitme kaybı araştırmalarında farklı nitelikte ve farklı sürelerde gürültü maruziyetinin; mekanik enerjiyi elektriksel enerjiye dönüştüren iç kulaktaki tüylü hücrelerin nöroanatomik, nörofizyolojik ve biyokimyasal mekanizmasının anlaşılmasında hayvan modelleri büyük rol oynamaktadır. Sensorinöral işitme kaybının araştırıldığı çalışmalarda özellikle kedi, çinçilla, gerbil, kobay, rat ve fare gibi memeli hayvanlarda yoğunlaşmıştır. Kediler uzun vadede elektrofizyolojik değerlendirmeler için dayanıklılıklarından dolayı tercih edilmiştir. Çinçillaların işitme duyarlılıkları, insanların işitme duyarlılığıyla hemen hemen

aynıdır ancak akustik travmaya insanlardan 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. Ratlar ve fareler ise özellikle moleküler biyoloji ve genetik araştırmalarında kullanılır ve GBİK için de oldukça iyi bir modeldir (44).

2.3 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

2.3.1 Gürültü ve Karakteristiği

Gürültü, yapay olarak ortaya çıkan, niteliği ve niceliği bozulmuş, istenmeyen seslere verilen isimdir. İşitsel olarak ise gürültü işitmeye potansiyel olarak zarar veren yüksek ses anlamına gelir (45;46).

Gürültünün karakteri; gürültü sayılabilecek sesin frekans spektrumu, ses seviyesinin zamanla değişimi ve ses alanının özellikleri ile tanımlanabilir (47).

İnsan kulağının işitebildiği ses aralığı olan 20-20000 Hz frekans aralığında yaklaşık 20000 tane frekans bulunur. Her bir frekans aralığına ***oktav band*** denir ve bir oktav bandında bandın üst limit frekansı alt limit frekansının iki katına eşittir. Her oktav band aralığında çok sayıda frekans vardır, alçak frekansların özellikleri çok sık aralıklarla değiştiğinden, alçak frekansların oktav bantlarında frekans sayısı az, yüksek frekanslı oktav bandında frekans sayısı daha fazladır. Bu sayı alçak frekanslardan yüksek frekanslara doğru artar. Her oktav bandında çok sayıda frekans bulunmaktadır. Bu frekansları temsil etmek için merkez frekanslar bulunur. Merkez frekanslar bandın geometrik ortalamasını verirler. Oktav bantlarda üst sınır frekansının alt sınır frekansının iki katı olacak şekilde tanımlanmasının nedeni kulağın yapısından dolayıdır. Kulak, frekans oranları tam sayı olan iki sesi benzer ses olarak algılar (47; 48).

2.3.2 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

Gürültüye bağlı işitme kayıpları, günümüzde giderek artan sanayileşme ve şehirleşmenin sonucunda, yüksek şiddette sese maruz kalmayla birlikte ortaya çıkan, presbiakuziden (yaşa bağlı işitme kaybı) sonra en sık karşılaşılan ve dünya nüfusunun yaklaşık %5'ini etkileyen önlenebilir sensorinöral işitme kaybı nedenidir (1-3). Gürültünün kaynağında azaltılması veya kişisel korunma materyalleri (koruyucu kulak tıkaçları) kullanılması, risk altındaki toplumlarda sık işitme taramalarının gerçekleştirilmesi, GBİK nedenleri konusunda eğitimin arttırılması, bilinç sağlanması gibi yöntemlerle önlenebilir bir

sorun olmasına rağmen güvenli çalışma, idari kontroller, yetersiz önlemler, yetersiz tesisler, ekonomik kısıtlamalar, yerel faktörler ve hatta sosyo-kültürel etkenler nedeniyle kontrol teknikleri oldukça sınırlıdır (49). Özellikle bazı meslek gruplarının (gürültülü işyerlerinde çalışan işçiler, silahlı kuvvetler ve emniyet mensuplarında) sürekli olarak karşılaştığı, işitme kaybına yol açabilen türde gürültüler birçok zaman önlenemez olduğu gibi, gürültüyü önleme stratejilerinin uygulanması ve gürültü maruziyeti sonucu ortaya çıkan işitme kaybının rehabilitasyonu için gereken maliyetin oldukça yüksek kabul edilmesi, gürültüye bağlı işitme kayıplarını önlemeye yönelik çalışmaların yoğun ilgi konusu olmasına neden olmaktadır. Gürültü; şiddeti, frekansı, maruz kalınan süresi ve temporal karakteristiğine (niteliğine) göre işitme sistemi üzerindeki etkisini belirlemektedir. Bu etki iç kulakta 3-6 kHz bölgesinde yoğunlaşmakla beraber 4 kHz bölgesinde çentikle karakterizedir. Bu çentiğin dış kulak kanalının rezonatör etkisinden kaynakladığı düşünülmektedir (5; 50).

2.3.2.1 Geçici Eşik Kayması

Genellikle orta şiddetteki (70-80 dBA) akustik uyaranlara kısa süreli maruziyet sonrasında ortaya çıkan işitsel yorgunluk tablosudur. Dış tüylü hücrelerin mekanoelektrik transdüksiyon kanallarının geçici olarak kapanması nedeniyle korti organının mekanik duyarlılığının azalması yada iç tüylü hücrelerin aşırı uyarılma sonucu nörotransmitter madde salınımının artmasıyla beraber koklear kan akımında azalmayla, dış tüylü hücrelerin sertliğinde ve boyunda azalmalarla birlikte destek hücrelerinde burkulmalar meydana gelir ve bunun sonucunda da 'Geçici Eşik Kayması' ortaya çıkar (3;5;50). Geçici eşik kayması tablosunda maruz kalınan gürültünün şiddeti ve frekans spektrumu belirleyici olmakla beraber işitme üzerine etkisi yaklaşık 30 dB kadardır. Bu nedenle kişi işitme kaybı hissetmeyebilir ancak tinnitus hissedebilir (51-53).

2.3.2.1.1 Geçici İşitme Kaybında Koruyucu Mekanizmalar

Yapılan araştırmalarda yüksek akustik uyaran maruziyeti sonrası in vitro araştırmalarda 6 saat, in vivo araştırmalarda ise 24 saat içerisinde kokleada rejenerasyonun gerçekleştiği saptanmıştır (3;4;54). Tüylü hücre demetlerinde gürültü gibi mekanik hasar sonrası onarım süreçleriyle ilgili olarak aktin ve filament çekirdeklerinin her 48 saatte bir yenilendiği, böylece gürültüye maruz kalan mikrovillerin onarımının otomatik olarak gerçekleştiği saptanmıştır (4;55). Prestin ve aktin flament çekirdekleri (Aktin filamentleri hücreye mekanik destek sağlar, hücrenin şeklini belirler, hücrenin hareket etmesine olanak sağlar) rejenerasyon özelligi ile bozulan mekanizmaları yeniden onarmaya çalışır. 48 saat

içerisinde gürültü maruziyeti ile (yoğunluk, şiddet, süre) ilişkili olarak işitmede geri dönüş gerçekleşir. Santral işitsel yollar da gürültünün iç kulakta oluşturabileceği hasarın derecesini etkileyebilir. Medial olivokoklear nukleusun (MOC) fonksiyonel durumu gürültünün her olguda farklı derecede hasar oluşturmasının nedenlerinden biridir. Gürültü maruziyetiyle birlikte lateral olivokoklear nukleus (LOC), dopaminerjik mekanizmalarla geçici eşik değişikliğine karşı koruyucudur. Koklear afferentlerin dendritlerindeki eksitotoksik hasarı azaltır. Ayrıca vücutta savunma siteminde görevli mitokondrial elektron taşıma sistemi (ETS)'den ortama salınan eşleşmemiş elektronların da lipid, protein, karbonhidrat, DNA gibi makromoleküllerle etkileşimi sonucu ortaya çıkan ve belirli düzeyde hücrede koruyucu rol oynayan serbest radikallerin geçici işitme kaybında koruyucu olabileceği düşünülmektedir (56; 57).

2.3.2.2 Kalıcı Eşik Kayması

Gürültü maruziyetinin süresi, şiddeti ve yoğunluğu arttıkça kokleadaki tüylü hücrelerinin destrüksiyonu ve sayıca azalmaları sonucunda kalıcı eşik kayması tablosu ortaya çıkar. Kalıcı eşik kaymasında temel patoloji koklear yapılarda doğrudan mekanik hasar ve aşırı uyarılmaya bağlı olarak meydana gelen metabolik değişikliklerdir. Mekanik hasara bağlı olarak hasara uğrayan tüylü hücreler makrofaj veya destek hücreleri tarafından fagositoza uğrayarak yerine destek hücreleri tarafından koordineli olarak yoğun akustik uyarana maruz kalan bölgede skar dokusu oluşturulur. Bu doku normal dokudan farklı oldugu için tüylü hücrelerin rejenerasyon mekanizması çalışmamaktadır. Skar dokusunun oluşum nedeni yitirilen tüylü hücrelerin yarattığı kayıp nedeniyle tüylü hücrelerin tabanı ve gövdesinde yer alan perilenf ve endolenfin birbirine karışmasını önlemek amacıyla gerçekleştirilir (54). Hücrede gürültüye bağlı artan metabolik değişiklikler ise hücre nükleusunda ve sitoplazmik organellerde oluşur ki bunların bazıları önlenebilir niteliktedir. Son yıllarda bu metabolik değişiklikleri açıklayan çeşitli mekanizmalar ileri sürülerek bu mekanizmaların her biri için koruyucu önlemler ve tedavi yöntemleri geliştirilmesi çabaları vardır. Kalıcı eşik kaymasında gürültünün etkisi ve tüylü hücre kaybı gürültü yokluğuna rağmen devam eder (51;53;56).

2.3.2.3 Akustik Travma

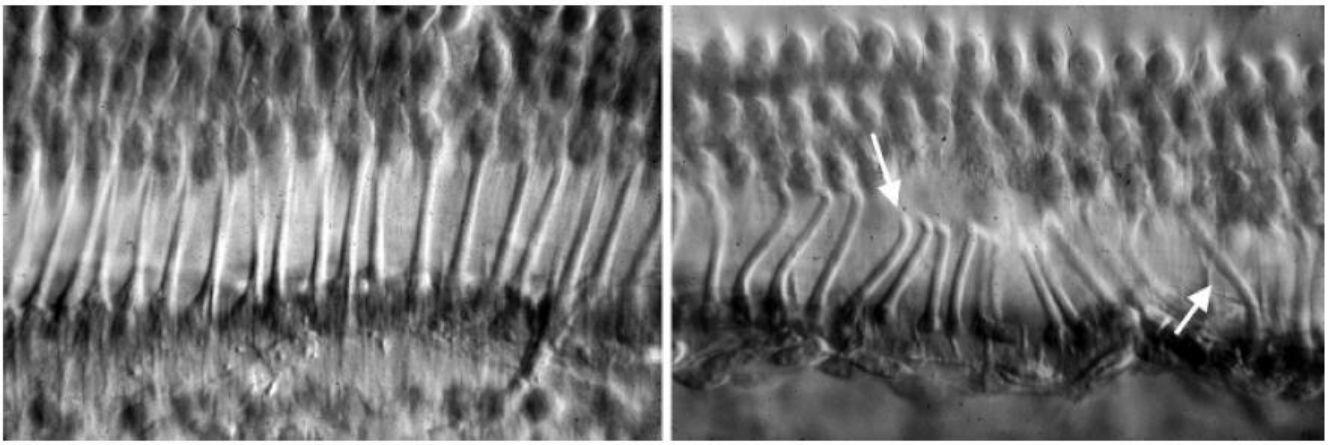
Akustik travma; çok yüksek şiddetteki akustik uyaranlara kısa süreli maruziyet sonrası ortaya çıkan bir tablodur. İç kulak kısmen akustik refleks nedeniyle sürekli gürültünün etkisinden korunmaktadır. 90 dBA üzerindeki seslerde stapedius ve tensor timpani kaslarının kasılmasına bunun sonucunda iç kulağa ses girişine direnmesine neden olur. Yüksek şiddetteki ani gürültü akustik refleksin oluşumundan önce kokleaya ulaşmaktadır. 140 dB şiddetinde bir darbe gürültüsü ani ve geri dönüşsüz işitme kaybına yol açabilir. Bu durum iç kulakta iç tüylü ve dış tüylü hücrelerle destek hücrelerinde kalıcı hasara neden olur. Ayrıca iç kulaktaki kalıcı hasar yanında orta kulak yapıları da zarar görebilir (51;58).

2.3.3 Gürültüye Bağlı Hasar ve Mekanizmaları

Yüksek şiddette akustik uyarana maruz kalmak kokleada mekanik ve metabolik hasara yol açar. Daha önceleri gürültü hasarının sadece tüylü hücreler, destek hücreleri ve korti organında mekanik etkisinin olduğu bilinmekteyken, artık gürültü hasarının kokleada kan akımıyla ve hücrede gürültüyle beraber artan yoğun metabolik aktivitelerden dolayı reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerinin artmasıyla meydana gelen oksidatif stres gibi metabolik süreçlerde de kendini gösterdiği bilinmekte ve bu konuda araştırmalar yapılmaktadır (7; 59).

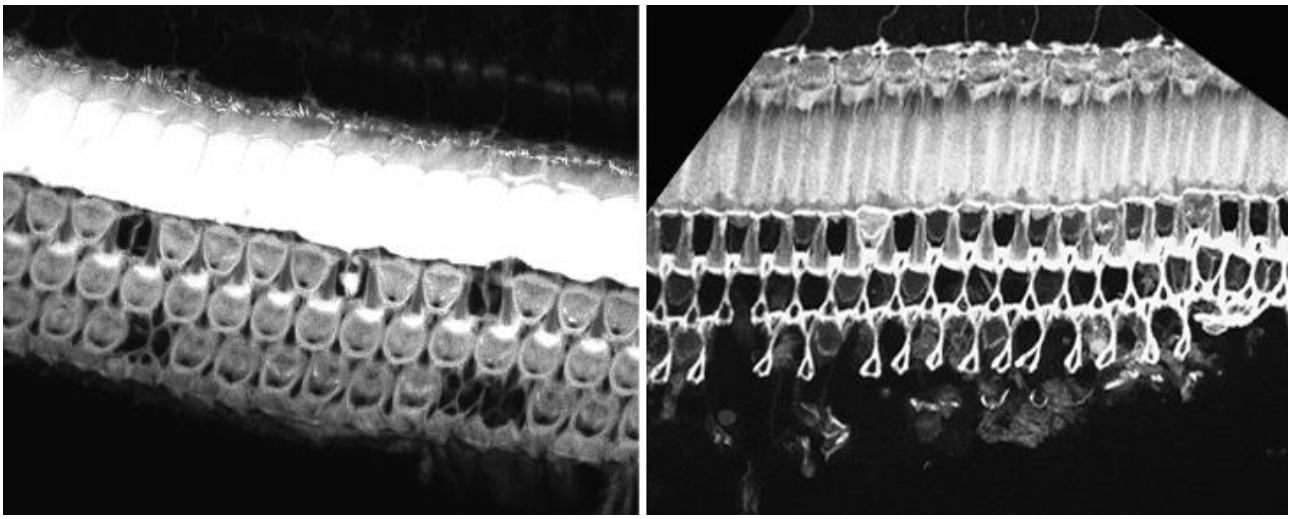
2.3.3.1 Gürültü ve Mekanik Hasar

Çok yüksek şiddetteki gürültü ve anlık gürültü kulakta doğrudan mekanik hasara neden olur ve ani işitme kaybı ile sonuçlanır (60). Mekanik hasar kendini dış kulakta timpanik membran yırtılması, orta kulakta kemikçiklerin bağlantılarının kopması, iç kulakta ise; tüylü hücrelerin tektoriyal membranla bağlantılarının kopması, korti organı ve destek hücrelerinde hasarlanma ve skar oluşumu ile kendini göstermektedir (61).



(a) **(b)**

Şekil.5 Gürültü maruziyeti öncesi (a) ve sonrası (b) dış tüylü hücrelerin faz-kontrast görünümü (62).



(a) **(b)**

Şekil.6 Korti organı yüzeyinden hafif hasarlı (a) ve daha ağır hasarlı (b) tüylü hücrelerin görünümü (62).

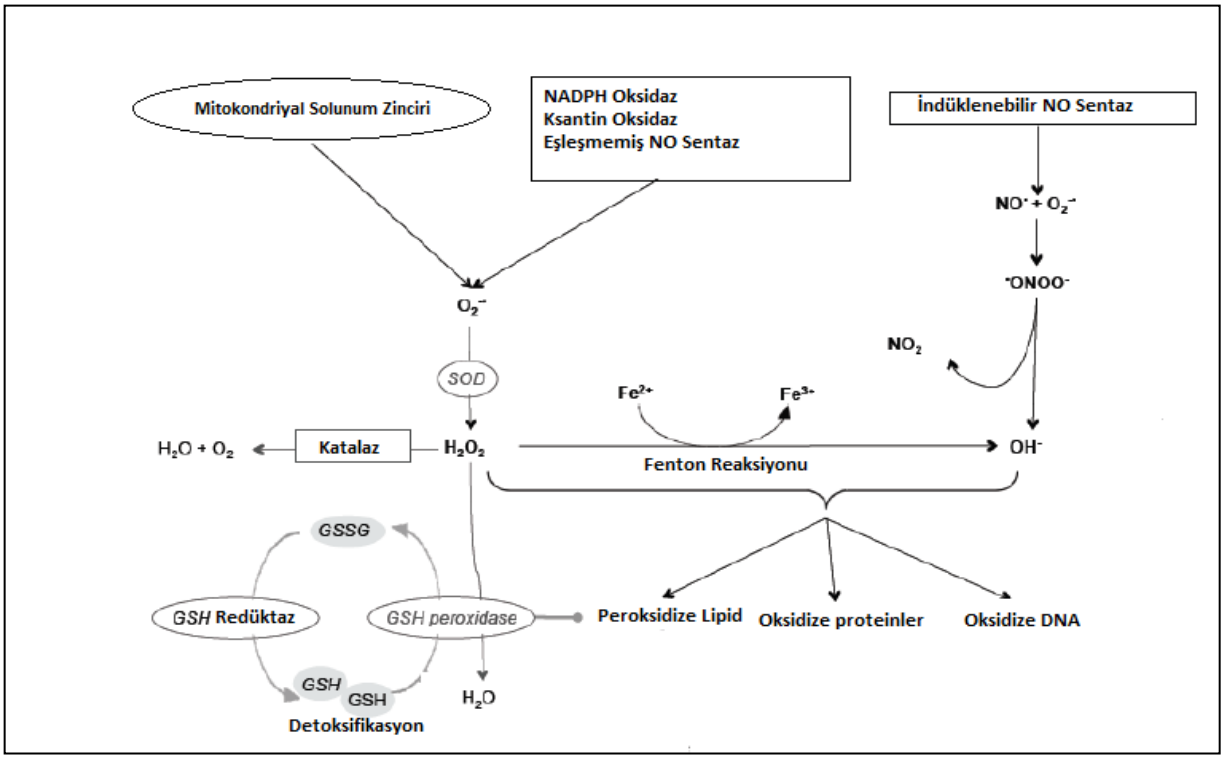
2.3.3.1.1 Kokleada Gürültüye Bağlı Serbest Radikal Oluşumu

Hücrelerde mekanik ya da metabolik bir aşırı uyarılma sonucu reaktif oksijen türleri ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması oksidatif hasara neden olur. Hücrede antioksidan aktivitesi artmaksızın reaktif oksijen türlerinin artması ya da bu olayın kombinasyonu şeklinde oksidatif hasar gerçekleşebilir (63).

Canlı hayatı için vazgeçilmez olan oksijen normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri nedeniyle vücuda yoğun zarar verme potansiyeline sahiptir. Oksijenin

bu olası zararının nedeni, organizmada oksijen kullanılarak gerçekleşen metabolik tepkimelerin sonucunda kimyasal tepkimeye girmeye yatkın reaktif oksijen türlerinin oluşmasıdır (64).

Serbest radikaller birçok fizyolojik ve patolojik reaksiyonlar esnasında oluşabilen, eşleşmemiş bir elektronu bulunan pozitif, negatif veya yüksüz reaktif moleküllerdir. Gürültü maruziyeti gibi mekanik ve metabolik bir etki sonucunda iç kulakta meydana gelen oksidatif stres mekanizmasında; iç kulakta subselluler düzeyde (sitoplazmada) serbest kalan eşleşmemiş elektronlar genellikle oksijene bağlanır ve reaktif azot ve oksijen türlerini oluşturur (64). Azot ve oksijen temelli moleküller olan serbest radikaller, taşıdıkları tek elektron nedeniyle hücrelerde diğer moleküllerle tepkimeye girme eğiliminde bulunurlar ve başlattıkları zincir tepkimeyle protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olur. Hücre bileşenlerinin dağılmasını ve hücre dışına akmasını başlatan bu süreç ilerledikçe diğer dokuları da hasara uğratarak hücre kayıplarına neden olur. Süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksit iyonları, GBİK mekanizmasında tanımlanan üç farklı tip reaktif oksijen türüdür. Nitrojen oksit ve peroksinitrit ise GBİK mekanizmasında tanımlanan iki farklı tip reaktif azot türüdür (7).



Şekil.7 İç kulakta hücresel düzeyde ROT/RNT oluşum mekanizması ve detoksifikasyon.(Hücresel stres ile üretilen süperoksit anyon, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile Hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürülür. H_2O_2 daha sonra Katalaz enzimi ile su ve

oksijene ayrıştırılır ya da Glutatyon Peroksidaz ile suya dönüştürülür. Detoksifikasyon alanı hücrede antioksidan bileşiklerin oksidatif strese karşı önleyici etkisini göstermektedir. Glutatyon peroksidaz tarafından oksitlenen Glutatyon ROT'lerine elektron transferini gerçekleştirir. İndüklenebilir NO sentaz tarafından oluşturulan NO, oksijenle birleşerek yüksek reaktif oksidan olan peroksinitrite dönüşür. ROS üretimi peroksidize lipid, oksidize protein ve oksidize DNA oluşumuna neden olur.) (65).

2.3.3.1.2 Antioksidan Ajanlarla Tedavinin Etkinliği

Antioksidanlar, hücrelerin ROT/RNT tarafından zarar görmesini engelleyen bileşiklerdir. Normal durumda ROT/RNT seviyesini toksik olmayan seviyede tutmakta iken; hücrede ROT/RNT artıran patolojik durumlarda (gürültü gibi), antioksidan savunma yetersiz hale gelir ve hücrede hasar meydana getiren mekanizmalar devreye girer. Antioksidan savunma sistemi, elektron çifti verici ve detoksifikasyon için gerekli enzimlerin çalışmasını sağlamak üzere katalizör görevi görür (10).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme **toplayıcı etki**dir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme **bastırıcı etki**dir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki **zincir kırıcı etki**dir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması **onarıcı etki**dir (64).

2.3.3.1.2.1 Endojen Antioksidan Savunma:

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar (64).

- **Enzim Olan Endojen Antioksidanlar:**

Süperoksit dismutaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), Glutatyon S-Transferazlar (GST), Katalaz (CAT), Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, Hidroperoksidaz enzim olan antioksidanlardır (64).

- **Enzim Olmayan (Non-enzimatik) Endojen Antioksidanlar:**

Melatonin, Seruloplazmin, Transferrin, Miyoglobin, Hemoglobin, Ferritin, Bilirubin, Glutatyon, Sistein, Metiyonin, Laktoferrin, Albümin enzim olmayan antioksidanlardır (64).

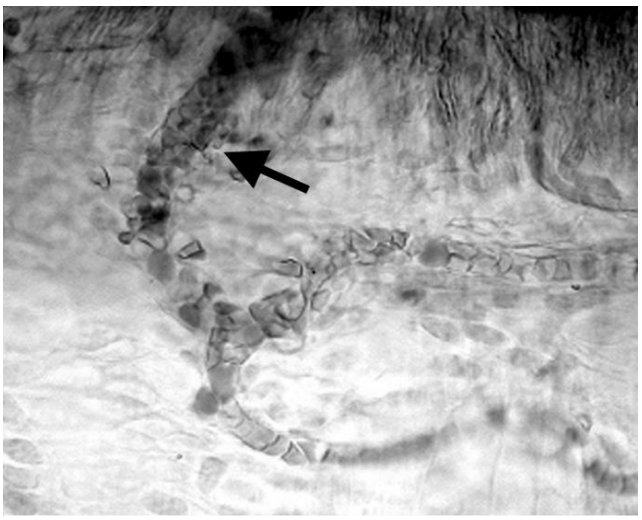
2.3.3.1.2.2 Eksojen Antioksidan Savunma:

Eksojen antioksidanlar; vitaminler, ilaçlar, gıda maddeleri gibi dışarıdan alınan antioksidanlardır. α-tokoferol (vitamin E), β-karoten, Askorbik asit (vitamin C), Folik asit (folat) bunlardan bazılarıdır (64).

Gürültüye bağlı işitme kaybında ROT/RAT'lerini inhibe eden farklı antioksidanlar kullanılarak gürültüden korunma ya da gürültü maruziyeti sonrasında işitmenin düzelmesi adına farklı yaklaşımlar geliştirilmektedir (10).

