



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA FARKLI DURUMLARDA  
GÜRÜLTÜ MARUZİYETİNİN ODYOLOJİK VE HİSTOLOJİK  
SONUÇLARININ ARAŞTIRILMASI**

CANER YATMAZ

ODYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MUSTAFA BÜLENT ŞERBETÇİOĞLU

İSTANBUL-2021

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )  
Anabilim Dalı : Odyoloji  
Tez Sahibi : Caner YATMAZ  
Tez Başlığı : Wistar Albino Sıçanlarda Farklı Durumlarda Gürültü  
Maruziyetinin Odyolojik ve Histolojik Sonuçlarının  
Araştırılması  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüsü  
Sınav Tarihi : 07.01.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Danışman</u>	<u>Kurumu</u>	<u>İmza</u>
Prof.Dr. Mustafa B.ŞERBETÇİOĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi	

### Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üyesi Oğuz YILMAZ	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof.Dr. Erol BELGİN	Ankara Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../ ..... tarih ve ...../..... - ..... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.**

## TEŞEKKÜR

Henüz lisans döneminde iken beni hayvan deneyi araştırmalarına yönlendiren, bugünkü bilgimin ve tecrübemin ana mimarı, tez danışmanım ve örnek aldığım çok kıymetli hocam Prof. Dr. Bülent ŞERBETÇİOĞLU'na

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim boyunca engin tecrübelerini, bilgilerini esirgemeyen, karşılaştığım tüm problemlerde her zaman ve her koşulda benim yanımda olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Erol BELGİN, Dr. Öğr. Üye. Oğuz YILMAZ ve Dr. Öğr. Üye. Gül ÖLÇEK'e,

Laboratuvarında çalışmayı bana sevdiren, bilimin benim için anlamını sağlayan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Turan DEMİRCAN ve Dr. Öğr. Üye. Alev CUMBUL'a,

Hayvan çalışmalarına başladığım günden bu güne kadar bilgilerini esirgemeyen, hoşgörülerini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocalarım Öğr. Gör. Dr. Serpil MUNGAN DURANKAYA ve Öğr. Gör. Dr. Selhan GÜRKAN'a

Eğitim hayatım ve tez çalışmam sırasında desteğini ve bilgisini asla esirgemeyen çok kıymetli arkadaşlarım Mbg. Pelin TUĞLU ve Mbg. Sultan GÜL'e, birlikte çalıştığım ve manevi desteğini her an hissettiğim iş arkadaşlarım Ody. Eda ÇEVİK ve Aylin BAKIRCI'ya, lisans hayatımın başından itibaren aradığım her vakitte koşulsuz şartsız yardımına koşan sevgili arkadaşlarım Ody. İlayda ÇELİK, Ody. Furkan BÜYÜKKAL ve Müh. Harun PAYDAŞ'a

Doğduğum günden beri özverilerini ve sonsuz sevgilerini esirgemeyen, beni her koşulda ve her yerde motive eden, manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim babam İsmail YATMAZ, annem Gülnur YATMAZ ve ablam Cansu YATMAZ'a,

Teşekkürü borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER .....	5
4.1. İşitme Sistemi .....	5
4.1.1. Dış Kulak .....	6
4.1.2. Orta Kulak.....	6
4.1.3. İç Kulak.....	7
4.1.3.1. Dış tüylü hücreler.....	8
4.1.3.2. İç tüylü hücreler .....	9
4.1.3.3. Spiral ganglion .....	10
4.1.3.4. Stria vascularis .....	11
4.1.3.5. Spiral Ligament.....	13
4.1.4. Koklear Sinir.....	13
4.1.5. Santral işitme sistemi .....	14
4.2. Sıçanlarda İşitme .....	15
4.3. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı .....	16
4.3.1. Gürültüye bağlı işitme kaybı.....	16
4.3.2. Geçici İşitme Kaybı .....	17
4.3.3. Kalıcı İşitme Kaybı.....	18
4.3.4. İç Kulakta gürültüye bağlı hasarın olası mekanizmaları .....	19
4.3.4.1. Mekanik Travma .....	19
4.3.4.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)....	19
4.3.4.3. Kalsiyum Homeostazı ve ROS Oluşumu.....	20
4.3.4.4. Eksitotoksisite .....	20

4.3.4.5. Koklear Kan Akımı Azalması .....	21
4.4. Objektif Odyolojik Değerlendirme .....	22
4.4.1. Otoakustik Emisyon.....	22
4.4.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyeli (İUBP) .....	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
5.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:.....	25
5.2. Araştırma Hipotezi .....	25
5.3. Deney Hayvanları ve Grupların Oluşturulması.....	26
5.4. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Uygulaması .....	28
5.5. İşitsel Sistemin Değerlendirilmesi.....	29
5.5.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi.....	30
5.5.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi .....	30
5.6. Anestezi Uygulaması.....	32
5.7. Histopatolojik İnceleme .....	33
5.7.1. Hematoksilen-Eozin Boyama .....	34
5.7.2. Masson Trikrom Boyama .....	35
5.7.3. Periyodik Asit Schiff Boyama .....	36
5.7.4. TUNEL Boyama .....	37
5.7.4.1. TUNEL prosedürü.....	37
5.7.4.2. TUNEL Solüsyonları .....	38
5.7.4.2.1. Permeabilization solüsyonu:.....	38
5.7.4.2.2. TUNEL Kit:.....	38
5.7.4.2.3. DAB + Substrat: .....	38
5.8. İstatistiksel Yöntem.....	39
5.9. Araştırmanın İş-Zaman Planı .....	40
5.10. Etik Kurul Onayı .....	40
6. BULGULAR.....	41
6.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Bulguları .....	41
6.1.1. DPOAE testinde 1 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması .....	43
6.1.2. DPOAE testinde 2 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması .....	44
6.1.3. DPOAE testinde 4 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması .....	46
6.1.4. DPOAE testinde 8 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması .....	49
6.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyel Testi.....	52
6.2.1. İUBP testinde 1 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması.....	54

6.2.2. İUBP testinde 2 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması.....	57
6.2.3. İUBP testinde 4 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması.....	60
6.2.4. İUBP testinde 8 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması.....	63
6.2.5. İUBP testinde 16 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması.....	66
6.2.6. İUBP testinde 32 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması.....	69
6.2.7. İUBP testinde Klik İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması .....	72
6.3 Histolojik İnceleme .....	77
6.3.1. Hematoksilen-Eosin Boyama .....	77
6.3.1.1. Dış tüylü hücre değerlendirmesi .....	78
6.3.1.2. İç tüylü hücre değerlendirmesi.....	81
6.3.1.3. Spiral ligament hücrelerinin değerlendirmesi .....	82
6.3.2. Masson Trikrom Boyama .....	86
6.3.3. Periyodik Asit Schiff Boyama .....	87
6.3.4. TUNEL Boyama .....	88
6.3.4.1. Spiral ganglion hücrelerinin değerlendirmesi .....	88
6.3.4.2. Stria vascularis hücrelerinin değerlendirmesi .....	90
7. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	94
7.1. Grup 2 ve Grup 5'in Karşılaştırması .....	96
7.2. Grup 3 ve Grup 5'in Karşılaştırması .....	98
7.3. Grup 2 ve Grup 3'ün Karşılaştırması .....	99
7.4. Grup 4 ve Grup 5'in Karşılaştırması .....	100
7.5. Grup 5 ve Grup 6'nın Karşılaştırması .....	101
7.6. Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırması.....	102
7.7. Objektif Odyolojik Testlerin Karşılaştırması .....	104
7.8. Hangi Gürültü Modeli, Hangi Araştırma Modeli İçin Uygun? .....	106
7.9. Araştırmanın Sınırlılıkları ve İleri Çalışma Önerileri .....	112
8. KAYNAKLAR .....	113
9. ETİK KURUL ONAYI.....	126
10. ÖZGEÇMİŞ .....	128

