

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I.KULAK-BURUN-BOĞAZ VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ
KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ. DR. SUAT TURGUT

SIÇANLARDA YENİ BİR AKUSTİK TRAVMA MODELİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. İBRAHİM SAYIN
(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2006

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Suat Turgut'a, Şef Muavinimiz Doç. Dr. Çetin Vural'a, tez danışmanım Op.Dr.İbrahim Ercan'a ve çalışmaktan büyük zevk aldığım Başasistanlarıma, klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, hayatın tüm zorluklarına rağmen bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan ve beni hayata hazırlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.İBRAHİM SAYIN

İÇİNDEKİLER

Giriş	3-6
Genel bilgiler	7-19
Gereç-Yöntem	20-23
Bulgular	24-34
Tartışma	35-39
Sonuç	40
Kaynaklar	41-45

GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek gürültüye maruz kalma geçici veya kalıcı işitme kaybı ile sonuçlanabilen bir durum olup akustik travma endüstriyel ülkelerde işitme kayıplarının ana nedenidir.¹ Gürültüye bağlı işitme kayıpları ABD’ de en sık rastlanılan mesleki hastalıktır.² Dünya çapında ise erişkin işitme kayıplarının ortalama %16’ sı mesleki yüksek gürültüye maruz kalma ile ilişkilidir.³ Bugün ümit vadeden tedaviler tanımlanmış ve klinik uygulamaya girmişse de; akustik travmadan farmakolojik korunma ve tedavi son 20 yılda daha çok preklinik aşamada kalmıştır.⁴

Deneyssel olarak gürültüye maruz kalma sırasında dopamin agonisti⁶ veya glutamat antagonisti (kynurenate)⁵ uygulamanın dentrit hasarını engellediği gösterilse de akustik travmaya maruz kalmış kişilerin tedavisinde etkin ilaçlar bulma gerekliliği devam etmektedir. Akustik travmanın tedavisi için deneyssel olarak glutamat nörotransmisyonunu engelleyen rilulazole,⁸ asetil-L-karnitin, N-asetil sistein⁹ ve edarovane¹⁰ gibi antioksidanlar, src-protein tirozin kinaz inhibitörleri,¹¹ retinoik asit¹ gibi ilaçlar kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Ancak işitme kaybının değişken olması, gürültü öncesi işitme durumunun bilinmemesi, maruz kalınan gürültünün parametrelerinin bilinmemesi nedeniyle yapılacak bir medikal tedavinin etkinliğinin tahmini insanda oldukça zor bir durumdur. Ayrıca verilen medikal tedavinin işitsel fonksiyonları sağlayan yapıların hangisinde iyileşmeye yol açtığı bilinmesi zordur. Ayrıca insanlarda korti organının yapısının morfolojik olarak incelenmesi imkânsızdır.⁵

Akustik travmanın fizyopatolojisine ve tedavisine yönelik çalışmalarda kobaylar üzerinde yapılan deneyssel çalışmalar önemli yer tutmaktadır.^{5,9,12,13} Ancak literatüre bakıldığında akustik travma oluşturmak için kullanılan modellerin farklılık arz ettiği gözlenmektedir. Akustik travmaya bağlı çalışmalar elde edilebilen literatüre göre 1960’lı yıllara dayanmaktadır. Otoakustik emisyonların kullanıma girmesinden önceki dönemde yapılan deneyssel çalışmalarda koklea fonksiyonlarının tam olarak incelenmesi mümkün olmamıştır. 1975 yılında Eames ve arkadaşları 161 veya 166 dB SPL şiddetindeki impuls gürültüyü 8 chinchillaya uygulamış ve bunun orta kulaktaki etkilerini timpanometrik inceleme ile araştırmıştır.⁷¹ 1978 yılında Kemp’in otoakustik emisyonları tanımlaması sonrası dönemde yapılan çalışmalarda koklea fonksiyonları daha iyi incelenebilmiştir. 1983 yılında Henderson ve ark. işitsel uyarılmış potansiyellerin akustik travmada işitsel

fonksiyonların değerlendirilmesinde etkisini ortaya koymuş ve bu çalışmada 158 dB SPL 30 ms 50 impuls gürültü uygulaması yapmışlardır⁷². 1990 yılında Attias ve ark.⁶⁰ düşük frekans gürültü uygulamasının (2saat 115 dB SPL) kalıcı işitme kaybına neden olmadığını ve gürültüye bağlı işitme kaybının 2 hafta sonunda tamamıyla düzeldiğini bildirmiştir. 1991 yılındaki çalışmalarında Campo ve ark. 0.5 Khz gürültüyü 95 ve 106 dB SPL şiddetinde günde 6 saat olmak üzere 10 gün uygulamışlardır⁷³. 1995 yılında Hsu ve ark. 12 guinea pigte yaptığı çalışmalarında geniş bant gürültüyü 105 dB SPL şiddetinde 24 saat kesintisiz uygulamıştır. 1999 yılında Lamm ve Arnold gürültüye bağlı koklear iskemi, hipoksi ve işitme kayıplarının tedavisi üzerine yaptıkları çalışmada 106 dB SPL geniş bant gürültüyü 30 dakika süre ile sağ kulak kanalı içine uygulamıştır.⁵⁷ Yine 1999 yılında d'Aldin ve ark.⁵ akustik travmanın tedavisi üzerine yaptıkları çalışmalarında 129 dB SPL şiddetinde merkez frekansı 8 kHz' de olan 1/3 oktav- band gürültüyü 20 dakika süre ile uygulamışlardır. 2002 yılında Chen ve ark.² hipoksinin gürültüye bağlı işitme kayıplarına etkisini inceledikleri makalelerinde 61 Long Evans sıçana merkez frekansı 14,1 kHz' de olan (10–20 kHz) olan 105–110–115 dB SPL oktav-band gürültü (OBN) kullanmışlardır. Bu çalışmada kullanılan gürültü 10–20 kHz arasında olup ve bu da konuşma frekanslarına değil yüksek frekanslara travma uygulamaktadır. Halbuki akustik travma oluşturulmasında kullanılacak bir modelde konuşma frekanslarının hasarlanması, bu frekanslardaki travmanın gözlenmesi ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesi önemlidir. 2005 yılında Davis ve ark.⁵⁸ gürültüye bağlı işitme kayıplarında işitme ve saçlı hücre hasarının tahmininde distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların (DPOAE) etkinliğini inceledikleri makalelerinde toplam 26 grupta 187 chinchillaya 5 gün 24 saat/gün kesintisiz 90, 100, 110 dB SPL şiddette farklı gürültü tiplerinden birini uygulamışlardır ve ölçüm metodu olarak DPOAE kullanmışlardır. Bu çalışmada kullanılan akustik travma süre olarak uzundur. Akustik travmada kullanılan gürültünün özellikleri belirli değildir. Ayrıca akustik travma oluşturmak için 5 gün 24 saat kesintisiz gürültü verilmesi hem uygulamayı hem de tekrarlamayı zorlaştırır. Rybalko ve Syka gürültüye maruz kalmanın sıçanlarda gap saptanması üzerine yaptıkları çalışmalarında 20 sıçanda 110–120 dB geniş bant gürültüyü 1 saat süre ile uygulamışlardır. Bu travma modelinde sıçanlar hoparlörlerin 20 cm önüne konarak her iki kulağa da akustik travma uygulanmıştır.⁵⁹ Ancak ideal bir akustik travma

modelinde gürültü bir kulağa verilmeli, böylece diğer kulak kontrol kulağı olarak kullanılabilirdir.

Bu bulgular ışığında literatür değerlendirildiğinde çalışmalarda farklı süre, şiddet, ve yöntemlerle akustik travma oluşturulduğu gözlenmektedir. Çalışmalarda kullanılan travma modellerinin farklılık arz etmesi çalışma sonuçları arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmakta ve bu konuda çalışma yapacak bilim adamlarına ideal bir modeli sunmamaktadır. Akustik travma üzerine yapılacak çalışmalarda etkin bir akustik travma modeli oluşturulması, bu konuda çalışma yapacak bilim adamlarına yardımcı olacak, kobay kaybını azaltacak, deney için gerekli zamanı ve maliyetleri azaltacaktır. Ayrıca deneysel bir akustik travma modeli oluşturulması standardizasyonu sağlayacak ve çalışma sonuçları arasında karşılaştırma yapmayı kolaylaştıracaktır. Yukarıdaki bilgiler ışığında bu konuda hazırlanacak deneysel bir akustik travma modelinde şu özellikler bulunmalıdır.

1. Gürültü geniş bant olmalı.(0–12 kHz)
2. Akustik travma tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olmalı.
3. Gürültü sonrası otoakustik emisyonların kaybı gözlenmeli.
4. Verilen gürültü kalıcı işitme kaybı yapmamalı, işitme kaybı kendiliğinden düzelebilir olmalı.
5. Mümkün olan en düşük gürültü seviyesi, en düşük süre ile uygulanmalı.
6. Aynı hayvanda diğer kulağın kontrol kulağı olması tercih nedeni olmalı.

Bu çalışmanın amacı klinikte karşılaşılan akustik travma ve buna bağlı işitme kayıplarının oluşturulmasında kullanılacak deneysel bir hayvan modeli oluşturmaktır.

GENEL BİLGİLER

İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Ses Dalgası ve Özellikleri:

Ses maddesel bir ortamdan dalgalar halinde yayılan titreşim enerjisidir. Katı, sıvı ve gaz ortamlardan geçtiği halde boşluktan geçmez. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20 derecelik bir sıcaklıktaki bir hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı saniyedeki titreşim sayısı, Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16–20000 Hz aralarında sesleri duyar. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir. İnsan kulağı her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri en geniş olarak 500–4000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği sesin fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20 dB olarak tanımlanır. Örneğin fısıltı sesinin şiddeti 3 dB, hafif konuşma sesi 40 dB, ortalama bir konuşma sesi 60 dB, yüksek sesle konuşma 80 dB, elektrik süpürgesi 90 dB, uçağın kalkışı 120–140 dB, yakın mesafede silah patlama sesinin şiddeti 130 dB'dir.

Bir ses dalgasının iki özelliği vardır: "İnertia" ve esneklik. Diapozon bu iki özelliğe en güzel örnektir. Titreştirildiği zaman deforme olur fakat esnekliği nedeniyle istirahat konumuna geri döner. Ancak "İnertia" nedeniyle ters yönde de hareket eder. Buna titreşim siklusu denir. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denmektedir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.

İŞİTME

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme

olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme işlevi dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar. Dış kulak yolunda sıkıştırılan ses dalgaları kulak zarında titreşime yol açar. Bu titreşim zara yapışık olan malleus başına iletilir. Titreşim kemikçikler yolu ile stapes tabanından oval pencereye, buradan da iç kulak sıvılarına iletilir.^{14,15} Kokleaya gelen titreşimler iç kulak sıvılarında oval pencereden yuvarlak pencereye doğru bir dalgalanmaya neden olur. Baziller membran endolenf üzerindeki hidrostatik basınçla aşağı, skala timpaniye yönelir. Üzerindeki tüylü hücrelerin sterosilyaları, gömülü buldukları tektoriyal membrandan çekilerek uzaklaşır ve osilasyona uğrarlar. Baziller membranın aşağı doğru hareketi ile tüylü hücreler polarize olurlar. Ters yönde hareketlenme ise hiperpolarizasyona neden olur.

Elektrokimyasal dönüşümle sinir uyarımları doğar ve 8. kafa çiftine ait sinir lifleriyle merkeze iletilir^{15,16} Orta kulak kemikçik sistemi ile iç kulak yapılarının ilişkisi Resim 1 'de gösterilmiştir.

İşitme birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.

a) İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya iletim “kondüksiyon” denir.

b) Korti organında ses enerjisi sinir enerjisi haline dönüşür. Tıpkı elektrik enerjisinin bir ampulde ışık enerjisine dönüşmesi gibi, Korti organı da ses enerjisini sinir enerjisi haline dönüştürür. Bu olaya dönüşüm “transduksiyon” denir.

c) İç ve dış titreşim tüylerde meydana gelen elektrik akımı kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre korti organında kodlanmış olur.

d) Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “kognisyon” veya “assosiasyon” denir.