2.3.3.1.3 Vazodilatasyon ve Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

Hücresel metabolizma, yeterli besin ve oksijen bulunmasına ve atık ürünlerin efektif bir biçimde ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Koklear kan akımı kokleadaki metabolik homeostas için önemlidir. Vücutta çoğu dokuda stres ilişkili durumlarda dokulara daha fazla oksijen taşınması ve kan akımının artması ile metabolizmanın aşırı uyarılması söz konusudur. Ancak, kokleada durum böyle değildir. Yoğun gürültü varlığında, kokleada kan akımı azalır. Böylece kırmızı kan hücrelerinin hızı azalır ve damar çeperi daralır. Gürültüye bağlı ROT ve buna bağlı olarak koklear kan akışındaki depresyon iskemiye neden olabilir (54).



Şekil.8 Travmatik gürültüye maruziyet sonrasında spiral ligamanda kan akımının azalmasına bağlı kırmızı kan hücrelerinin birikimi (62).

İskemi mekanizmasında hücrelerde adenozin trifosfat (ATP) sentezi durur ancak; mevcut olan ATP kullanılmaya devam ederek adenozine parçalanır. Adenozin hücre dışına difüze olur, inozin ve hipoksantin meydana gelir. Hipokside ksantin dehidrogenaz enzimi aktifleşemez, dolayısı ile hipoksantin ksantin oksidaz (XO) ile metabolize olur ve ksantin oluşur. Bu reaksiyonlar sonucunda serbest oksijen radikalleri açığa çıkar (61; 63; 64).

2.3.3.2 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Biyokimyasal Mekanizmalar

2.3.3.2.1 Glutamat Eksitotoksisitesi:

Glutamat, afferent liflerin eksitatör nörotransmitteridir (66). Mekanik bir bilginin bir elektrik sinyaline dönüşmesini sağlayarak, bilgiyi alan sensoriyel hücre (iç tüylü hücre) ile işitsel merkez arasındaki mesaj iletimini sağlar. Bununla birlikte postsinaptik sinir sonlanmalarındaki reseptörlere bağlı olarak duyarlılık ve ileti hızı açısından çeşitli etkilere sahiptir. Glutamatın Ca^{+2} ve Na^{+2} iyonlarının hareketleri aracılığıyla reseptörlerine bağlanmasından sonra mesajın doğrudan ve hızlı iletisi sağlanır. İletimin düzenlenmesi, bir yandan daha yavaş glutamaterjik mekanizmalar "otoregülasyon", diğer yandan asetil-kolinin temel nöron ileticisi olduğu efferent sistem ile gerçekleştirilir (66; 68).

Hücrede yoğun gürültüye maruziyetle beraber, ekstraselluler glutamat artışı, NMDA, AMPA ve kainat reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna yol açar. Glutamat birikimi postsinaptik nöron düzeyinde iyon hareketlerinde bir dengesizlik oluşturur. Böylece, Na^{+2} kanallarının aktivasyonu yoğun bir su ve Na^{+2} akışı sağlayarak intrasellüler bir ödeme yol açarken, aşırı

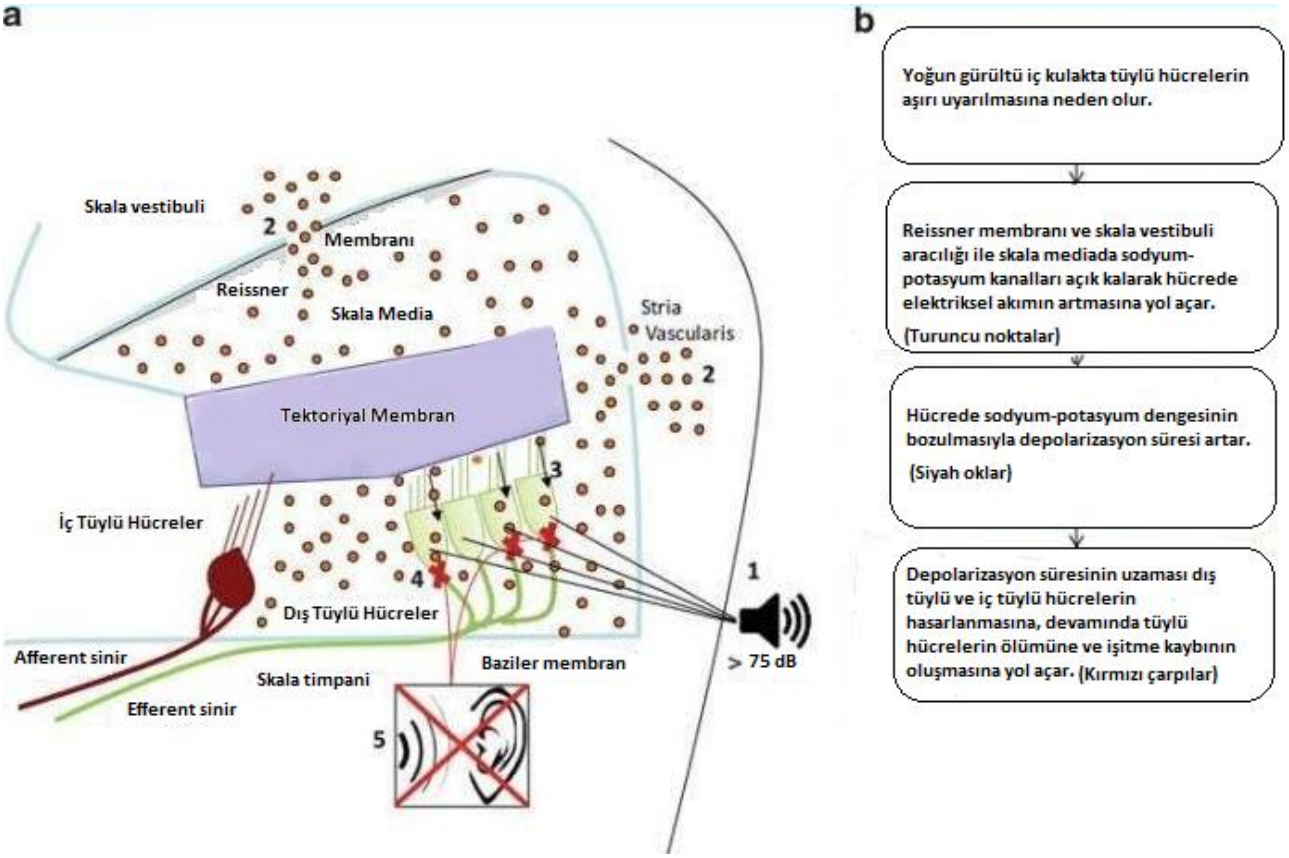
Ca^{+2} yüklü lipid ve proteinlerde bozunma reaksiyonlarının aktive ederek sonuçta nöronal nekroz oluşturabilir (54).

Bu bozukluk nöronal nekroza doğru gelişiminin ön formudur. İskemi, oksijenlenme ve intrasellüler ATP düzeylerini azaltır, glutamatın geri alınması ve degradasyon odaklarını kısıtlar. Bunun sonucunda glutamat sinaps aralığında birikir ve afferent lif için toksik olan aşırı Ca^{+2} ve Na^{+2} girişi oluşur. Glutamat taşıyıcıları sinaptik aralıktaki glutamat birikimini düzenlerler (67;68).

2.3.3.2.2 Kalsiyum Homeostazisinin Bozulması:

Sağlıklı bir hücrede hücre içi Ca^{+2}; metabolik düzenlemede, nörotransmitter madde salınımında rol oynarken aynı zamanda hücre içinde ikinci mesajcı olarak da fonksiyon görür. Bu nedenle nöron içindeki Ca^{+2} dengesi hayati önem taşır. Mitokondriyal Ca^{+2}'un primer görevi hücrede oksidatif fosforilasyonu uyarmasıdır (10). Zaman ve gürültü yoğunluğuna bağlı olarak akustik bir uyarana maruz kalma, hücrenin uzun zaman depolarize kalmasına neden olur. Bu mekanizmada iyon geçişinden sorumlu olan glutamatın aşırı yükselmesi kalsiyum homeostazisini bozarak eksitotoksiteye ve hücre ölümüne neden olur. Glutamat eksitotoksisitesinden farklı olarak sadece afferent dendritlerde değil; tüylü hücrelerde de Ca^{+2} konsantrasyonun artmasına zemin hazırlar (54).

Normal koşullarda dış tüylü hücreler Ca^{+2} konsantrasyonu artışını **Calbindin, Kalsekestrin ve Kalmodulin** gibi Ca^{+2} bağlayıcı tampon proteinlerle önlemeye çalışırlar (68). Kalsiyum bağlayıcı proteinler hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak enzim, kanal ve yapısal proteinlerin aktivitelerini düzenler (69). Bunun yanısıra, Ca^{+2}-ekstrüzyon (Ca^{+2}-çıkarma) sistemlerinin verimli çalışması ve mitokondriyal Ca^{+2} tamponlama kapasitesi de DTH'lerdeki Ca^{+2} homeoztasisinde önemli rol oynamaktadır. Ancak sağlam dış tüylü hücrelere akut gürültü sonrasında ortaya çıkan yüksek konsantrasyondaki Ca^{+2} kalıntılarını dış tüylü hücreler tolere edemez (54). Ca^{+2} homeoztasisinin gürültüye bağlı bozulmasından kaynaklanan tüylü hücre hasarı ve işitme kaybını önlemeye ve tedavi etmeye yönelik Ca^{+2} kanal blokerleri ve kemoteröpatik ajanların başarılı olduğu gösterilmiştir (67;68).



Şekil 9. İç kulakta gürültüye bağlı hasarın olası mekanizması (69).

2.3.3.2.3 Apopitoz ve Nekroz

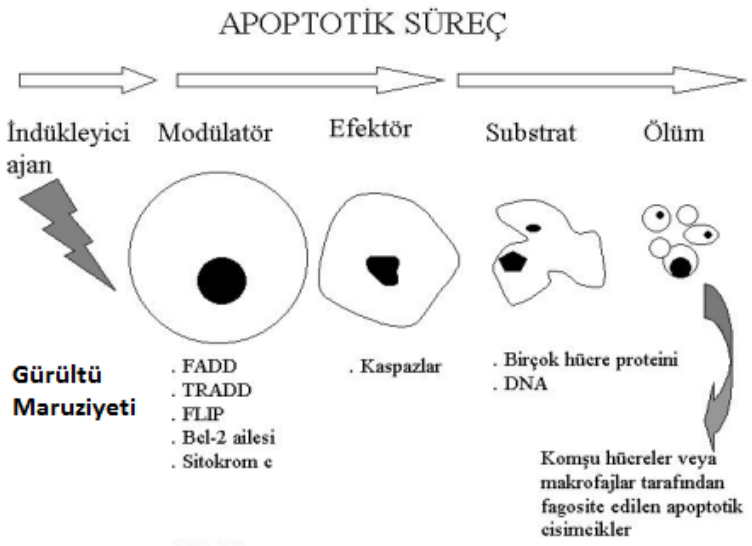
Son zamanlarda yapılan araştırmalarda yoğun gürültü maruziyeti sonrasındaki koklear lezyonlarda apopitoz ve nekrozun birlikte etkili olduğu görülmüştür. Korti organında apoptotik hücrelere daha çok maksimal akustik uyaran bölgelerde yoğun olarak rastlanmakla beraber, nekrotik hücreler çevre hücrelere de zarar vermesinden dolayı korti organında daha geniş bir alanda görülmektedir (70).

2.3.3.2.3.1 Apopitoz

Apopitoz, hücrelerde morfolojik olarak çekirdek yoğunlaşması ve parçalanması ile ilişkili hücre ölüm mekanizmasının aktif bir aşamasıdır (71; 72). Çok hücreli canlılarda asıl amaç hem yeni hücre üretmek hem de hücreler yaşlandığında veya aşırı çoğalmaya başladığında bu hücrelerin apopitoza gitmesini sağlayarak organizmanın homeostazını korumaktır (73). Apopitozda hücreler birçok uyaranla ölüme giderler; ancak bu ölüm programlı, kontrollü ve düzenli bir şekilde gerçekleşir (74).

2.3.3.2.3.1.1 Apopitozun Aşamaları:

Apopitoz hücre içinden veya dışından gelen ölüm sinyalleri ile başlar. Bu sinyaller iki ana apopitotik yolu; hücre dışı/ hücre ölüm reseptörü (ekstrinsik) ve hücre içi/mitokondrial (instrinsik) yolu harakete geçirirler. Apoptotik yollar birden fazla birbirinden bağımsız yolaklar aracılığıyla gerçekleşse de tüm yolaklarda ortak nokta, proteaz ailesinden kaspazlar aracılığıyla harekete geçerek, DNA kırılmasına, hücre büzüşmesine ve hücre yüzeyinde çıkıntılar oluşmasına neden olmasıdır (70). Apoptotik hücreler, apoptotik cisimlere ayrılarak fagositler ve çevre hücreler tarafından dokudan uzaklaştırılırlar. İnsanlarda apoptotik mekanizmanın bozulması kanser, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir (74).



Şekil.10 Apopitozun aşamaları (74)

Yüksek şiddette gürültüye maruz kalmayla birlikte gerçekleşen metabolik olaylar korti organında, destek hücrelerinde intrensek ve ekstrensek kaspaz (ölüm) yollarını aktive eder (75). Ancak nekrotik hücrelere korti organında apoptotik hücrelere göre daha geniş bir alanda rastlanıldığı söylense de kaspaz veya hücre ölüm mediatörlerinin etkileri henüz net açıklanamamıştır (70;75; 76).

2.3.3.2.3.1.2 Apopitozun Başlatılması:

Gürültü, hipoksi, ısı, ototoksik ilaçlar, radyasyon, gamma ve ultraviyole ışınlar gibi etkenler apoptoza neden olabilirler. Bu etkenler DNA hasarı oluşturarak apoptoz meydana getirirler (56; 77; 78).

2.3.3.2.3.1.3 ROT Aracılı Apopitoz*:*

Apopitoz oluşumunda rol oynadığı ileri sürülen mekanizmalardan biri reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretiminin artışı sonucunda apopitoz oluşumudur (59). Gürültü gibi hücrede stres durumunun artması, ROT'un doğrudan mitokondriyi uyararak sitokrom-c salınımına yol açmasına neden olur ve kokleada hidroksil ve süperoksit anyon radikallerinin artmasına neden olur. Bu da kaspaz aktivasyonu sonucunda apopitoz oluşumuna neden olur (77).

2.3.3.2.3.1.4 Kaspazlar:

Kaspazlar zimojen (inaktif prekürsör) olarak sitoplazmada bulunan ve aktif merkezlerinde sistein yer aldığından sistein proteazlar olarak adlandırılan bir grup enzimlerdir. Şu ana kadar 14 tanesi tanımlanmıştır ve çoğu apopitozda rol alır. Kaspazlar birbirlerini aktifleştirerek proteolitik bir yolağa neden olurlar. Bazıları (kaspaz 2,8,9,10) başlatıcı kaspazlar olarak bilinirken bazıları da (3,6,7) efektör kaspazlar olarak bilinir. Başlatıcı kaspazlar apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara iletirler. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana getirir. Kaspaz 3; kaspaz 8 ve kaspaz 9 gibi apopitozu başlatan efektör proteazların aktivasyonunu sağlar. Kaspaz yolağı iki iki yönlüdür ve sitokrom-c'nin sitoplazmaya salıverilmesiyle prokaspaz 9'un aktivasyonu yoluyla aktifleştirildiği gibi(intrinsik yol), prokaspaz 8 de sitokrom-c'nin salıverilmesine neden olabilirler(eksrinsik yol) (70). Sitokrom c; mitokondriyal solunum zincirinin temel bileşenidir. Kaspazlardaki defektler otoimmun hastalıklara, kansere ve bazı nörolojik bozuklukların oluşumuna katkıda bulunabilir. Hücre tipi ve hücrede patolojik durumlara göre spesifik kaskadlar (ölüm yolakları)'nı aktive ederler (70;77;78).

2.3.3.2.3.1.5 Cox-2 Aracılı Apopitoz:

Cox-2; çeşitli stimuluslar tarafından uyarılan, enflamasyon, tümör oluşumu ve bağışıklık denetimde rol oynayan bir enzimdir. Cox-2'nin araşidonik asidi metabolize etmesiyle bazı mutajenler oluşmaktadır. Araşidonik asidin oksidasyon ürünleri örneğin malondialdehit oldukça reaktif olup bu madde DNA'da hasara yol açabilmektedir.

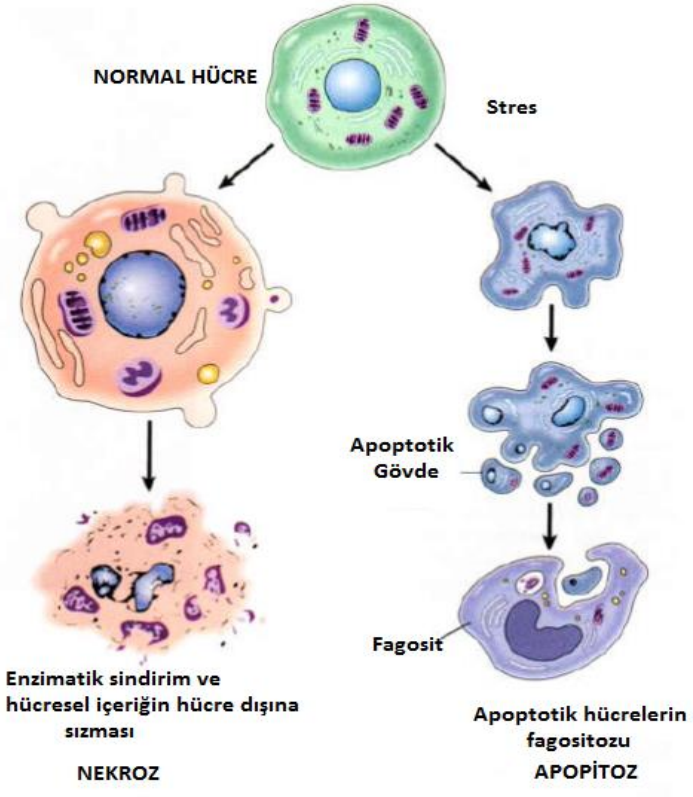
2.3.3.2.3.2 Apopitozun Düzenlenmesi:

Genel olarak apoptozun düzenlenmesinde kalsiyum, seramid, Bcl-2 ailesi gibi moleküller, p53, kaspazlar, sitokrom-c gibi proteinler ve mitokondriyonlar rol oynar. Apoptotik süreç boyunca hücre içine sürekli kalsiyum girişi olur. Kalsiyum iyonları; endonükleaz, proteaz ve transglutaminaz aktivasyonunda, gen regulasyonunda ve hücre iskeleti organizasyonunda rol alır. Hücrelerde apopitozun başlamasını tetikleyen proapoptotik proteinler ve apopitozun başlamasını engelleyen antiapoptotik proteinler bulunmaktadır. **Proapoptotik proteinler;** Bad, Bax, Bid, BclXs, Bak, Bim, Puma ve Noxa'dır. Bu proteinler sitozolde yer alırlar. Sitokrom-c ve AIF (Apoptoz indükleyici faktör) salınımını artırarak apoptozu indüklerler. **Antiapoptotik proteinler** ise Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1'dir. Bu proteinler de mitokondriyon dış membranında, endoplazmik retikulumde ve çekirdek zarında yer alırlar. Por oluşumunu sağlayıp iyon transportunu düzenlerler. Özellikle hücredeki Ca^{+2} oranını kontrol ederler. Ayrıca kaspazların öncü formlarıyla AIF ve sitokrom-c salınımını bloke ederek apopitozu inhibe ederler (77; 78).

2.3.3.2.3.3 Nekroz

Nekroz; çekirdek şişmesi ve yaralanması ile ilişkili hücre ölüm mekanizmasının pasif bir aşamasıdır (71; 72). Gürültü, ısı, toksik madde maruziyeti gibi dışarıdan gelen fiziksel ve kimyasal uyaranlar, hücrede iyon dengesinin bozulmasına neden olur. Bu durumda hücrelerde yeterli enerji bulunmadığı için iyon kanallarında yetersizlik meydana gelir, hücreler sıvı alır ve organeller şişer. Plazma membran bütünlüğü bozulur, osmotik denge de bozulacağından dolayı hücreler patlayarak ölüme gider. Patlayan hücre içeriği hücreler arası boşluklara salınmasıyla hücrelerde enflamasyon oluşur. Bu olayın karakteristik özelliği makrofajların nekrotik dokuya göç etmesidir. Göç eden makrofaj hücreleri nekrotik dokuyu fagosite eder, bu nedenle enflamasyon nekrozun önemli bir işaretidir (78).

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 apopitoz 4 gün sonra azalır ve 30 güne kadar devam eder. Üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaya devam edilmesine rağmen işitsel duyu hücrelerini apopitoza götüren yollar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (79).



Şekil.11 Apopitoz ve Nekroz (80).

2.4 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybının Odyolojik Monitörizasyonu

2.4.1 Otoakustik Emisyonlar

1948 yılında Thomas Gold tarafından, baziler membranın hareketliliğinden dolayı kokleada aktif bir enerjinin varlığı belirtilmişse de, 1978 yılında David Kemp tarafından otoakustik emisyonlar (OAE) kaydedilerek Thomas Gold'un önerdiği aktif koklea görüşü doğrulanmıştır (81;82). Otoakustik emisyonlar, dış kulak kanalından iletilen akustik uyaranların iç kulağa erişmesiyle ortaya çıkan ve yine dış kulak kanalından kayıtlanan ses

dalgalarıdır. Kokleadan kaynaklanan emisyonlar, yüksek empedanslı koklear sıvılarından düşük empedanslı dış kulak kanalına iletimi sırasında orta kulağın empedans eşleştirici işlevi sayesinde kayıtlanabilirler (81).

Dış tüylü hücreler prestin adı verilen motor proteinin oluşturduğu enerjiyle birlikte hareketlenmesi sonucu tektoriyal membranın titreşimi, dolayısıyla Corti organında vibrasyon ve koklea içerisinde pozitif bir ses kaynağı ortaya çıkar. Buna "koklear amplifikasyon" adı verilir (83). Bu nedenle GBİK'de OAE elde edilememesi temelde DTH hasarına bağlıdır.

2.4.1.1 Otoakustik Emisyon Türleri

Otoakustik Emisyonlar (OAE); akustik uyaranla ortaya çıkan uyarılmış OAE ve akustik uyaran olmaksızın ortaya çıkan spontan OAE olmak üzere iki sınıfa ayrılır (81).

2.4.1.1.1 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar (DPOAE)

Akustik bir uyaranın sunumunun ardından ortaya çıkan OAE'dan Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) eş zamanlı olarak sunulan, farklı frekanslardaki ve farklı şiddetlerdeki iki saf ses uyaranının (f_1 ve f_2) kokleaya sunulmasının ardından ortaya çıkar. Verilen saf ses uyaranın seviyesi sabitken $2f_1$-f_2 formülüne uygun geometrik ortalamalarda farklı frekanslardaki lokalizasyonları ile 500-8000 Hz aralığında geniş bir alanda sinyal gürültü oranı 6 dB ve üzerinde olması durumunda DPOAE'ler elde edilir. (81; 84).

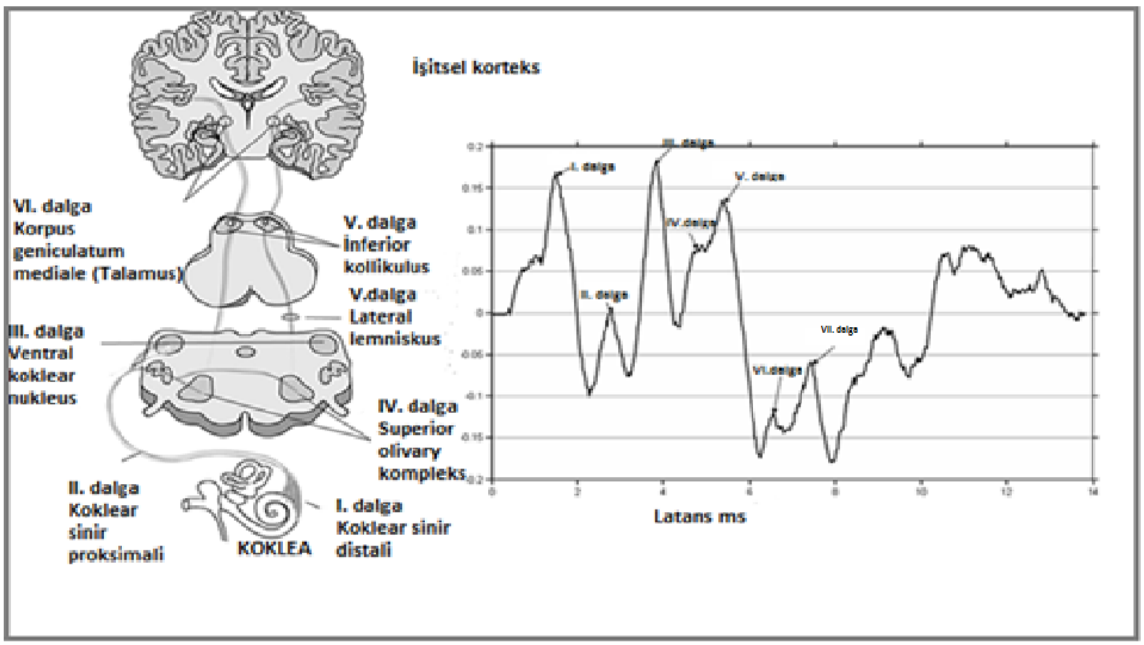
2.4.2 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)

İşitsel uyaranın sunumuyla birlikte ilk 15 ms içerisinde beyinsapı düzeyine kadar oluşan kısa latanslı elektriksel potansiyellerdir (81). İlk olarak Sohmer ve Feinmesser tarafından 1967'de kaydedilmiş olmasına rağmen 1971'de Jewett ve Williston tarafından günümüzde kabul gören şekli tanımlanmıştır (86).