## **ŞİMGELER / KISALTMALAR LİSTESİ**

Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum

dB SPL: Desibel Ses Basınç Birimi

DPOAE: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

DTH: Dış Tüylü Hücre

EDTA: Etilendiamin Tetraasetik Asit

GBİK: Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

GİK: Geçici İşitme Kaybı

HE: Hematoksilin-Eozin

İTH: İç Tüylü Hücre

İUBP: İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri

K<sup>+</sup>: Potasyum

KİK: Kalıcı İşitme Kaybı

MEDİTAM: Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi

Na<sup>+</sup>: Sodyum

OAE: Otoakustik Emisyon

PAS: Periyodik Asit Schiff

RNS: Reactive Nitrogen Species

ROS: Reactive Oxygen Species

SGO: Sinyal Gürültü Oranı

SLM: Sound Level Meter

SOAE: Spontan Otoakustik Emisyon

TUNEL: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick And Labelling

## ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 5.1.</b> Hoparlör sisteminin kabin içerisinde konumlandırılması .....	28
<b>Resim 5.2.</b> Hoparlör sisteminin kalibrasyonu.....	29
<b>Resim 5.3.</b> DPOAE testinin ölçüm ortamı ve probun sıçan üzerine yerleşimi .....	30
<b>Resim 5.4.</b> İUBP testi sırasında sıçan üzerinde elektrot ve kulaklıkların yerleşimi..	32
<b>Resim 5.5.</b> Sıçanlara intraperitoneal anestezi uygulanması.....	32
<b>Resim 5.6.</b> Dekalsifiye olan kokleanın mikroskop altında görünümü.....	34
<b>Şekil 4.1.</b> Dış, orta ve iç kulak anatomik yapıları .....	5
<b>Şekil 4.2.</b> Corti ve kokleanın diğer hücreleri .....	9
<b>Şekil 4.3.</b> Kokleadaki Potasyum Döngüsü.....	12
<b>Şekil 4.4.</b> Stria Vascularisteki Hücre Yapıları .....	13
<b>Şekil 4.5.</b> İnsan ve Laboratuvar Hayvanlarının İşitme Aralığı .....	16
<b>Şekil 4.6.</b> Gürültünün Tüylü Hücredeki Etki Mekanizmaları.....	22
<b>Şekil 5.1.</b> 1, 2, 4, 8 kHz Tone Burst dalgalarının elektriksel dalga gösterimi .....	31
<b>Şekil 5.2.</b> Araştırmanın iş zaman planı .....	40
<b>Şekil 6.1.</b> Bir sıçanın gürültü öncesi ve sonrasındaki testlerde DPOAE yanıtları.....	42
<b>Şekil 6.2.</b> Grupların 1 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi .....	43
<b>Şekil 6.3.</b> Grupların 2 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi .....	46
<b>Şekil 6.4.</b> Grupların 4 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi .....	49
<b>Şekil 6.5.</b> Grupların 8 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi .....	52
<b>Şekil 6.6.</b> Çalışmada kullanılan uyaranların normal işitmeye sahip bir sıçanda 80 dB SPL şiddetindeki morfolojik farkları.....	53
<b>Şekil 6.7.</b> Gürültü maruziyeti öncesi normal işitmeye sahip bir sıçanın 16 kHz tone burst ile uyarılmış İUBP testi sonucu.....	53
<b>Şekil 6.8.</b> Grup 5'deki bir sıçana ait gürültü maruziyeti sonrası gelişen İşitme kaybının Klik ile uyarılmış İUBP testi sonucu.....	54
<b>Şekil 6.9.</b> Grup 5'deki bir sıçana ait gürültü maruziyeti sonrası gelişen işitme kaybının 16 kHz tone burst ile uyarılmış İUBP test sonucu .....	54



<b>Şekil 6.10.</b> Grupların 1 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi.....	57
<b>Şekil 6.11.</b> Grupların 2 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi.....	60
<b>Şekil 6.12.</b> Grupların 4 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi.....	63
<b>Şekil 6.13.</b> Grupların 8 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi.....	66
<b>Şekil 6.14.</b> Grupların 16 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi.....	69
<b>Şekil 6.15.</b> Grupların 32 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi.....	72
<b>Şekil 6.16.</b> Grupların Klık uyararı İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi.....	75
<b>Şekil 6.17.</b> Grupların İUBP test sonuçları .....	76
<b>Şekil 6.18.</b> 5x büyütme ile çekilmiş bir koklea örneği .....	78
<b>Şekil 6.19.</b> Grupların dış tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının grafiksel gösterimi.....	80
<b>Şekil 6.20.</b> Grupların iç tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının grafiksel gösterimi.....	82
<b>Şekil 6.21.</b> Grupların 100.000 µm <sup>2</sup> ’lik alandaki spiral ligament hücre sayılarının grafiksel gösterimi.....	83
<b>Şekil 6.22.</b> Cortinin bazal, orta ve apikal bölgelerindeki tüylü hücrelerin Hematoksilin-Eosin boyama görüntüsü.....	84
<b>Şekil 6.23.</b> Kokleanın spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularis hücrelerinin Hematoksilin-Eosin boyama görüntüsü.....	85
<b>Şekil 6.24.</b> Kokleanın hücrelerinin Masson Trikrom boyama görüntüsü.....	86
<b>Şekil 6.25.</b> Kokleanın spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularis hücrelerinin Periyodik Asit Schiff boyama görüntüsü .....	87
<b>Şekil 6.26.</b> Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indekslerinin grafiksel gösterimi.....	90
<b>Şekil 6.27.</b> Grupların stria vascularis hücrelerinin apoptotik indekslerinin grafiksel gösterimi.....	92
<b>Şekil 6.28.</b> Kokleanın spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularis hücrelerinin TUNEL boyama görüntüsü .....	93

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 5.1.</b> Projede Kullanılan Deney Hayvanıyla İlgili Bilgiler.....	26
<b>Tablo 5.2.</b> Deney Grupları ve Gürültü Uygulama Şekli.....	27
<b>Tablo 6.1.</b> Grupların 1 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi .....	43
<b>Tablo 6.2.</b> Grupların 2 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi .....	44
<b>Tablo 6.3.</b> Grupların 2 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının gruplar arası karşılaştırması.....	45
<b>Tablo 6.4.</b> Grupların 4 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi .....	47
<b>Tablo 6.5.</b> Grupların 4 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının gruplar arası karşılaştırması.....	48
<b>Tablo 6.6.</b> Grupların 8 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi .....	50
<b>Tablo 6.7.</b> Grupların 8kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının gruplar arası karşılaştırması.....	50
<b>Tablo 6.8.</b> Grupların 1 kHz’de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi .....	55
<b>Tablo 6.9.</b> Grupların 1 kHz’de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması .....	56
<b>Tablo 6.10.</b> Grupların 2 kHz’de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi .....	58
<b>Tablo 6.11.</b> Grupların 2 kHz’de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması .....	59
<b>Tablo 6.12.</b> Grupların 4 kHz’de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi .....	61
<b>Tablo 6.13.</b> Grupların 4 kHz’de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması .....	62
<b>Tablo 6.14.</b> Grupların 8 kHz’de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi .....	64
<b>Tablo 6.15.</b> Grupların 8 kHz’de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması .....	65
<b>Tablo 6.16.</b> Grupların 16 kHz’de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi .....	67
<b>Tablo 6.17.</b> Grupların 16 kHz’de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması .....	68
<b>Tablo 6.18.</b> Grupların 32 kHz’de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi .....	70
<b>Tablo 6.19.</b> Grupların 32 kHz’de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması .....	71
<b>Tablo 6.20.</b> Grupların Klik uyararı İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi .....	73

<b>Tablo 6.21.</b> Grupların Klik uyaran İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması... 74	
<b>Tablo 6.22.</b> Grupların dış tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının değerlendirilmesi .....	79
<b>Tablo 6.23.</b> Grupların dış tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının gruplar arası karşılaştırması.....	80
<b>Tablo 6.24.</b> Grupların iç tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının değerlendirilmesi .....	81
<b>Tablo 6.25.</b> Grupların bazal bölgedeki 100.000 $\mu\text{m}^2$ alandaki spiral ligament hücrelerinin sayısının değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırması.....	83
<b>Tablo 6.26.</b> Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indekslerinin değerlendirilmesi .....	89
<b>Tablo 6.27.</b> Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indekslerinin gruplar arası karşılaştırması .....	89
<b>Tablo 6.28.</b> Grupların stria vascularis hücrelerinin apoptotik indekslerinin değerlendirilmesi .....	91
<b>Tablo 6.29.</b> Grupların stria vascularis hücrelerinin apoptotik indekslerinin gruplar arası karşılaştırması .....	92
<b>Tablo 7.1.</b> Çalışmamızda kullanılan gürültü modellerinin tablosu .....	109
<b>Tablo 7.2.</b> Grupların 21. gün İUBP test sonuçlarının Grup 5 ile karşılaştırması ....	110
<b>Tablo 7.3.</b> Grupların 21. gün DPOAE test sonuçlarının Grup 5 ile karşılaştırması	110
<b>Tablo 7.4.</b> Grupların histoloji sonuçlarının Grup 5 ile karşılaştırması.....	111

## 1. ÖZET

### WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA FARKLI DURUMLARDA GÜRÜLTÜ MARUZİYETİNİN ODYOLOJİK VE HİSTOLOJİK SONUÇLARININ ARAŞTIRILMASI