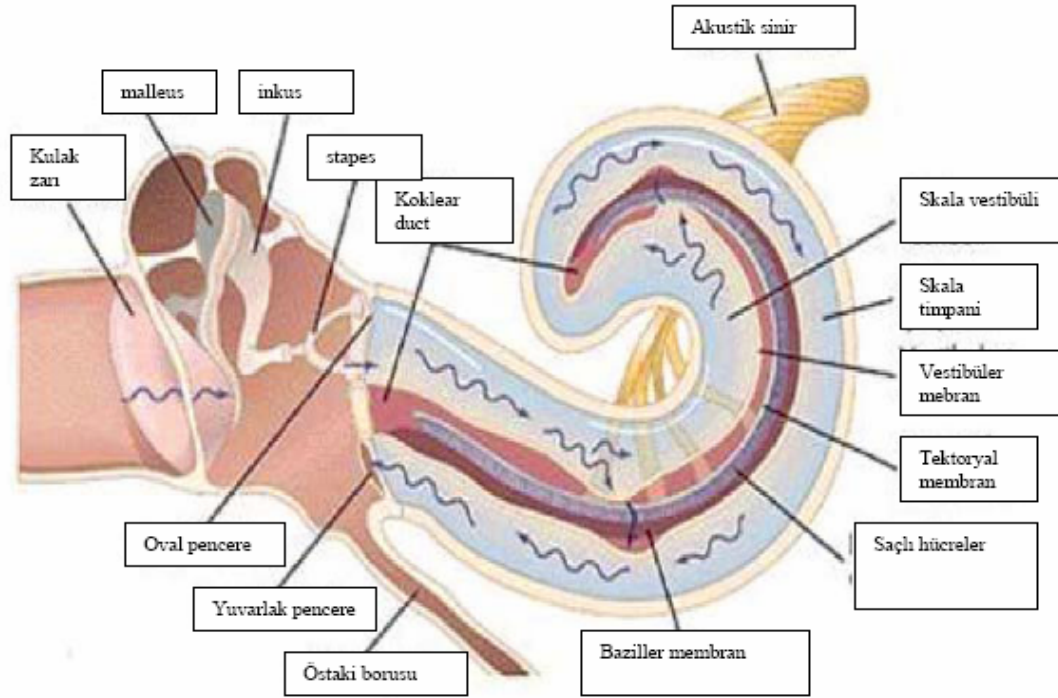
Sesin atmosferden korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının

basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0,6 m/sn. bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu şekilde ayırt edebiliriz.

Kulak kepçesi konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve dış kulak kanalına yönlendirmeye yarar. Bu şekilde ses şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır.

Dış kulak yolu ses dalgalarını sadece yönlendirmez aynı zamanda fiziki olarak çeyrek rezonatör olarak tanımlanır. Bu özellik sayesinde ses şiddetini 15–20 dB artırır.

Orta kulak kendisine gelen ses titreşimlerini iç kulağa iletir. Bu ileti iki yolla olmaktadır; Ses dalgaları ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile ya da orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Bu iki iletim arasında kulak zarı ve kemikçikler sistemi 30 dB daha şiddetli iletim sağlar.



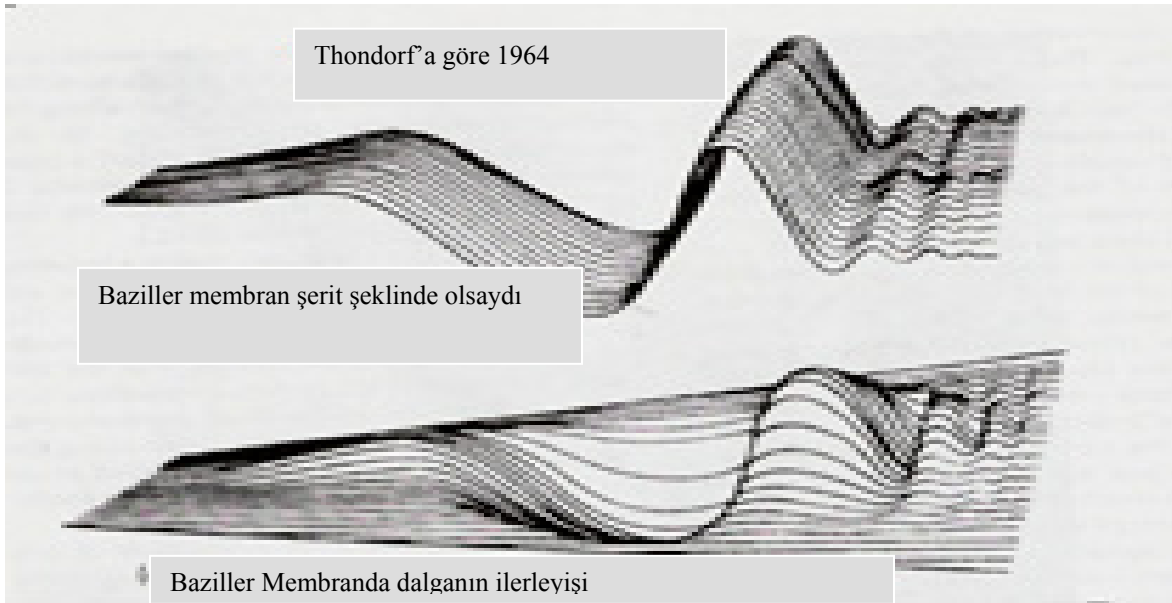
Resim 1: Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi

Koklear Mekanik; ses dalgasının sinirsel enerji haline dönüştürülmesi (transdüksiyon):

- Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi; 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırdı. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve

baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga “travelling wave” adını vermiştir (Resim 2). Bazal membran bazal turda dar (0.12 mm), apikal turda daha geniştir (0,5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır.

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



Resim 2: İlerleyen Dalga Modeli

- **Ses dalgalarının iç kulak yapılarına etkisi:** İç kulaktaki yapıların ses titreşimleri ile ilişkisi son yıllarda yoğun çalışmalara neden oldu. Bilindiği gibi iç kulağın anatomik yapısında çok değişik elemanlar vardır. İnsan kokleası 35 mm uzunluğunda bir kemik tüptür. Bu tüpün içine ayrıca membranöz labirent de yerleşmiştir.

Korti organının belli başlı yapıları; iç ve dış titreşim tüylü hücreler, destek hücreleri, tektoryal membran, retiküler lamina, kutiküler tabaka kompleksidir. Destek hücreleri

yapısal ve metabolik olarak korti organına gerekli desteği sağlarlar. Dış ve iç titreşim tüylü hücreler, ses enerjisinin yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Bu iki hücre yapıları bakımından birbirinden farklılıklar gösterir. Dış titreşim tüylü hücreler yaklaşık 12000 adettir. Bu hücreler silindirik şekillidir ve çok sayıda stereosilya içerir. Tektoryal membrana iç titreşim tüylü hücrelerden farklı olarak en uzun stereosilyası tamamen gömülmüştür. Hücre çekirdeğinin tabanına yerleşmiştir. Destek hücreleri ile sadece yüzeyden ve tabandan sarılmıştır. Afferent innervasyonu tip II gangliyon hücresi tarafından sağlanan, efferent innervasyonu medial süperior olivatuvar komplekste yerleşen postsinaptik sonlanması olan dış titreşim tüylü hücrelerdir. Baziller membran hareketleri titreşim tüy hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim tüylerin titreşim amplitüdü arttıkça baziller membran amplitüdü de artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim tüylü hücrelerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Yani, her dış titreşim tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o titreşim tüyün karakteristik frekansı ya da “best frequency” adı verilir. Bu baziller membran amplitüdü içinde geçerlidir. Dış titreşim tüylü hücreler frekans seçme “selektivite” özelliğine sahiptir.

• **Dönüşüm (Transdüksiyon):** Titreşim tüylerin içinde meydana gelen elektrikli olaylar bir kenara bırakılırsa transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile sinir enerjisinin oluşması kokleada bulunan 4 tane ekstrasellüler büyük elektrikli potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektrikli potansiyeller şunlardır.

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

Endolenfatik Potansiyel (EP); 80–100 mv’luk bir doğru akımdır (DC) ve kokleadaki stria vaskularisten kaynaklanır. EP, transdüksiyon olayı için mutlaka gereklidir. Ayrıca EP meydana gelişinde Na-K ATP az’ın rolü vardır. Na-K ATP az iyon naklinde önemli role sahiptir. EP’nin kaynağının stria vaskularis olduğu kabul edilmekle birlikte, enerjisinin nasıl meydana geldiği konusu hala araştırma konusudur. Endolenfin

oluşmasındaki bozukluklar EP'yi etkiler ve metabolik presbiakuzi denen işitme kayıplarına neden olur.

Koklear Mikrofonik (KM); koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen AC akımdır. Büyük ölçüde dış titrekle tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği K^+ iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarıları ile direkt ilişkiindedir. Dış titrekle tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titrekle tüylü hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise direnç artar. Bu hareket K^+ iyon hareketlerini ters yönde etkiler. EP' de bu hareketlerden etkilenir. Dış titrekle tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolur. KM dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır.

Sumasyon Potansiyeli (SM); SM büyük ölçüde titrekle tüylü hücrelerin içindeki elektrikli potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titrekle tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarısına, bunun frekansına ve uyarının şiddetine bağlıdır. Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyarısının frekansına ve şiddetine göre değişir.

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP); TSAP ya da BAP (bileşik aksiyon potansiyeli) işitme siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinirin kendisine konan elektrodlarla ölçülür. Son zamanlarda SP/TSAP amplitüdlerinin karşılaştırılması ile Meniere Hastalığı tanısının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde titrekle tüy ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutiküler tabaka içine girmiştir. Ayrıca kendi aralarında çaprazlaşmalar da yapmaktadırlar. İç titrekle tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Buna karşılık dış titrekle tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların apikal yüzeyinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Bu kanallar stereosilyaların hareketi ile açılır veya kapanır. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır (Resim 3).

Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP vardır. Buna karşılık titrekle tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektrikli yük bulunur. Bu yük iç titrekle tüylü hücrelerde -45 mv, dış

titrek tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K⁺ akımı bir elektriki polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektrik akımına dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titrek tüylü hücrelerde elektriki akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

KOBAY KULAĞI ANATOMİSİ



Resim 3: Kobay kokleası

Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü yapar. Koklea mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior olarak uzanır. Göksu ve ark. Kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark. ise 4.25 kez döndüğünü bildirmişlerdir¹⁷. İç kulak kavitesi geniştir ve iç kulak ince bir duvarla sarılmıştır. Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanınabilirler.¹⁸ Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartımandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilenf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine korti organı

yerleşmiştir. Kobay ve insan kulağı morfolojisi birçok yönden benzerlikler göstermesine rağmen bazı farklılıklar mevcuttur.¹⁹

Bu farklılıklar şunlardır.

1. Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.

2. Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.

3. Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.

1. Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.

2. İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.

3. Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.

4. Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.

5. Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir.^{17,19}

Thorne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1.04 µl ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 µl ve uzunluğunu 6.32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 ve uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur.²⁰

OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

1978'de Kemp'in otoakustik emisyonları tanımlamasından beri²¹, Kulak Burun Boğaz bilim dalında yeni bir dönem açıldı. Kimi araştırmacılara göre gelecekteki otoloji dalının tanıdaki en önemli silahlarından biri, kimilerine göre ise bir süre uğraşlardan sonra tarihte yerini alacak, sadece kısıtlı bir bölümde kullanılabilecek ayırntı idi. Aslında Kemp'den önce 1948'de Gold²² iç kulakta baziller membranın hareketlerinin otoakustik emisyonlara yol açtığı ve bunların dış kulak yolundan kayıt edilebileceğini öne sürmüştü. Ancak otoakustik emisyon 30 yıl sonra David Kemp tarafından ispat edilebildi. Gold'un 1948'den beri geliştirdiği ve kokleanın pasif bir transdüktör olmadığı; skala vestibülü, Reisser membranı, bazal membran ve skala timpani sisteminin ossilasyonunun sadece uyaran enerjisine bağlı olduğu yönündeki teori Bekesy'nin pasif modeller ile yaptığı

çalışmalar doğrulanmıştır. Özet olarak dış tüylü hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyarı olmakta ve bu uyarı sırası ile stapes tabanına, kemikçiklere ve zar yolu ile dış kulak yoluna geçmekte (sesin aksi yönünde), buradan da kayıt edilebilmektedir.^{23,24}

Bir ses uyarını, kokleadaki sıvıların, korti organının ve bunları tamamlayan komşu oluşumların oluşturduğu sistemin hidrodinamiklerine bağlı olarak, korti organında bir harekete neden olur. Korti organının titreşimi hücrelerin tüysü uzantılarındaki bükülmelere bağlı olarak, mekano-elektriksel transdüksiyon (MET) diye bilinen bir işlem sonucu dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücreler içerisinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. İç tüylü hücreler reseptör potansiyeli, hücre içerisinde işitme siniri liflerine bir nörotransmitter madde salınımı kontrol eder. Dış tüylü hücreler ise hareketli bir sisteme sahiptirler ve reseptör akımı ile senkron olarak hareket ederler (1983'te Flock dış tüylü hücrelerde kasılabilme yeteneği olan yapılar aktin ve miyozini bulmuştur).²⁵ Ürettikleri titreşimin kuvveti korti organının vibrasyonunu artırır ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır “koklear amplifikasyon” denir.²⁶ Böyle bir güç yaratan işlem genel olarak “elektromekanik transdüksiyon” veya kokleaya özel aktif proses diye adlandırılır. Kolaylık olması için dış tüylü hücrelerin ve korti organının vibrasyonunu içeren sistem motor sistem; iç tüylü hücreleri ve primer afferent işitme siniri nöronlarını içeren sistem ise duyu sistem olarak adlandırılır. Kokleanın lezyonları bu ayırım uyarınca motor, duyu ya da mikst olarak sınıflandırılabilir. Kokleadan kaynaklanan “otoakustik emisyon”lar dış tüylü hücrelerin aktivitesine bağlı olarak oluşurlar ve bu nedenle kokleanın sadece motor fonksiyonunu yansıtır.

Duyu hücrelerinin silyaları tektoryal membran ile temas halindedir. Bunlar titreştiği zaman tektoryal ve bazal membranlar arasında radyal güçler oluşur. Bu mekanik uyarı alıcı organda sinirsel uyarı haline çevrilir. Tek sıra oluşturan iç tüylü hücrelerin her biri bir afferent sinir lifine bağlıdır. Spoendlin'e göre bunlar tüm akustik sinirin % 95 ini oluştururlar. Oysa bazalde 3 apikale doğru 5'e kadar artan dış tüylü hücreler akustik sinirin % 5'i oluşturur.²⁷ Apekslerinde W şeklinde silyaları olan dış tüylü hücrelerin stereosilyaları bazalden apekse doğru gittikçe artar. Ayrıca lateral tarafta mediale göre daha çoktur. Dış tüylü hücreler tektoryal membranın direkt etkisi ile iç tüylü hücreler ise

sıvı hareketi ile daha çok uyarılırlar. Bu durum iç ve dış tüylü hücreler arası duyarlılığı açıklar. Bu nedenle akustik travmalarda dış tüylü hücreler daha çabuk ve sık etkilenirler.

Otoakustik emisyonların şu ana kadar yapılmış en sık kullanılan sınıflaması uyaranlara göredir.²⁸ Bilinen herhangi bir uyaran olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlara spontan otoakustik emisyon “spontan-SOAE” denir. Emisyonları kayıt için diğer bir yol ise uyaran göndermektir. Bu yolla kayıt edilenlere ise uyarılmış otoakustik emisyonlar “evoked-EOAE” denir.

Uyarılmış otoakustik emisyonlar uyarının tipine göre kendi aralarında üçe ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt edilenler geçici uyarılmış akustik emisyonlar “transient evoked- TEOAE”, tek bir saf ses uyarını sonrası kayıt edilen stimulus frekans emisyonları (SFOAE), genellikle iki saf ses ile elde edilen distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar “distorsiyon ürünü-DPOAE” olarak adlandırılırlar. Yaş ile insidansı ve amplitüdüleri değişmektedir.²⁹

Genel olarak normal işitme seviyelerinde TEOAE seviyelerinin de normal olması beklenir.³⁰ Ancak rekürren sekretuar otitis media öyküsü bulunan normal işitme seviyeli çocuklarda TEOAE seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.³¹ Orta kulak fonksiyon bozuklukları koklear emisyonların mikrofonlarda kayıt edilinceye kadar kat ettiği yolları olumsuz etkileyerek otoakustik emisyonların kaydını engeller. Hiromi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta kulağı tamamen izotonik sıvıyla doldurunca uyarılmış otoakustik emisyonların tamamının kaybolduğu ancak bunun geri dönüşümlü olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte kulak zarının küçük perforasyonlarında uyarılmış otoakustik emisyonlarda önemli düşüş olduğu, perforasyon büyüdükçe düşüşün arttığı, bu düşüşün DPOAE’de daha az olduğu ve perforasyonun kapanmasıyla birlikte tüm uyarılmış otoakustik emisyonların tekrar ortaya çıktığı ve DPOAE’nin perfore kulaklarda ölçüm yapılırken kullanılmasının daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır.³²

MR görüntülemesi sırasında oluşan 122 ila 131 dB’lik gürültü ile TEOAE seviyelerinde düşme tespit edilmiştir.³³ Bununla birlikte böbrek taşlarını kırmak amacıyla uygulanan ekstrakorporeal şok dalgalarının TEOAE aktivitesinde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir.³⁴

Benzer şekilde bir başka çalışma hiperlipoproteinemi veya diabetes mellitusun dış titretilen hücreleri etkileyebileceğini normal işitmesi olan hastalarda yapılan DPOAE ve TEOAE ile göstermiştir.³⁵

Mitokondriyal miyopatinin subklinik olarak koklear fonksiyonları etkilediği normal işitme eşikleri olan ancak TEOAE alınamayan hastalarda gösterilmiştir.³⁶

Çağımızın en çok kullanılan teknolojisi haline gelen mobil telefonlardan kaynaklanan elektromanyetik alana kronik maruziyetin işitme üzerine etkisi olmadığı DPOAE ile gösterilmiştir.³⁷

Diğer taraftaki kulağa verilen akustik uyarıların diğer kulaktaki tüm otoakustik emisyonları baskıladığını ve bunun medial olivo koklear sistemin aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.^{24,38,39}

Otoakustik emisyonun kullanımı sırasında en önemli nokta sessizliktir. Erişkin hastalar için problem olmasa da bu bazen yeni doğan ve süt çocuklarında sorunlar yaşatmaktadır. Bebekler için önerilen en uygun zaman öğleden sonra beslenme sonrası uykusudur.

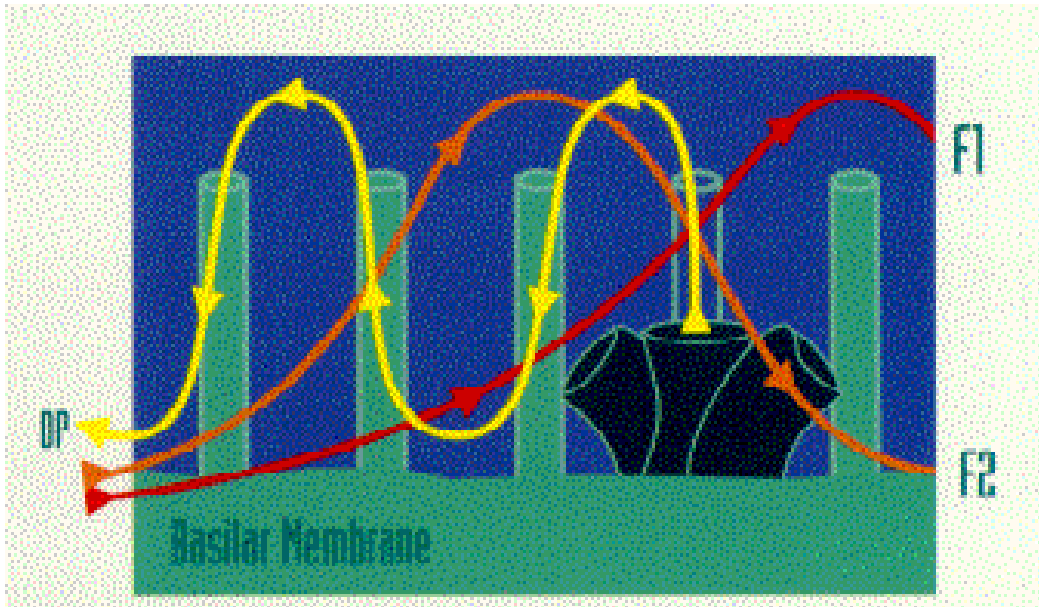
DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) sabit frekans ve şiddette iki saf ses verilerek saptanırlar. Normal işitmesi olan insanların %90'ında saptanırlar.²⁸ TEOAE'nin aksine 40 dB'den daha fazla sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda da saptanabilirler.⁴⁰⁻⁴³ DPOAE'ler ototoksik ilaçlar, akustik travma gibi iç kulağı zedeleyen durumlarda diğer otoakustik emisyon türlerine göre daha geç ve daha zor etkilenirler.^{24,44} Aslında von Helmholtz ve von Bekesy gibi daha önceki araştırmacılar insan odituvar sisteminde distorsiyonu tanımlamışlardı. 1967'de Goldstein bunun orta kulak değil iç kulağın bir özelliği olduğunu gösterdi. DPOAE da f1 ve f2 olarak adlandırılan iki pür ton uyarı eş zamanlı olarak uygulanır. Bu iki uyarıya karşı olarak gelen emisyon cevabı matematiksel olarak ilişkilidir. Bu ilişki 2f1-f2 olarak özetlenebilir. İnsan kulağında en belirgin distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların 2f1-f2 frekansında olduğu gözlenmiştir.^{45,46} DPOAE normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarısının kokleada

farklı iki ilerleyen dalga oluşturmaya ve bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasına bağlıdır (Resim 4). Bu özellik DPOAE'nin kokleadan frekansa özgü bilgi vermesini sağlar.⁴⁷ DPOAE normal çalışma şartlarında oluştuğundan ve patolojik koklear bölgeler test edildiğinde azalmış veya kaybolmuş olduklarından, yani frekansa özgü olduklarından direkt klinik uygulama alanı bulurlar. Bununla birlikte DPOAE ile işitme kaybının derecesi ve odyometrik konfigürasyon ile ilgili tahminde bulunulabilir.^{44,45}

4 kHz üzeri ölçümde TEOAE'ye göre daha kullanışlıdır.³⁰ DPOAE ölçümlerinde TEOAE ölçümlerinden farklı bir prob kullanılır. İki ufak hoparlör (her iki uyarıcı için ayrı ayrı) ve bir mikrofon bulunur. Her iki uyarıcının şiddeti 60 dB üstündedir.