İUBP genel olarak Romen rakamlarıyla belirlenen yedi dalga formu içerir. Genellikle ilk beş dalga formu kayıt edilebilmekle beraber VI. ve VII. Dalgalar nadiren görülür. İUBP değerlendirilmesinde latans, dalgalar arası latans farkları, amplitüd, dalgalar arası amplitüd oranı ve dalga morfolojisi dikkate alınır. Dalgaların, akustik uyaranın afferent işitsel yolaklarda ortaya çıkardığı aksiyon potansiyellerinden kaynaklandığı kabul edilir (85).

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 olivary kompleks
- **V. dalga** : **Pozitif kısmı** lateral lemniskus, **negatif kısmı** inferior kollikulus
- **VI. Dalga** : Korpus genikulatum mediale (Talamus)
- **VII. Dalga** :Talamokortikal bölge (85).



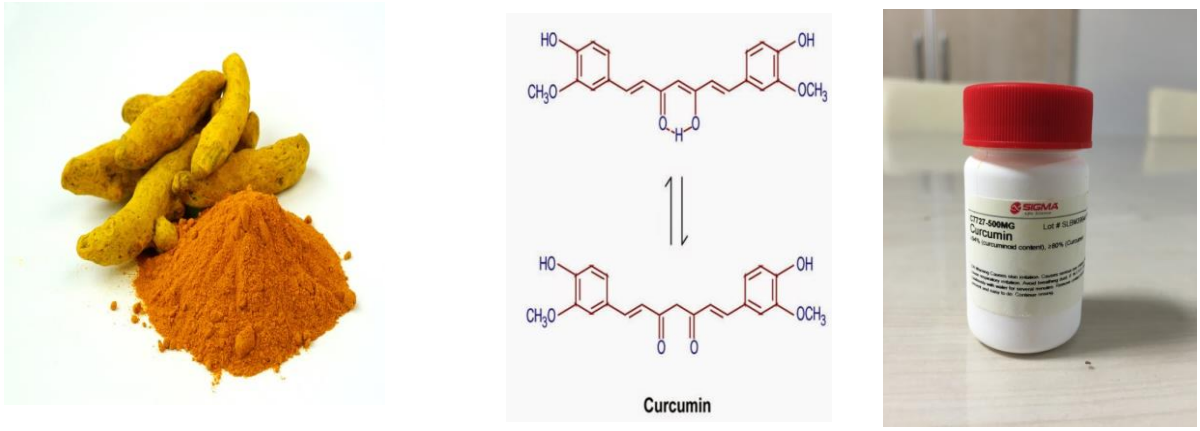
Şekil 12. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Dalgaları ve Sinirsel Kaynakları (87).

İUBP'ler, periferik işitme sisteminin performansının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. En sık kullanım alanları arasında işitme eşiklerinin belirlenmesi, yenidoğan işitme taraması, koklear-retrokoklear patolojilerin saptanması ve cerrahi bir girişim sırasında işitsel sinir sisteminin monitörizasyonu yer almaktadır (81).

İUBP testinde genellikler işitsel uyarılar klik ve ton burst uyaran olarak iki şekilde verilir. Klik uyaran 100 mikrosaniyelik uyarandır ve 500 Hz- 4000 Hz bölgesindeki işitmeden etkilenir. Ancak en çok 2000-4000 Hz saf ses eşikleri ile uyumludur. Geniş bant uyarım sağlayarak tüm kokleadaki, frekans yanıtını sağlarken, ton burst uyaran klik uyarana kıyasla daha fazla frekansa spesifik bilgi sağlar (81;85).

2.5 Curcumin

Curcumin, *Curcuma longa* (zerdeçal) bitkisinin köklerinden elde edilen, sarı renkli, (E,E)-1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1,6-heptadiene-3,5,dionediferuloxylmethane kimyasal yapısında bir moleküldür (89). Curcuminoid ailesinde yer alır ve yüzyıllardır Asya ve Hint tıbbında antioksidan, antimikrobiyal ve anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle ilaç olarak kullanılır. Modern tıpta ilk olarak 1815 yılında Vogel ve Pelletier tarafından izole edilerek kimyasal formülü çıkarılmıştır. İnsanlarda kullanımına ait ilk yazı 1937 yılında Lancet'te yayımlanmıştır (90).



Şekil 13. Curcumin kök ve toz formu ile kimyasal yapısı

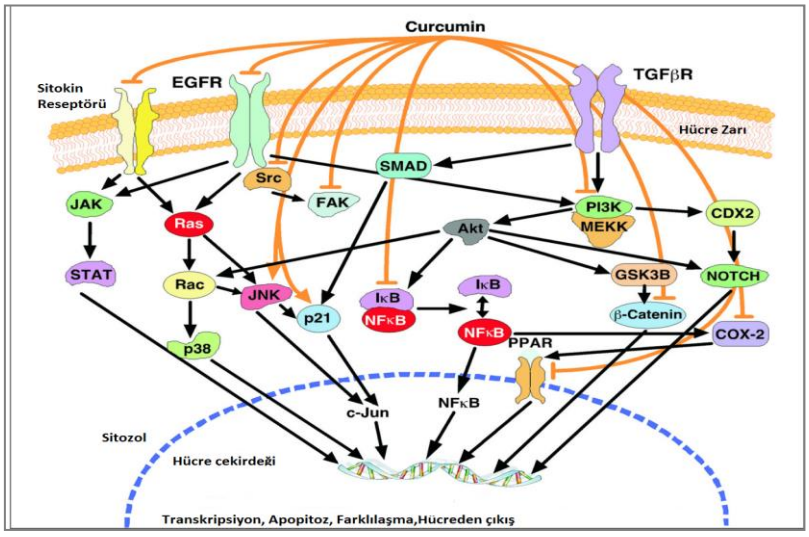
2.5.1 Curcumin'in Biyolojik Özellikleri:

Curcumin antioksidan, anti-enflamatuar, kardiyoprotektif, nöroprotektif, anti-neoplastik, immün sistem modülasyonu, anti-mikrobiyal, anti-apoptotik ve pro-apoptotik etkileri nedeniyle çok geniş spektrumlu biyolojik özelliklere sahiptir. Moleküler düzeyde ise gen ekspresyonu, transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör, bazı hormon ve hormon reseptörlerini hedef alır (90). Ayrıca Curcumin'in hippokampus içindeki nörojenezis ve BDNF (brain-derived neurotrophic factor) konsantrasyonu üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ve Alzheimer, Ateroskleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda da kullanımına yönelik umut verici araştırmalar yapılmaktadır.

2.5.1.1 Curcumin'in Antioksidan Özellikleri:

Curcumin güçlü bir antioksidandır. Antioksidan özelliğini reaktif oksijen türlerini hücreden uzaklaştırarak, hidrojen atomu vericisi olduğu için oksijene bağlı serbest radikal oluşumunu engelleyerek ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek gerçekleştirir (91;92).

Yapılan in vivo ve in vitro araştırmalar sonucunda Curcumin'in pek çok transkripsiyon faktörünü, sitokinleri, büyüme faktörlerini ve çeşitli enzimlerin salınım veya baskılanmasını düzenlediği tespit edilmiş, güçlü antioksidan etkiye sahip olan Curcumin'in, bu etkiyi yapısında bulunan fenolik ve metilonik grupların serbest radikallerle etkileşmesi ile yaptığı saptanmıştır (92). Hücrede süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH), glutatyon-s-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz anti-oksidan aktivitelerini artırdığı ve ilginç olarak curcuminin antioksidan gücünün, yüksek antioksidan içeriği olduğu ispat edilen E vitamininden 10 kat daha güçlü olduğu bulunmuştur (89; 93).



Şekil 14. Hücresel düzeyde curcuminin etki ettiği mekanizma ve yolaklar (94).

2.5.1.2 Curcumin Metabolizması ve Biyoyararlanımı:

Curcumin suda çözünmeyen ancak; dimetilsülfoksit (DMSO), kloroform, aseton, etanol gibi çözücülerde çözünen hidrofobik bir maddedir (89). Bu özelliğinden dolayı hücre zarının hidrofobik ceplerine lokalize olur ve moleküler özelliklerinden dolayı hücrelere hızla nüfuz ederek plazma membranından kolayca sitozole ulaşır. Oral alımda biyoyararlanımı oldukça düşüktür. Yaklaşık % 75'i feçesle, geri kalan kısmı idrarla atılmaktadır. İntraperitoneal uygulamada ise; uygulandıktan sonra ilk 15 dakikada plazmada, 15 dakika-1

saat içerisinde bağırsak, dalak ve karaciğer dokularında giderek artan konsantrasyonlarda ve 1 saatin sonunda ise beyin dokusunda gözlenmiştir. Yanlızca intraperitoneal uygulamada kan-beyin bariyerini aştığı ispatlanmıştır (89;90;94).

2.6 Dimetil Sülfoksit (DMSO)

Dimetil Sülfoksit (DMSO), kağıt üretiminde odun hamurundan (kraft hamur) elde edilen renksiz bir sıvıdır. Tarihi 1860'lı yıllara dayanmakla birlikte 1953 yılından bu yana ticari bir çözücü olarak kullanılmaktadır (95).



Şekil. 15 Dimetil Sülfoksit

1978 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi- FDA (US Food and Drug Administration) tarafından organ nakli için olan organları koruyucu olarak kullanımı ve intertisyel sistit ile mesane hastalıkları için kullanımına yönelik onay almıştır. DMSO hücre membranı boyunca molekül ağırlıklarına, şekil ve elektrokimyasına bağlı olarak bazı ilaçların (insülin, morfin sülfat, penisilin, steroid ve kortizon gibi) taşınmasını sağlar ve membran tarafından emilimini artırır. DMSO'nun bu özelliğinden dolayı yeni bir ilaç verme sistemi olarak kullanılması gündemdedir (95;96).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Araştırma, deneysel çalışma olarak planlandı.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmanın deneysel kısmı, odyolojik değerlendirmeler ile gürültüye bağlı işitme kaybı modelinin oluşturulması Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Araştırmaya Ocak 2014 tarihinde literatür tarama ile başlandı ve Ağustos 2015 tarihinde sonlandırıldı.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 1992 yılından itibaren randomize olarak outbred soy olarak üretilen wistar ratlarla deneysel olarak gerçekleştirildi. Wistar ratların deneysel araştırmalarda sağladığı pratik avantajlar, insan kulağı ile anatomik ve patolojik benzerliği nedeniyle gürültüye bağlı işitme kaybına yönelik literatürde yapılan araştırmalar sonucunda model indüksiyonu açısından wistar ratların kullanıldığı görülerek bu model seçildi.

Araştırmaya 42 erkek ratın 84 kulağı dahil edildi. Tüm ratların işitme ölçümünden önce otoskop ile otoskopik bakısı yapılarak, dış kulak kanalları temiz olanlar ile otoskopik bakısı normal olanlar araştırmaya dahil edildi. Deney grupları aşağıdaki şekilde düzenlendi:

Grup 1 (Serum Fizyolojik grubu, n=7): Serum fizyolojik grubunun bazal işitme ölçümünün ardından 1. saatten 10. güne kadar 200 mg/kg/gün intraperitoneal (İP) yol ile serum fizyolojik (SF) uygulandı. 1,7 ve 10. günde işitme ölçümleri gerçekleştirildi ve 10. günün sonunda eter anestezisi altında sakrifiye edildi.

Grup 2 (Dimetil sülfoksit grubu, n=7): Dimetil sülfoksit grubu, bazal işitme değerlendirmesi sonrası 1. saatten 10. güne kadar 200 mg/kg/gün dimetilsülfoksit (DMSO) intraperitoneal yol ile verildi. 1,7 ve 10. gün işitsel ölçümlerin ardından eter anestezisi altında sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Grup 3 (Curcumin grubu, n=7): Curcumin grubu, bazal işitme değerlendirmesi sonrası 1. saatten 10. güne kadar 200 mg/kg/gün Curcumin intraperitoneal yol ile verildi. 1,7 ve 10. gün işitsel ölçümlerin ardından eter anestezisi altında sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Grup 4 (Gürültü+Serum Fizyolojik grubu, n=7): Gürültü+serum fizyolojik grubunun araştırma öncesinde bazal işitme değerlendirmesi gerçekleştirildi. Ardından 200 mg/kg/gün intraperitoneal (İP) yol ile serum fizyolojik (SF) uygulandıktan 1 saat sonra 4 KHz oktav band gürültü, 4 saat süreyle 120 dB SPL şiddetinde verildi. Gürültü sonrası 24, 48 ve 72. saatlerde 200 mg/kg/gün intraperitoneal (İP) yol ile serum fizyolojik (SF) uygulandı 1, 7 ve 10. gün işitme ölçümleri yapıldı. 10. gün işitme ölçümünün ardından eter anestezisi altında sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Grup 5 (Gürültü+Dimetil sülfoksit grubu, n=7): Gürültü+dimetil sülfoksit grubunun araştırma öncesinde bazal işitme değerlendirmesi gerçekleştirildi. Ardından 200 mg/kg/gün intraperitoneal (İP) yol ile dimetilsülfoksit (DMSO) uygulandıktan 1 saat sonra 4 kHz oktav band gürültü, 4 saat süreyle 120 dB SPL şiddetinde verildi. Gürültü sonrası 24, 48. ve 72. saatlerde 200 mg/kg/gün intraperitoneal (İP) yol ile DMSO uygulandı 1, 7 ve 10. gün işitme ölçümleri ve 10. gün işitme ölçümünün ardından eter anestezisi altında sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Grup 6 (Gürültü+Curcumin grubu, n=7): Gürültü+Curcumin grubunun araştırma öncesinde bazal işitme değerlendirmesi gerçekleştirildi. Ardından 200 mg/kg/gün intraperitoneal (İP) yol ile curcumin uygulandıktan 1 saat sonra 4 kHz oktav band gürültü, 4 saat süreyle 120 dB SPL şiddetinde verildi. Gürültü sonrası 24, 48 ve 72. saatlerde 200 mg/kg/gün intraperitoneal (İP) yol ile curcumin uygulandı 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. 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 ratların sakrifikasyonunun zamansal çizelgesi Tablo 1 ‘de verildi.

Tablo 1. Gruplara uygulanan işlemlerin zamansal çizelgesi.

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
Çalışmanın 0. günü	DPOAE ve ABR ile bazal değerlendirme	DPOAE ve ABR ile bazal değerlendirme	DPOAE ve ABR ile bazal değerlendirme	DPOAE ve ABR ile bazal değerlendirme	DPOAE ve ABR ile bazal değerlendirme	DPOAE ve ABR ile bazal değerlendirme
Çalışmanın 1.günü	SERUM FİZYOLOJİK ENJEKSİYONU (İP) DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	SERUM FİZYOLOJİK ENJEKSİYONU (İP) AKUSTİK TRAVMA DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	DMSO ENJEKSİYONU (İP) DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	DMSO ENJEKSİYONU (İP) AKUSTİK TRAVMA DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	CURCUMİN ENJEKSİYONU (İP) DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	CURCUMİN ENJEKSİYONU (İP) AKUSTİK TRAVMA DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ
Çalışmanın 2-4.günü	SERUM FİZYOLOJİK ENJEKSİYONU (İP)	SERUM FİZYOLOJİK ENJEKSİYONU (İP)	DMSO ENJEKSİYONU (İP)	DMSO ENJEKSİYONU (İP)	CURCUMİN ENJEKSİYONU (İP)	CURCUMİN ENJEKSİYONU (İP)
Çalışmanın 7. günü	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ	DPOAE VE ABR ÖLÇÜMÜ
Çalışmanın 10. günü	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ İLE TAM KAN ALINMASI VE SAKRİFİKASYON	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ İLE TAM KAN ALINMASI VE SAKRİFİKASYON	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ İLE TAM KAN ALINMASI VE SAKRİFİKASYON	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ İLE TAM KAN ALINMASI VE SAKRİFİKASYON	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ İLE TAM KAN ALINMASI VE SAKRİFİKASYON	DPOAE ve ABR ÖLÇÜMÜ İLE TAM KAN ALINMASI VE SAKRİFİKASYON

3.4 Araştırma Materyali

Araştırmada ortalama 250-300 gr ağırlığında olan, 42 wistar cinsi (*Rattus norvegicus*) erkek ratlar kullanıldı. Ratlar Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisiplin Laboratuvarı Deney Hayvanları Birimi'nden Şubat -Temmuz 2015 tarihlerinde temin edildi. Ratlar araştırma süresince oda ısısında (20 ± 2 ºC) ve 12' şer saatlik aydınlık / karanlık ortamında tutulup, standart pellet wistar rat yemi ve dinlendirilmiş musluk suyu ile ad-libitum beslendi, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı.

3.5 Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkeni: İşitme kaybındaki değişim, gürültü modeli

Araştırmanın bağımsız değişkeni: Curcumin, süre

Araştırmanın kontrollü değişkeni: Cinsiyet, ağırlık

3.6 Veri Toplama Araçları

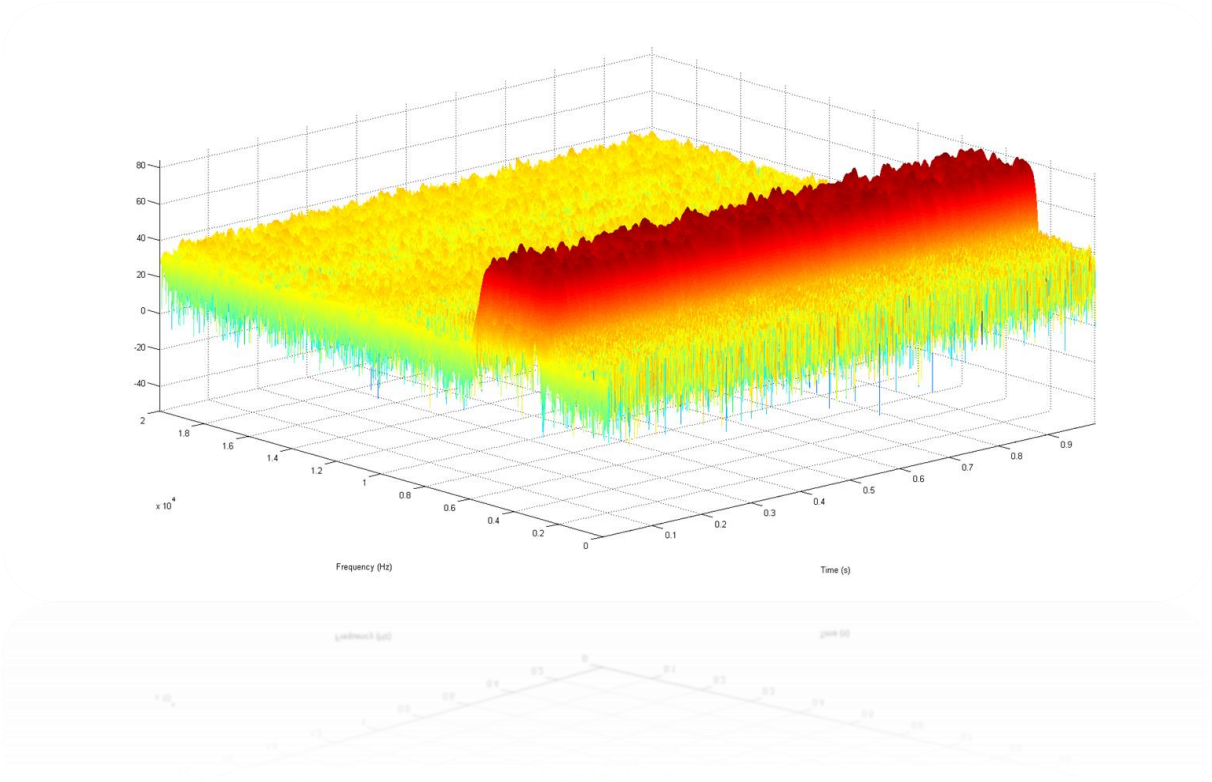
Ratların işitme duyarlılıklarının 0.25 kHz ile 80 kHz arasında olması ve gürültüye bağlı işitme kayıplarının odyolojik değerlendirmelerinin yüksek frekans uyaranlarla gerçekleştirilmesi gerekmesi nedeniyle araştırmada, gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) modellerinde işitsel fonksiyonların değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) testi ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testi uygulandı (42; 97). Ancak mevcut DPOAE test cihazı 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 zarında veya orta kulakta herhangi bir patoloji olmadığı otomikroskopi ile doğrulanan, DPOAE testinde sinyal-gürültü oranı elde edilen ratlar araştırmaya dahil edildi. İşitme fonksiyonlar değerlendirilmeden önce ratlara Ketamin hidroklorid (40mg/kg) ve Ksilazin hidroklorid (5mg/kg) intraperitonal uygulanarak anestezi sağlandı (98). Otoskopik bakısı doğal ve DPOAE testinde sinyal-gürültü oranı elde edilen ratlara yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri testi uygulandı. İşitmesinin normal olduğu odyolojik değerlendirme ile belirlenen ratların rastgele seçilmesiyle altı grup oluşturuldu. Bazal işitme değerlendirmesi sonrası üç gruba gürültü verildi. Le Prell ve ark'nın (2007) çalışmasında gürültü sonrası 10. günden sonra işitme eşiklerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemesi, İUBP eşiklerinin yanında tüylü hücre kaybının da 10 gün sonunda stabil hale gelmesi nedeniyle 10. günün sonunda son işitsel değerlendirme gerçekleştirildi (54). Gürültü maruziyetinden 1 saat önce ve gürültü maruziyeti

sonrası 24. 48. ve 72. saatlerde 200 mg/kg/gün ile Curcumin, SF ve DMSO intraperitoneal (İP) yol ile uygulandı.

3.6.1 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinin Oluşturulması

Gürültüye bağlı işitme kaybı modelinde gürültü verme işlemi için her bir rat genişliği 14x14cm, yüksekliği 12 cm, duvarları ve tepesi tel, tabanı plastik bir kafese yerleştirildi. Gürültü maruziyeti süresince ratların suya ve yeme serbestçe ulaşmaları sağlandı. Gürültüye bağlı işitme kaybı modeli için, alt ve üst sınır frekansları 2840 Hz - 5680 Hz olan 4 kHz oktav bant gürültü kullanıldı. 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 kafes tabanından 25 cm yukarıya 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 4 saat süre ile gürültüye maruz bırakıldı. Gürültüye maruz kalmayan ratlar da aynı kafeste 4 saat tutuldu. Ratlara uygulanan gürültüye bağlı işitme kaybı modeli Şekil 14'te verilmektedir.



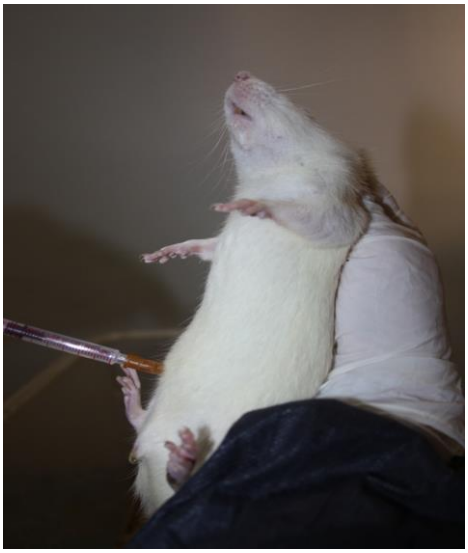
Şekil.16 4 kHz oktav bant gürültüye ait frekans spektrumu



Şekil 17. Ratlara uygulanan gürültüye bağlı işitme kaybı modeli

3.6.2 Anestezi Yöntemi:

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi (DPOAE) ve İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Testleri (İUBP) öncesinde ratlara anestezi uygulandı. Öncelikle 40 mg/kg % 10'luk Ketamin (Ketalar flk, Pfizer) ve 10 mg/kg Ksilazin (Basilazin %2, Bavet İlaç San. ve Tic. A.Ş) intraperitoneal yolla verilerek anestezileri sağlandı. Ratların gürültü maruziyeti sonrası 10. gün DPOAE ve İUBP testlerinden sonra yüksek doz eter solutularak sakrifikasyonları gerçekleştirildi.