Hayvanlarda gürültüye bağlı işitme kaybı modelleri günümüzde farmakolojik çalışmalar, işitme fizyolojisinin anlaşılması, rejenerasyon çalışmaları, moleküler çalışmalar, tinnitus ve santral işitsel işleme çalışmalarında tercih edilmektedir. Ancak literatürde farklı gürültü koşullarının koklea üzerindeki etkileri halen belirsizdir. Bu amaçla çalışmamızda farklı gürültü koşulları oluşturularak objektif odyolojik test sonuçları ve histoloji sonuçları değerlendirildi. Her grupta 5'er hayvan olmak üzere çalışmada 30 adet 3 aylık erkek wistar albino sıçan kullanıldı. 1.grup kontrol grubu olmak üzere, 2. gruba (4 kHz Dar Bant, 120 dB SPL, 1 Saat x 4 Gün), 3. gruba (4 kHz Dar Bant, 120 dB SPL, 2 Saat x 1 Gün), 4. gruba (4 kHz Dar Bant, 100 dB SPL, 4 Saat x 6 Gün), 5. gruba (4 kHz Dar Bant, 120 dB SPL, 4 Saat x 1 Gün) ve 6. gruba (Beyaz Gürültü, 120 dB SPL, 4 Saat x 1 Gün) farklı koşullarda gürültü maruziyeti oluşturuldu. Hayvanların tümünde objektif odyolojik değerlendirme için işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyeli (İUBP) testi ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testi uygulanmıştır. Odyolojik testler gürültü öncesi ön test olarak ve gürültü sonrası 1., 7. ve 21. günlerde gerçekleştirildi. Sıçanlar 21. gün testlerinin bitimini takiben sakrifiye edilmiş ve temporal kemikleri diseke edildi. Dokular rutin tespit ve takip işlemlerinin ardından parafin bloğuna gömülmüştür. Parafin bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak boyamalar yapıldı ve histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan çalışma neticesinde gürültü şiddeti ve süresinin işitme kaybının oluşmasını sağlayan baskın faktörler olduğu, gürültünün kronik verilmesi veya bant genişliğinin arttırılmasının şiddet veya süreye nazaran kokleaya daha az hasar verdiği tespit edilmiştir. Çalışmada kullanılan 5 farklı gürültü koşulunun hangi araştırma modellerinde kullanılabileceği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gürültüye bağlı işitme kaybı, histolojik inceleme, işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyeli, koklea, Otoakustik emisyon

## **2. ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF THE AUDIOLOGICAL AND HISTOLOGICAL RESULTS OF NOISE EXPOSURE IN DIFFERENT SITUATIONS IN WISTAR ALBINO RATS**

Noise-induced hearing loss models in rats are currently preferred in pharmacological studies, hearing physiology studies, regeneration studies, molecular studies, tinnitus and central auditory processing studies. However, the effects of different noise conditions on the cochlea are still unclear in the literature. For this purpose, different noise conditions were created in our study and objective audiological test results and histology results of these conditions were evaluated. A total of 30 3-month-old male wistar albino rats were used in the study, with 5 animals in each group. Rats in group 2, group 3, group 4, group 5 and group 6 were exposed to noise under different conditions (2nd group: 4 kHz Narrow Band, 120 dB SPL, 1 Hour x 4 Days; 3rd group: 4 kHz Narrow Band, 120 dB SPL, 2 Hours x 1 Day; 4th group: 4 kHz Narrow Band, 100 dB SPL, 4 Hours x 6 Days; 5th group: 4 kHz Narrow Band, 120 dB SPL, 4 Hours x 1 Day; 6th group: White Noise, 120 dB SPL, 4 Hours x 1 Day), while group 1 was the control group. Auditory evoked brainstem potential (ABR) test and distortion product otoacoustic emission (DPOAE) test were applied to all rats for objective audiological evaluation. Audiological tests were carried out as a pre-test before the noise exposure and then on the 1st, 7th and 21st days after the noise exposure. The rats were sacrificed and their temporal bones dissected following the end of the 21st day tests. Tissues were embedded in the paraffin block after routine fixation and follow-up procedures. 5 micron thick sections were taken from the paraffin blocks and they were stained. Then histopathological and immunohistochemical examinations were completed. As a result of the study, it has been determined that the intensity and duration of the noise are the dominant factors that cause hearing loss. It has also been found that chronic noise delivery or increasing the bandwidth causes less damage to the cochlea than the intensity or duration. And finally, it has been determined which research models can use 5 different noise conditions used in our study.

**Keywords:** Noise-induced hearing loss, histological examination, auditory evoked brainstem potentials, cochlea, Otoacoustic emissions

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

İşitme, vücudumuzun en önemli duylardan biridir. İşitmenin tam olarak sağlanabilmesi için gelen sinyalin dış kulak yolundan başlayıp beynin üst kısımlarına kadar ulaşması gerekir. İç kulak sesi elektriksel enerjiye dönüştürüp biyolojik bir mikrofona görevi görmektedir (1). İşitme kaybı genellikle iç kulaktaki duyu hücrelerini etkiler ve işitme kaybına sebep olan birçok etmen mevcuttur. Bunların başında gelen ve günümüzün en büyük meslek hastalığı gürültüye bağlı işitme kaybıdır (2).

Sanayileşme arttıkça gürültüden kaynaklı işitme kaybı riski de artmaktadır. Amerikada bir bireyin gürültüye maruz kalma seviyesinin bir veya 2 yüzyıl öncesine oranla önemli oranda arttığı düşünülmektedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması da işitme kaybı riskini arttırmaktadır (60).

Günümüzde araştırmacılar gürültüye bağlı işitme kaybında etkilenim gösteren periferik reseptör organ olan kokleaya odaklanmıştır. Endüstriyel ve askeri ortamlarda gürültü maruziyeti diğer meslek gruplarına nazaran daha fazladır. Bu sebeple araştırmacılar insanlar üzerinde kontrollü çalışma yapmak için endüstriyel ve askeri ortamları kullanmışlardır. Ancak bu çalışmalar bazı durumlarda hem etik anlamda hem de iç kulağın hücresel boyutta incelenmesi anlamında sınırlılıklara sahiptir (3).

Kontrollü yürütülen hayvan çalışmaları, gürültü varlığı veya yokluğunda kokleanın nasıl etkilenim gösterdiğine dair bize detaylı bilgi vermektedir. İyi kontrol edilen ortamlarda yürütülen hayvan araştırmaları, gürültünün varlığının veya yokluğunun kokleayı nasıl etkilediğine ilişkin birçok ayrıntıyı açıklığa kavuşturmuştur(3).

Henderson ve ark. gürültüye maruz kalmanın mitokondriyal aktiviteyi ve serbest radikal üretimini tetiklediğine, koklear kan akışını azalttığına, eksitotoksik sinir şişmesine neden olduğuna ve Corti organında hem nekrotik hem de apoptotik hücre ölümüne neden olduğuna dair kanıtlar ortaya sürmüştür (4).

Hayvanlarda gürültüye bağlı işitme kaybı modelleri günümüzde farmakolojik çalışmalar, işitme fizyolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar, rejenerasyon çalışmaları, moleküler çalışmalar, tinnitus ve santral işitsel işleme çalışmalarında

tercih edilmektedir. Ancak literatür incelendiğinde farklı gürültü türlerinin hangi modellerde kullanılması gerektiği ve iç kulakta nasıl bir harabiyet yaptığı net değildir.

Projemizdeki amaç, literatürde en çok tercih edilen gürültü türlerini kullanarak iç kulaktaki yapıların nasıl bir etkilenim gösterdiğini incelemektir. Bu sayede hangi model araştırmasında hangi tip veya şiddette gürültü kullanılması gerektiği, gürültünün ne kadar süre boyunca verilmesi gerektiği konusu üzerinde durulacaktır.