DPOAE presinaptik işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan, hızlı ve ucuz bir ölçüm yöntemidir.⁴⁸ Ayrıca DPOAE'lerin değişkenliği günler ve haftalar sonra yapılan ölçümlerle araştırılmış ve 5 ila 9 dB arasında farklılık olabileceği görülmüştür.⁴⁹



Resim 4: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonların Oluşumunun Şematik Gösterimi

Kemirgenlerde iki tonla uyarıcı verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur.^{21,23,43} Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 2f1-f2 frekansı koklear monitörizasyonda daha büyük hassasiyet sağlar.⁵⁰

Yeni doğanlardaki DPOAE amplitüdüleri erişkinlerden daha yüksektir^{45,46} ve yeni doğanlarda DPOAE amplitüdüleri frekansa bağlı olarak 3 ila 10 dB SPL arasında değişiklikler gösterebilmektedir.⁵¹ DPOAE'ler yeni doğanlarda olduğu gibi sıçanlarda da kolaylıkla saptanabilir.^{51,52}

STİMULUS FREKANS OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

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

Bu gün için klinikte uygulamaya giren otoakustik emisyon türleri TEOAE ve DPOAE'dir. Bunların kullanıldığı yerleri kısaca şu şekilde özetleyebiliriz;

1. İşitme kaybı taramaları
 - A- Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklarda tarama
 - B- Erişkinler
 - C- Davranış odyometrisinde zor karar verilen olgularda ve psikojenik işitme kayıplarında
2. Koklea fonksiyonunun monitörizasyonunda
 - A- İlaç kullanımı (aminoglikozidler, diüretikler, antineoplastik ajanlar)
 - B- Akustik travma (iş yeri hekimliği)
 - C- Dejeneratif süreçler
 - D- İntraoperatif uyanma
3. Odyolojik ayırıcı tanı:
 - A- Koklea lezyonları (topodiagnostik)
 - B- Kokleomekanik tinnitus

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Deneysel Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarı'nda (DABEL) 1–26 Nisan 2005 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma esnasında Helsinki Nihai Senedi (1986)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu. Çalışma 60 adet çalışma kriterlerine uyan sağlıklı erişkin erkek Wistar albino sıçan üzerinde yapıldı. Takip sırasında ölen/otit olan sıçanlar çalışma dışı bırakılarak yeni sıçanlar grup sayısını tamamlamak için çalışmaya dâhil edildi. Otoakustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu mutlaka değerlendirilmesi gerektiğinden^{31,63}, çalışmamızda otoskopik muayene ile orta kulağın durumu değerlendirilerek dış kulak yolunda buşonu olmayanlar ve kulak zarı normal görülen sıçanlar çalışmaya dâhil edildi. Wistar Albino sıçanlara intramusküler ketamin hidroklorür 65 mg/kg ve xylacine 12,5 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleri yapıldı. Emisyon elde edilemeyen sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Kobayların ağırlıkları 200–240 gr arasında değişiyordu. Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırılıyorlardı. Deney sırasında kobayın oral sıcaklığının 37,5–39.0 santigrat derece arasında olmasına dikkat edildi. Çalışma sırasında arka plandaki ses seviyesi 50dB' in altında idi. Çalışmaya dâhil edilen hayvanlar on gruba ayrıldı. İlk 9 grupta gürültü sağ kulak içine verildi. Bu gruplarda hoparlör her sıçan grubunda sağ kulak kanalı önüne kulak ile temasta olacak şekilde yerleştirildi. İlk gruba 100 dB şiddetinde (sound pressure level-SPL) beyaz gürültü 25 dakika süre ile ilk 6 hayvana verildi. Daha sonra diğer gruplara 100dB 30 dk, 100dB 35 dk, 110dB 25 dk, 110dB 30 dk, 110dB 35 dk, 100dB 25 dk, 100dB 30 dk, 100dB 35 dk kulak içi gürültü verildi. Onuncu gruba yine 110 dB 24 saat dışarıdan hoparlörlerle gürültü verildi. Ölçümler gürültü öncesi, hemen gürültü sonrası ve gürültü sonrası üçüncü, yedinci ve onuncu günlerde yapıldı. Sağ kulak içine gürültü verilen grupta ilk 9 grupta, sol kulaklara gürültü sonrası yapılan ölçümlerde emisyon değerlerinde değişme saptanmaması üzerine diğer günlerde emisyon ölçümleri yapılmadı. Sonuçta her grupta her bir sıçan için elde edilen emisyon değerlerinin ortalaması alındı ve sinyal-gürültü oranı (Signal to noise-SNR)-frekans eğrileri çizildi.

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar Otodynamics Ltd. İLOv6 cihazıyla yeni doğan probu kullanılarak ölçüldü. Kobay hayvanının kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra dış kulak kanalları dar olduğundan probun yerleştirilmesinde plastik adaptör kullanıldı.(resim 4-6) Bu plastik adaptörlerin otoakustik emisyonlarda herhangi bir artefakta yol açmadığı gösterilmiştir.⁵³ Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı.

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar

Bu çalışmada emisyonların incelenmesi için DPOAE kullanılmıştır. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) İLOv6 (Otodynamics Ltd) cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü. f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f1 frekansı için L1 ve f2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1=65 dB SPL, L2=55dB SPL) düzeyinde tutuldu. Sonuçlar birincil tonların (f1 ve f2) geometrik ortalamasında gösterildi. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'lar dış kulak kanalındaki mikrofon ile 2f1-f2 frekansında ölçüldü ve f1 ve f2'nin geometrik ortalamalarında 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 ve 7996 frekanslarında kaydedildi. Test süresi yaklaşık 30 sn idi. DPOAE amplitüdlerinin gürültü eşiğinin 3 dB üstündeki değerleri anlamlı kabul edildi.^{54,55} Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı.

DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; elde edilen 2f1-f2 kübik distorsiyon ürünleri f1 ve f2'nin geometrik ortalamasında yani 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 ve 7996 Hz frekans bantlarında oluşan sinyal gürültü oranı “*signal to noise(SNR)*” esas alındı. SNR oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir.⁵⁴ Çalışmamızda bu SNR oranlarının her kobay için ayrı ayrı ortalamaları alındı ve SNR frekans eğrileri çizildi.

Akustik Travma

1-12kHz arasında Beyaz gürültü elde etmek için 1 ünit variance MATLAB bilgisayar programı kullanıldı. FIR tipi dijital filtreye bu sesler aktarılarak 1-12kHz bant dışındaki

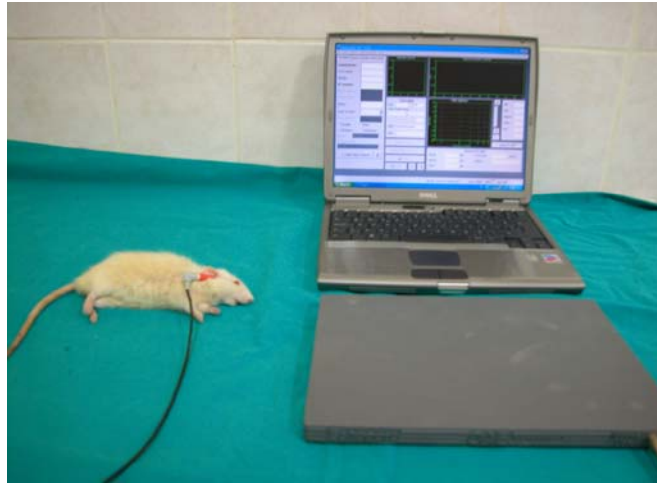
frekanslar elemine edildi. Filtre tipi, Chebychev gibi, başlangıçta düz bir bant şeklindeki sonlara doğru dalgalanmalar gösterdi. Bu filtre edilen ses bilgisayara kopyalandı. Gürültü ölçerle ölçülen ve istenen şiddette ses üreten bu programı çalıştırılarak kobaylar gruplara göre farklı dB’lerde farklı süre ile kesintisiz, homojen karakterde gürültüye maruz bırakıldı.



Resim 5: Çalışmamızda otoakustik emisyonların ölçülmesinde kullanılan yeni doğan probu



Resim 6: Sıçanlarda otoakustik emisyon ölçümü

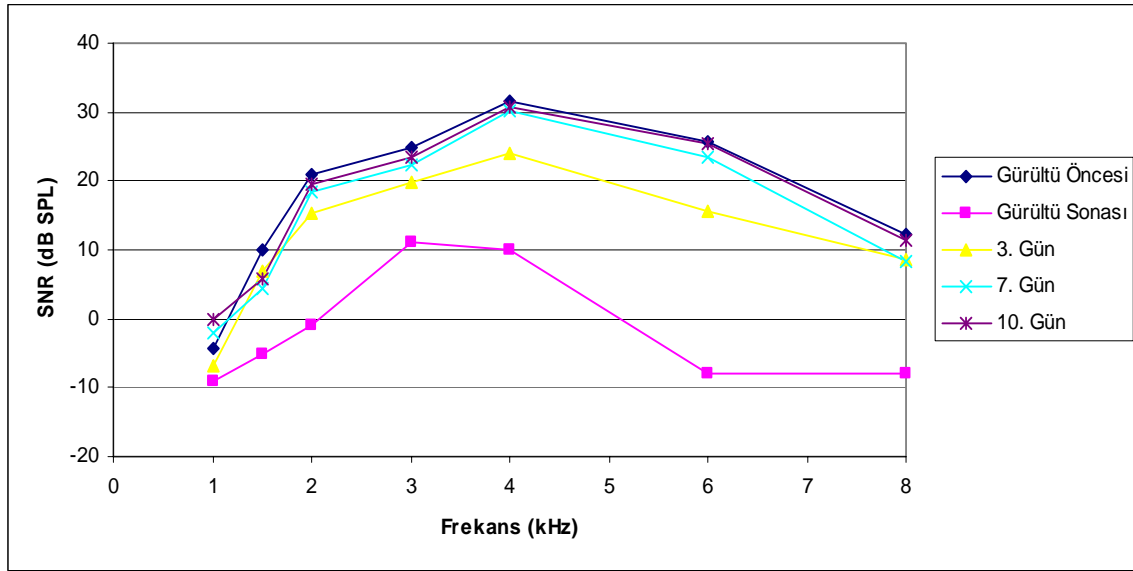


Resim 7: Otoakustik emisyon ölçüm düzeneği

SONUÇLAR

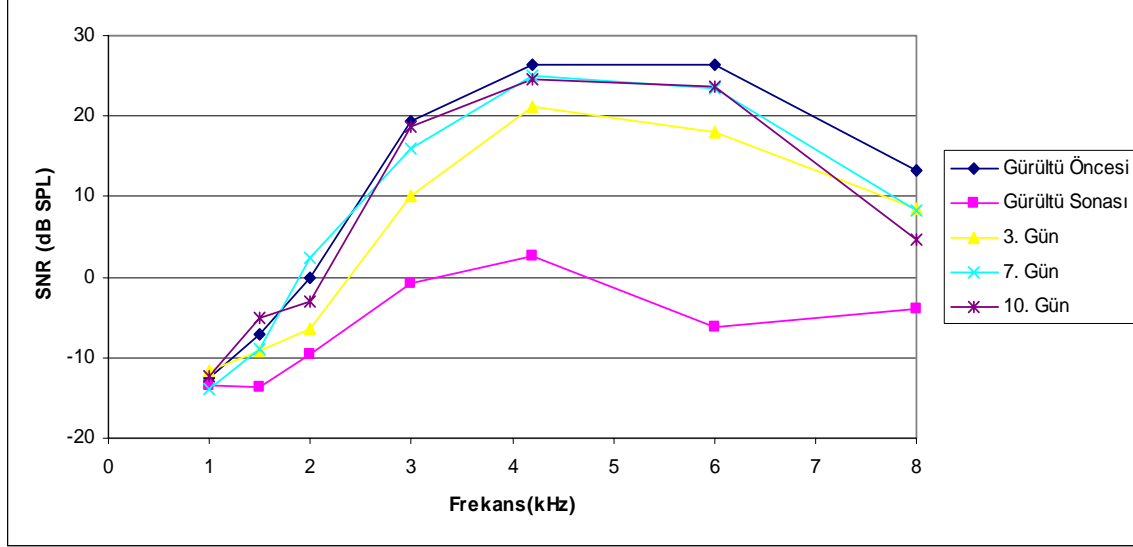
Çalışma sonucunda 10 grup oluşmuştur. Bu gruplar ve test sonuçları şu şekildedir:

Grup 1: 100 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 25 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Gürültü sonrası 3. günde belirgin olarak emisyonlar alınmaya başlandı ve 7. günde yaklaşık gürültü öncesi seviyelere ulaştı.