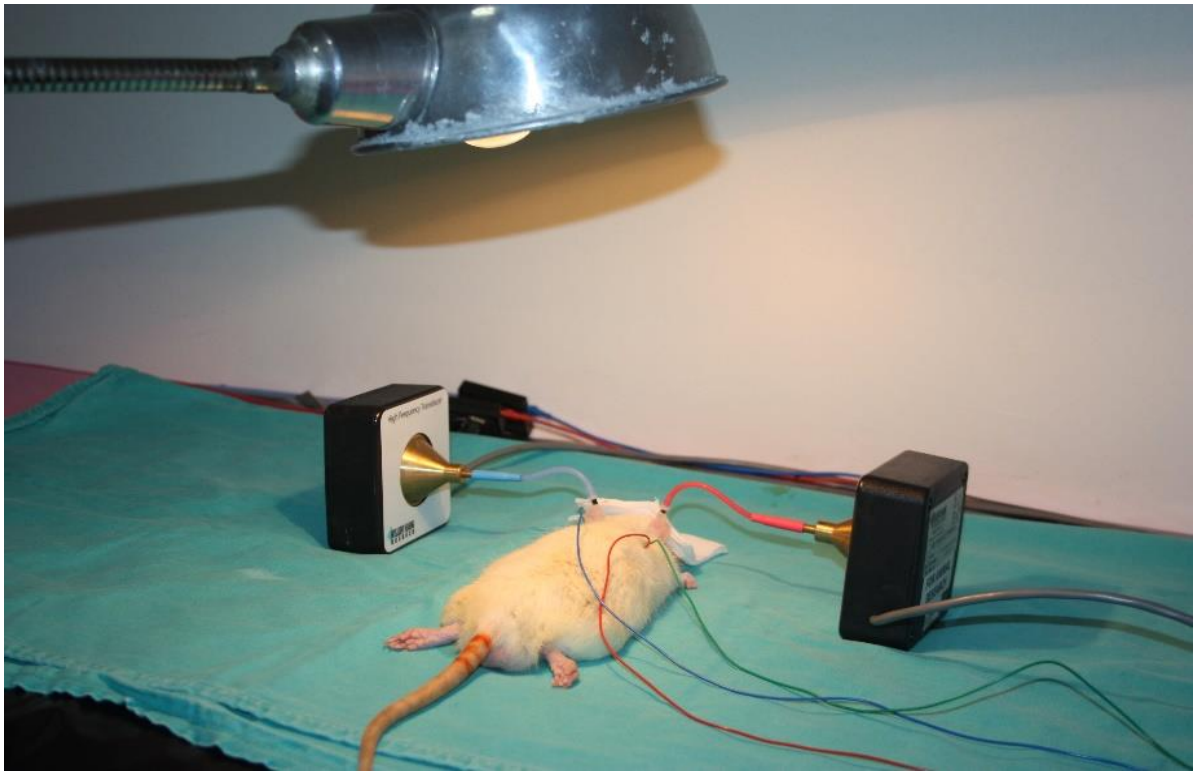


Şekil 18. Wistar rata uygulanan intraperitoneal (İP) anestezi yöntemi

3.6.3 İşitsel Değerlendirme

3.6.3.1 İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi (DPOAE) ve İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Testi (İUBP); ratlara gürültü maruziyeti öncesinde işitmenin bazal değerlendirmesi amacıyla, gürültü sonrasında 1. günde, 7. günde ve 10. günde işitsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla uygulandı. Odyolojik testler anestezi altında ve ortam gürültüsü 40 dB SPL (A)'nın altında olan sessiz odada uygulandı. DPOAE testinde 1 kHz sonrası tüm frekanslarda sinyal-gürültü oranı elde edilen ve İUBP testinde işitme eşikleri 25 dB SPL ve altında elde edilen ratlar araştırmaya dahil edildi. Test süresince ratların hipotermiye girmelerini önlemek amacıyla gözleri spanç ile kapatılarak spot ışığı kullanıldı. Spot ışığından gözlerinin kurumaması için serum fizyolojik gözlerine aralıklarla damlatıldı (Şekil 14).



Şekil 19. İUBP testi sırasında kullanılan spot ışığı ve İUBP test düzeneği

3.6.3.2 Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi

DPOAE testleri anestezi altındaki ratlara yatar pozisyon verilip proba uygun pozisyon verilmesi sağlandı. Sağ ve sol kulakları ayrı ayrı "Otodynamics ILO-V6 Cochlear Emission Analyzer", 5.61 (Otodynamics, London) versiyonu kullanılarak test edildi. 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, f_1 ve f_2'nin geometrik ortalamalarında 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz'deki sinyal-gürültü oranları kaydedildi (Şekil 15). DPOAE'lar, $2f_1$-f_2 frekansında ölçüldü. Her bir frekansta cevabın sinyal gürültü oranı 3 dB pe SPL'den büyük olarak elde edilen değerler OAE var olarak değerlendirildi.



Şekil 20. Wistar ratlara uygulanan DPOAE testi

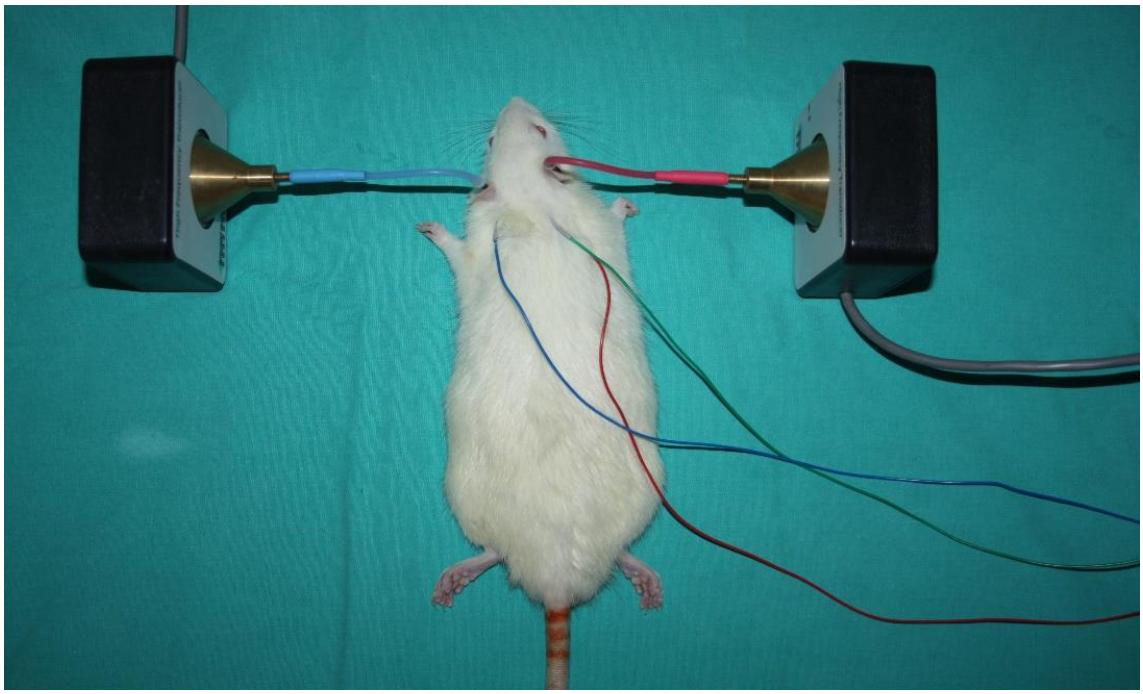
3.6.3.3 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi

İşitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri kayıtlamaları için Intelligent Hearing Systems (IHS, Miami, FL) cihazı Smart-EP 10 versiyonu kullanıldı. Cihazın kalibrasyonu IHS Corp. tarafından gerçekleştirildi. Kayıt sırasında sub-dermal iğne elektrodlar kullanıldı. Aktif

elektrod vertekse, referans elektrod test kulağına, toprak elektrod ise karşı kulağın ventrolateraline (kulak altı) yerleştirildi (Şekil 16). Elektrod dirençleri 1 kohm'nin altında tutuldu. Elektrodlarla toplanan biyoelektriksel yanıtlar 31.3 mikrosaniye örnekleme hızında analogdan dijitale çevrildi. İUBP testinde 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. V. dalganın elde edildiği en düşük şiddet düzeyi ratın o frekanstaki işitme eşiği olarak kabul edildi. 70 dB SPL şiddetinden başlanarak V.dalga elde edildiğinde eşik üstü seviyelerde uyaran şiddeti 10 dB, eşiğe yaklaştıkça uyaran şiddeti 5 dB azaltılırken, V. dalga elde edilmediğinde uyaran şiddeti 5 dB arttırılarak her iki kulağın işitme eşikleri belirlendi. İUBP testinde kullanılan kayıt ve uyaran parametreleri Tablo 2' te belirtildi.

Tablo 2. İUBP testlerinde kullanılan kayıt ve uyaran parametreleri

Kayıt-Uyaran Parametreleri	
Polarite	Alterne
Uyaran	4kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz, 32 kHz Ton Burst uyaran
Uyaran Sıklığı	37.1/sn
Zarf	Blackman
Kulaklık	4000 Hz ölçümünde Intelligent Hearing Systems ER3A insert earphone (300 ohm), Yüksek frekans (8000 Hz-32000 Hz) ölçümlerinde Intelligent Hearing Systems yüksek frekans insert kulaklık
Averaj	1024
Örnekleme hızı	31.3 mikrosaniye
Amplifikasyon	0.5 μ V
Kayıtlama Filtresi	30 - 3000 Hz bant geçirgen filtre



Şekil 21. İUBP testi elektrot ve kulaklık yerleşimi

3.6.4 İlaç Uygulaması

Curcumin (Sigma-Aldrich C 7727, ≥94% saflıkta) 200 mg /kg /gün olacak şekilde 0.2 mg/kg dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözülerek ve stok çözelti 40 mg/ml serum fizyolojik (SF) ile dilüe edildi. Dilüe edilen çözelti günlük ve taze olarak hazırlanarak intraperitoneal yol (İP) ile ilk doz gürültü maruziyetinden 24 saat önce, diğer 3 doz ise gürültü maruziyetini takip eden 24, 48, ve 72. saatlerde verilmek üzere toplam 4 doz olarak V ve VI. gruplara uygulandı. Curcumin için uygun İP dozu otolojik araştırmalarda deney hayvanları için kullanılan dozlar göz önüne alınarak 200 mg/kg olarak belirlendi. Serum fizyolojik, Curcumin ile aynı dozda 200 mg/kg/gün olacak şekilde gürültü maruziyetinden 24 saat önce, diğer 3 doz ise gürültü maruziyetini takip eden 24, 48, ve 72. saatlerde verilmek üzere toplam 4 doz I ve II. gruplara uygulandı. Aynı koşullarda ve aynı dozlarda DMSO III ve IV. Gruplara İP yolla uygulandı. Gürültüye maruz bırakılmayan Curcumin, SF ve DMSO gruplarına gürültüye maruz kalan gruplarla aynı zamanlama çizelgesinde ve eş dozlarda Curcumin, SF ve DMSO uygulandı.

3.7 Araştırmanın Planı ve Takvimi

Araştırmaya dair plan ve uygulama takvimi Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. Araştırma planı ve takvim

Literatür Taranması
Ocak 2014-Ekim 2014
Etik Kurul Onayının Alınması
19 Ağustos 2014
Deneysel Çalışma
Şubat 2015-Temmuz 2015
Laboratuar ve Veri Analizleri
Ağustos 2015
Yazım Aşaması
Ağustos 2015-Eylül 2015

3.8 Verilerin Değerlendirilmesi

Curcumin uygulanan ve uygulanmayan grupların odyolojik test sonuçları birbiriyle karşılaştırıldı. Ayrıca Curcumin uygulanan grubun gürültü almadan önce ve aldıktan sonraki odyolojik test sonuçları da karşılaştırıldı. Veriler % 95 persantil tarzında sunuldu. Araştırma sonuçlarının istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 15.0 versiyonu kullanılarak $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde incelendi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Tanımlayıcı istatistik ile birlikte, gruplar arası farklılıklar Kruskall Wallis ve Friedman varyans analizi ile analiz edildi. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi ölçümler ise Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile değerlendirildi.

3.9 Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma planında TUNEL apopitoz boyama, kaspaz-3 ve COX, İNOS antikorları ile 4-HNE ve HO-1 görüntüleme yapılacağı belirtilmiş; ancak TÜBİTAK'a bağlı olarak malzeme alımında süre kısıtlılığı yaşanması nedeniyle bu ölçümler malzeme temini sonrasında tamamlanacaktır. Deney süreci, literatür taranması ve tezin yazılması konusunda başka bir kısıtlılık ile karşılaşılmamıştır.

3.10 Etik Kurul Onayı

Tüm çalışmalar Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 47/2014 protokol no'lu 19.08.2014 gün ve 15 sayılı etik kurulu onayı doğrultusunda gerçekleştirildi (Ek 1).

4 BULGULAR

Araştırmada Curcumin'in gürültüye bağlı işitme kaybında olası koruyucu etkisi araştırıldı. Koruyucu etkiyi değerlendirmek amacıyla her biri 7 rattan oluşan 6 grup rastgele ayrılarak distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ve işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) testleri ile değerlendirildi. Curcumin uygulaması ve gürültü maruziyeti sonrası 1, 7 ve 10. günlerde İUBP testi eşik ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) amplitüd değişiklikleri değerlendirildi.

4.1 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 sinyal-gürültü (S/N) oranı 1 kHz'de gözlenirken en büyük 8 kHz'de elde edildi. Bazal DPOAE amplitüdlerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4'de verildi.

Tablo 4. Tüm grupların bazal DPOAE testinde elde edilen sinyal/gürültü oranları (S/N) ortalama ve standart sapma değerleri (dB pe SPL)

Frekans	Gürültü verilmeyen SF	Gürültü verilmeyen DMSO	Gürültü verilmeyen Curcumin	Gürültü+SF Grubu	Gürültü+DMSO Grubu	Gürültü+ Curcumin Grubu
1 kHz	0,00±0,00	0,02±0,08	0,12±0,48	0,38±0,98	0,00±0,00	0,29±0,01
1,5 kHz	3,33±3,08	3,92±4,56	0,807±1,60	4,60±4,91	4,37±4,00	3,49±3,60
2 kHz	9,40±4,63	11,20±6,40	8,34±5,37	10,91±6,01	10,00±4,23	9,59±5,32
3 kHz	18,24±5,63	2,00±5,49	18,82±5,87	19,47±4,88	20,94±4,17	20,50±3,73
4 kHz	26,57±6,49	26,72±6,97	26,27±2,96	25,22±5,92	27,34±4,53	26,86±5,11
6 kHz	40,28±4,57	40,30±4,97	39,66±3,79	40,85±4,79	42,39±3,96	39,31±4,15
8 kHz	42,47±7,56	41,08±5,18	45,18±3,01	41,85±4,48	42,90±3,69	42,68±4,17

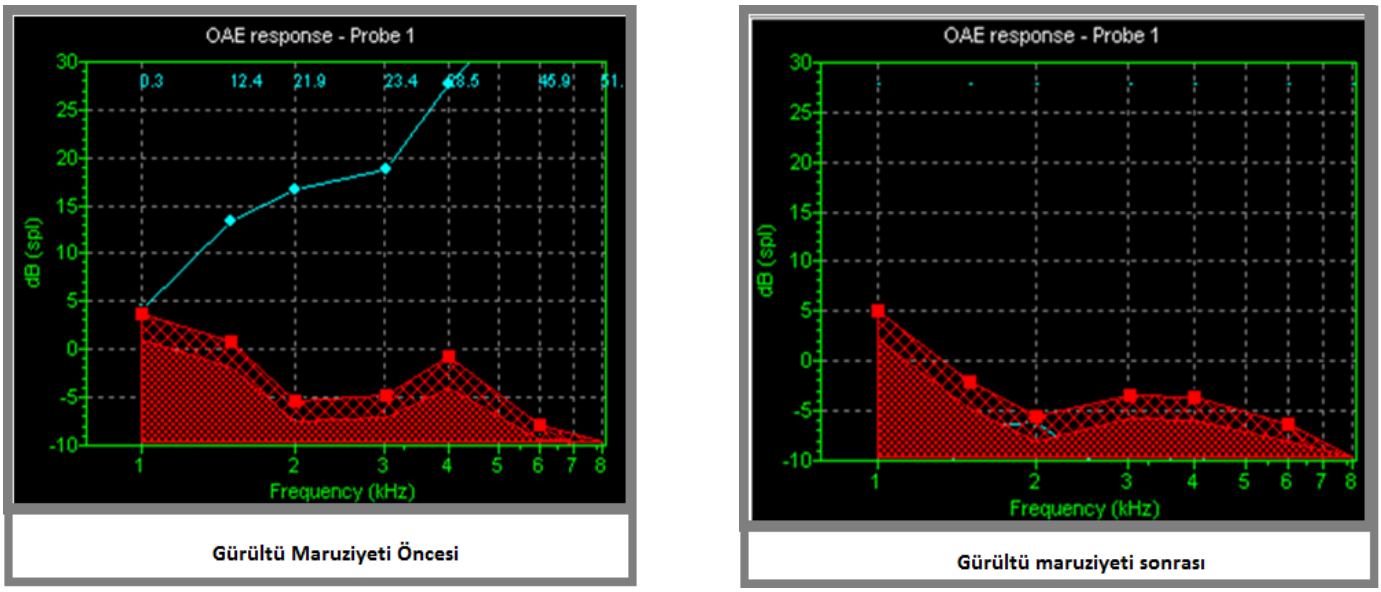
Tüm frekanslarda elde edilen bazal DPOAE yanıtları gürültü verilmeyen SF ile gürültü verilmeyen Curcumin, gürültü verilmeyen SF ile gürültü verilmeyen DMSO ve

gürültü verilmeyen Curcumin ile gürültü verilmeyen DMSO grupları arasında Mann-Whitney U testi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Wilcoxon işaretli sıralar testi ile gürültü verilmeyen SF grubunun bazal-10. gün 3 kHz'de elde edilen DPOAE yanıtları arasında anlamlı farklılık gözlendi (p:0,02). Gürültü verilmeyen DMSO grubunun 7-10. gün 2 kHz ve 4 kHz frekanslarında DPOAE yanıtları arasında anlamlı farklılık gözlendi (p: 0,005), (p: 0,004). Ayrıca gürültü verilmeyen Curcumin grubunun da 3 kHz frekansında bazal-10. gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi (p:0,004). Gürültü verilmeyen SF, DMSO ve Curcumin gruplarına ait 1, 7 ve 10. gün DPOAE yanıtları ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 5'te verildi.

Tablo 5. Gürültü verilmeyen Sf, DMSO ve Curcumin gruplarının DPOAE testinde elde edilen sinyal/gürültü oranları (S/N) ortalama ve standart sapma değerleri

Gün	Frekans	Gürültü verilmeyen SF	Gürültü verilmeyen DMSO	Gürültü verilmeyen Curcumin
1. gün	**1 kHz**	0,17±0,17	0,00±0,00	0,07±0,70
	1,5 kHz	3,56±1,35	1,20±0,48	2,77±1,02
	2 kHz	11,42±3,49	7,68±4,72	8,57±4,69
	3 kHz	18,95±4,37	16,47±4,91	21,57±6,32
	4kHz	25,05±2,73	20,00±4,36	27,92±5,22
	6 kHz	39,03±5,81	33,37±6,32	37,97±4,60
	8 kHz	42,17±5,27	36,75±4,53	43,40±3,16
7. gün	**1 kHz**	0,00±0,00	0,00±0,00	0,25±1,17
	1,5 kHz	2,24±0,83	2,29±2,85	2,90±1,15
	2 kHz	12,01±5,14	9,75±5,19	8,09±4,81
	3 kHz	17,81±4,32	18,55±5,97	21,60±4,66
	4kHz	23,07±6,81	22,82±6,25	28,53±4,93
	6 kHz	33,65±9,42	36,02±5,63	38,25±8,97
	8 kHz	41,17±4,06	39,00±5,72	43,54±2,53
10. gün	**1 kHz**	0,12±1,12	0,00±0,00	0,25±1,25
	1,5 kHz	2,82±2,09	3,26±3,00	2,75±2,78
	2 kHz	9,17±4,12	9,75±6,66	7,44±3,67
	3 kHz	17,82±6,15	20,23±9,07	18,32±4,63
	4kHz	25,63±7,72	23,49±8,41	26,73±3,55
	6 kHz	34,81±9,64	32,99±8,04	38,80±3,22
	8 kHz	40,52±4,86	37,67±8,04	43,30±2,53

Gürültü verilen SF, Curcumin ve DMSO gruplarının bazal DPOAE değerleri birbiriyle ve gürültü verilmeyen gruplarla arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Her bir grubun birbiriyle karşılaştırmalı DPOAE yanıtları analizinde gruplar arasında farklılık görülmedi (p>0,05). Gürültü verilen ratların gürültü sonrasında 1, 7 ve 10. günde tüm frekanslardaki DPOAE yanıtları kaybolduğu için gürültü sonrasındaki ölçümlerle ilgili herhangi bir istatistiksel analiz yapılmadı. Gürültü öncesi ve sonrası DPOAE test yanıtları şekil 22'de gösterildi.

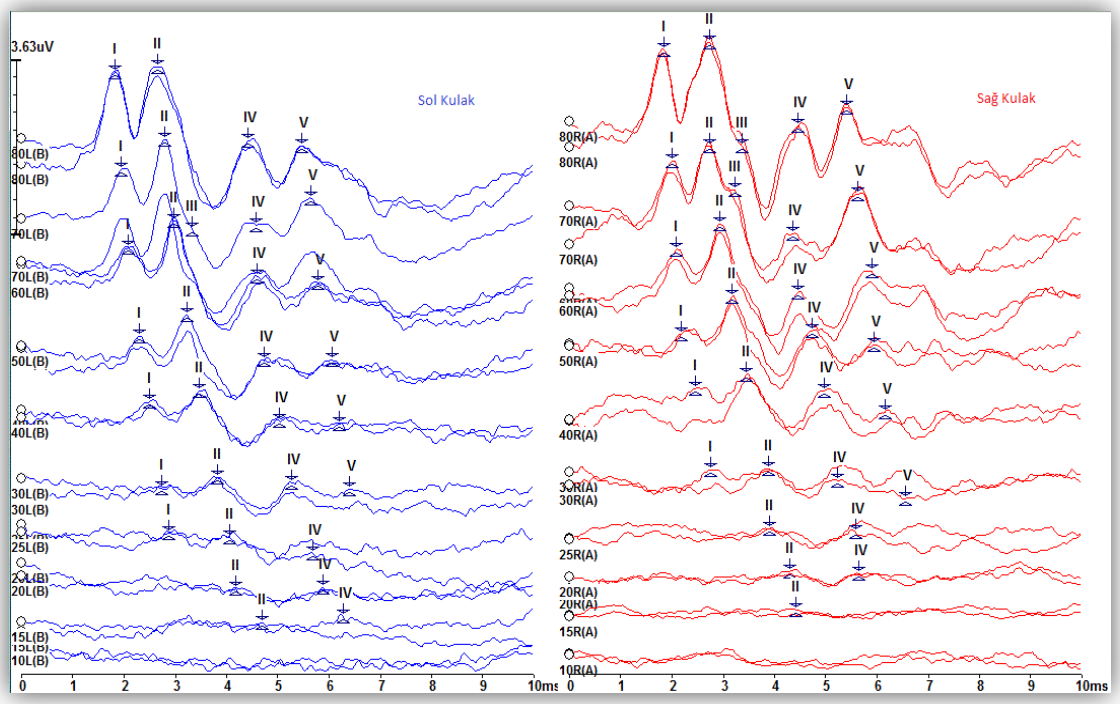


Şekil 22. Gürültü maruziyeti öncesi ve sonrası DPOAE testinde sinyal-gürültü oranları

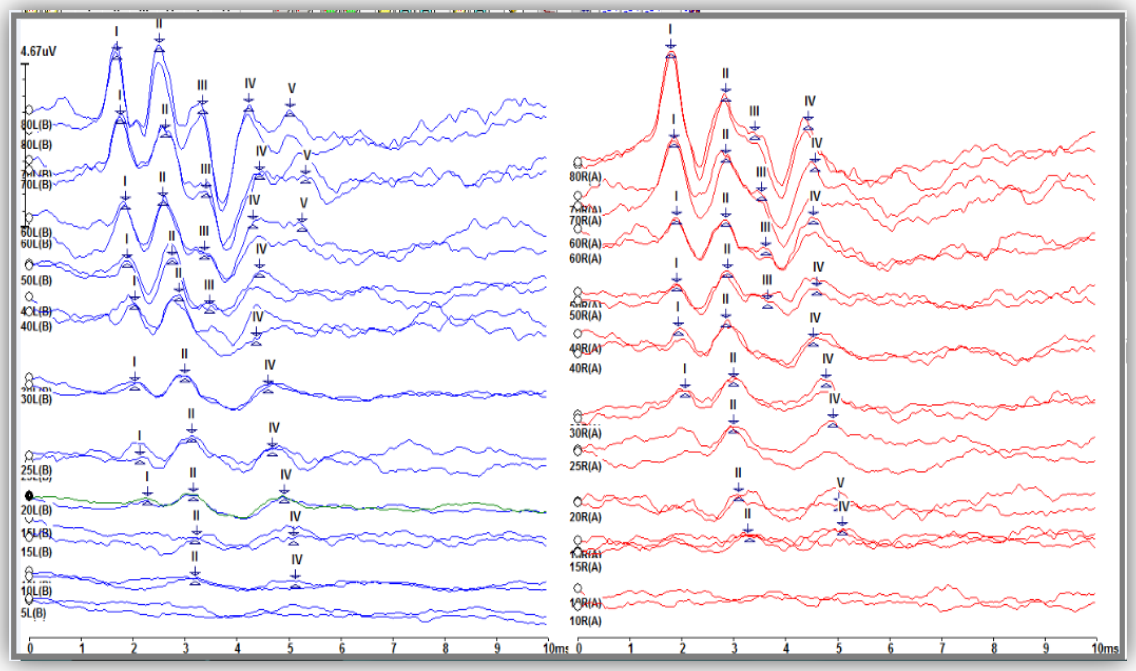
4.2 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP)

4.2.1 Dalga Morfolojisi

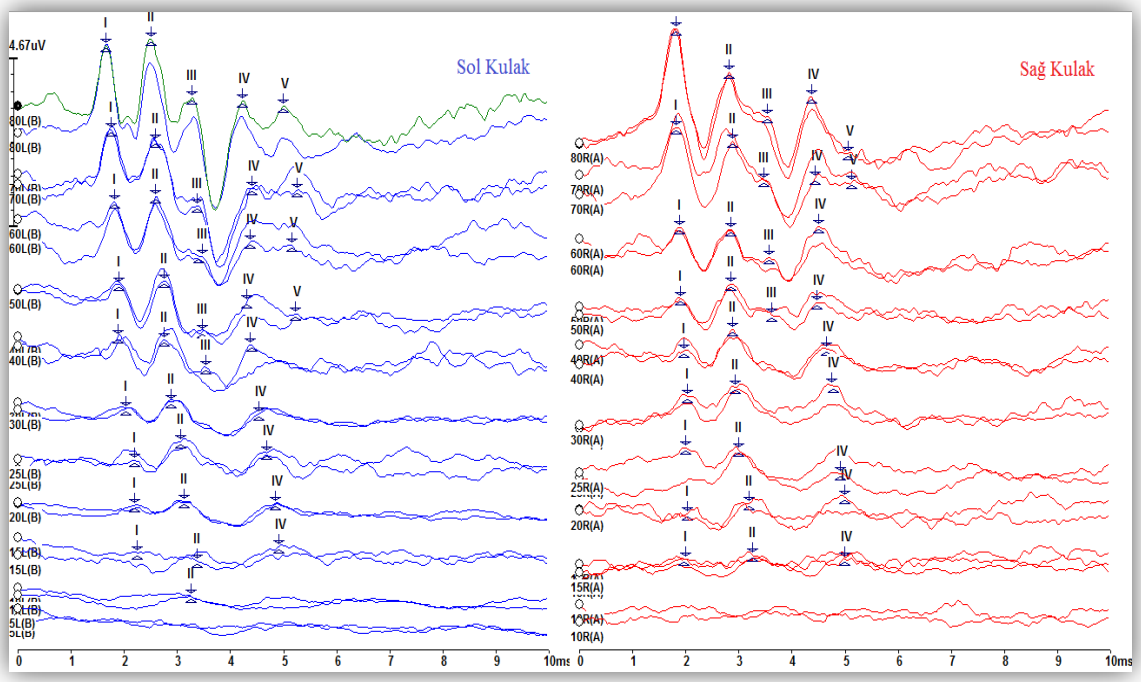
Ratlara uygulanan bazal İUBP testinde elde edilen dalgalar morfolojileri açısından değerlendirildi. Bazal İUBP testinde I, II, III, IV ve V. dalgalar elde edildi. Elde edilen dalgalar içerisinde II. dalga en belirgin olan dalga, III. dalga genellikle II. dalga ile bileşik ve en düşük amplitüdlü dalga 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 23-27).