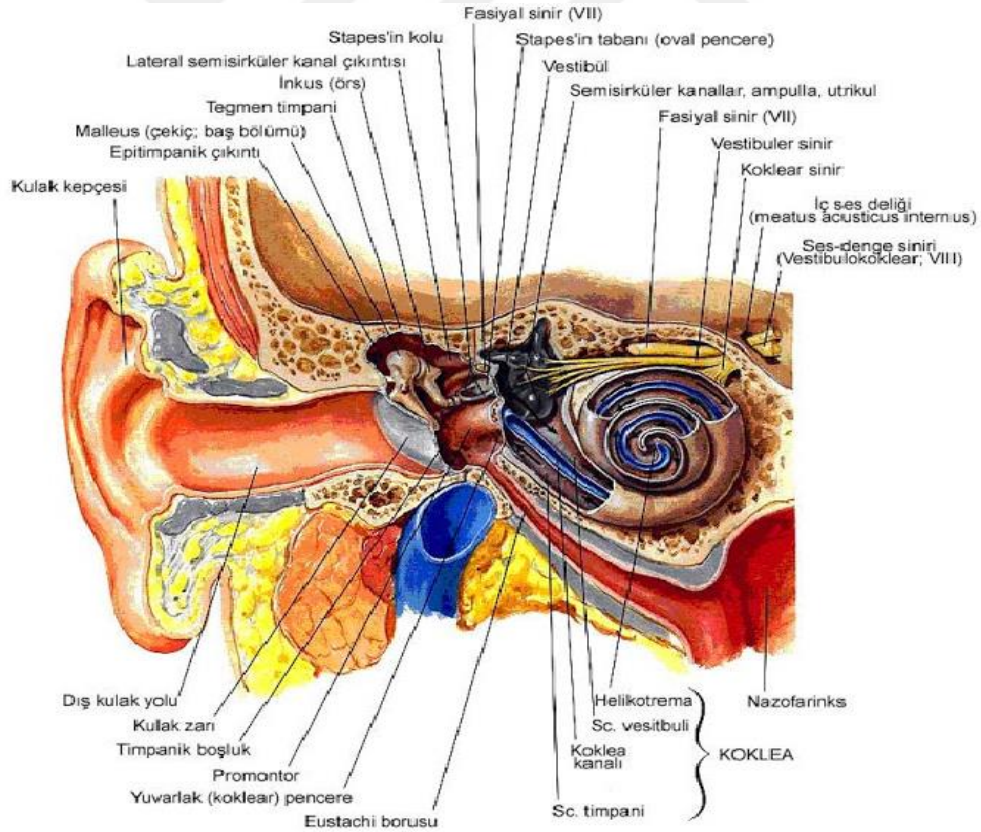
Ek olarak farklı gürültüye bağlı işitme kaybı modellerinde odyolojik ve histolojik olarak hangi tekniklerin işitme kaybı tespitinde kullanılabileceği araştırılacaktır.

Projemizin hipotezi, gürültü şiddetinin artmasının, gürültüye maruziyet süresinin artmasının ve gürültünün bant genişliğinin artmasının işitmeyi kötü yönde etkileyeceği yönündedir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. İşitme Sistemi

İşitme, vücudumuzun ana duyu sistemlerinden birisidir ve sözel iletişimin sağlanması için büyük bir öneme sahiptir. Sözel iletişimin yürütülebilmesi için, uygun akustik sinyalin beynin üst merkezlerine ulaşması gerekir. Kulağın işlevi, fiziksel titreşimi kodlanmış bir sinir uyarımına dönüştürmektir ve bu süreç biyolojik bir mikrofona olarak düşünülebilir (1). Akustik bir enerji olan ses dalgaları, timpanik membrana ulaştığında bu akustik enerji mekanik enerjiye dönüştürülür. Kemikçiklerin titreşimi ve enerjinin iç kulak sıvılarına aktarımıyla birlikte bu enerji hidrolik enerjiye dönüştürülür ve iç kulakta bu enerji son olarak biyo-elektriksel sinyallere dönüştürülerek koklear sinirine sunulur (Şekil 4.1.). Beyne erişen biyo-elektriksel sinyaller burada çok boyutlu olarak işlemlere tabi tutularak algılanır (5).



Şekil 4.1. Dış, orta ve iç kulak anatomik yapıları



#### 4.1.1. Dış Kulak

Dış kulak, sesi timpanik membrana iletmekten sorumludur. Deri ile kaplı kıkırdak yapıdan oluşan ve kafatasının yan tarafından çıkıntı yapan kısım olan pinna, sesi toplayarak dış kulak kanalına yönlendirir. Pinna şekli itibariyle önden gelen sesleri arkadan gelenlere göre daha fazla yakalar bu sayede lateralizasyona yardımcı olur (6) (7).

Dış kulak kanalının uzunluğu yetişkinlerde yaklaşık 2,5 cm, çapı yaklaşık 0,6 cm'dir ve S şeklindedir (6). 1/3'lük dış kısmı kıkırdak, 2/3'lük iç kısmı ise kemik kısımdan oluşmaktadır. Dış kısım kulak kiri oluşturan ter bezleri ve yağ bezleri içeren tüylü cilt ile kaplıdır. İç kısma doğru kulak kanalının derisi ince ve basit bir hale gelir ve kemiğe sıkıca tutunur. Kemik kısmın sert bir boşluk oluşturması sebebiyle ses burada daha az emilir ve timpan membrana yönlendirilir (1) (6).

İnsanlarda kafa, pinnanın boyutuna kıyasla daha büyüktür, bu nedenle kulak kepçesinin rolü diğer bazı memelilere göre daha azdır. Bununla birlikte, kıvrımlı şekli daha yüksek frekanslı sesleri yakalamaya ve bunları dış kulak kanalına yönlendirmeye yardımcı olur. Bu kıvrım ve çukurlar yüksek frekans (yaklaşık 5000 Hz) seslere maksimum yanıt verme eğilimindedir. Kulak kepçesinin farklı ses toplama özelliklerinin vertikal düzlemde ses lokalizasyonuna yardımcı olduğuna inanılmaktadır (1) (8) (9).

Kulak kanalı bir ucu kapalı ve diğer ucu açık bir boru veya tüpe benzeyen konfigürasyonu nedeniyle, kanal rezonatörü olarak işlev gösterir. Yetişkinlerde, bu rezonans tipik olarak 3000 ila 4000 Hz civarında bir frekansta yaklaşık 15-20 dB olarak meydana gelir. Bu kulak kanalı rezonansının varlığı, sesin doğal algılanması için büyük bir öneme sahiptir (6).

#### 4.1.2. Orta Kulak

Orta kulak, Tuba Eustachii adı verilen uzun, ince bir tüple burnun gerisinde bulunan nazofarenkse bağlanan hava dolu bir boşluktur. Orta kulak boşluğu, sesi timpanik membrandan iç kulağa ileten üç küçük kemikçik olan malleus, incus ve stapes'i barındırır. Orta kulağın dış duvarı timpanik membrandır, iç duvarı ise kokleadır. Orta kulağın üst bölümünü, beynin orta lobunun altındaki kemiği oluşturur

ve orta kulağın tabanını, kafadan kanı boşaltan bulbus jugulere kaplar. Orta kulağın ön uç kısmında Tuba Eustachii bulunurken, arka ucunda Mastoid hava hücrelerine açılan bir açıklık bulunur (1) (7).

Orta kulak, burun ve sinüslerin solunum hava boşluklarının bir uzantısıdır ve mukus salgılama özelliği vardır. Tuba Eustachii kulaktan çıkarken kemiklidir, ancak burnun arka tarafına yaklaştıkça nazofarenkste kıkırdak ve kastan oluşur. Kas kontraktürü aktif olarak tüpü açar ve orta kulak ile burundaki hava basıncının dengelenmesini sağlar (1) (7) .

Orta kulakta iki adet kas bulunmaktadır. Biri N. facialis tarafından innerve edilen M. Stapedius, diğeri ise N. Trigemini tarafından innerve edilen M. Tensor timpani kasıdır. Tensor timpani kası malleusla bağlantılı iken, stapedius kası stapes kemiğiyle bağlantılıdır. Stapes kası kulağa yüksek şiddette bir ses geldiğinde kasılarak kokleaya zarar verebilecek enerjinin geçişini kısmen engeller (7) (10).

#### **4.1.3. İç Kulak**

Koklea, salyangoz kabuğu şeklinde içi boş bir kemik yapıdır.  $2^{3/4}$  dönüşlüdür ve perilenf ve endolenf sıvılarını içerir. Ductus Cochlearis'in içini döşeyen baziler membran, yaklaşık 1,5 mm çapında 35 mm uzunluğundadır ve hacmi yaklaşık 0,2 mililitredir (7).

Stapesin tabanının titreşimi, oval pencere aracılığıyla kokleadaki perilenf sıvısını titreştirir. Sıvılar sıkıştırılmadığı için oval penceredeki hareketlenme enerjisinin başka bir pencere aracılığıyla ters fazda olmak üzere atılması gerekir, bunun için de orta kulakta bu işi yuvarlak pencere yürütür (1).

En dışta kalan iki bölüm, oval pencereye bağlanan Scala vestibuli ve yuvarlak pencereye bağlanan Scala timpani'dir. Bu iki bölüm perilenf ile doludur ve apexte helicotrema olarak bilinen küçük bir açıklıkla birbirlerine bağlanırlar. Ductus Cochlearis olarak da bilinen membranöz labirent, endolenf adı verilen farklı bir sıvı ile doldurulur. Scala media bir tarafta Scala vestibuli'den Reissner membran ile, diğeri tarafta Scala timpani'den baziler membran ile ayrılır. Perilenf sıvısı sodyum açısından zengin iken, endolenf sıvısı potasyum yönünden zengindir (1,7).