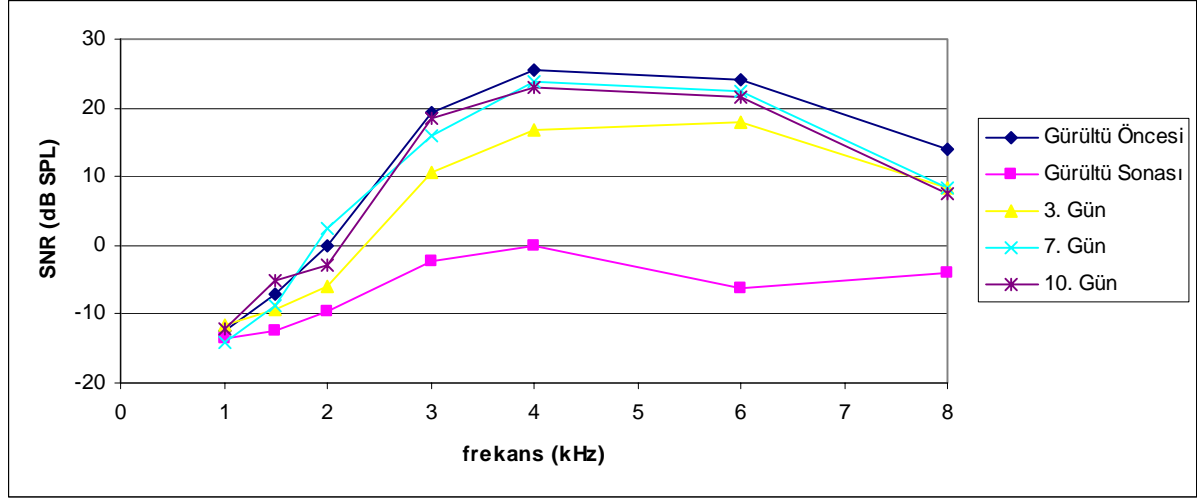
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
100 dB SPL 25 dakika	1	-4,2	-9	-6,8	-2	0
	1.5	10	-5	6,9	4,4	5,8
	2	20,9	-1	15,425	18,4	19,475
	3	24,875	11	19,8	22,3	23,5
	4	31,7	10	24	30,2	30,7
	6	25,6	-8	15,575	23,55	25,4
	8	12,15	-8	8,475	8,3	11,4

Grup 2: 100 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 30 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Takip süresinde 2 sıçan otit olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra başka iki sıçanda akustik travma tekrarlandı. Bu sıçanlar da çalışmaya katılarak sayı tamamlandı Gürültü sonrası 3. günde belirgin olarak emisyonlar alınmaya başlandı ve yaklaşık 7. günde emisyon değerleri yaklaşık olarak gürültü öncesi seviyelere ulaştı.



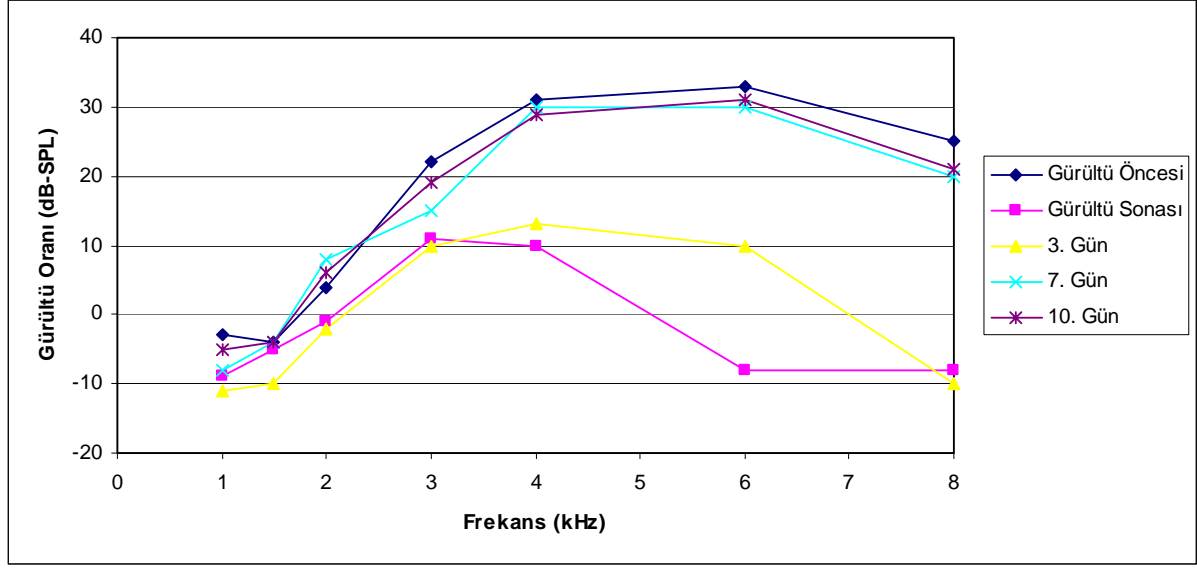
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
100 dB SPL 30 dak	1	-12,475	-13,5	-11,7	-14	-12,2
	1.5	-7	-13,725	-9,2	-8,9	-4,975
	2	-0,1	-9,575	-6,5	2,5	-2,925
	3	19,45	-0,8	10	15,925	18,6
	4	26,425	2,7	21,075	25,025	24,6
	6	26,45	-6,2	18	23,55	23,65
	8	13,25	-3,95	8,475	8,3	4,75

Grup 3: 100 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 35 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Takip süresinde 1 sıçan otit olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra başka bir sıçan çalışmaya dahil edilerek sayı tamamlandı Gürültü sonrası 3. günde belirgin olarak emisyonlar alınmaya başlandı ve 7. günde yaklaşık olarak gürültü öncesi seviyelere ulaştı.



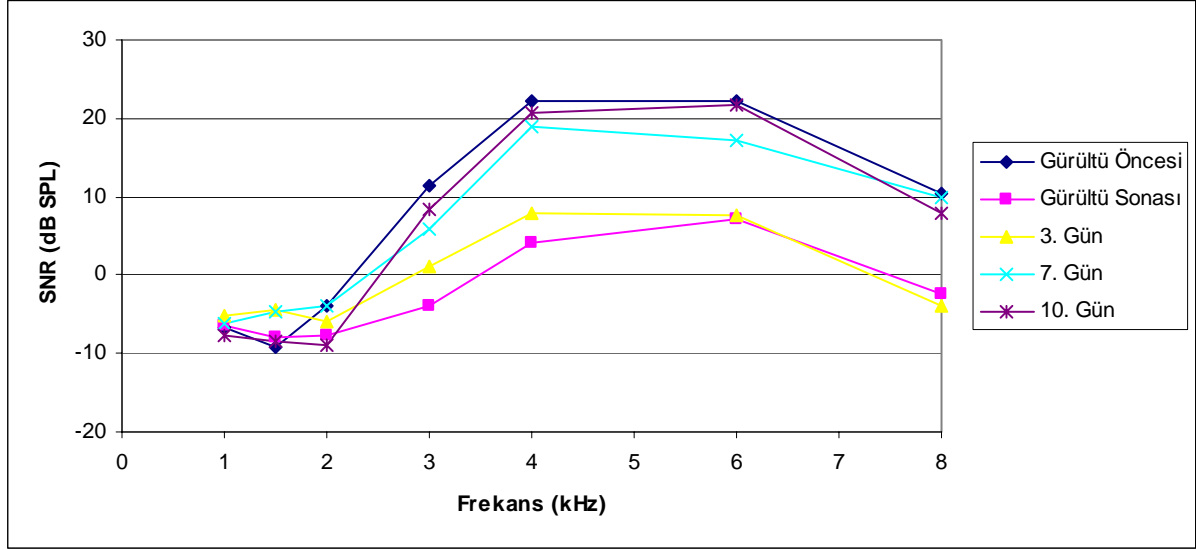
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
100 dB SPL SPL 35 dakika	1	-12,475	-13,5	-11,7	-14	-12,2
	1.5	-7	-12,4	-9,2	-8,9	-4,975
	2	-0,1	-9,575	-6	2,5	-2,925
	3	19,45	-2,2	10,6	15,925	18,6
	4	25,6	-0,1	16,8	23,9	23
	6	24,2	-6,2	18	22,5	21,7
	8	13,9	-3,95	8,475	8,3	7,5

Grup 4: 110 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 25 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Takip sırasında ölen 1 sıçan çalışma dışı bırakıldı. Yeni bir sıçan çalışmaya dahil edilerek grup sayısı tamamlandı. Gürültü sonrası 7. günde belirgin olarak emisyonlar alınmaya başlandı ve 10. günde yaklaşık olarak gürültü öncesi seviyelere ulaştı.



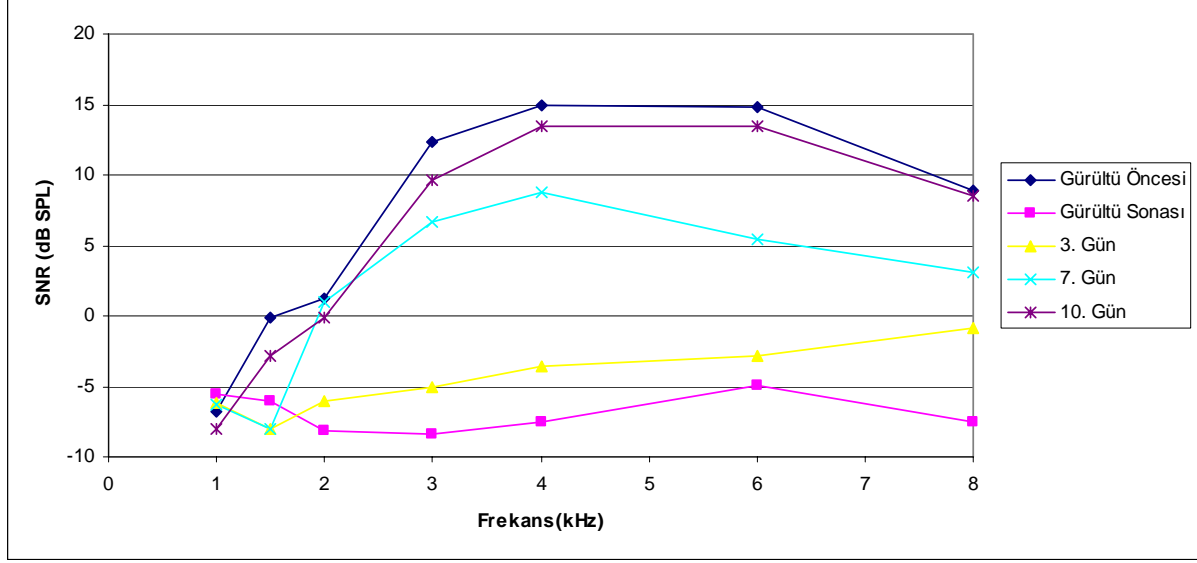
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
110 dB SPL 25 dakika	1	-3	-9	-11	-8	-5
	1.5	-4	-5	-10	-4	-4
	2	4	-1	-2	8	6
	3	22	11	10	15	19
	4	31	10	13	30	29
	6	33	-8	10	30	31
	8	25	-8	-10	20	21

Grup 5: 110 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 30 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Takip sırasında 1 sıçan otit olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Yeni bir ıçan çalışmaya dahil edilerek grup sayısı tamamlandı. Gürültü sonrası 7. günde belirgin olarak emisyonlar alınmaya başlandı ve 10. günde yaklaşık olarak gürültü öncesi seviyelere ulaştı.