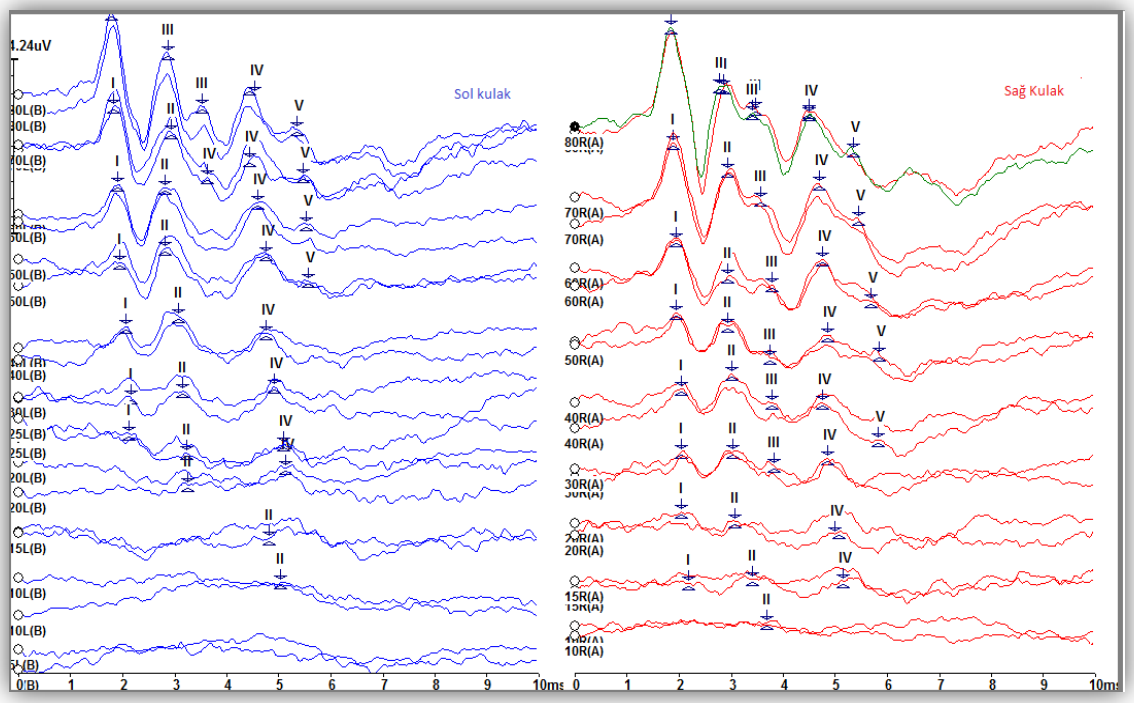
Şekil 23. Ratın sağ ve sol kulağından 4 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği



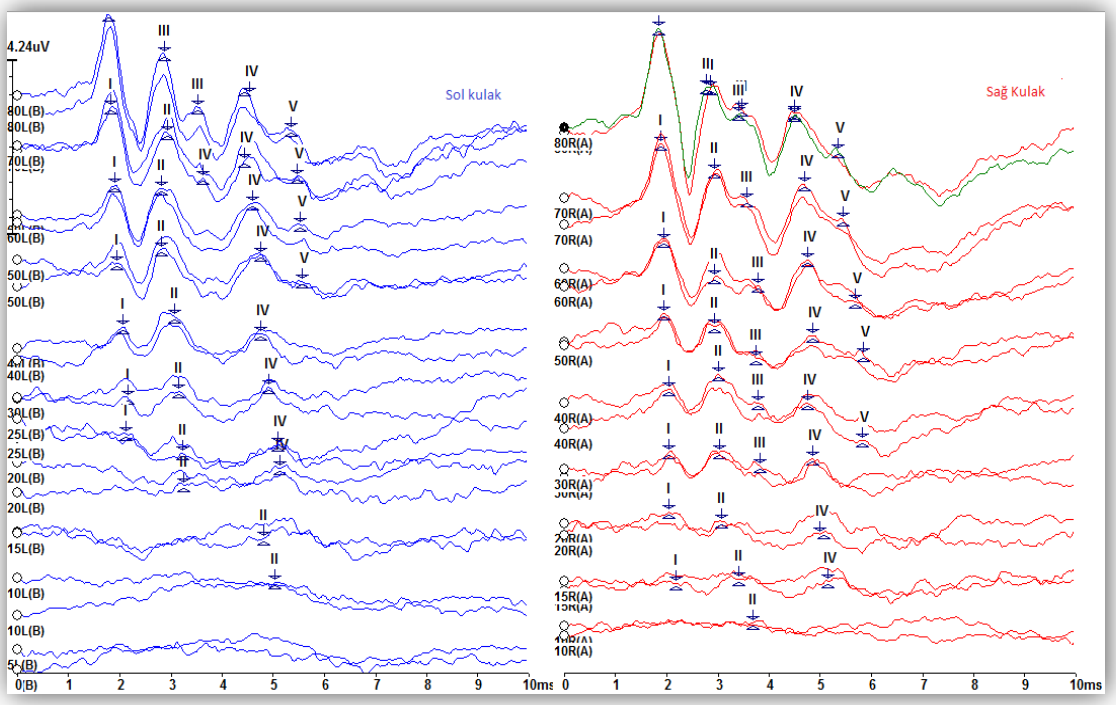
Şekil 24. Ratın sağ ve sol kulağından 8 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği



Şekil 25. Ratın sağ ve sol kulağından 12 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği



Şekil 26. Ratın sağ ve sol kulağından 16 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği



Şekil 27. Ratın sağ ve sol kulağından 32 kHz frekansında elde edilen işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel kayıt örneği

4.2.2 Grupların İUBP Eşik Ortalamaları ve Günler İçerisindeki Değişimi

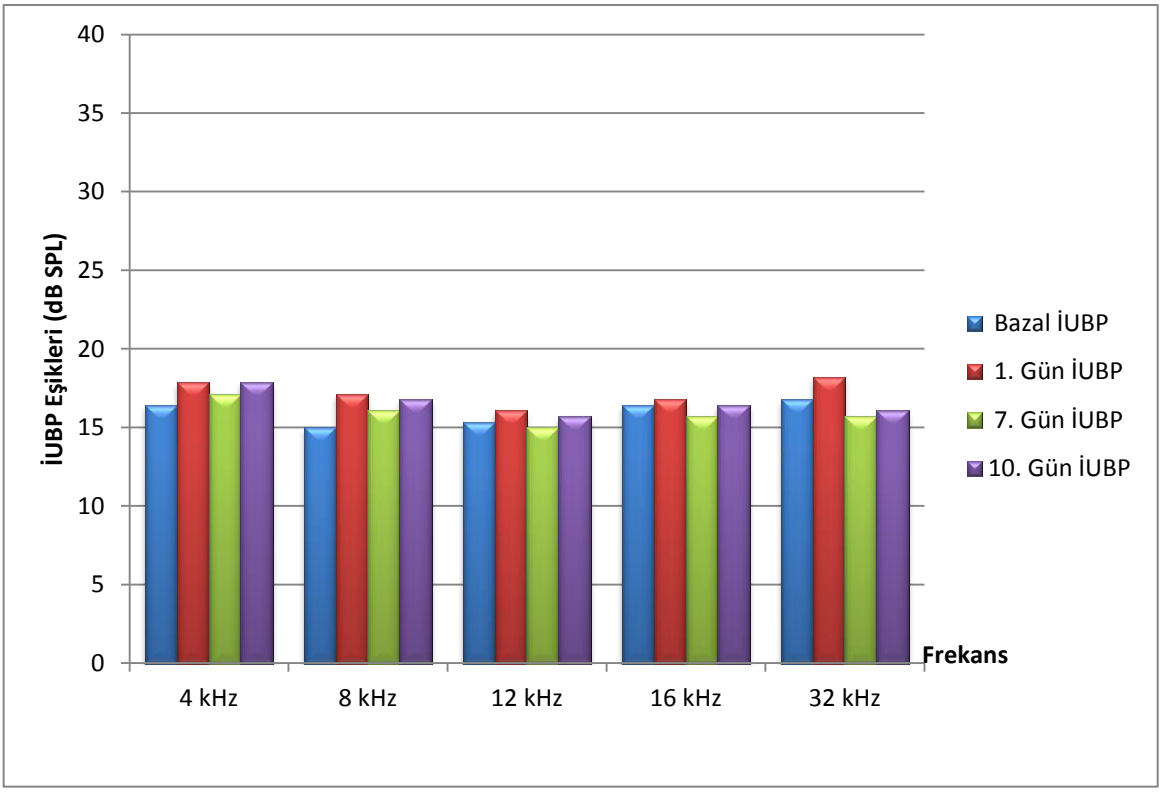
Ratlar gürültüye maruz kalmayan serum fizyolojik (SF) ve Curcumin kontrol grubu, gürültüye maruz kalmayan dimetilsülfoksit (DMSO) aracı-kontrol grubu ile gürültüye maruz kalan serum fizyolojik grubu, gürültüye maruz kalan Curcumin grubu, gürültüye maruz kalan dimetilsülfoksit (DMSO) uygulanan 6 grup olarak sınıflandırıldı.

Gürültü verilen ve verilmeyen tüm gruplarda uygulamalardan önce yapılan bazal işitme değerlendirmesinde Kruskall Wallis analizi ile gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 6). Tüm grupların işitme değerlendirmesi yapılan her bir frekanstaki ortalama eşik değerlerine bakıldığında en iyi değerlerin 8 kHz frekansında olduğu görülmektedir.

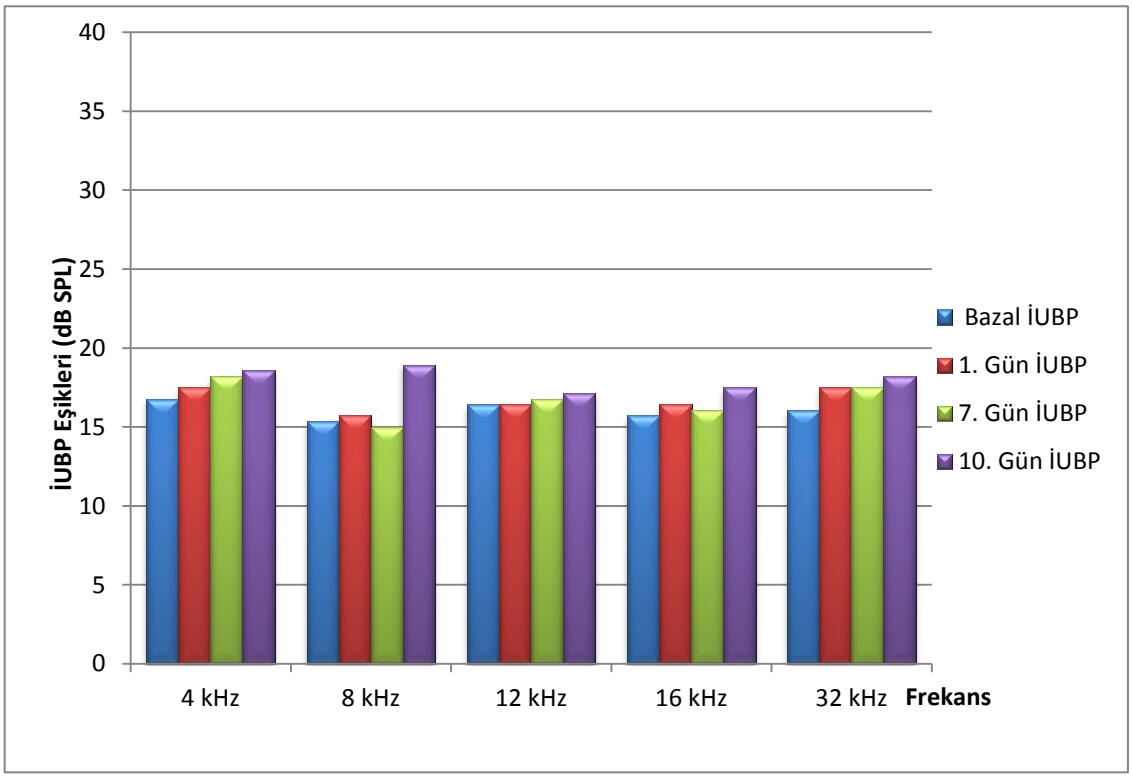
Tablo 6. Tüm grupların bazal işitme eşik ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL)

Frekans	Gürültü verilmeyen SF Grubu	Gürültü verilmeyen DMSO Grubu	Gürültü verilmeyen Curcumin Grubu	Gürültü verilen SF Grubu	Gürültü verilen DMSO Grubu	Gürültü verilen Curcumin Grubu
4 kHz	16,43±2,34	16,79±2,49	16,79±2,49	17,14±3,23	17,50±2,59	16,79±2,59
8 kHz	16,07±2,19	15,36±1,34	15,71±1,82	14,64±2,37	14,64±2,37	17,14±2,57
12 kHz	15,36±1,34	16,43±3,06	16,43±2,34	15,36±1,34	15,36±2,37	15,36±2,37
16 kHz	16,43±3,06	15,71±1,82	15,71±2,67	15,36±1,34	15,00±1,96	15,36±1,34
32 kHz	16,79±2,49	16,07±2,13	15,71±1,82	15,00±2,96	16,79±2,49	15,71±1,57

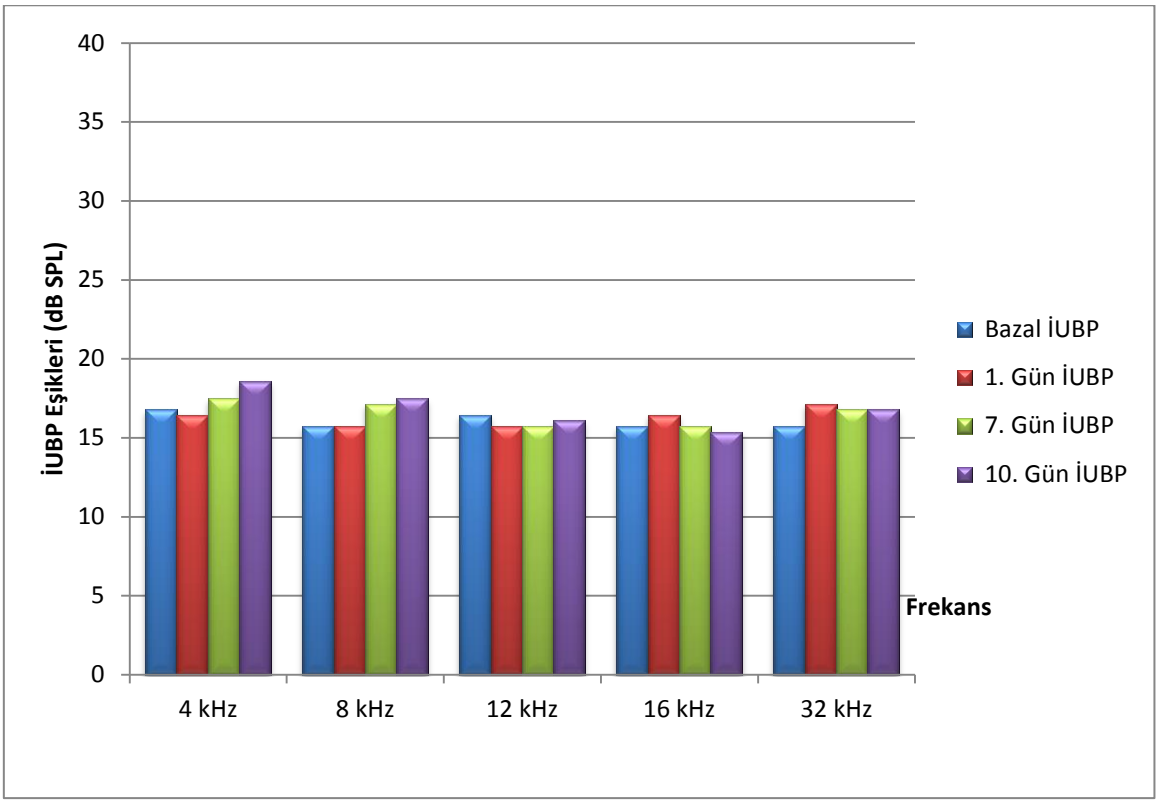
Gürültü verilmeyen SF, DMSO ve Curcumin grubunun 4, 8, 12, 16 ve 32 kHz frekanslarında koruyucu ajan uygulaması öncesi ve sonrası 1, 7 ve 10. gün yapılan işitme ölçümlerinde elde edilen işitme eşikleri Friedman varyans ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılan analizde istatistiksel olarak birbirinden farklılık göstermedi (Şekil 28-30) ($p>0,05$). SF, DMSO ve Curcumin'in işitme düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi görülmedi.



Şekil 28. Gürültü verilmeyen SF grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri



Şekil 29. Gürültü verilmeyen DMSO grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri

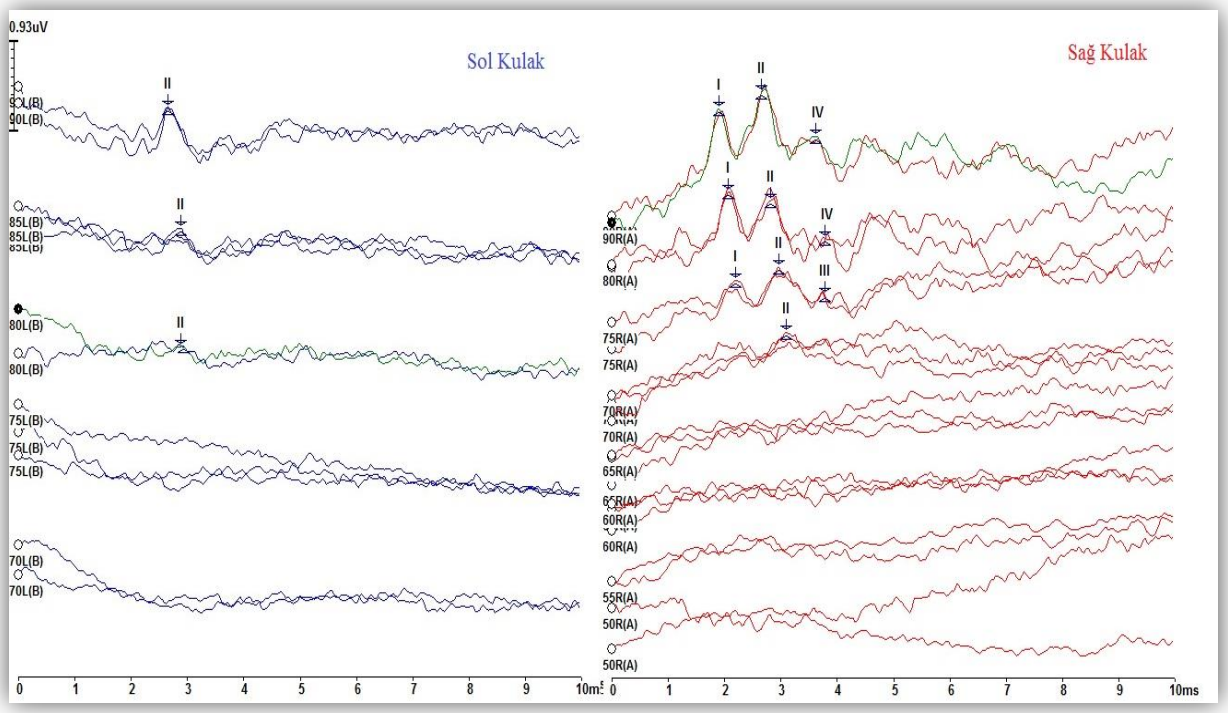


Şekil 30. Gürültü verilmeyen Curcumin grubunun uygulama öncesi ve sonrası işitme eşikleri

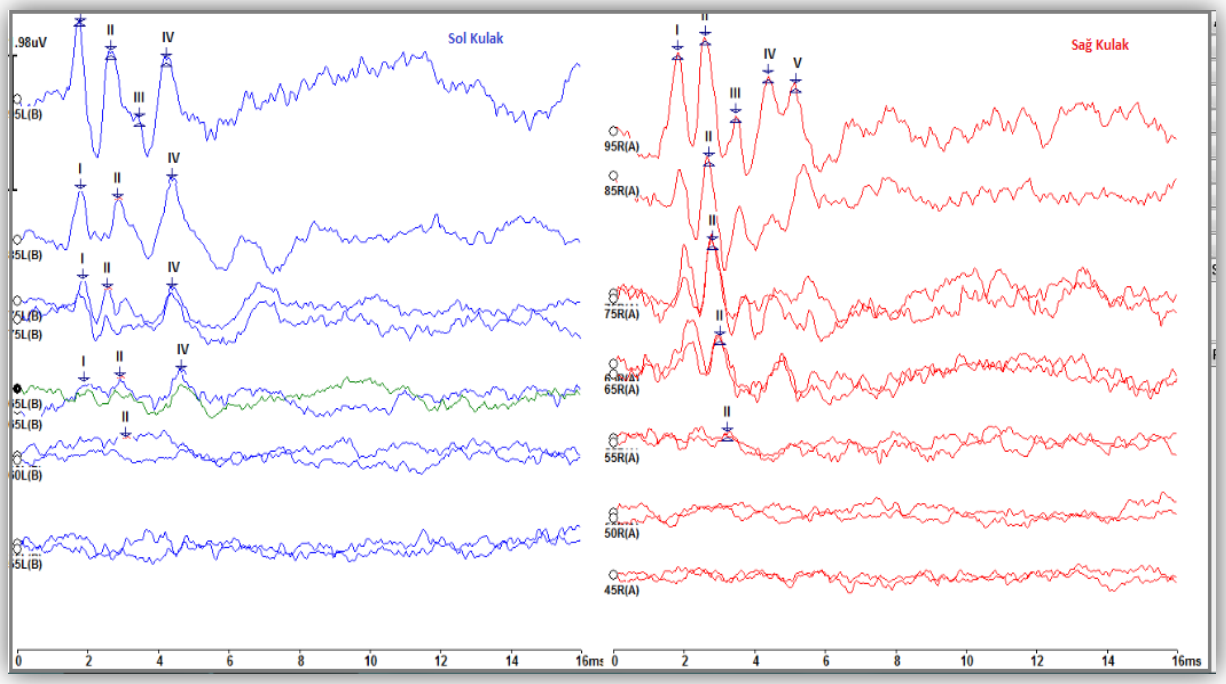
Gürültü maruziyeti sonrasında yapılan 1, 7 ve 10. gün ölçümlerinde gürültü verilen SF, DMSO ve Curcumin grubunda 4, 8, 12, 16 ve 32 kHz frekanslarında ileri derecede işitme kaybı saptandı (Şekil 31). Tüm grupların her bir frekanstaki bazal, 1, 7 ve 10. günde İUBP eşiklerinin maksimum, minimum, medyan, ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL) ile Kruskall Wallis ve Friedman varyans analizindeki p değerleri Tablo 7'de verildi.