Koklea'da bulunan Corti organı, dustus cochlearis'indeki duyu organı olarak adlandırılır. Scala timpani ve Scala mediyayı birbirinden ayıran elastik yapısı olan baziler membran üzerine yerleşmiştir. Stapesin hareketi, 32-35 mm uzunluğundaki baziler membran boyunca dalgalanma hareketine neden olur. Baziler membran, stapes tarafında eni dar ve yapısı serttir. Oysa aynı kıvrımın apikal kıvrımında eni geniş ve yapısı gevşektir. Baziler membranın bazal ve apikaldeki bu değişikliği farklı frekansları algılamamızda büyük öneme sahiptir. Yapısından dolayı bazal kısımdaki hücreler yüksek frekansları algımlarken, apikal kısım daha düşük frekansları algılar (1,7).

#### **4.1.3.1. Dış tüylü hücreler**

Dış tüylü hücreler Corti organının içerisinde iç tüylü hücelere göre modiolus'tan daha lateralde üç sıra halinde yer alır. Normal bir insan kulağında yaklaşık 12.000 adet dış tüylü hücre bulunur. Dış tüylü hücrelerin apikal kısmında stereocilia denilen uzantılar bulunur ve yükseklikleri içten dışa doğru artış göstermektedir. Normal bir dış tüylü hücrede ortalama 60-120 stereocilia bulunur (7).

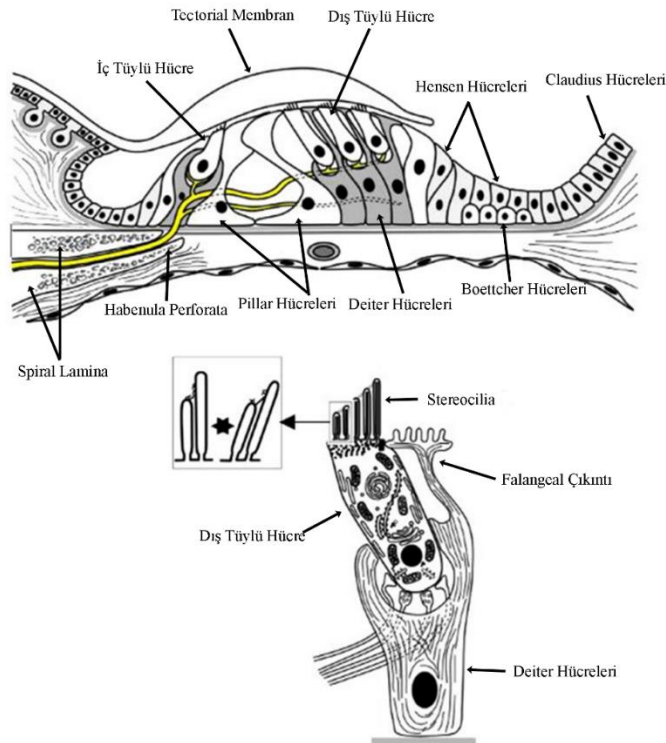
En uzun dış tüylü hücre stereocilia sırasının uçları, tectorial membranın alt tarafıyla bağlantılıdır. İnce filamentlerden oluşan bir ağ, stereocilia demetlerini birbirine bağlar. Basiler membran ve tectorial membran hareketlendiğinde, tip linkler ve dolayısıyla stereocilia yer değiştirir. Sonuç olarak, potasyum kanalları açılır ve dış tüylü hücre depolarize olur. Dış tüylü hücreler, uzunlamasına bir aktif lif sistemi ve motor protein "prestin" içerir. Depolarizasyon, prestin konfigürasyonunu değiştirerek dış tüylü hücrenin kasılmasına yol açar (tersi bir durum, hiperpolarizasyon hücrenin uzamasına neden olur) (7).

Dış tüylü hücreler, baziler membran hareketini güçlendirmektedir (11). Tüylü hücrelerin bulunduğu baziler membran üzerindeki karakteristik frekansına yakın frekanslarda amplifikasyon miktarı en yüksektir (12,13). Dış tüylü hücreler ayrıca baziler membranın frekans seçiciliğini önemli ölçüde arttırmaktadır. Dış tüylü hücrelerinin disfonksiyonu baziler membran frekans keskinliğinde azalmaya neden olur (14).

#### 4.1.3.2. İç tüylü hücreler

İç tüylü hücreler, baziler membran titreşimini biyo-elektriksel enerjiye dönüştürür. Baziler membran titreşimi, iç tüylü hücrelerin yüzeyindeki stereocilianın kısa olanlarının uzunlara doğru yatmasına neden olur ve tüylü hücrelerde eksitasyonu başlatır. Bitişik stereociliunları birbirine bağlayan tip linkler, katyon kanallarını açar ve potasyum iyonlarının hücreye girmesine izin vererek depolarizasyona neden olur. İç tüylü hücreler, tip I afferent sinir lifleri ile sinaps yapar ve iç tüylü hücrelerin depolarizasyonu, bu liflerde aksiyon potansiyeli oluşmasını sağlar (15). Dış tüylü hücrelerin salınım hareketi daha sonra iç tüylü hücrelere aktarılır. İç tüylü hücrelerin stereociliunları daha sonra yer değiştirir ve bunların depolarizasyonu afferent nöronlara aktarılır (1).

Afferent sinir uyarılarını başlatan hücre sadece iç tüylü hücredir. Özellikle düşük şiddetteki uyarılara hassas değildirler, ancak dayanıklıdır ve nispeten hareketsiz olan baziler membranın modiolusa yakın tarafında yer alırlar. Baziler membranın en çok salınım yaptığı nokta ortasıdır, böylece iç tüylü hücreler şiddetli titreşimlerden konumlarının verdiği avantajdan dolayı kurtulmuş olur (1).



Şekil 4.2. Corti ve kokleanın diğer hücreleri (7)

Kokleanın baziler membranının üstünde, tek sıra iç tüylü hücre ve üç sıra dış tüylü hücre, Corti tüneli adı verilen sert üçgen bir yapı ile ayrılmıştır (Şekil 4.2.). Baziler membranın hareketi, Corti tünelinin sallanma hareketine ve sonuç olarak iç tüylü hücrelerin yanal yer değiştirmesine sebep olur. Normal işiten insan kokleasında yaklaşık 3500 iç tüylü hücre bulunurken her bir hücrenin apikalinde yaklaşık 50-60 stereosilia bulunmaktadır (1) (7).

#### **4.1.3.3. Spiral ganglion**

Spiral ganglion, modiolusta yer alan ve kokleadan kortekse sesin iletilmesini sağlayarak işitmeyi sağlayan sinir hücre gövdesidir (16). Spiral ganglion hücrelerinin dendritleri, iç tüylü hücrelerin tabanıyla büyük afferent sinapslar oluşturur; nörotransmitter olarak glutamat kullanırlar. Koklear sinir bebeklerde yaklaşık 36.000 akson içermektedir, her bir iç tüylü hücre sinyal iletimi için yaklaşık on afferent nöronla sinaps yapmaktadır. Yaşlanma sırasında ise akson sayısı azalır ve yaşlılarda yaklaşık 18.000 olur (17) (18).

Spiral gangliyon nöron fibrillerinin %95'i iç tüylü hücre ile sinaps yaparken sadece %5'i dış tüylü hücreler ile sinaps yapmaktadır ve dış tüylü hücre ile olan bu bağlantının işlevi henüz anlaşılamamıştır. Koklear sinir de diğer işitsel yapılar gibi tonotopik olarak düzenlenmiştir: merkezde, kokleanın apikalini innerve eden spiral ganglion hücrelerinden aksonlar bulunurken, sinirin daha çeperinde, bazal kısmı innerve eden ganglion hücrelerinden gelen aksonlar bulunur (19).

İç kulakta, spiral kemiklerden oluşan spiral ganglion nöronlarının somatalarının bulunduğu Rosenthal kanalı olarak adlandırılır. Spiral ganglionda iki nöron popülasyonu tanımlanmıştır (20–22).

Afferent Tip-I lifler, spiral ganglion nöronların %90-95'ini oluşturur, ancak bu oranın türler arasında farklı olabileceği bildirilmiştir (23). Bu büyük bipolar nöronların somaları miyelinlidir ve iç tüylü hücreleri koklear çekirdeklere bağlar. Nöral dendritler, habenula perforata yoluyla Corti organına gider. Her bir dendrit yalnızca bir İTH'yi innerve eder ve her bir İTH, 10 ila 20 afferent Tip-I dendritinden temas alır (18) (24).