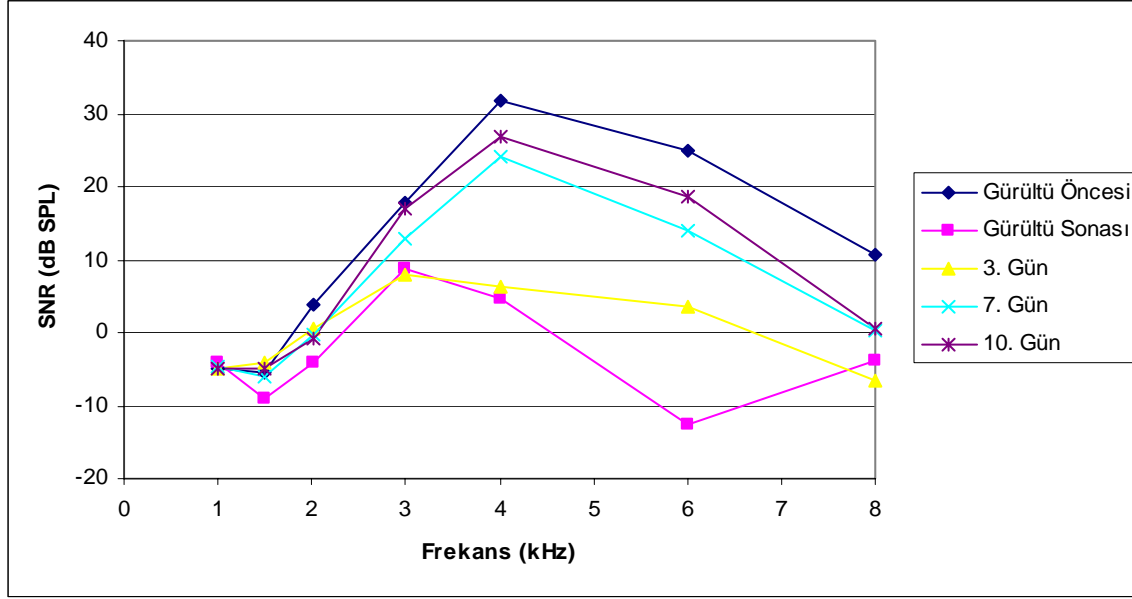
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
110 dB SPL 30 dakika	1	-7	-7	-5	-6	-8
	1.5	-9	-8	-4	-5	-8
	2	-4	-8	-6	-4	-9
	3	11	-4	1	6	8
	4	22	4	8	19	21
	6	22	7	8	17	22
	8	10	-2	-4	10	8

Grup 6: 110 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 35 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Gürültü sonrası 7. günde belirgin olarak emisyonlar alınmaya başlandı ve 10. günde yaklaşık olarak gürültü öncesi seviyelere ulaştı.



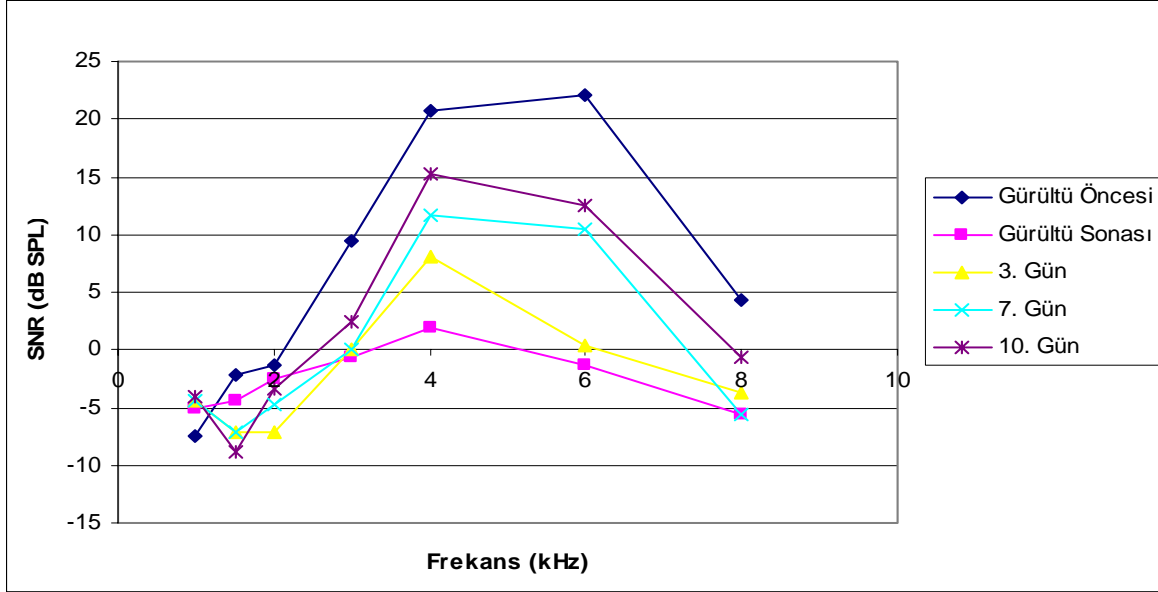
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
110 dB SPL 35 dakika	1	-6,85	-5,52	-6,17	-6,3	-8,08
	1.5	-0,175	-6,05	-8,06	-8,06	-2,83
	2	1,175	-8,2	-6	1	-0,12
	3	12,4	-8,4	-5,06	6,67	9,58
	4	14,9	-7,55	-3,6	8,75	13,42
	6	14,8	-4,9	-2,8	5,4	13,42
	8	8,87	-7,55	-0,9	3,1	8,5

Grup 7: 120 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 25 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Takip sırasında ölen 1 sıçan çalışma dışı ırakıldı. Yeni bir sıçan çalışmaya dahil edilerek grup sayısı tamamlandı. Gürültü sonrası 3. günde bazı frekanslarda emisyonlar alınmaya başlandı ve 10. günde henüz gürültü öncesi seviyelerin altında idi.



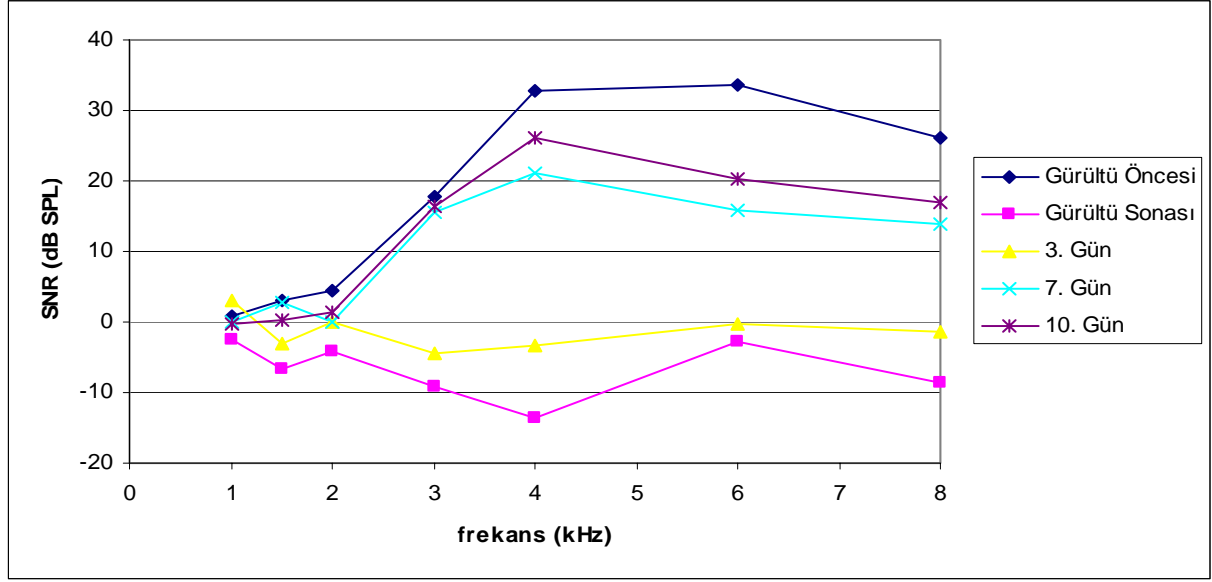
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
120 dB SPL 25 dakika	1	-5	-4	-5	-5	-5
	1.5	-6	-9	-4	-6	-5
	2	4	-4	1	0	-1
	3	18	9	8	13	17
	4	32	5	6	24	27
	6	25	-13	3	14	19
	8	11	-4	-7	0	1

Grup 8: 120 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 30 dakika süre ile kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Gürültü sonrası 3. günde bazı frekanslarda emisyonlar alınmaya başlandı ve 10. günde henüz gürültü öncesi seviyelere ulaşmamıştı.



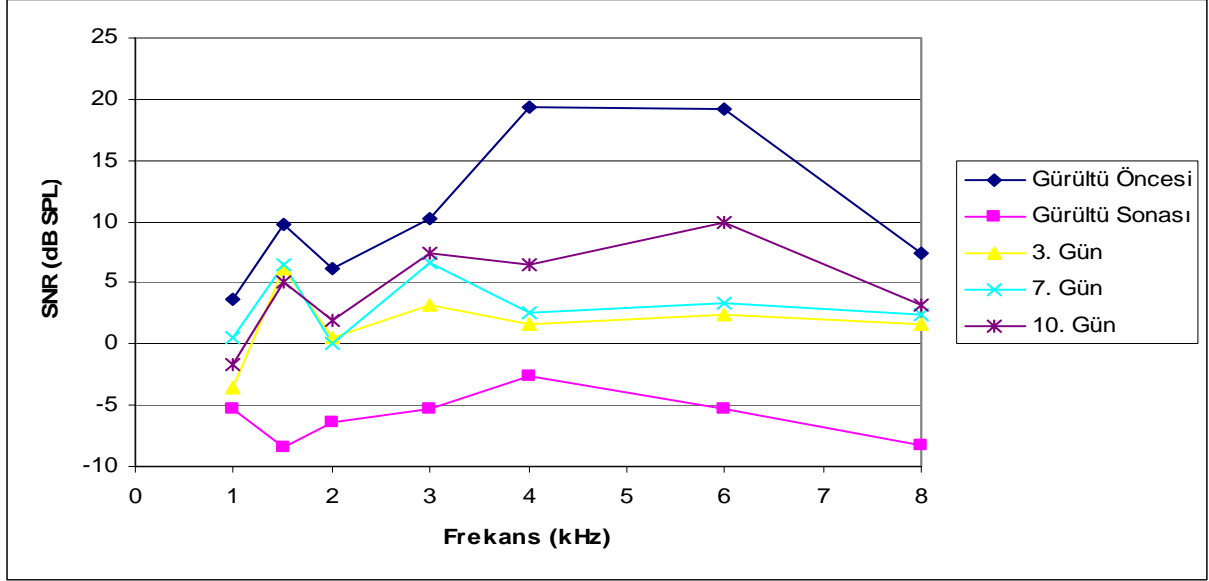
Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
120 dB SPL 30 dakika	1	-8	-5	-4	-4	-4
	1.5	-2	-4	-7	-7	-9
	2	-1	-3	-7	-5	-3
	3	9	-1	0	0	2
	4	21	2	8	12	15
	6	22	-1	0	10	13
	8	4	-6	-4	-6	-1

Grup 9: 120 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü 30 dakika süre ile sağ kulak içine uygulandı. Yapılan ölçümlerde gürültü sonrası emisyon kaybı izlendi. Takip sırasında 1 sıçan otit olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Yeni bir sıçan çalışmaya dahil edilerek grup sayısı tamamlandı. Gürültü sonrası 3. günde emisyonlar alınmaya başlandı ve 10. günde henüz gürültü öncesi seviyelere ulaşmamıştı.