Tablo 7. Tüm grupların her bir frekanstaki bazal, 1, 7 ve 10. günde İUBP eşiklerinin maksimum, minimum, medyan, ortalama ve standart sapma değerleri (dB SPL) ile Kruskall Wallis (p *) ve Friedman (p **) varyans analizindeki p değerleri

		BAZAL					1. GÜN					7. GÜN					10. GÜN					Friedman p**				
		4 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz	32 kHz
Kontrol SF (n=7)	Maks.	15	10	15	10	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	O,348	0,356	0,343	0,649	0,120
	Min.	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	25	25					
	Medyan	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	15,00	15,00	15,00					
	Ort ±SS	16,43 ±2,34	15,00 ±1,96	15,36 ±1,33	16,43 ±3,05	16,79 ±2,42	17,82 ±2,56	17,14 ±2,56	16,07 ±2,12	16,79 ±2,48	18,21 ±2,48	17,14 ±2,56	16,07 ±2,12	15,00 ±0,00	15,71 ±1,81	15,71 ±1,81	17,86 ±2,56	16,79 ±2,48	15,71 ±1,81	16,43 ±3,05	16,07 ±2,89					
Aracı kontrol DMSO (n=7)	Maks.	15	15	15	15	15	15	10	15	15	15	15	10	10	15	15	15	15	15	15	15	0,338	0,120	0,871	0,546	0,208
	Min.	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	25	25	25	25	25					
	Medyan	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	17,50	15,00	15,00	15,00	17,50	20,00	15,00	15,00	15,00	17,50	20,00	17,50	15,00	15,00	20,00					
	Ort ±SS	16,79 ±2,48	15,36 ±1,33	16,43 ±3,05	15,71 ±1,81	16,07 ±2,42	17,50 ±2,59	15,71 ±2,67	16,43 ±2,34	16,43 ±2,34	17,50 ±2,59	18,21 ±2,48	15,00 ±1,96	16,79 ±3,16	16,07 ±2,12	17,50 ±2,59	18,57 ±3,63	18,93 ±4,46	17,14 ±3,23	17,50 ±3,79	18,21 ±3,16					
Kontrol Curcumin (n=7)	Maks.	15	15	15	10	15	10	15	15	10	10	15	15	10	15	15	15	15	15	10	15	0,154	0,220	0,724	0,607	0,550
	Min.	20	20	20	20	20	20	20	20	20	25	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20					
	Medyan	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	17,50	15,00	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	15,00	15,00	15,00					
	Ort ±SS	16,79 ±2,48	15,71 ±1,81	16,43 ±2,34	15,71 ±2,67	16,43 ±3,05	16,43 ±3,05	15,71 ±1,81	15,71 ±1,81	16,43 ±3,05	17,14 ±3,78	17,50 ±2,49	17,14 ±2,56	15,71 ±2,67	15,71 ±1,81	16,79 ±2,48	18,57 ±2,34	18,21 ±2,48	16,07 ±2,12	15,36 ±2,37	16,79 ±2,48					
Deney SF (n=7)	Maks.	15	10	15	10	10	65	75	70	75	65	65	70	65	65	65	65	65	65	70	60	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
	Min.	20	20	20	20	20	90	90	90	85	90	85	90	90	90	65	90	90	85	90	90					
	Medyan	17,50	15,00	15,00	15,00	17,50	75,00	85,00	80,00	75,00	80,00	72,50	85,00	75,00	75,00	72,50	75,00	80,00	75,00	75,00	80,00					
	Ort ±SS	16,43 ±2,34	14,64 ±2,37	15,36 ±1,33	16,43 ±3,05	15,00 ±1,96	76,42 ±7,44	85,00 ±5,18	79,29 ±5,83	78,03 ±7,49	78,93 ±6,25	73,57 ±6,91	82,14 ±6,99	73,57 ±7,18	73,57 ±7,18	73,93 ±8,81	73,57 ±7,18	81,07 ±7,88	76,87 ±7,88	73,92 ±6,55	71,79 ±9,32					
Aracı Deney DMSO (n=7)	Maks.	15	10	10	10	15	40	55	45	50	65	40	55	50	50	55	45	45	45	45	45	>0,001**	>0,001**	>0,001**	<0,001**	>0,001**
	Min.	20	20	20	20	20	85	95	85	70	95	90	95	90	90	95	90	95	90	90	95					
	Medyan	17,50	15,00	15,00	15,00	15,00	82,50	85,00	75,00	72,50	77,50	85,00	72,50	72,50	80,00	80,00	75,00	80,00	70,00	72,50	80,00					
	Ort ±SS	17,50 ±2,59	14,64 ±2,37	15,36 ±2,37	15,00 ±1,96	16,79 ±2,48	75,36 ±13,79	81,43 ±12,15	77,86 ±13,11	75,00 ±10,19	81,43 ±9,49	73,57 ±14,33	78,93 ±12,27	77,86 ±11,55	72,86 ±11,55	77,36 ±12,96	73,57 ±13,50	77,86 ±14,86	73,57 ±13,50	71,43 ±13,92	76,79 ±15,64					
Deney Curcumin (n=7)	Maks.	20	15	15	15	15	65	70	65	60	60	70	50	55	45	35	40	40	40	35	30	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
	Min.	15	20	15	20	20	80	80	80	85	85	55	70	65	60	70	60	70	60	60	70					
	Medyan	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	70,00	75,00	72,50	72,50	67,50	60,00	65,00	57,50	55,00	52,50	55,00	55,00	50,00	50,00	50,00					
	Ort ±SS	16,79 ±2,48	17,14 ±2,56	15,00 ±0,00	15,36 ±1,33	15,71 ±1,81	70,71 ±4,75	74,29 ±4,32	72,14 ±5,08	72,14 ±6,42	69,29 ±6,46	59,29 ±4,32	62,14 ±5,08	58,21 ±3,72	59,29 ±5,50	51,43 ±10,46	52,50 ±6,43	54,64 ±7,96	51,07 ±5,61	49,29 ±7,30	48,57 ±9,89					
Kruskal Wallis	p *	0,890	0,310	0,460	0,541	0,224	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*					



Şekil 31. Gürültü verilen Curcumin grubunda gürültü maruziyeti sonrası 1. günde İUBP testinde 32 kHz ton burst uyaran ile elde edilen ileri derecede işitme kaybı kayıt örneği



Şekil 31. Gürültü verilen Curcumin grubunda gürültü maruziyeti sonrası 10. günde İUBP testinde 32 kHz ton burst uyaran ile elde edilen orta derecede işitme kaybı kayıt örneği

Gürültü verilen SF, DMSO ve Curcumin gruplarının bazal işitme değerlendirmeleri ile gürültü sonrası 1. gün gerçekleştirilen işitme ölçümlerinde işitme kaybında belirgin artış görüldü ve bu artış Wilcoxon işaretli sıralar testi ile 4, 8, 12, 16 ve 32 kHz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$).

Wilcoxon işaretli sıralar testinde gürültü verilen SF grubunda, 4, 8, 12, 16 ve 32 kHz frekansında gürültü maruziyeti sonrasında 1-7. gün, 1-10. gün İUBP sonuçları arasında işitme kaybı açısından anlamlı farklılık gözlenirken; 7-10. gün ölçümleri arasında arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gürültü verilen 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	***0,023**	***0,011**	***0,013**	***0,045**	***0,014**
1-10. gün	***0,033**	***0,020**	***0,043**	***0,050**	***0,004**
7-10. gün	1,000	0,317	1,000	0,205	0,063

Gürültü verilen DMSO grubunda, 4 kHz, 12 kHz ve 16 kHz frekansında 1- 7. gün, 1-10. gün ve 7-10. gün İUBP sonuçları arasında işitme kaybı açısından Wilcoxon işaretli sıralar testi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, 8 kHz ve 32 kHz frekansında 1-7. gün ve 1-10. gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi (*$p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gürültü verilen DMSO 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	0,317	***0,042**	0,070	0,132	***0,014**
1-10. gün	0,429	***0,031**	0,131	0,130	***0,004**
7-10. gün	0,705	0,340	0,731	0,405	0,063

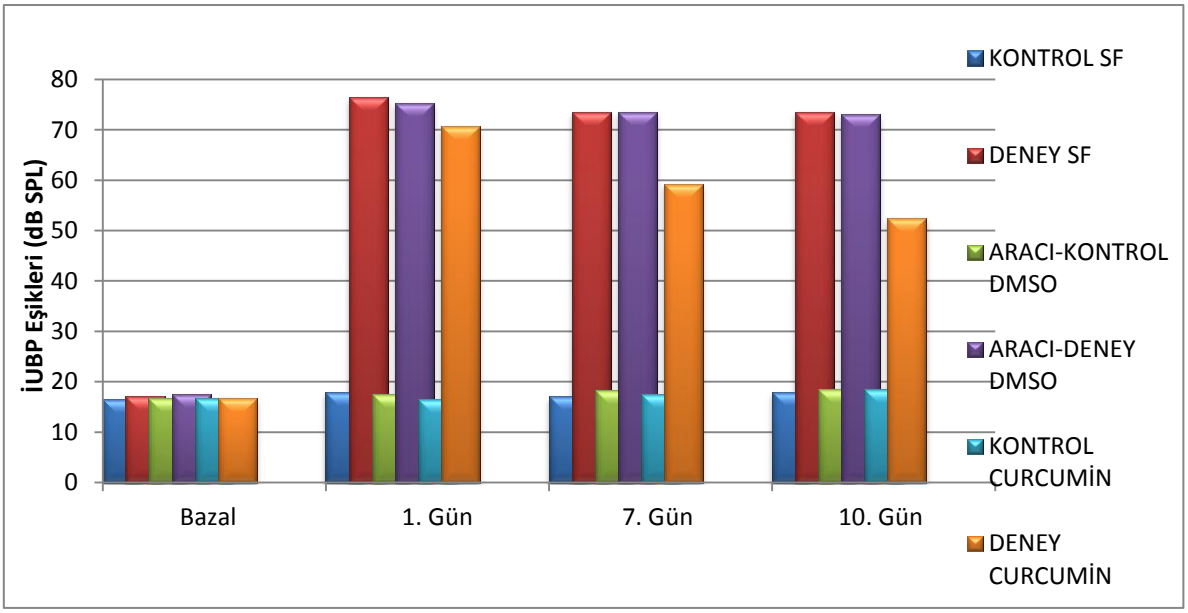
Gürültü verilen Curcumin grubunda ise 1-7. gün, 1-10. gün ve 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz frekanslarında İUBP sonuçları arasında işitme kaybı açısından Wilcoxon işaretli sıralar testi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken; 7-10. günde 32 kHz frekansında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 10).

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

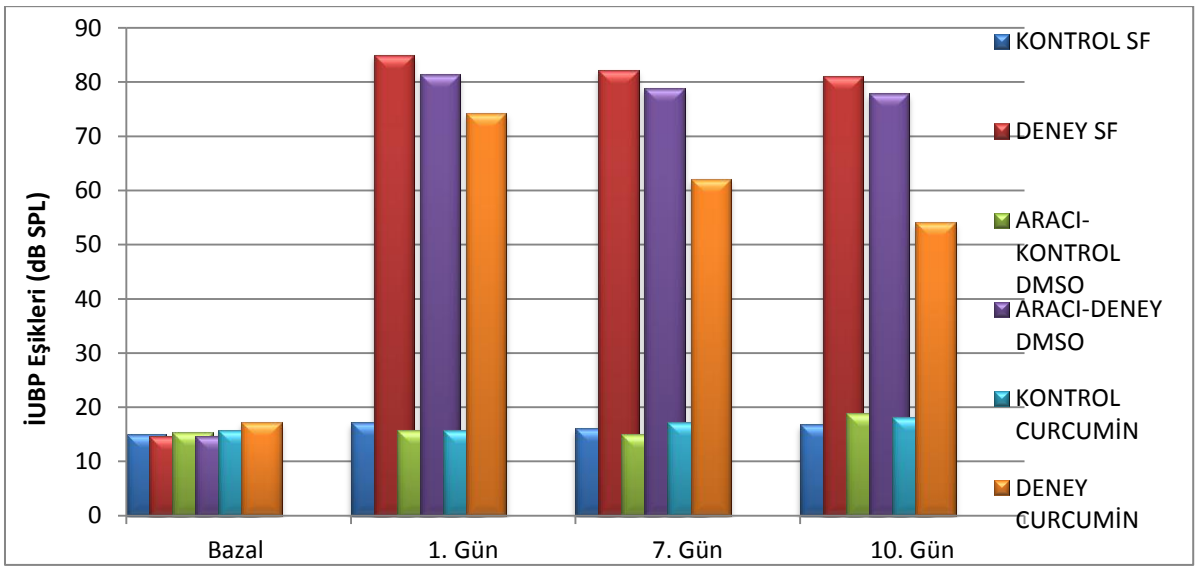
	4 kHz (p değeri)	**8 kHz (p değeri)**	**12 kHz (p değeri)**	**16 kHz (p değeri)**	**32 kHz (p değeri)**
1-7. gün	***0,001**	***0,001**	***0,001**	***0,001**	***0,001**
1-10. gün	***0,001**	***0,001**	***0,001**	***0,001**	***0,001**
7-10. gün	***0,007**	***0,006**	***0,003**	***0,033**	0,103

Wilcoxon işaretli sıralar testinde gürültü verilmeyen SF, DMSO ve Curcumin gruplarının grup içi yapılan karşılaştırmalarında 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).

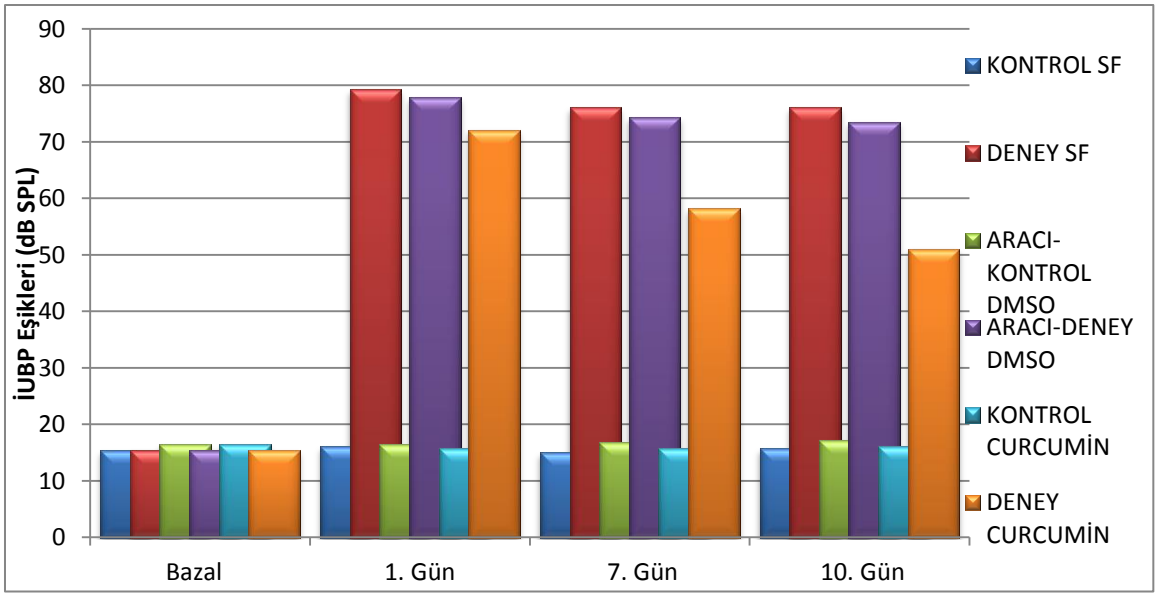
Ratların her bir frekansta elde edilen işitme eşiklerinin gruplara ve günlere göre değişimi Şekil 33-37'de verilmektedir. Buna göre Curcumin grubunun işitme eşikleri tüm frekanslarda ortalama olarak daha iyi elde edildi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı gözlendi (p<0.05).



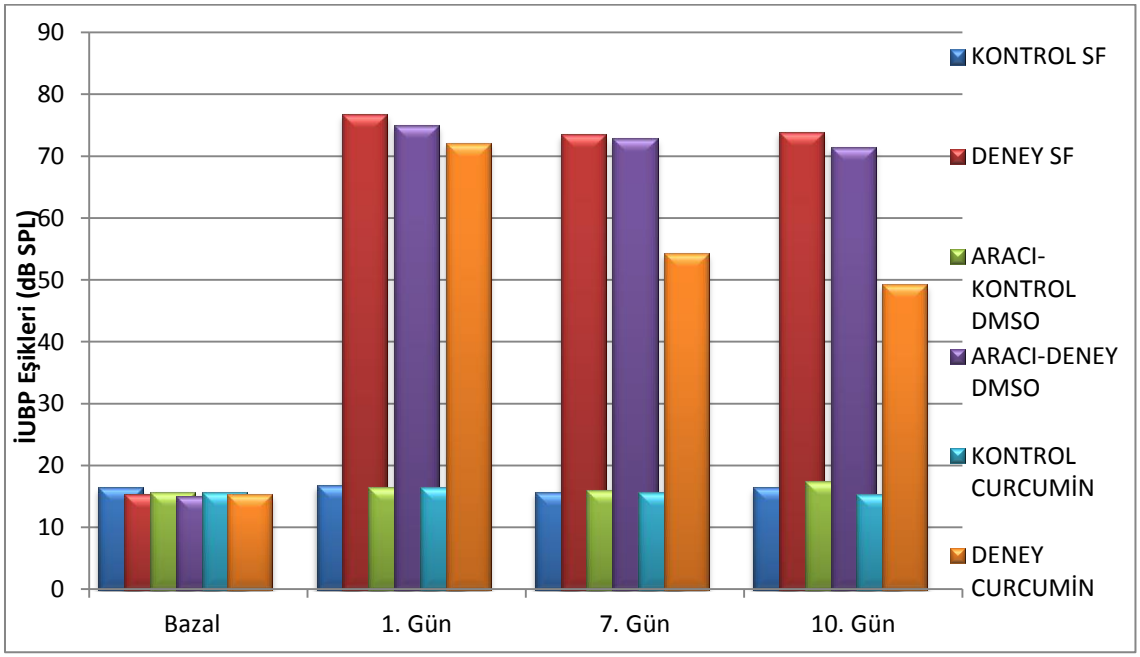
Şekil 33. Tüm grupların 4 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri



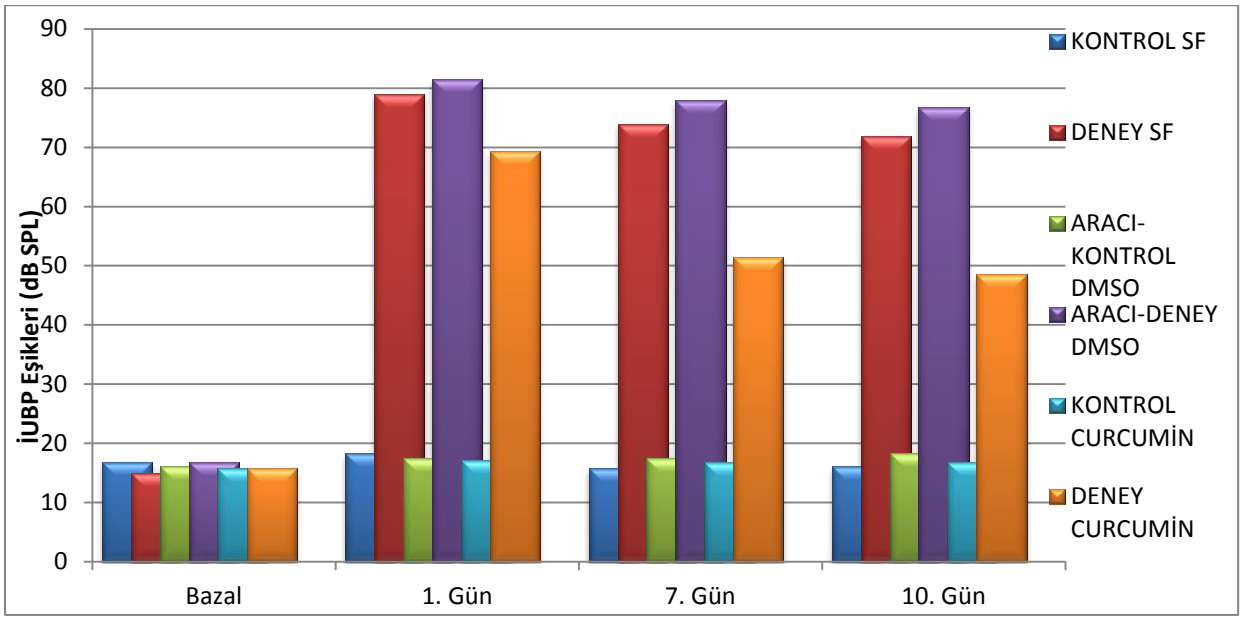
Şekil 34. Tüm grupların 8 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri



Şekil 35. Tüm grupların 12 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri



Şekil 36. Tüm grupların 16 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri



Şekil 37. Tüm grupların 32 kHz'de elde edilen işitme eşik değişimleri

Gürültü verilen ve verilmeyen gruplarda sağ ve sol kulakta elde edilen bazal ve 1, 7 ve 10. gün işitme eşikleri kendi içinde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirildiğinde her bir grupta kulaklar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Tüm gruplardaki ratların sağ ve sol kulaklarına ait İUBP test sonuçları ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 11 ve 12'de verilmektedir.