Spiral ganglion Tip-II afferent nöronlar, ganglionların yalnızca %5-10'unu oluşturur (23)(25). Bunlar, dış tüylü hücre ile sinaps yapan psödonipolar ve miyelinsiz nöronlardır (26) (27). Habenula perforata yoluyla Corti organına girdikten sonra dendritleri, dış tüylü hücelere ulaşmak için Corti tünelinin tabanından geçer. Her dal, tanımlanan bir dış tüylü hücre ile temas kurar ve sinapslar oluşturur (28–30). Yapılan çalışmalar Tip II nöronların Tip I nöronlara göre daha geç dejenere olduğunu göstermiştir (16).

#### **4.1.3.4. Stria vascularis**

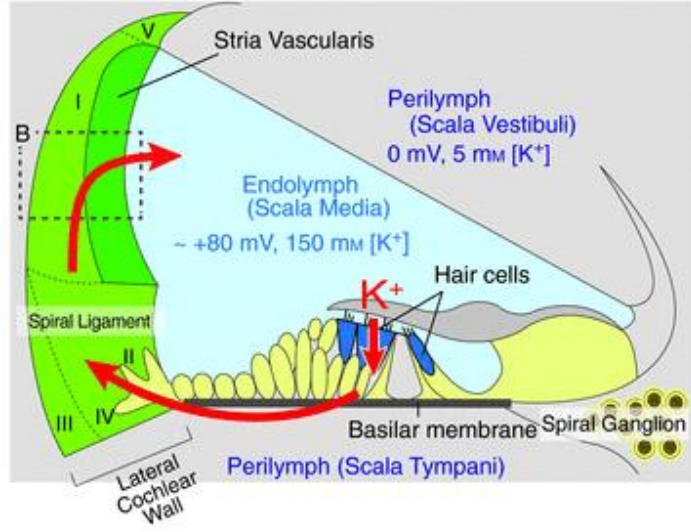
Stria vascularis, Scala medianın lateral duvarındaki oldukça özelleşmiş yapıdır.  $K^+$  iyonu, Cortiye bir uyarın geldiği zaman tüylü hücelere doğru akar. Hücre uyarıldıktan sonra potasyum kanalları açılır ve fazla potasyum dışarıya atılır. Destek hücreleri ve spiral ligament hücreleri arasındaki gap junctionlar vasıtasıyla alınan bu  $K^+$  iyonları stria vascularise geri taşınır ve bu döngü her uyarım sırasında gerçekleşir (Şekil 4.3.)(31).

Stria vascularis, Scala mediada bulunan ve iç ve dış tüylü hücrelerini çevreleyen endolenfin iyonik bileşimini korumaktadır. Çoğu hücre dışı sıvının aksine, endolenf yüksek konsantrasyonda potasyum iyonlarına ve düşük konsantrasyonda sodyum iyonlarına sahiptir ve bu da pozitif bir endokoklear potansiyele yol açar. Endolenfin bileşimi normal koklear işlev için gereklidir, çünkü hem dış hem de iç tüylü hücrelerin depolarizasyonu için potasyum iyonlarının hücrenin içine girmesi gerekir (15).

İç tüylü hücrenin uyarılması için; dış tüylü hücrenin mekanik olarak kısılması, stria vascularisin doğru bir şekilde çalışması ve potasyum iyonlarının konsantrasyonunun yeterli seviyede olması gerekmektedir (15).

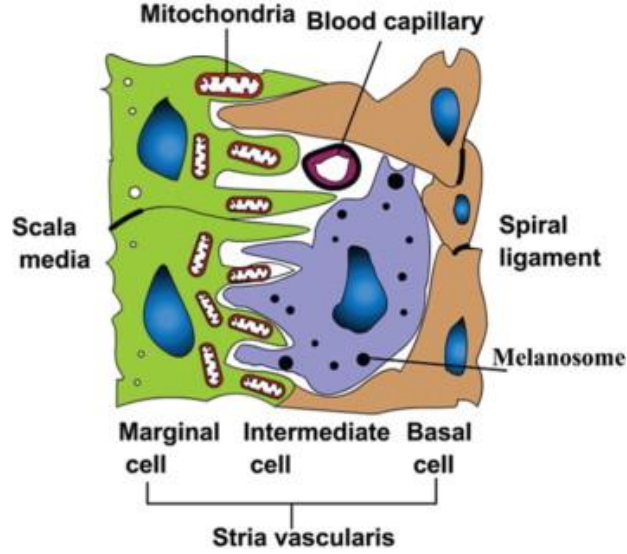
NKCC1 ve Na-K-ATPase gibi bazı özel iyon kanallarını kullanan stria vascularis, endokoklear potansiyeli (EP) oluşturmak için  $K^+$  'yı Scala media ortamına ekstrüde eder. Bu işlem, sesin algılanabilmesi için tüylü hücrelerin elektrokimyasal sinyal iletiminde gerekli olan  $K^+$  iyonunun Scala mediada yüksek konsantrasyonunu sağlar (31).

Yapılan çalışmalar stria vascularis ve endokoklear potansiyelin disfonksiyonunun hem dış, hem de iç tüylü hücreleri etkilediğini göstermiştir (32).



Şekil 4.3. Kokleadaki Potasyum Döngüsü (33)

Stria vascularis, marjinal hücreler (endolenfe en yakın yapısı), ara hücreler ve bazal hücreler olarak adlandırılan üç hücre katmanından oluşur (Şekil 4.4.). Marjinal hücreler membranlarında iyon pompalarına ve kanallarına sahiptir; özellikle,  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -ATPases kanallarıyla endolenfin dışına  $\text{Na}^+$  pompalarlar. Marjinal hücreler tight junctions, adherens junctions ve desmozomlara sahiptir. Ara hücreler melanin içerir ve bazen melanosit olarak adlandırılır. Bazal hücreler ise, daha lateral yerleşimli spiral ligamente bitişiktir. Ayrıca yoğun bir junction kompleks ağına sahiptirler, ancak  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -ATPaz bulundurmazlar (34).



Şekil 4.4. Stria Vascularisteki Hücre Yapıları (35)

#### 4.1.3.5. Spiral Ligament

Spiral ligament, stria vascularis ile kemikli otik kapsül arasında bulunan fibröz bir yapıdır. Bu ligament, bağ dokusundan, özellikle hücre dışı matriks ve mezodermal kaynaklı hücrelerden oluşmaktadır. Baziler membran, spiral ligament tarafından lateral kısmından tutulur. Ligament hücrelerinin kasılma proteinleri vardır ve baziler membranın gerilimini oluşturabilir veya düzenleyebilir. Spiral ligament ayrıca,  $K^+$ 'yı perilenften endolenfe doğru pompaladığı için iyonik dengede de rol oynar (34).

Lateral duvar üzerinde 5 farklı fibrosit bulunur. Tip I fibrositler, stria vascularisin altında bulunur, tip II fibrositler spiral prominence (spiral çıkıntı) altında yer alır, tip III fibrosit, ince bir tabaka halinde otik kapsül ile sınırı oluşturur, tip IV fibrositler lateral olarak bulunur ve baziler membranı lateral duvara tutmakta yardımcı olur ve tip V fibrositler ise stria vascularisin üzerinde yer alır (36,37).

#### 4.1.4. Koklear Sinir

Koklear sinir periferik işitsel yapılardan köken alarak merkezi sinir sistemine doğru bir yol izler. Aksonlar, koklea (modiolus) eksenini boyunca gruplanır ve daha sonra meatus acoustic internusa giren koklear siniri oluşturur. Koklear sinir meatus acoustic internus boyunca devam ederek vestibuler sinirle birleşir ve vestibulokoklear siniri oluşturur(38).



Koklear sinirin hasarı iki şekilde gerçekleşebilir: koklear siniri lifleri tamamen dejenere olabilir veya demiyelinizasyon meydana gelebilir. Kokleadan gelen biyo-elektriksel girdi azalır veya kaybolursa koklear sinir lifleri dejenere olur bu sebeple iç tüylü hücre kaybına ikincil olarak sinir dejenerasyonu meydana gelebilir(15,39,40).

Yeni çalışmalar, koklear sinir dejenerasyonunun koklear hasarın yokluğunda da meydana gelebileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada farelere tek seferlik sunulan bir gürültü sonrası dış ve iç tüylü hücrelerin hasar görmediği ancak işitsel sinir liflerinin %50'ye kadarının dejenere olduğu bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada işitsel beyin sapı eşikleri, işitsel sinir liflerinin kaybı kalıcı olmasına rağmen normale dönmüştür, bu bulgu işitsel sinir lifi kaybının düşük şiddetteki seslerin işitebilirliğini etkilemediği göstermektedir. Yüksek şiddetlerde elde edilen yanıtlarda ise cevapların genliklerinde düşüş gözlenmiştir bu da eşik üstü sinyallerin kodlanmasının etkilendiği düşündürmektedir (41).