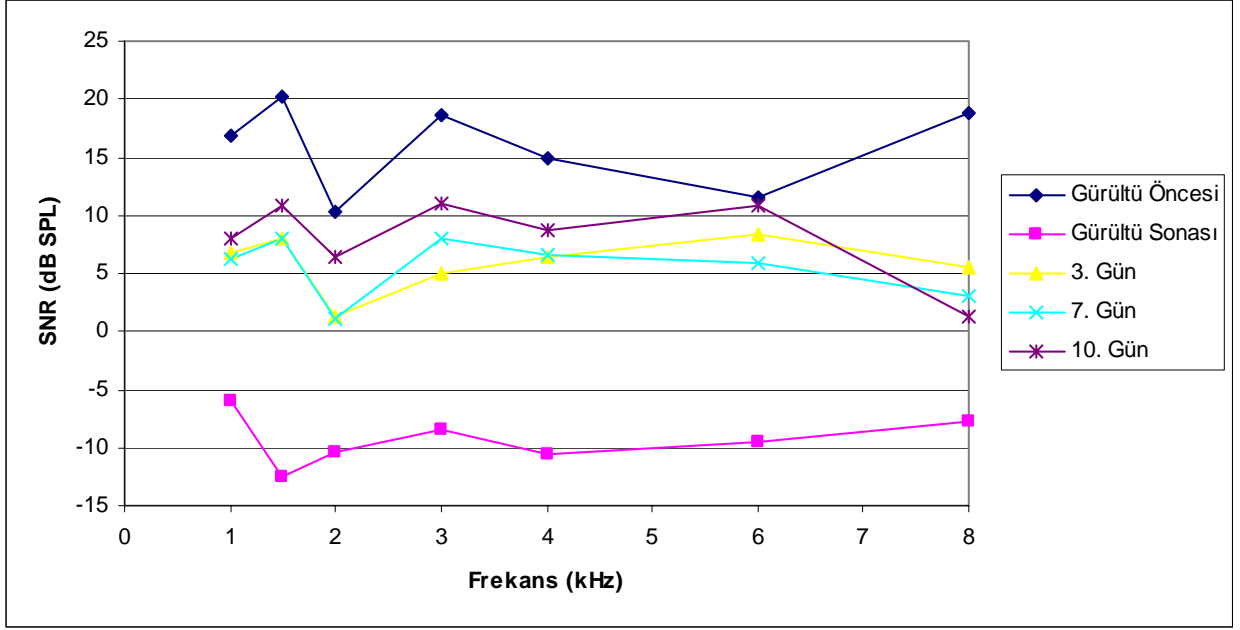


Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
120 dB SPL 35 dakika	1	1	-2	3	0	0
	1.5	3	-7	-3	3	0
	2	5	-4	0	0	2
	3	18	-9	-4	15	16
	4	33	-14	-3	21	26
	6	34	-3	0	16	20
	8	26	-9	-1	14	17

Grup 10: 110 dk SPL şiddetinde gürültü 24 saat süre ile dışarıdan uygulandı. Sağ ve sol kulak ayrı ayrı incelendi. Takip sırasında ölen 1 sıçan çalışma dışı bırakıldı. Yeni bir sıçan çalışmaya dâhil edilerek grup sayısı tamamlandı. Her iki kulakta da gürültü sonrası emisyon kaybı oluştu. Gürültü sonrası 3. günde emisyonlar alınmaya başlandı ve 10. günde henüz gürültü öncesi seviyelere ulaşmadı. Ancak her iki kulak arasında ölçüm değerlerinde farklılık olduğu saptandı



Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
110 dB SPL 24 saat dışarıdan gürültü Sol kulak ölçümleri	1	4	-5	-4	1	-2
	1.5	10	-8	6	7	5
	2	6	-6	1	0	2
	3	10	-5	3	7	7
	4	19	-3	2	3	6
	6	19	-5	2	3	10
	8	7	-8	2	2	3



Verilecek gürültü seviyesi ve süresi	DPOAE ölçümü yapılan frekanslar	Gürültü öncesi SNR değerleri	Gürültü sonrası SNR değerleri			
			Hemen	3.Gün	7.Gün	10.Gün
110 dB SPL 24 saat dışarıdan gürültü Sağ kulak ölçümleri	1	17	-6	7	6	8
	1.5	20	-13	8	8	11
	2	10	-10	1	1	6
	3	19	-8	5	8	11
	4	15	-11	7	7	9
	6	12	-9	8	6	11
	8	19	-8	6	3	1

TARTIŞMA

Akustik travmaya maruz kalma sık rastlanılan bir klinik durum olup fizyopatolojisi ve tedavi yöntemleri üzerine gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar devam etmektedir.¹⁻³ Akustik travmadan korunulması ve tedavisi için geliştirilecek ilaçlar medikal maliyetleri azaltacak ve hayat kalitesi üzerine belirgin etkileri olacaktır.⁴ Kobaylar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların klinik çalışmalara önemli etkisi olmaktadır. Literatür değerlendirildiğinde kullanılan akustik travma modellerinin, çalışmalar arasında farklılık arz ettiği, süre, şiddet ve yöntem farklılıkları olduğu, farklı gürültü modellerinin karşılaştırılmadığı, ve modellerin bazılarını giriş bölümünde bahsedildiği gibi ideal modeli sağlamadığı görülmüştür. Akustik travma üzerine yapılacak çalışmalarda etkin ve ideal bir akustik travma modeli oluşturulması, bu konuda çalışma yapacak bilim adamlarına yardımcı olarak, kobay kaybını azaltacak, deney için gerekli zamanı ve maliyetleri azaltacaktır. Yine böyle bir akustik travma modeli hazırlanması çalışmalarda standardizasyonu sağlayacak ve bu çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılabilmesini kolaylaştıracaktır. Bu çalışmada kullanılan model, giriş bölümünde özetlenen çalışmalardaki bazı gürültü seviyeleri ve sürelerinin daha altındaki seviye ve sürelerle istenen etkinin elde edilebileceğini ve daha önce yapılan bazı çalışmaların ideal akustik travma modelini sunmadığını ortaya koymaktadır.

Akustik travmanın patogenezinde altta yatan nedenin mekanik travma ve biyokimyasal hasar düşünülür. Histolojik çalışmalar gürültüye maruz kalan kokleada iki belirgin değişiklik göstermektedir. Bunlar saçlı hücre kaybı ve stereosilya değişiklikleridir. Stereosilya değişiklikleri ile karşılaştırıldığında hücre kaybı daha azdır.⁵⁶ Stereosilya hasarı baziller membranının, stereosilya boyunca kollezyonlara neden olan, aşırı hareketi sonucu oluşabilir. Korti organında pek çok hasarlanmış stereosilya dış saçlı hücrelerin ilk turunda ve iç saçlı hücrelerde en çok hasarlanan frekanslarda görülür. Bu yüzden tipik akustik travma mekanik prosese bağlı olmalıdır.⁵⁶ Ayrıca gürültü sırasında ve sonrasında oksijen basıncında azalmaya bağlı olarak koklear hipoksi gürültüye bağlı işitme kayıplarının gelişimindeki mekanizmalardan biri olduğu düşünülür.⁵⁷

Klinikte karşılaşılan akustik travmalar belirli bir veya birkaç frekansta oluşmaktadır. Ancak deneysel olarak oluşturulacak akustik travma modelinde verilecek gürültü tek bir

frekansta olmamalı ve birden çok frekansta eşit seviyede gürültü sağlamalıdır. Bu amaçla MATLAB programı kullanılarak sadece 1–12 kHz aralığında şiddeti değiştirilebilen beyaz gürültü elde edildi ve çalışmamızda kullanıldı. 1-12 khz frekansları normal işitme ve sık kullanılan konuşma frekanslarını içermekte ve tüm frekanslarda eşit verilen gürültü ile bu frekanslardaki ilgili saçlı hücreler hasarlanmakta ve fonksiyonları değerlendirilebilmektedir.

Bu amaçla planlanan çalışmamızda 10 deney grubu düzenlenerek her grupta 6 sıçana farklı seviyelerde ve farklı sürelerde gürültü uygulanarak oluşan işitme kaybı ve işitme kaybının geri dönüş süreleri gözlenmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde 110 dB şiddetinde 25 dakika uygulanan gürültünün üzerindeki şiddet ve sürelerdeki gürültülerin 7–10 günde düzelen akustik travmayı oluşturduğu gözlenmiştir. Literatüre bakıldığında uzun süreli ve yüksek şiddette gürültü uygulandığı çalışmalar mevcuttur.^{5,58} Ancak çalışmamız göstermektedir ki 110 dB SPL 25 dakika üzeri süre ve şiddetteki gürültülerin, süre ve şiddet olarak bir avantajı yoktur. Hayvan çalışmalarında genel kural olarak hayvanlara mümkün olan en az zarar verilmelidir, bu yüzden bunun üzerindeki şiddette ve süredeki gürültülerin verilmesi gereksizdir. Bu nedenle çalışmamızda gürültü uygulamasında gürültü seviyesi 120 dB SPL' in üzerine çıkartılmamıştır. Belirtilen gruplarda hiç total geri dönüşsüz emisyon kaybı saptanmamıştır. Yine 25 dakikada travmanın uygulanması çalışmaların yapılmasını, tekrarlanmasını kolaylaştıracak bir süre sağlar. Daha az şiddetteki ve süredeki gürültünün ise akustik travma oluşturduğu ancak emisyon değişikliklerinin birkaç günde düzeldiği gözlenmiştir. Özetle çalışmanın başında bahsedilen ideal akustik travma için 110 dB SPL şiddetinde gürültünün 25 dakika süre ile uygulaması yeterli olmaktadır.

Gürültü kulak kanalına veya dışarıdan uygulanabilir. 110 dB SPL seviyesinde dışarıdan uygulanan gürültünün de 7–10 günde kendiliğinden düzelen akustik travma oluşturabildiği, ancak iki kulaktaki emisyon değerlerinin takip süresince birbirinden farklı olduğu saptanmıştır. Dışarıdan uygulanan gürültü akustik travma oluşturabilse de; travma oluşturmak için gerekli zamanın uzunluğu, uygulamanın ve akustik travmanın tekrarlanmasının daha zor olması, kulaklar arasında fark olması, sıçanların kontrolsüz

gürültüye maruz kalması ve her iki kulağa birden gürültü verilmesi nedeniyle kullanışlı bulunmamıştır. Kulak kanalı içine uygulanan gürültünün daha kısa sürede travma oluşturduğu gözlenmiştir. Ayrıca kulak kanalı içine uygulanacak gürültüde diğer kulak etkilenmeyeceğinden çalışmalarda kontrol grubu olarak kullanılabilir. Bu yüzden akustik travma oluşturmak için ideal olarak gürültü kulaklıkla bir kulağa uygulanmalıdır. Yine literatür incelendiğinde hoparlörlerle kulak önüne gürültü verilen akustik travma modelleri olsa da biraz önce bahsedildiği gibi bu modeller diğer kulağın da travmaya uğramasına sebep olmakta ve diğer kulağın kontrol kulağı olarak kullanılmasını engellemektedir.

Kobaylarda otoakustik emisyon ölçümü yaparken karşılaşılan en önemli sorun kobay dış kulak yolunun çok dar olması ve bu nedenle probun yerleştirilmesinde zorlukla karşılaşılmasıdır. Khvoles ve arkadaşları probun ucuna ince bir tüp taktıktan sonra tüpü dış kulak yoluna yerleştirmişler ve herhangi bir artefakt oluşmadığını gözlemlemişlerdir.³⁷ Biz de çalışmamızda probu dış kulak yoluna sıkıca oturtabilmek için, E tipi yeni doğan probunun ucuna, arada en küçük boyda timpanometri probu olacak şekilde yaklaşık 1 mm çapında feeding (No:8) tüpten hazırlanan kanül monte ettik.

İyi bir sedasyon ve probun sağlam yerleştirilmesiyle aynı uyaran verilerek oluşturulan distorsiyon farklı zamanlarda yapılan kayıtlarda ± 5 dB'lik bir fark yaratabilir.⁴⁷ Farklı zamanlarda yapılan iki farklı ölçümde DPOAE ve gürültü eşiği değişecektir. SNR oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir. Biz de çalışmamızda bu oranı esas aldık.^{47,64} Çalışmamızda kullanılan ketamin anestezisinin ise chincihillalarda DPOAE büyüklüğünü 2,9 dB, TEOAE' ları da 1,1 dB arttırdığı görülmüştür.⁶⁵

İç kulak fonksiyonların ölçülmesinde, günümüzde en çok TEOAE ve DPOAE' un kullanım alanı bulunmaktadır.²⁸ Gürültüye bağlı işitme kayıpları genelde saçlı hücrelerin ilk turuna lokalizedir ve distorsiyon ürünü kayıtlar (DPOAE) (2f1-f2) dış saçlı hücre bütünlüğünün saptanmasında en uygun test gibi görünmektedir.⁵ Akut akustik travmaya maruz kalan hastalarda ve etkilenen frekanslarda saptanabilir. DPOAE bulunmayan hastalarda prognozun etkilenen frekanslarda, DPOAE saptanabilen hastalara göre daha kötü olduğu saptanmıştır.⁶⁶ Kobay gibi küçük hayvanlarda emisyonun kısa latanslı ve kısa süreli olması ölçümde teknik bir problem oluşturmaktadır.⁶⁷ TOAE' nun kaydı

zordur.⁶⁸ TOAE düşük frekansların ve minör koklear işitme kayıplarını saptamada daha hassasken DPOAE 4kHz üzerinde ölçüm yapabilir.³⁰ Bu yüzden akustik travma modelinin değerlendirilmesinde DPOAE daha uygun bir inceleme olacaktır. Yapılan çalışmalarda da DPOAE dış saçlı hücre hasarının saptanmasında etkili bir yöntem olduğu⁶⁹ ve anormal işitme ile ilgili semptomların olduğu ancak odyogramın normal olduğu durumlarda bile akustik travmaya bağlı işitme kaybının değerlendirilmesinde sensitif bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.⁵⁸

Akustik travmaya maruz kalanlarda yapılan konvansiyonel odyometri (0.25–8 kHz) ile genişletilmiş yüksek frekans odyometri (9–20 kHz) karşılaştırıldığında akustik travma maruziyetinin daha çok 4–8 kHz arasında olduğu ve konvansiyonel odyometrinin işitmenin değerlendirilmesi için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.⁷⁰ Kullandığımız DPOAE 8 kHz' e kadar ölçüm yapılabildiği için işitmenin değerlendirilmesi için yeterli aralığı sağlamaktadır.