Tablo 11. Gürültü verilmeyen SF, DMSO ve Curcumin gruplarında sağ ve sol kulak için 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'de elde edilen ortalama işitme eşikleri ve standart sapma değerleri (dB SPL)

		Gürültü verilmeyen SF Grubu		Gürültü verilmeyen DMSO Grubu		Gürültü verilmeyen Curcumin Grubu	
Frekans	**Gün**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
4 kHz	**Bazal**	16,42±2,43	16,42±2,43	16,42±2,43	17,14±2,67	16,42±2,43	17,14±2,67
	1. gün	17,14±2,67	18,57±2,43	16,42±2,43	18,57±2,43	16,42±2,43	16,42±3,77
	7. gün	15,71±1,88	18,57±2,43	18,57±2,43	17,85±2,67	17,85±2,67	17,14±2,67
	10. gün	17,85±2,67	17,85±2,67	17,14±2,67	20,00±4,08	18,57±2,43	18,57±2,43
8 kHz	**Bazal**	16,42±2,43	17,14±2,67	15,00±0,00	15,71±1,88	16,42±2,43	15,00±0,00
	1. gün	18,57±2,43	17,14±2,67	15,00±2,88	16,42±2,43	16,42±2,43	15,00±0,00
	7. gün	18,57±2,43	16,42±2,43	14,28±1,88	18,57±2,43	17,85±2,67	16,42±2,43
	10. gün	17,85±2,67	16,42±2,63	17,85±3,93	20,00±4,08	18,57±2,43	17,85±2,67
12 kHz	**Bazal**	15,00±0,00	15,71±1,88	17,14±2,67	15,71±3,45	17,14±2,67	15,71±1,88
	1. gün	16,42±2,43	15,71±1,88	17,14±2,67	15,71±1,88	15,00±0,00	16,42±2,43
	7. gün	15,00±0,00	15,00±0,00	18,57±2,43	15,00±2,88	15,00±2,88	16,42±2,43
	10. gün	16,42±2,63	15,00±0,00	17,14±3,93	17,14±2,67	15,00±0,00	15,71±1,88
16 kHz	**Bazal**	15,00±2,88	17,85±2,67	15,71±3,45	16,42±2,43	15,00±2,88	16,42±2,43
	1. gün	17,14±2,67	16,42±2,43	17,14±2,67	15,71±1,88	15,71±3,45	17,14±2,67
	7. gün	16,42±2,43	15,00±0,00	18,57±2,43	15,00±2,88	15,71±1,88	15,71±1,88
	10. gün	16,42±3,77	16,42±2,43	17,14±3,93	17,14±2,67	14,28±1,88	16,42±2,43
32 kHz	**Bazal**	17,14±2,67	16,42±2,43	15,71±1,88	16,42±2,43	15,71±1,88	15,71±1,88
	1. gün	18,57±2,43	17,85±2,67	17,14±2,67	17,85±2,67	17,14±2,67	17,14±3,87
	7. gün	15,71±1,88	15,71±1,88	19,28±1,88	15,71±1,88	15,71±1,88	17,85±2,67
	10. gün	16,42±3,77	15,71±1,8	18,57±3,77	17,85±2,67	16,42±2,43	17,14±2,67

Tablo 12. Gürültü verilen SF, DMSO ve Curcumin gruplarında sağ ve sol kulak için 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz ve 32 kHz'de elde edilen ortalama işitme eşikleri ve standart sapma değerleri (dB SPL)

		Gürültü +SF Grubu		Gürültü +DMSO Grubu		Gürültü +Curcumin Grubu	
Frekans	**Gün**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
4 kHz	**Bazal**	17,14±2,67	17,14±3,93	17,85±2,67	17,14±2,67	16,42±2,43	17,14±2,67
	1. gün	72,85±6,98	80,00±6,45	72,14±16,29	78,57±11,07	71,42±5,56	70,00±4,08
	7. gün	70,71±4,49	76,42±8,01	70,71±16,69	16,42±12,14	60,00±5,00	58,57±4,77
	10. gün	70,00±5,00	77,14±7,55	72,14±16,03	74,28±12,82	51,42±6,26	53,57±6,90
8 kHz	**Bazal**	14,28±1,88	15,00±2,88	14,28±1,88	15,00±2,88	17,85±2,67	16,42±2,43
	1. gün	82,85±4,87	87,14±4,87	80,00±12,24	82,85±12,86	73.57±4.75	75,00±4,08
	7. gün	79,28±7,31	85,00±5,77	77,14±12,53	80,71±12,72	62,14±3,93	62,14±6,36
	10. gün	77,14±6,98	85,00±7,07	75,00±16,32	80,71±16,72	52.14±7.55	57,14±8,09
12 kHz	**Bazal**	15,71±1,88	15,00±0,00	17,14±2,67	15,71±3,45	15,71±3,45	15,00±0,00
	1. gün	78,57±5,56	80,00±6,45	77,14±17,04	78,57±8,99	72,85±4,87	71,47±5,56
	7. gün	75,71±6,72	76,42±5,56	75,00±13,22	73,57±11,44	59,28±3,45	57,14±3,93
	10. gün	75,71±7,31	76,42±8,99	73,57±15,99	73,57±11,80	52,85±4,87	49,28±6,07
16 kHz	**Bazal**	15,00±0,00	15,71±1,88	15,00±0,00	15,00±2,88	15,71±1,88	15,00±0,00
	1. gün	73,57±6,26	80,00±7,63	72,14±11,85	77,85±8,09	74,28±6,72	70,00±5,77
	7. gün	71,42±7,55	75,71±8,86	71,42±14,35	74,28±8,86	55,00±4,08	53,57±6,90
	10. gün	71,42±5,56	76,42±6,90	69,28±17,28	73,57±10,69	46,42±7,48	52,14±7,36
32 kHz	**Bazal**	15,71±1,88	14,28±1,88	17,85±2,67	15,71±1,88	16,42±2,43	15,00±0,00
	1. gün	76,42±6,26	81,42±5,56	80,00±11,90	82,85±6,98	67,85±3,93	70,71±8,38
	7. gün	72,85±8,09	75,00±10,00	75,71±16,18	80,00±9,57	52,14±8,09	50,71±13,04
	10. gün	69,28±7,31	74,28±10,96	75,71±18,12	77,85±14,09	48,57±7,48	48,47±12,48

5 TARTIŞMA

Gürültü insanlarda işitme duyusu ve algılamayı olumsuz etkileyen, fizyolojik ve psikolojik bozukluklara yol açan, iş performansını azaltan önemli bir faktördür. Frekansına ve maruz kalınan süreyle ilişkili olarak yüksek şiddette akustik uyarana maruz kalmayla ortaya çıkan, gelişmiş ülkelerde toplumsal yaşam kalitesinde düşüklüğün göstergesi sayılan edinsel işitme kaybı gürültüye bağlı işitme kaybı olarak adlandırılır (98). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun tahminine göre dünya nüfusunun yaklaşık %10'u zararlı nitelikte kabul edilen gürültüye maruz kalmaktadır (3,98). Gürültüye bağlı işitme kaybının mekanizmasının anlaşılması ve iç kulağı gürültüden koruyabilecek antioksidanlarla yapılan yoğun araştırmalar bulunsa da literatürde henüz verimliliği yüksek veya ortak kabul görmüş bir yönteme rastlanmamaktadır (4).

Araştırmamızda antioksidatif özelliği yüksek olduğu kabul edilen Curcumin'in gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu rolünün olup olmadığı odyolojik olarak araştırıldı. Curcumin'in koruyucu etkisini ortaya koymak amacıyla işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP), distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testleri ile odyolojik değerlendirme yapıldı. İUBP testinde 4, 8, 12, 16 ve 32 kHz'de Curcumin grubunda diğer gürültü verilen gruplara göre daha iyi işitme eşikleri elde edildi ve bu bulgular istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Literatürde Curcumin'in etki ettiği mekanizmaları açığa çıkarmak adına pek çok araştırma bulunmasına rağmen bu mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Curcumin özellikle kanser araştırmalarında sağlıklı hücrelerde sitotoksik etki göstermemesine rağmen kanser hücrelerinde ROT üretimi ve apoptozisi tetiklediği bildirilmektedir (94). Aggarwal ve ark. (2004) Curcumin'in bu özelliğini kanser gibi pek çok inflamatuar hastalıkla bağlantısı olduğu bilinen transkripsiyon faktör NF-KB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ile etkileşime girerek yaptığı belirtilmektedir. Ancak kanser mekanizmasından farklı olarak nöroprotektif araştırmalarda Curcumin'in lipit peroksidasyonu (4-HNE) ve oksidatif DNA hasarını baskılamak suretiyle antiapoptotik, serbest radikal uzaklaştırıcı ve antioksidan olarak görev yaptığı belirtilmektedir (94).

Hücrede kimyasal ajan, gürültü ve çeşitli stres faktörleriyle indüklenen metabolik olaylar hücre membranında anoksia ve iskemiye bağlı eksitotoksisiteye sebep olurlar. Bu durumda hücre membranındaki iyon kanallarında bozulmalar meydana gelir. Subselluler düzeyde iyon kanallarındaki bu bozulma TRP (Geçici Reseptör Potansiyeli) olarak adlandırılmaktadır. Hücrede TRP kanallarının stresle indüklenmesiyle açıldığı ve bu mekanizmanın nörodejeneratif hastalıklarla aynı mekanizma olduğu gösterilmiştir (99). Bu nedenle gürültüye bağlı işitme kaybı etiyolojisinde Curcumin'in kanser mekanizmasıyla antagonist bir etki göstermesi beklendi.

Bugüne kadar İngilizce ve Türkçe literatürde gürültüye bağlı işitme kaybında Curcumin'in etkisinin değerlendirildiği bir araştırmaya rastlanmadı. Curcumin'in otolojik araştırmalarda koruyucu etkisine yönelik oluşturulan ototoksisite modelinde sisplatin ile 2 araştırma ve Paklitaksel ile ilgili 1 olmak üzere toplam 3 araştırmaya rastlandı (100-102).

Salehi ve arkadaşları sisplatinle oluşturdukları işitme kaybı modelinde 0,5 mg/ml dozunda Curcumin ve Deksametazon'un ROT uzaklaştırıcı ve apoptotik etkisini kobaylarda İUBP testi ve histopatolojik yöntemlerle değerlendirmişlerdir. İUBP testini koruyucu ajan uygulamasından 1 gün önce ve sisplatin uygulamasının 10. gününde 8 kHz, 16 kHz, 20 kHz ve 25 kHz frekanslarında gerçekleştirmişlerdir. Curcumin'in sisplatin grubunda işitme eşiklerinin yaklaşık 10 dB SPL kadar daha iyiye gittiği bulunurken, Curcumin ve Deksametazon kombinasyonunun işitme eşiklerini yaklaşık 20-25 dB SPL kadar azalttığını bulmuşlardır (100). Bu sonuç iki farklı ajanın farklı moleküler mekanizmalar üzerinde etkili olmalarının sebep olduğu söylenebilir. Ayrıca Curcumin grubunun her bir frekanstaki işitme eşiklerine bakıldığında 8 kHz ve 25 kHz frekanslarında korumanın daha fazla olduğu görülmüştür. Araştırmamızda ise işitme eşiklerinde en fazla düzelmenin görüldüğü frekans 16 kHz ve 32 kHz olarak bulunmuştur (100).

Fetoni ve arkadaşları sisplatinle oluşturdukları işitme kaybı modelinde Curcumin'in antioksidatif etkisi ve Hemoksinejaz 1 (HO-1) aktivasyonunu İUBP testi ile morfolojik ve immunohistokimyasal analizlerle in vivo olarak değerlendirmişlerdir. 200mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında Curcumin intraperitoneal (İP) yoldan sisplatin uygulamasından 1 saat önce ve takiben 3 gün boyunca uygulanmış; 6, 12, 16, 20, 24 ve 32 kHz frekanslarında ton burst İUBP testi (bazal ve sisplatin uygulamasının 3 ve 5. gününde) ile işitsel fonksiyonları

değerlendirmişlerdir. 200 mg/kg dozunda Curcumin'in İUBP eşiklerinde tüm frekanslarda yaklaşık 10-15 dB SPL düzelme elde etmelerine ve yüksek frekanslarda (24 kHz ve 32 kHz) düzelmenin daha fazla olduğu görülmesine karşın 400 mg/kg dozunda İUBP eşiklerinde hiçbir frekansta düzelme gözlememişlerdir (101). Bu sonucun Curcumin'in etkisinin doza bağlı olmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Araştırmamızda Curcumin otolojik araştırmalarda deney hayvanları için kullanılan dozlar göz önüne alınarak 200 mg/kg olarak uygulandı. İUBP testinde 8, 12, 16 ve 32 kHz frekanslarında elde edilen işitme eşiklerinde 16 ve 32 kHz' de daha fazla olmak üzere 15-20 dB SPL düzelme elde edildi. Bu sonuca göre Curcumin'in mekanik hasar üzerine etkisinin metabolik hasara göre daha kısıtlı olabileceği düşünüldü. Araştırmada gürültüden en fazla etkilenen ve gürültü maruziyeti sonrası işitme eşiklerinin diğer frekanslara göre daha kötüleştiği frekans 8 kHz idi. Gürültüden daha az etkilenen yüksek frekanslardaki (16 ve 32 kHz) işitme eşiklerinde 8 kHz'e göre daha fazla düzelmenin olduğu görüldü.

Bucak ve arkadaşları geniş spektrumlu anti kanser ajan olarak kullanılan ve ototoksik etkisi olan paklitaksel ile indüklenen iç kulak hasarına karşı Curcumin (200 mg/kg)'in etkisini DPOAE testi ve immunhistokimyasal analizlerle değerlendirmişlerdir. Curcumin'i 4 hafta boyunca haftada bir defa İP olarak paklitaksel uygulamasından 30 dk önce ve bir başka grupta ise paklitasyon uygulamasından 24 saat sonra enjekte etmişlerdir. DPOAE testini ise bazal ve 4 hafta sonunda sakrifikasyon öncesinde gerçekleştirmişlerdir. Paklitaksel uygulamasından 30 dk önce Curcumin uygulanan grupta DPOAE testinde bazal değerlendirmeye göre tedavi sonrası amplitüdlerde düşme elde etmişlerdir. Paklitasyon uygulamasından 24 saat sonra Curcumin uygulanan grupta ise bazal DPOAE ile tedavi sonrası arasında amplitüdlerde farklılık elde etmemişlerdir (102). Araştırmamızda gürültüye maruz bırakılan bütün gruplarda gürültü maruziyeti sonrasında DPOAE yanıtları tüm frekanslarda kaybolmuştur. Bu nedenle sonuçlar karşılaştırılamamış ve yorum yapılamamıştır.

Natarajan ve ark'nın araştırmasında deneysel olarak oluşturulan Ensefalo miyelitis'te T-lenfosit hücrelerinde Curcumin'in etkinliği yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile değerlendirmişlerdir. Curcumin'in enflamasyon indükleyici protein olan interlökin-12 (IL-12)'yi aktivitesini inhibe ederek nöroprotektif etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Curcumin'i oral ve intraperitoneal olarak uygulayarak farklı veriliş yöntemlerindeki etkisini de irdelemişlerdir. Curcumin'in oral uygulamada %60 kadarının emildiğini ve yaklaşık % 75'inin gaitayla, geri kalan kısmı idrarla atıldığını, İP uygulamada

ise; karaciğerde glukuron metabolitlerine dönüşerek emilimiminin sağlandığı ve kan-beyin bariyerini aştığını belirtmişlerdir. Kan-beyin bariyerini aşmasının sebebi olarak da glukuron metabolitlerini göstermişlerdir (103). Aggarwal ve ark. yaptıkları araştırmada da benzer bulgular elde etmişlerdir, Curcumin'in İP uygulandıktan sonra ilk 15 dakikada plazmada, 15 dakika-1 saat içerisinde bağırsak, dalak ve karaciğer dokularında giderek artan konsantrasyonlarda ve 1 saatin sonunda ise beyin dokusunda gözlendiğini ve yanlızca İP uygulamada kan-beyin bariyerini aştığını ifade etmişlerdir (94). Curcumin'in antioksidatif özellikleri nedeniyle insanlarda kullanımının değerlendirildiği klinik araştırmalara da rastlanmaktadır. Dört ay boyunca 3600-8000 mg doz aralığında Curcumin'in öğrenme ve hafıza bozukluklarına yönelik etkisi araştırılmıştır. Ancak oral alımda düşük biyoyararlanım göstermesi nedeniyle farmakolojik olarak aktif konsantrasyonlara erişemediklerini belirtmişlerdir. Ayrıca 4 aylık sürede Curcumin kullanan katılımcılarda hiçbir yan etki bildirilmemiştir (104). Curcumin'in veriliş yönteminin vücutta emilimi ve biyoyararlanımı farklı etkileceğinden dolayı literatür ışığında İP uygulamasının gürültüye bağlı işitme kaybı mekanizmasında oral alıma göre daha etkili olabileceği düşünülerek Curcumin araştırmamızda İP yolla uygulandı. Ancak Curcumin'in biyoyararlanımını artıracak lokal uygulamalarla yapılacak olan araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece sistemik olarak değil direk hastalıklı ya da hasarlı hücreler hedef alınarak biyoyararlanımı artırılabilir.

Ghoneim ve ark. başka bir araştırmada rat ön beyninde deneysel olarak iskemi oluşturulup Curcumin'in iskemi-reperfüzyon sonrası nöronal hasara karşı koruyuculuğunu araştırmışlardır. Curcumin'in oksidasyon ürünü MDA'yı azalttığı, antioksidan SOD, GSH ve CAT'ı arttırdığı ve sonuç olarak rat hipokampüsünde erken ve geç dönemde iskemiyle indüklenmiş nöronal hasara karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (105). Yine başka bir araştırmada Shi-Qiang ve ark. karaciğer iskemi hasarında Curcumin'in etkinliğini araştırmışlar ve Curcumin grubunda antioksidan CAT ve SOD'un arttığı, oksidasyon ürünlerinden MDA ve NO'nun azaldığı ve apopitozun daha az izlendiğini benzer olarak ifade etmişlerdir (106).

Gürültüye bağlı işitme kaybının moleküler düzeyde mekanizmalarını açığa çıkarmak ve iç kulağı gürültü hasarından korumak ya da hasar oluşumunu engellemek adına literatürde çok fazla araştırma bulunmasına rağmen etkinliği kabul görmüş ortak bir tedavi/koruyucu yöntem bulunmamaktadır. Ancak yapılan tüm araştırmalarda her ne kadar koruyucu ajan seçimi, uygulama şekli, dozu, etki ettiği moleküler mekanizmalar farklılık gösterse de GBİK'den

korunma/tedavi yöntemlerinde ortak özellik antioksidan ajan kullanılmasıdır. Araştırmamızda da GBİK'ye karşı Curcumin kullanılarak koruma sağlanması amaçlandı. Literatürde antioksidatif özelliği nedeniyle pek çok patolojik durumlarda kullanılan birçok antioksidan ajan bulunmasına rağmen araştırmamızda Curcumin'in seçilmesinin nedeni diğer antioksidan ajanlardan farklı olarak kimyasal bileşiminde başlangıç molekülünün fenilalanin amino asitinden türevlenen bir molekül olan sinnamik asitin bulunmasıdır. Bu molekül sayesinde diğer antioksidanlara göre daha fazla Hidrojen atomu vericisi olduğundan ROT uzaklaştırıcı etkisi de diğer antioksidan ajanlara göre daha fazladır. Schmitt ve arkadaşlarının Curcumin'in antioksidan özelliklerini incelediği araştırmalarında Curcumin biyosentezi ile ilgili iki mekanizma ortaya atmışlardır. Her iki mekanizma için de başlangıç molekülü olarak sinnamik asitin olması ortak noktadır ve Curcumin'in sıra dışılığının da bu molekülden kaynaklandığını ifade etmişlerdir (107).

Araştırmamızda Curcumin gürültü maruziyetinden 1 saat önce verilmiştir. Bu süre Curcumin'in yarı ömrü ve plazmadaki pik konsantrasyona ulaşma süresi göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Colleen ve arkadaşlarının gürültüye bağlı işitme kaybında önemli rol oynayan reaktif oksijen ve azot türlerinin salınımının 3 gün içinde başladığını ve maksimum düzeye 7-10 gün içinde geldiğini belirtmişlerdir (7). Bu nedenle gürültüden önce veya gürültüden sonra 24 saat içinde verilen koruyucu ajanın etkilerinin benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Yamashita ve arkadaşlarının 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. (108).

Oishi ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada akut gürültü maruziyeti ile beraber ROT'un artması ve hücre ölüm yollarının aktive olmasıyla apopitozun tetiklenmesinin kokleanın bazal bölgesinden apikale doğru 7-10 gün süreyle devam ettiğini bildirmişlerdir (3).

Curcumin'in gürültü maruziyeti sonrasında en geç ne kadar süre içinde uygulanması gerektiği, Curcumin'in etkinliğinin gürültü maruziyetinden ne kadar sonra verildiğinde maksimum olabileceğine ilişkin ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca gürültü maruziyetinden önce en etkili olabileceği uygulama süresinin belirlenmesi adına da ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde gürültüye bağlı işitme kaybı ile ilgili pek çok araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalarda birçok farklı gürültü modelleri kullanılmıştır. Standart bir gürültü modelinin bulunmayışı veya aynı uyaran türü ve aynı şiddette gürültü ile model oluşturulmasına rağmen farklı sonuçların elde edilebilmesi GBİK ile ilgili araştırmaların standartlaştırılamamasına neden olmaktadır. Araştırmamızda gürültü protokolü, 4 kHz oktav bant frekansında 120 dB SPL şiddetinde 4 saat olarak uygulandı. Gürültü maruziyetinin süresi belirlenirken literatürdeki bilgilerin standart ve açık olmaması, aynı gürültü protokolünün uygulanmasına rağmen farklı sonuçların elde edilmesi nedeniyle pilot çalışma yapılarak belirlendi. Literatürde yaygın kullanılan 4 kHz oktav bant ve 120 dB SPL'de 5 saat gürültü modeli pilot çalışmayla denendi, ancak elde edilen çok ileri derece/total işitme kaybının koruyucu ajanın değerlendirmede etkisinin kısıtlı olabileceği düşünülerek gürültü maruziyeti 4 saat olarak belirlendi. Bu model ile araştırmada orta ileri/ileri derece işitme kaybı elde edilirken literatürde 4 kHz oktav bant ve 120 dB SPL'de 4 saat gürültü modeli araştırmalarda sonuçları bu düzeyde işitme kaybına yol açmadığı görüldü. Ayrıca verilen literatürün hiç birisinde hoparlörün kulağa mesafesinden söz edilmemiştir.

Kashani ve arkadaşları N-asetil sistein uygulamasının tavşanlarda gürültüye bağlı işitme kaybındaki etkisini araştırdıkları çalışmada sadece 4 kHz oktav bant 120 dB SPL' de 4 saat gürültü verdikleri, İUBP testinde 1, 2, 4 ve 8 kHz'de eşik değişiminin maksimum 50 dB SPL düzeyinde olduğu görülmektedir (109). Hu ve arkadaşları bir diğer araştırmasında da yine aynı gürültü modeli kullanılarak elde edilen işitme kaybı 115 dB SPL civarındadır. Koruyucu ajan kullanılmayan araştırmada işitme eşiklerini 14. günde 80 dB SPL civarında elde etmişlerdir (98).

Le Prell ve arkadaşlarının 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 (54). Aynı türde ve aynı şiddette gürültü uyguladığımız ratlarda gürültü maruziyetini 1 saat daha az uygulamamıza rağmen elde ettiğimiz işitme kaybı araştırmamızda daha fazladır. Bu araştırmalarda hoparlörün kulağa veya kafese olan mesafesinden söz edilmemiştir. Ortamın özellikleri ile ilgili açıklayıcı bilgiler verilmemiştir. Bu koşulların gürültüye bağlı işitme kaybı modelinde işitme kaybının düzeyinde etkili olabilecek değişkenler olduğu düşünülmektedir.

Maruz kalınan gürültünün şiddeti, frekansı, kaynağa olan mesafe ve ortam özelliklerinin işitme kaybı düzeyinde etkili olabileceği literatürde sıklıkla belirtilmektedir (47; 48; 53). Araştırmamızda hoparlörler kafes tabanını ortalayacak şekilde kafes tabanından 25 cm yukarıya monte edildi. Ratın gürültü maruziyeti sırasında kafes içerisindeki hareketinin, beslenme ve uykuda olmasının, vücut pozisyonunun iki kulak arasında işitme kaybı derecesi açısından farklılık oluşturabileceğinden gürültü verilen gruplarda İUBP yanıtları karşılaştırılmış ve kulaklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. 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 (110). Araştırmamız bu bulgularla uyumludur.

Gürültünün frekans spektrumu, şiddeti ve karakteristiği ile ilişkili olarak işitmenin etkileneceği frekans da değişecektir. Salvi ve ark. (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 olduğu ifade edilmektedir (111). Araştırmamızda da 4 kHz oktav bant gürültü verilmiş ve Salvi ve arkadaşlarının araştırmasıyla uyumlu bir şekilde işitme kaybı en belirgin 8 kHz'de elde edilmiştir.

Araştırmada bir diğer soru, ratların işitme aralığı olan 0,25-70 kHz frekans aralığının DPOAE testi ile etkili bir biçimde değerlendirilip değerlendirilemeyeceğidir. Araştırmamızda tüm grupların bazal değerlendirmeleri ile kontrol gruplarının 1, 7 ve 10. gün DPOAE testindeki sinyal gürültü oranlarında en yüksek amplitüdler 8 kHz frekansında elde edildi. Bunun sebebi ratlarda işitmenin en iyi 8 kHz'de olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak ratların işitme aralığı dikkate alındığında uygulanan DPOAE testinin de İUBP testinde olduğu gibi yüksek frekans ölçüm özelliklerine sahip olması gerektiği düşünülmektedir. Kliniğimizde yüksek frekanslarda ölçüm özelliği bulunan İUBP bulunmasına rağmen yüksek frekans DPOAE bulunmadığı için 8 kHz'e kadar değerlendirme yapılabildi.

DPOAE testi kısa zamanda sonuç veren, non-invaziv ve oldukça pratik bir testtir. Fakat yapılan ölçümler, probun yerleşiminden, kulak kanalının darlığından, kulak veya probda çok az da olsa serümen varlığından, ortam gürültüsünden diğer bir deyişle dış etkenlerden kolaylıkla etkilenmekte, ortam koşulları aynı olsa bile art arda yapılan ölçümler arasında amplitüdlerde farklılıklar gösterebilmektedir (112). Araştırmamızda DPOAE testinde tüm gruplarda bazal değerlendirmede fark görülmemesine karşın; gürültü verilmeyen grupların

yapılan DPAOE değerlendirmesinde birbirlerinden farklı DPOAE amplitüdleri elde edildi. Kontrol SF grubunun bazal-10. gün 3 kHz'de, aracı kontrol DMSO grubunun 7-10. gün 2 kHz ve 4 kHz'de ve kontrol Curcumin grubunun da 3 kHz frekansında bazal-10. gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi. Ancak iki grubun da DPOAE amplitüdleri yüksek bulundu. Deney hayvanlarında dar olan dış kulak yoluna probun yerleştirilmesi emisyon amplitüdlerinde önemli etkilenmeye neden olmaktadır. Bu nedenle deney hayvanının otoskopik bakısının yapılması, uygun ve derin sedasyon yapılması, emisyon ölçümünde uygun probun kullanılması gereklidir.