#### **4.1.5. Santral işitme sistemi**

Periferik işitme sisteminden gelen bilgiler, işitme siniri vasıtasıyla merkezi işitsel nukleuslara ulaşır. Bu nukleuslar arasında 1) koklear nukleus, 2) Superior olivary kompleks, 3) lateral lemniscus, 4) inferior kollikulus ve 5) medial genikülat body bulunur. İşitsel yapılardan çıkan işitsel bilgi işitme sinirinde aktarılır ve bu sinirler koklear nukleusta sinaps yapar. İşitsel bilginin çoğu daha sonra kontralateral lifler vasıtasıyla superior olivary komplekse iletilir. Oradan bilgi, beyin sapının kontralateral tarafından ve kortekse doğru ilerler(42).

İşitsel sistemde işlev bozukluğu meydana geldiğinde, bireyler temelde doğal dinleme ortamlarında konuşma seslerini işlemede sorun yaşar. Çoğu durumda, normal işitme eşiklerine rağmen işitme sorunları ortaya çıkar ve bu anormal durumun merkezi işitsel işlemeden kaynaklı olduğu düşünülür. İşitsel nöral dokuları etkileyen durumlara yaşlanma, gürültü hasarı ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli faktörler söylenebilir (43).

## 4.2. Sıçanlarda İşitme

Otolojik araştırmalarda daha sık kullanılan deney hayvanları kobaylar ve sıçanlardır. Çünkü kulak anatomi ve fizyolojik yapıları insanlara benzerlik göstermektedir (44).

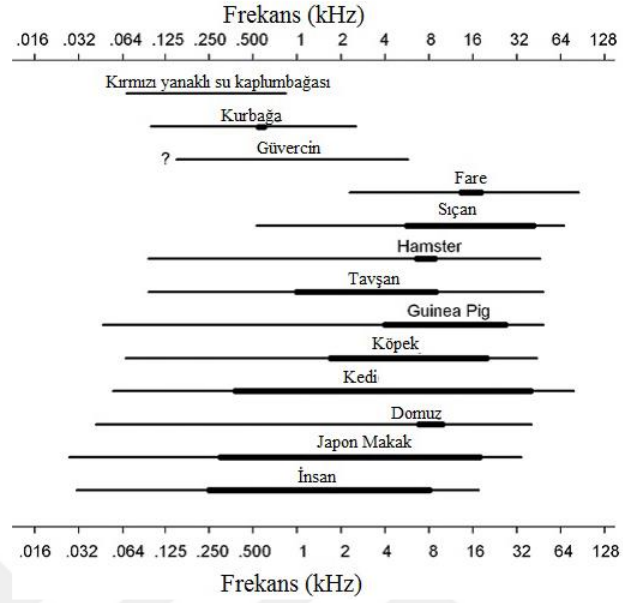
Sıçanların iç kulağı insanlardaki gibi kemik labirent ve membranöz labirentten oluşmaktadır. Membranöz labirent içerisinde potasyumdan zengin endolenf sıvısı, kemik labirent ile membranöz labirent arasında ise sodyumdan zengin perilenf sıvısı bulunmaktadır. İç kulakları yine koklea ve vestibul olmak üzere 2'ye bölünmüştür. Koklea insanlarda 2 tam  $\frac{3}{4}$  tur dönerken, sıçanlarda 2.5 tur dönmektedir ve bu özelliğiyle yine benzerlik göstermektedir. Normal vücut konumunda kokleanın apikal kısmı ön ve aşağıya doğru bakmaktadır (45,46).

Stapes tabanının konumlandığı oval pencere Scala vestibuli ile bağlantılı iken, yuvarlak pencere Scala timpani ile bağlantılıdır ve her iki Scala arasında Scala media bulunmaktadır. Tüm memelilerde olduğu gibi basiler membranın üstünde spiral limbus bulunmakta ve Reissner membran ile bağlanmaktadır. Basiler membran Scala media ile Scala timpaniyi birbirinden ayırırken, Reissner membran Scala vestibuli ve Scala mediayı birbirinden ayırmaktadır. Basiler membranın orta kısmında Corti organı bulunmaktadır. Corti organının modiolusa yakın kısmında tek sıra iç tüylü hücre, lateral duvara yakın olan kısmında ise üç sıra dış tüylü hücre bulunur. Ayrıca Cortiden bulunan destek hücrelerinin tipi ve konumu insanla benzerlik göstermektedir (45).

İnsanlardaki iç tüylü hücre sayısı 3.500, dış tüylü hücre sayısı 12.000 iken bu sayı sıçanlarda iç tüylü için yaklaşık 960, dış tüylü hücre için yaklaşık 3.470'dir. Spiral ganglion için yapılan çalışmalarda insanlarda yaklaşık 30.000 spiral ganglion bulunurken bu sayı sıçanlarda farklı çalışmalarla 14.300-19.200 arasında tespit edilmiştir (47-50).

İnsanlar ve sıçanların işitme aralıkları farklılık göstermektedir. İnsanlar 18-20 kHz'e kadar olan sesleri duyabilirken sıçanlarda bu üst sınır 70kHz'e kadar çıkmaktadır. Ayrıca insan kulağının en duyarlı olduğu frekans aralığı 0.25-8 kHz iken, sıçanlarda 8-32 kHz aralığıdır (Şekil 4.5.). Sıçanlarda da insanlardaki gibi koklealarında tonotopik organizasyon bulunmaktadır. Yüksek frekanslar bazal kısımda algılanırken,

düşük frekanslar ise apikal kısımda algılanmaktadır(51). İnsan ve Laboratuvar Hayvanlarının İşitme Aralığı şekil 4.5.'de verilmiştir.



Şekil 4.5. İnsan ve Laboratuvar Hayvanlarının İşitme Aralığı (51)

### 4.3. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

#### 4.3.1. Gürültüye bağlı işitme kaybı

Dünya Sağlık Örgütü, dünyada 600 milyonun üzerinde kişinin gürültü sebebiyle işitme kaybı riski taşıdığını ifade etmektedir. Bu da küresel nüfusun yaklaşık %12'sine karşılık gelmektedir. Ek olarak, 1.1 milyar genç (12-35 yaş arası) eğlence ortamlarında gürültüye maruz kalma nedeniyle işitme kaybı riski altındadır (52,53).

İşitme kayıplarının hükümete maliyeti ise dünya genelinde yaklaşık 750-790 milyar dolardır (54). Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK), hayatı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (41,55). Gürültü maruziyeti, kan akışının azalmasına, kılcal damarların daralmasına ve bu sebeple mikrodolaşımın bozulmasına sebep olurken, lateral duvar ve spiral ligament fibrositlerinde değişiklikler de dahil olmak üzere çok çeşitli koklear hasara neden olmaktadır (56-59).

Sanayileşme arttıkça gürültüden kaynaklı işitme kaybı riski de artmaktadır. Amerikada bir bireyin gürültüye maruz kalma seviyesinin bir veya 2 yüzyıl öncesine

oranla önemli oranda arttığı düşünülmektedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması da işitme kaybı riskini arttırmaktadır. Gürültüye maruz kalma hem iç kulaktaki tüylü hücreleri hem de işitmeyle ilgili nöron yapılarını etkiler. Gürültüye maruziyet sonrası gelişen işitme kaybı çoğunlukla geçici işitme kaybına sebep olur ve 24-48 saat içerisinde düzelir. Tekrarlanan maruziyetlerde ise işitme kaybı kalıcı hale gelebilir (60).

Gürültüden kaynaklı kokleada etkilenen ilk yapı dış tüylü hücrelerdir. Dış tüylü hücre etkilenimi genellikle geçicidir. Gürültüye maruziyet devam ederse dış tüylü hasarı kalıcı hale gelebilir; bunun yanında iç tüylü hücre de etkilenebilir (61).

İnsanlarda gürültüye bağlı işitme kaybı saf ses odyometre testi yapılarak tespit edilebilmektedir. Odyometre testinde işitme kaybının geliştiği frekanslar genelde 4 ve 6 kHz frekanslarıdır. Özellikle 4 kHz frekansının tutulumu mesleki gürültü kaynaklı işitme kaybının tespiti için önemli ve klasiktir (62).

Mevcut durumda gürültüye bağlı işitme kaybının tedavisi, işitme kaybının daha çok artmasını önlemek amaçlı yüksek şiddetteki gürültüye maruz kalmanın erken belirlenmesi ve önlenmesinden oluşmaktadır (60).