Gürültünün yalnız sağ kulağa uygulaması çalışmalarda diğer kulağın kontrol kulağı olarak kullanılmasına olanak verecektir.

SONUÇ

Bu çalışma akustik travma patofizyolojisinin anlaşılmasında ve akustik travma tedavisi üzerine yapılacak çalışmalarda referans olarak kullanılabilir yeni bir akustik travma modeli sunmaktadır. Bu modelde sağ kulak kanalı içine 25 dakika süre ile verilen 110 dB SPL şiddetindeki beyaz gürültünün 7–10 günde düzelen bir akustik travma oluşturduğu, bunun üzerindeki şiddet ve sürelerdeki gürültülerin gereksiz olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR:

1. Ahn JH, Kang HH, Kim YJ, et al. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;335:485-90.
2. Chen GD. Effect of hypoxia on noise-induced auditory impairment. *Hearing Res* 2002;172:186-95.
3. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, et al. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med* 2005;48:446-58.
4. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today* 2005;10:1291-8.
5. d'Aldin C, Cherny L, Devriere F, et al. Treatment of acoustic trauma. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:328-44.
6. d'Aldin C, Puel JL, Leducq R, et al. Effects of a dopaminergic agonist in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1995;90:202-11.
7. Nuttall AL. Sound-induced cochlear ischemia/hypoxia as a mechanism of hearing loss. *NoiseHealth* 1992;2.
8. Ruel J, Wang J, Pujol R, et al. Neuroprotective effect of riluzole in acute noise-induced hearing loss. *Neuroreport* 2005;16:1087-90.
9. Kopke R, Bielefeld E, Liu J, et al. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol* 2005;125:235-43.
10. Tanaka K, Takemoto T, Sugahara K, et al. Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *Eur J Pharmacol* 2005;522:116-21.
11. Harris KC, Hu B, Hangauer D, et al. Prevention of noise-induced hearing loss with Src-PTK inhibitors. *Hear Res* 2005;208:14-25.
12. Chen YS, Liu TC, Cheng CH, et al. Changes of hair cell stereocilia and threshold shift after acoustic trauma in guinea pigs: comparison between inner and outer hair cells. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003;65:266-74.
13. Hamernik RP, Qiu W. Energy-independent factors influencing noise-induced hearing loss in the chinchilla model. *J Acoust Soc Am* 2001;110:3163-8.
14. A W. *Anatomy and ultrastructure of the human ear*, 5. ed; 1998.

15. PJ. A. Physiology of the auditory system., 2. ed. St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc; 1993. p. 2566-603.
16. Yiğitsubay V ŞF. işitme duyusu, 5 ed. Ankara: Güven Kitabevi; 1976. p. 61-75.
17. Şehitoğlu M. Surgical Anatomy of the Guinea Pig. Ear Nose Throat J 1990;69:91-97.
18. Sichel J PM, Cherny L, Elidian J, Sohmer H. A Unique Animal For Auditory Research. J Bas Clin Physy Pharm 1997;8:208-10.
19. Gray H. Organs of Sense-Ear. London: Paragon Book Service Ltd; 1995.
20. Thorne ea. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. Laryngoscope 1990;109:1661-68.
21. Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. Journal of Acoustic Society of America 1978;64:1386-91.
22. Esmer N AM, Karasalihoğlu AR , Saatçi MR. Klinik Odyoloji 1ed. Ankara: Özışık Matbaacılık Ankara; 1995. p. 123-36.
23. Horner KC. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Hearing-Impaired Mutant Mice. Journal of Acoustic Society of America 1985;85:1603-11.
24. Lonsbury-Martin BL. Introduction to Otoacoustic Emissions. Am J Otol 1994;15:1-3.
25. Flock A. Contractile Proteins in Hair Cells. Hear Res 1980;2:411-12.
26. Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. . Ear Hear 1990;11:82-92.
27. Spöndin H. Differentiation of Cochlear Afferent Neurons. Acta Otolaryngol 1981;91:451-56.
28. Cem Uzun RY, Muhsin Koten, Mustafa Kemal Adalı, Ahmet Rıfat Karasalihoğlu. Method of measuring transient evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2000;7:97-105.
29. Stenklev NC LE. Transient Evoked Otoacoustic Emissions in the Elderly. Int J Audiology 2003;4:87-94.
30. Nakamura M, Yamasoba T, Kaga K. Changes in otoacoustic emissions in patients with idiopathic sudden deafness. Audiology 1997;36:121-35.

31. Richter B, Hauser R, Lohle E. Dependence of distortion product emission amplitude on primary-tone stimulus levels during middle-ear pressure changes. *Acta Otolaryngol* 1994;114:278-84.
32. Hiromi U SN, Michitaka H. Effects of Effusion in the Middle Ear and Perforation of the Tympanic Membrane on Otoacoustic Emissions in Guinea Pigs. *Hear Res* 1998;122:41-46.
33. Radomskij P SM, Heron CW. Effect of MRI Noise on Cochlear Function. *lancet* 2002;359:1485-86.
34. Naguib MB B-EDM, Madian YT:. dentification of the Auditory Hazards of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *J Laryngol Otol* 2002;116:1*5.
35. Erdem T OO, Miman MC. Exploration of the Early Auditory Effects of Hyperlipoproteinemia and Diabetes Mellitus Using Otoacoustic Emissions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003:467-69.
36. Korres S BD, Manta P. Cochlear Dysfunction in Patients With Mitochondrial Myopathy. *ORL J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2002;64:315-20.
37. Kizilay A, Ozturan O, Erdem T, et al. Effects of chronic exposure of electromagnetic fields from mobile phones on hearing in rats. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:239-45.
38. Kim J, Park H, Ha E, et al. Combined effects of noise and mixed solvents exposure on the hearing function among workers in the aviation industry. *Ind Health* 2005;43:567-73.
39. Thornton A. Contralateral and Ipsilateral suppression of Evoked Otoacoustic Emissions at High Stimulation Rates. *Br J Audiol* 1994;28:227-34.
40. Moulin A BJ, Collet A. Distortion Product Otoacoustic Emissions and Sensorineural Hearing Loss. *Audiology* 1994;33:305,26.
41. Norton S. Cochlear Function and Otoacoustic Emissions. *Semin Hearing* 1992;13:1-14.
42. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991;89:2027-67.
43. Whitehead ML L-MB. Relevance of Animal Models to the Clinical Applications of Otoacoustic Emissions. *Semin Hear* 1992;13.

44. Martin GK L-MB, Probst R. Spontaneous Otoacoustic Emissions in a Non-Human Primate. I. Basic Features and Relations to other Emissions. *Hear Res* 1988;33:46-68.
45. Lonsburry-Martin BL HF, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Humans. I. Basis Properties in Normally Hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;147:3-13.
46. Harris FP L-MB, Stegner BB, Coats AC, Martin GK. Acoustic Distortion Products in Humans: Systemic Changes in Amplitudes as a Function of f2/f1 Ratio. *Journal of Acoustic Society of America* 1989;85:22-26.
47. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1989;42:143-56.
48. Kim S FD, Frisina RD. Effects of age on Contralateral suppression of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Human listeners With Normal Hearing. *Audiology Neurootol* 2002;7:348357.
49. Maridonneau-Parini I GR, Braguet P. T. The effect of lipid peroxidation on transport function in human erythrocytes. *Biomed Biochem Acta* 1983;42:58-62.
50. Schloth E ZE. Mechanical and Acoustical Influences on Spontaneous Otoacoustic Emissions. *Hear Res* 1983;11:285-95.
51. Banfils P AP, Francis M, Troteux J, Norey P. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Neonates. Normative Data. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992;112:739-44.
52. Brown A. Acoustic Distortion from the Rodent Ears: a Comparison of Responses from Rats, Guinea Pigs and Gerbils. *Hear Res* 1987;31:25-38.
53. Hildesheimer M BF, Muchnik C. Blood viscosity and sensorineural hearing loss *Arch Otolaryngol* 1990;116.
54. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey. *Adv Otorhinolaryngol* 1998;54:86-99.
55. Larsen H AC, Hulcrantz E. . Effect of ethanol on Cochlear Blood Flow. *Arch Otolaryngol* 1981;233:19-23.

56. Lataye R, Campo P, Loquet G. Combined effects of noise and styrene exposure on hearing function in the rat. *Hear Res* 2000;139:86-96.
57. Lamm K, Arnold W. Successful treatment of noise-induced cochlear ischemia, hypoxia, and hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:233-48.
58. Davis B, Qiu W, Hamernik RP. Sensitivity of distortion product otoacoustic emissions in noise-exposed chinchillas. *J Am Acad Audiol* 2005;16:69-78.
59. Rybalko N, Syka J. Effect of noise exposure on gap detection in rats. *Hear Res* 2005;200:63-72.
60. Attias J, Sohmer H, Gold S, et al. Noise and hypoxia induced temporary threshold shifts in rats studied by ABR. *Hear Res* 1990;45:247-52.
61. Chen GD, Fechter LD. The relationship between noise-induced hearing loss and hair cell loss in rats. *Hear Res* 2003;177:81-90.
62. Lamm K, Michaelis C, Deingruber K, et al. [Inner ear damage due to leisure and broadband noise. An experimental study on initial and permanent functional and morphological damage]. *Hno* 2004;52:301-10.
63. Owens JJ, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, et al. Otoacoustic emissions in children with normal ears, middle ear dysfunction, and ventilating tubes. *Am J Otol* 1993;14:34-40.
64. Hatzopoulos S, Di Stefano M, Campbell KC, et al. Cisplatin ototoxicity in the Sprague Dawley rat evaluated by distortion product otoacoustic emissions. *Audiology* 2001;40:253-64.
65. Flock A, Orman S. Micromechanical properties of sensory hairs on receptor cells of the inner ear. *Hear Res* 1983;11:249-60.
66. Oeken J. Distortion Product Otoacoustic Emissions in acute acoustic trauma. *Noise Health* 1998;1:56-66.
67. Avan P, Loth D, Menguy C, et al. Evoked otoacoustic emissions in guinea pig: basic characteristics. *Hear Res* 1990;44:151-60.
68. Zurek PM. Acoustic emissions from the ear: a summary of results from humans and animals. *J Acoust Soc Am* 1985;78:340-4.
69. Avan P, Bonfils P. Distortion-product otoacoustic emission spectra and high-resolution audiometry in noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2005;209:68-75.

70. Balatsouras DG, Homsoglou E, Danielidis V. Extended high-frequency audiometry in patients with acoustic trauma. *Clin Otolaryngol* 2005;30:249-54.
71. EamesBL, Hamernik RP, Henderson D, Feldman A. The role of the middle ear in acoustic trauma from impulses. *Laryngoscope* 1975 Sep;85(9):1582-92
72. Henderson D, Hamernik RP, Salvi RJ, Aahron WA. Comparison of auditory-evoked potentials and behavioral thresholds in the normal and noise-exposed chinchilla. *Audiology* 1983;22(2):172-80.
73. Campo P, Subramaniam A, Henderson D. The effect of 'conditioning' exposures on hearing loss from traumatic exposure. *Hear Res* 1991 Oct;55(2):195-200.
74. Hsu CJ, Liu TN, Lin KN. Effect of acoustic trauma on cytochrome oxidase activity in stria vascularis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998 Nov-Dec;60(6):314-7.