DPOAE testi genellikle 30-35 dB nHL işitme kaybına kadar işitsel fonksiyon ve dış tüylü hücre hasarı hakkında bilgi verirken, 35-100 dB nHL işitme kaybı aralığında tüylü hücre fonksiyonu veya iç kulağın durumu ile ilgili ayırt edici bilgi verememektedir. Ayrıca İTH ve işitme siniri hakkında da bilgi verememektedir. Bu nedenle deneysel araştırmalarda işitsel fonksiyonun değerlendirilmesi için elektrofizyolojik testler kullanılmalıdır (7).

Araştırmamızda gürültü verilen grupların 1. günden itibaren DPOAE yanıtları kaybolduğu için gürültü sonrası ölçümlerle ilgili DPOAE açısından istatistiksel analiz yapılamamıştır. Bu nedenle DPOAE testinin GBİK modelinde tek başına uygun bir işitsel fonksiyon değerlendirme yöntemi değildir. Ancak laboratuarda araştırmaya dahil edilecek deney hayvanlarının seçiminde kısa zamanda uygulanması sebebiyle kullanılmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK), yüksek şiddette gürültüye maruz kalma sonucu ortaya çıkan ve günümüzde en sık karşılaşılan işitme kayıpları arasında yer almaktadır. Kalıcı niteliğe dönüşmüş olan kayıplarda, başarılı olduğu kabul edilen bir tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır. Yapılan araştırmalar, öncelikle koklea'da gürültü etkisiyle bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesine yönelik olmaktadır. Bu nedenle gürültüye bağlı ortaya çıkan iç kulak hasarında antioksidanların koruyucu rolünün olabileceği gösterilmiştir.

Bu araştırmada, 4 saat süreyle 4 kHz oktav bantta 120 dB SPL şiddetinde gürültü verilerek ileri derecede işitme kaybı oluşturan ratlarda, Curcumin'in koruyucu olabileceği odyolojik olarak gösterilmiştir. Curcumin'in gürültüye bağlı işitme kaybındaki etki mekanizmasının, etkin dozunun, farklı şiddet seviyelerinde ve sürelerde çeşitli gürültülerin etkisinin ortaya konulabilmesi için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Gürültüye bağlı işitme kaybında, çeşitli antioksidanlarla veya ajanlarla yapılan araştırmalarda, işitmeyi koruyucu etkilerinin en fazla 25-30 dB olduğu gösterilmiştir. Etkinliği araştırılan antioksidanlar sistemik olarak uygulandığı için verilen ajanın hasara uğramış olan hedef dokuda etkinliğini gösteren biyomarkerlar geliştirilebilir. Ayrıca antioksidan ajanın direk iç kulağa uygulanmasına yönelik araştırmalar yapılabilir.

GBİK açısından oluşturulan modellerde parametreler net ve açık olmalıdır. Bu model, gürültüye bağlı işitme kaybında yapılacak çalışmaların sonuçlarının ve koruyucuların etkinliğinin değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır.

Gürültüye bağlı işitme kaybında distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi tek başına işitsel fonksiyonları değerlendirmede yeterli olmamakta, özellikle yüksek frekans ton burst işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) testi ile frekansa özgü bilgi edinilerek de işitsel fonksiyonların değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak laboratuarda araştırmaya dahil edilecek deney hayvanlarının seçiminde kısa zamanda uygulanması ve non-invaziv olması sebebiyle kullanılmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.

Gürültüye bağlı işitme kaybında, Curcumin'in koruyucu etkisinin gösterilmesine dair yapılan ilk araştırma olma özelliğine sahiptir. İnsanlarda da kullanımı güvenli olduğu ve yan etkisinin olmadığı bildirilen Curcumin'in gürültülü ortamlarda çalışan bireylerde de araştırılarak gürültünün zararlı etkilerinden korunmaya yönelik klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. Welch BL, Welch AS. Physioiogical Effects of Noise. Plenum Press, New-York. 1970.

2. Miller A. Noise as Health Hazard in Last. J.M. Public Health and Human Ecology, Appleton-Lange, East Norvvalk, Conneticutt, 1987.

3. Oishi N, Schacht J. Emerging treatments for noise-induced hearing loss. Expert OpinEmerg Drugs. 2011;16(2):235–245.

4. Ohlemiller K. Recent Findings and Emerging Questions in Cochlear Noise Injury. Hear Res. 2008; 245(1-2): 5–17.

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

6. Magnus J. On noise and hearing loss Prevalence and reference data. Department of Neuroscience and Locomotion Division of Technical Audiology, Linköping 2003.

7. Svere A, Vedul T. Diffusion-Based Model for Noise-Induced Hearing Loss. Norwegian University of Science and Technology Department of Electronics and Telecommunications, Master of Science in Electronics, 2007.

8. 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.

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

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

11. Dallos P, Fakler B. Prestin, a new type of motor protein. Macmillan Magazines 2002.

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

13. Akyıldız AN. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. 1.cilt. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 1998: 22-99.

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

15. Kros CJ. Physiology of mammalian cochlear hair cells. In Springer Handbook of Auditory Research, Vol**.** 8: The Cochlea**,** ed. Dallos, Popper, A.N. & Fay, R.R., p318-385. Springer-Verlag, New York (1996).
16. Spoendlin H. Anatomy of cochlear innervation. Am J Otolaryngol (1985) 6:453–467.
17.Spoendlin H, Schrott A. Analysis of the human auditory nerve. Hear Res. (1989) 143:25–38.
18. Pickles JO. An Introduction to the Physiology of Hearing (4th. ed.), Bingley, UK:

Emerald Group Publishing Limited, p:211,215-217,238,2012.

19. Phillips DP. Introduction to Anatomy and Physiology of the Central Auditory Nervous System. Jahn AF, Santos Sacchi J.(ed), Physiology of the Ear, Raven Press, New York,1988:407-429.

20. An Introduction to the Functional Neurochemistry of the Auditory System", Ear and Hearing, Vol.11, No.6, 1990:pp 395-401.

21. Moore JK, Osen KK. The cochlear nuclei in man. Am J Anat. 1979;154:393–418.

22. Terr LI, Edgerton BJ. Three-dimensional reconstruction of the cochlear nuclear complex in humans. Arch Otolaryngol 1985;111:495–501.

23. Adams JC. Neuronal morphology of the human cochlear nucleus. Arch Otol Head Neck Surg. 1986; 112:1253–1261.

24. Wiederhold ML. Physiology of the Olivocochlear System, Altschuler RA, Hoffman DW, Bobbin RP. Neurobiology of Hearing:The Cochlea, Raven Press, New York, 1986, pp 349-368.

25. Oas JG, Baloh RW. Vertigo and the anterior inferior cerebellar artery syndrome. Neurology 1992; 42:2274–2279.

26. Kulesza RJ Jr. Cytoarchitecture of the human superior olivary complex: medial and lateral superior olive. Hear Res. 2007;225(1-2):80-90.

27. Seikel JA, King WD. Drumright D.G Anatomy & Physiology for Speech, Language and Hearing , Chapter 11 Auditory Physiology, Thomsan Delmar Learning, 465-494, 2005.

28. Webster DB, Neuroscience of Communication, Singular Publishing Group,Inc. San Diego,1999,pp 219-288. 10.

29. URL: http.emedicine.medscape.com-article-1948643-overview (Erişim Tarihi: 30.08.2015).

30. Emre B, Salgırlı Y. Deneklerin Fizyolojik Özellikleri ve Deneysel Çalışmalarda Model Oluşturmadaki Zorlukları, Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2000.

31. Soylu SM. Rat Fizyolojisi. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2010, http://www.jcam.com.tr/files/KATD-431.pdf. Erişim tarihi: 24.06.2015.

32. Poyraz Ö. Laboratuvar Hayvanları Bilimi, Ankara. Kardelen Ofset. 2000.

33. Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. Comparative Medicine. 2008; 58: 424-30.

34. Yarsan E, Durgut R. Farmakoloji ve toksikolojide rat modelleri. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2010, http://www.jcam.com.tr/files/KATD-481.pdf. Erişim tarihi: 10.07.2015.

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

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

37. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. Anat Rec.

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

39. Göksu N. Anatomy of the guinea pig temporal bone. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 699-704.

40. Sichel J, Plotnik M, Cherny L, Elidian J, Sohmer H. A unique animal for auditory research. J. Bas. Clin. Physy. Pharm. 1997; 8: 206.

41. Solntseva GN, Morphology of the Inner Ear of Mammals in Ontogeny, Russian Journal of Developmental Biology, 2010, Vol. 41, No. 2, pp. 94–110.

42. Kelly B, Jack B. Masterton, Auditory sensitivity of the albino rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, Vol 91(4), Aug 1977, 930-936.

43. Bahri E, Yasemin S. Deneklerin Fizyolojik Özellikleri ve Deneysel Çalışmalarda Model Oluşturmadaki Zorlukları, Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2000.

44. 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.
45. Welch BL, Welch AS. Physioiogical Effects of Noise, Plenum Press, New-York, 1970.
46. Aage MR. Noise as Health Hazard in Last, J.M. Public Health and Human Ecology, Appleton-Lange, East Norvvalk, Conneticutt, 1987.
47 Çağatay G, Çobanoğlu Z. Gürültü, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No:19, Ankara 2011.
48. T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı Çevre Yönetimi Genel Müdürlüğü, Çevresel Gürültü Ölçüm ve Değerlendirme Kılavuzu, Ankara 2011.
49. Park JS, Jou I, Park SM. Attenuation of noise-induced hearing loss using methylene blue. Cell Death and Disease 2014;5: 1-11.
50. Henderson D, Hamernik R, Dosanjh O, Mills J. The audiometric profile of noise-induced hearing loss. Effects of Noise on Hearing. (pp. 457-465) New York: Raven Press.

51. 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.

52. Gelfand, S. Essentials of Audiology. (2nd ed.). 2001. New York: Thieme.

53. Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. Physiol Rev 2002;82: 601–636.

54. Le Prell, Colleen G, Daisuke Y, Shujiro B, Tatsuya Y, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention, Hearing Research 226 (2007) 22–43.

55. Schneider ME, Belyantseva IA, Azevedo RB, Kachar B. Rapid renewal of auditory hair bundles. Nature. 2002 Aug 22;418(6900):837-8. PubMed PMID: 12192399.

56. Raphael Y. Cochlear pathology, sensory cell death and regeneration, British Medical Bulletin 2002;63: 25–38.

57. Brief Communications, Rapid renewal of auditory hair bundlesThe recovery time after noise-induced hearing loss is in step with a molecular treadmill, Nature Vol.418; 22 Agust 2002.

58. Mawy, Rosenau, Last, Public Health and Preventive Medicine 14. Edition Appleton Lange-1998.

59. Lim DJ, Melnick W. Acoustic damage of the cochlea. A scanning and transmission electron microscopic observation. (1971) Arch. Otolaryngol. 94, 294–305.
60. LLM Brenda GK. Noise-induced hearing loss. In: Cummings J, editor. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 4. Güneş Tıp Kitapevleri, cilt 4, Çeviri Koç C.: Elsevier Mosby; 2007. p. 2906-25.
61. Clark WW, Bohne BA. Effects of noise on hearing. Jama 281, 17 (1999), 1658–1659.
62. Henderson D, Hu B, Bielefeld E. Patterns and Mechanisms of Noise-Induced Cochlear Pathology. J Assoc Res Otolaryngol. 4(4), 466-77.
63. 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.
64. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
65. Poirrier A, Pincemail J, Ackerveken PV, Lefebvre P, Malgrange B. Oxidative Stress in the Cochlea: An Update. Current Medicinal Chemistry, 2010 Vol. 17, No. 31.
66. Çelebi H. Genç İskemik İnmelerde Risk Faktörleri ve Etyolojik Nedenlerle Arter Alanları ve Prognoz İlişkisi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Servisi, 2005.
67. Charles I. Neurotransmission and Hearing Loss. Singular Publishing Group, INC, 1995, San Diego London .
68. Heinrich UR, Maurer J, Mann W. Ultrastructural evidence for protection of the outer hair cells of the inner ear during intense noise exposure by application of the organic calcium channel blocker diltiazem. ORL 61, 6 (1999), 321–327.
69. Tandoğan B, Ulusu N. Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler, Türk Biyokimya Dergisi, 2006.
70. Nicotera TM, Hu BH, Henderson D. The caspase pathway in noise-induced apoptosis of the chinchilla cochlea, J Assoc Res Otolaryngol. 2003; 4(4), 466-77.
71. Lo AC, Houneou LJ, Oppenheim RW. Apoptosis in the nervous system: morphological features, methods, pathology, and prevention. Arch Histol. Cytol. 58:139–149, 1995.
72. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. Am. J. Pathol. 146:3–15, 1995.
73. Parone PA, James D, Martinou JC. Mitochondria: regulating the inevitable. Biochimie. 2002; 84: 105-111.
74. Apopitoz ders notları, Erişim: http://biyokimya.uludag.edu.tr /apoptoz ders notu. (Erişim tarihi 5.5.2015).

75. Ekborn A, Laurell G, Johnstro P, Wallin I, Eksborg S. D-Methionine and cisplatin ototoxicity in the guinea pig: D-methionine influences cisplatin pharmacokinetics. Hearing Research, 2002;165, 53-61.
76. Hu BH, Guo W, Wang PY, Henderson D, Jiang SC. Intense noise induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochleae. Acta Otolaryngol. (Stockh.) 2000; 120:19–24.
77. Ohinata Y, Miller J, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea, Brain Research 966 (2003) 265–273.
78. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. Arşiv, 2011;20:145-158.
79. Op de Beeck K, Schacht J, Camp GV. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: The programmed death of the hair cell. Hearing Research 2011;281: 18-27.
80. Kumar A, Mitchell F. Robbins Basic Pathology. 8th Edition, Saunders Elsevier.
81. Şerbetçioğlu B, Gürkan S, Mungan S. İUBP ve OAE Testlerinin Klinik Önemi ve Uygulama Prensipleri. Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2012;5(2):51-61.
82. Çelik O, Şerbetçioğlu B, Göktan C. Otoloji ve Nöro-otolijde öykü, muayene ve değerlendirme. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Çelik O (ed), 2nd edn, Asya Kitapevi, 2007:1-35.
83. Dallos P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. Curr Opin Neurobiol, 2008;18:370-376.
84. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. J Acoust soc Am 1991; 89(5):2027- 2067.
85. Hall JW. Introduction to auditory evoked response measurement. New Handbook of Auditory Evoked Responses. 1st ed. Boston: Pearson Education;2007.p.58-109.
86. Hall JW, Swanepoel DW. Auditory Brainstem Response. Objective Assessment of Hearing. 1sted. United Kingdom: Plural Publishing ;2010.p. 67-104.
87.Biolab-Research on Auditory Brainstem,http://www.biolab.eletrica.ufu.br/İUBP/more.php. Erişim tarihi: 29.07.2015.
88. Dau T, Wegner O, Mellert V, Kollmeier B. Auditory brainstem responses with optimized chirp signals compensating basilar-membrane dispersion. J.Acoust. Soc. Am. 2000;107, 1530–1540.
89. Sarandeep SS, Boyanapalli Ah-Ng, Kong T. Curcumin, the King of Spices: Epigenetic Regulatory Mechanisms in the Prevention of Cancer, Neurological and Inflammatory Diseases, Curr Pharmacol Rep (2015) 1:129–139 DOI 10.1007/s40495-015-0018-x.

90. Makhoul G. Nano encapsulated curcumin in a chinchilla ear model Division of Surgical Research McGill University, Montreal 06 – 2010.
91. Jovanovic SV, Steenken S, Boone CW, Simic MG. How curcumin works preferentially with water soluble antioxidants. Journal of Am. Chem. Soc. 1999; 121: 9677-9681.
92. Chen Y, Zhou G, Tan TH. c-Jun N-terminal kinase mediates apoptotic signaling induced by N-(4-hydroxyphenylretinamide). Mol. Pharmacol. 56:1271–1279; 1999.
93. Khopde SM, Priyadarsini KI, Venkatesan N, Rao MNA. Free radical scavenging ability and anti–oxidant efficiency of curcumin and its substituted analogue. Biophysical Chemistry. 1999; 80(2):83-9.
94. Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease, Springer, ISBN-13:978-0-387-46400-8.
95. Capriotti K, Capriotti J. Dimethyl Sulfoxide History, Chemistry, and Clinical Utility in Dermatology, J Clin Aesthet Dermatol. 2012 Sep; 5(9): 24–26.
96. Muir M. DMSO:Many Uses, Much Controversy, Jacob Lab, Alternative&Complementary Therapies, July/August 1996, pages 230-235.
97. Polak M, Eshraghi AA, Nehme O, Ahsan S, Guzman J, Delgado RE, Telischi FF, Balkany TJ, Van De Water TR. Evaluation of hearing and auditory nerve function by combining İUBP, DPOAE and eABBR tests into a single recording session. Journal of Neurosc.
98. Gürültü. Türkiyenin Çevre Sorunları. Ankara: Türkiye Çevre Sorunları Vakfı Yayını; 1991. p.447-484.
99. Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective DOI:10.1111/bph.12414.
100. Salehi P, Akinpelu V, Waissbluth S, Peleva E, Meehan B. Attenuation of Cisplatin Ototoxicity by Otoprotective Effects of Nanoencapsulated Curcumin and Dexamethasone in a Guinea Pig Model, Otology & Neurotology 35:1131Y1139 _ 2014, Otology & Neurotology, Inc.
101. Fetoni A, Eramo SL, Paciello F, Rolesi R, Podda M, Troiani D, Paludetti G. Curcuma Longa (Curcumin) Decreases In Vivo Cisplatin-Induced Ototoxicity Through Heme Oxygenase-1 Induction, Otology & Neurotology 35:e169Ye177_2014, Otology & Neurotology, Inc.

102. Bucak A, Özdemir C, Ulu S, Gonul Y, Aycicek A, Uysal A, Cangal A. Investigation of Protective Role of Curcumin Against Paclitaxel-Induced Inner Ear Damage in Rats, The Laryngoscope VC 2014 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.

103. Natarajan C, Bright JJ. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through janus kinase-stat pathway in T-lymphocytes.The Journal of Immunology 2002; 169: 6506–6513.

104. Hsu CH, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology. Volume 595, 2007, pp 471-480.

105. Ghoneim AI, Abdel-Naim AB, Khalifa AE. Protective effects of curcumin against ischaemia/reperfusion insult in rat forebrain. Pharmacol Res 2002; 46: 273–279.

106. Shi-Qiang S. Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes, World J Gastroenterol 2007; 13: 1953 1961.

107. Schmitt B, Holscher D, Schneider B. Variability of phenylpropanoid precursors in the biosynthesis of phenylphenalenones in Anigozanthos preissi. Phytochemistry, 53 (3): 331–337, (2000).

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

109. Kashani MM, Hamidreza S, Hannani M. Prevention of Acuostic Trauma-Induced Hearing Loss by N-acetylcysteine Administration in Rabbit. Arch.Trauma Res. 2013:1(4):145-50.DOI:10.5812/atr.7839.

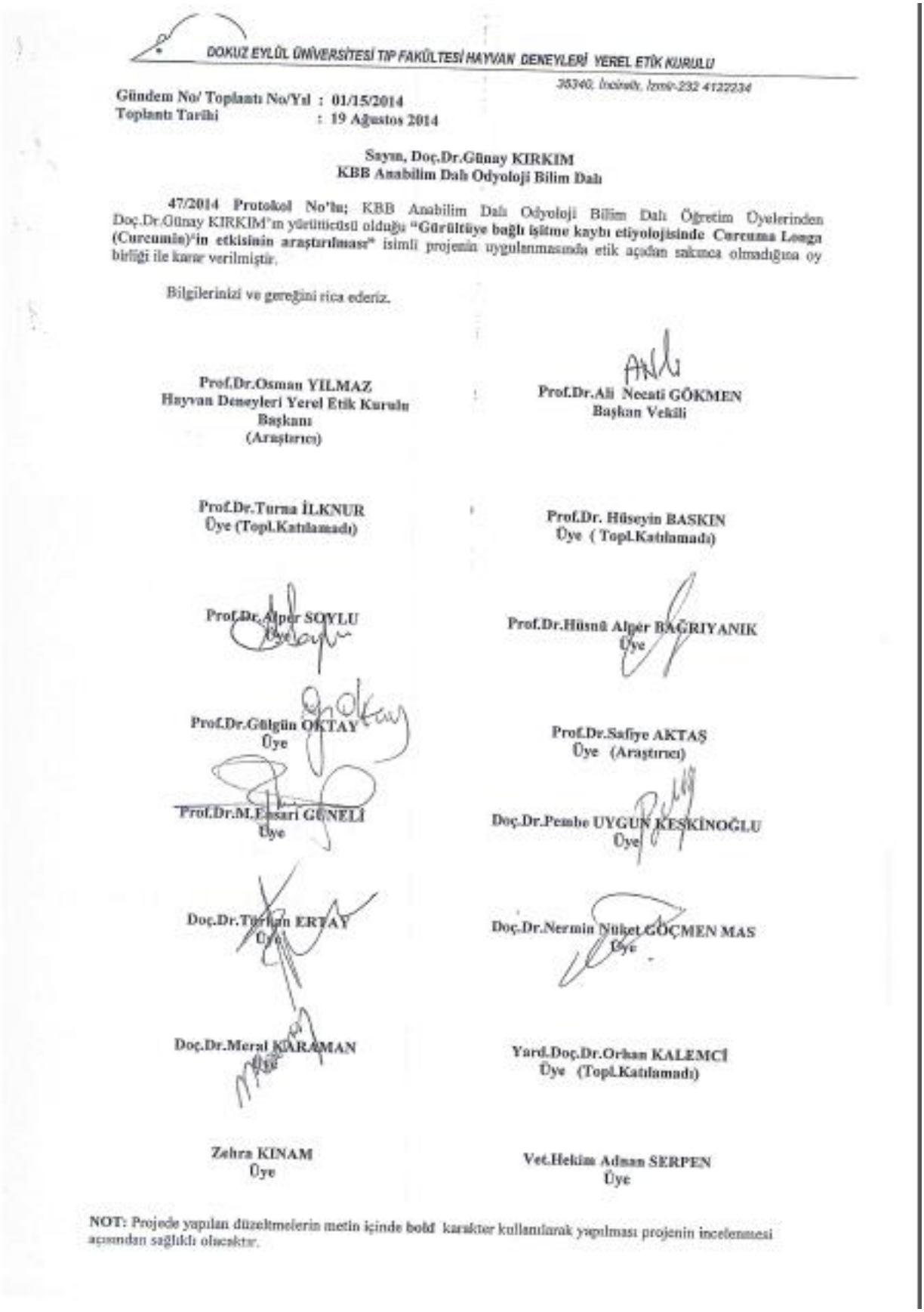
110. ACOEM Noise and Hearing Conservation Committee. ACOEM evidence-based statement: noise-induced hearing loss. J Occup Environ Med. 2003;45(6):579-81.

111. 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.

112. 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.

8 EKLER

8.1 Etik Kurul Raporu



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 01/15/2014
Toplantı Tarihi : 19 Ağustos 2014

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

47/2014 Protokol No'lu; KBB Anabilim Dalı Odyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Günay KIRKIM'ın yürütücüsü olduğu "**Gürültüye bağlı işitme kaybı etiyolojisinde Curcuma Longa (Curcumin)'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

Prof.Dr.Turna İLKNUR
Üye (Topl.Katılamadı)

Prof.Dr. Hüseyin BASKIN
Üye (Topl.Katılamadı)

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.Emsari GÜNELİ
Üye

Doç.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU
Üye

Doç.Dr.Turhan ERTAY
Üye

Doç.Dr.Nermin Nüket GÖÇMEN MAS
Üye

Doç.Dr.Meral KARAMAN
Üye

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

Zehra KINAM
Üye

Vet.Hekim Adnan SERPEN
Üye

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

8.2 Özgeçmiş

HANDE EVİN

TC Kimlik No / Pasaport No:	11536056478
Doğum Yılı:	1986
Yazışma Adresi :	Dokuz Eylul Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD İşitme-Konuşma-Denge Ünitesi İnciralti İzmir 35340 İzmir/Türkiye
Telefon :	232-4123291
Faks :	232-4123269
e-posta :	handevin1@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Erciyes Üniversitesi	FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ	Biyoloji	Lisans	2009

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Odyoloji, İşitme ve Denge

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

A Case Report: Kabuki Make-Up Syndrome. 12th International Congress of the European Society of Otorhinolaryngology, İrlanda 31/05/2014 – 03/06/2014

Koklear İmplantlı Çocuklarda İç Kulak Anomalisinin Dil Gelişimine Etkisinin Araştırılması, 9. İç Kulak Hastalıkları ve Kokleer İmplantasyon Sempozyumu, 2014
Cochlear Implantation in Waardenburg Syndrome (A case report). 12th International Congress of the European Society of Otorhinolaryngology, İrlanda 31/05/2014 – 03/06/2014
Yenidoğanlarda Geniş Bant Absorbans Bulguları, VII. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, Ankara 09/10/2014 - 12/10/2014
Yenidoğan İşitme Taraması Bulgularımız, VII. Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, Ankara 09/10/2014 - 12/10/2014