Yaşam kalitesi üzerindeki çok fazla etkileri nedeniyle, son dönemde kulak koruyucularına olan talep artmıştır. Bununla birlikte, onlarca yıllık gayrete rağmen, gürültüye bağlı işitme kaybı sorunu her geçen gün daha da artmaktadır (63).

Gürültünün işitme sistemine olan etkisi gürültü şiddeti, gürültü frekansı, gürültü süresi ve gürültünün karakteristiğine göre değişiklik gösterir. Buna ek olarak gürültüye maruz kalma süresi, yaş, genetik, kullanılan kimyasal faktörler, mevcut işitme kaybı, otolojik sorunlar, gürültü kaynağına olan mesafe, kulakların gürültü kaynağına olan mesafesi etkilidir (64–66).

#### **4.3.2. Geçici İşitme Kaybı**

Genellikle geçici işitme kaybı, koklear sistemi etkileyen kalıcı işitme kaybının daha az etkilenmiş bir hali olarak varsayılmaktadır. Bunun yanında güncel çalışmalar geçici işitme kaybının farklı bir mekanizmayı etkilediğini düşündürmektedir (67).

Geçici işitme kaybı (GİK) sonucu sinaps seviyesine kadar bir iyileşme görülme de zamanla eşikler normal sınırlarına döner. Gürültü sonrası geçici işitme kaybı gelişen eşikler genellikle 50 dB altında gözlenir (41,68). Dış tüylü hücre stereosiliyasının gürültü sonrası tektorial membrandan kopması hayvan çalışmalarında yaklaşık 43 dB bir kayıp yaratmıştır (69). Diğer araştırmalarda, iç tüylü hücrelerin aşırı uyarımının glutamat salınımına bağlı eksitotoksisiteyi tektiklediği gösterilmiş buna bağlı olarak aşırı uyarılmanın gürültü sonrası eşikte geçici değişikliklere de sebep olabileceği bulunmuştur (70). Ayrıca, GİK sonrasında kokleanın lateral duvarlarında iyon taşıyıcı Na, K-ATPase ve Ca-ATPase aktivitesinin azaldığını ve bununla bağlantılı olarak serbest radikallerin arttığını bulmuşlardır. İyon taşıyıcı bu kanalların kokleada endokoklear potansiyelin oluşmasına katkı sağladığı düşünülürse GİK için bu kanalların önemli olabileceği düşünülmektedir (71).

#### **4.3.3. Kalıcı İşitme Kaybı**

Fazla miktarlarda gürültüye maruz kalındığında koklear hasar düzelmeyecek ve işitme kaybı iyileşmeyecek boyutlara gelir. Kalıcı işitme kaybındaki (KİK) hasarın temelde tüylü hücrelerden kaynaklı olduğu düşünülse de uzun vadede nöron ve lateral duvardaki dejenerasyonların da işitme kaybına sebebiyet verebileceği düşünülmektedir (71).

Kokleanın yoğun bir şekilde uyarılması tüylü hücrelerin stereociliumları direkt mekanik bozulmasıyla sonuçlanabilir ve bu da tüylü hücrelerin işlevini azaltabilir veya tümüyle ortadan kaldırabilir(72–74). Yine bu şiddetli uyarımlar tüylü hücre ve destek hücrelerini bozabilir. Ek olarak mekanik hasar sonucu endolenf ve perilenf birbirine karışıp tüylü hücrenin bazal kısmı yüksek potasyum seviyesine maruz kalarak sağlam tüylü hücrelerin de ölümüne sebebiyet verebilir(67).

Gürültüye bağlı işitme kaybı ayrıca hücrelerin kendi içerisinde meydana gelen biyokimyasal süreçlerle de meydana gelir. Bu biyokimyasal süreçler tüylü hücrenin hasarında büyük ve kritik bir role sahiptir(67).

#### **4.3.4. İç Kulakta gürültüye bağlı hasarın olası mekanizmaları**

##### **4.3.4.1. Mekanik Travma**

Mekanik travma, baziler membran üzerindeki hücrelerin yapısal hasarına sebebiyet verir. Hafif bir akustik travma sonucu, dış tüylü hücre ile tektoriyal membran arasındaki bağlantı geçici olarak kopabilir, destek hücreleri zarar görebilir, stereociliumların köklerinde geçici hasara sebebiyet verebilir (69). Daha yüksek şiddetlerdeki akustik travma sonucunda, stereocilia kalıcı olarak kırılabilir ve dış tüylü hücrelerdeki aktin filamentleri depolimerize olabilir (75,76). Stereocilia uçlarındaki tip link bağlantıları kırılabilir, bunun sonucu olarak da hücrenin uyarılması durabilir (77). Ek olarak, tip link bağlantıları arasındaki küçük hasarlar 48 saat içinde onarılarak geçici işitme kaybına da sebebiyet verebilir (78). Şiddetli bir gürültü hücre membranlarını bozabilir, retiküler laminayı kırabilir ve Reissner membranı yırtabilir.

Son güncel çalışmalarda, spiral ligament tip IV hücrelerinin sayısının gürültü yoğunluğuna bağlı olarak azaldığı, hücre çekirdeklerinin küçüldüğü ve vakuolizasyon geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca stria vascularisin kalınlığının gürültüye maruziyet sonrası 3 gün içinde şişerek maksimum kalınlığa ulaştığı ve 7 gün içinde de tekrar eski haline döndüğü bildirilmiştir(79) .

##### **4.3.4.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)**

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) hücresel yaşam süreçleri için gereklidir. Bu serbest radikaller kısa ömürlü, kararsız ve oldukça reaktif atom kümeleridir. Bunun yanında gürültü kaynaklı hücrede fazlaca bu serbest radikallerin üretilmesi proteinlere, lipitlere ve DNA' ya zarar verir (80). Bir hücrenin ROS dengesini sağlayabilmesi için antioksidan üretmesi de gerekmektedir. Ancak üretilen ROS miktarı antioksidan kapasitesini aşarsa oksidatif stres oluşur ve homeostazın geri kazanılması için sinyal yolları aktive edilir. Homeostazın geri kazanılması başarısız olursa apoptotik sinyal yolağı aktive olur ve hücre ölümü gerçekleşir (81).

Yapılan çalışmalarda, gürültü maruziyetinden kısa bir süre sonra kokleada ROS tespit edilmiştir (47). Herhangi bir mekanik hasar olmaksızın gürültüden çok kısa

bir süre sonra tüylü hücrelerde serbest radikaller gözlenmiştir. Bu da serbest radikal birikiminin hasarın başlamasındaki rolünü daha da desteklemektedir (82).

ROS üretiminin doğrudan harap edici etkilerinin yanında dolaylı etkileri de olabilir (83). ROS'un oldukça toksik olan lipid peroksidasyonunu uyardığı bulunmuştur. Lipid peroksidasyon ürünleri direkt apoptoza sebebiyet verebilirken, dolaylı yoldan koklear kan akımının azalmasına da sebep olabilir (84).

ROS, üretimi sadece tüylü hücrelerde gerçekleşmez. Destek hücreleri ve stria vascularis gibi geniş bir alanda üretilir. Ancak yapılan çalışmalar tüylü hücre dışındaki hücre yapılarının yüksek şiddetli bir gürültüye maruz kalmadığı sürece fonksiyonlarının fazla etkilenmediğini göstermektedir. Bu da tüylü hücrelerin diğer hücre türlerine göre ROS'a karşı daha dirençsiz olduğunu göstermektedir (85).

#### **4.3.4.3. Kalsiyum Homeostazı ve ROS Oluşumu**

Hücrelerin ROS üretimi mitokondride gerçekleşmektedir. ROS sitoplazmaya mitokondriyal membranın kontrolünde çıkar. Gürültü sonucu mitokondriyal membranın bütünlüğü bozulur veya potansiyeli kaybolursa ROS sitoplazmaya salınır ve serbest radikallerin daha da artmasına sebep olabilir (86). Kalsiyum homeostazı bu sürecin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Kalsiyum salınımı, mitokondriyal membran geçirgenliğinin artmasına sebep olur. Yapılan çalışmalarda gürültü maruziyeti sonrası tüylü hücrelerde serbest kalsiyum miktarının arttığı bulunmuştur (87).

Yüksek kalsiyum konsantrasyonu, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve aşırı ROS üretimini artırır (88). Kalsiyum bunun yanında apoptotik ve nekrotik hücre ölüm yollarını da tetikleyebilir(89).

#### **4.3.4.4. Eksitotoksisite**

Glutamat, iç tüylü hücre ile işitme sinir lifleri arasındaki sinapsta bulunan bir nörotransmitterdir. Glutamat eksitotoksisitesi, gürültüye bağlı hasarın farklı bir mekanizmasıdır. Gürültüye maruziyet sırasında iç tüylü hücre sürekli depolarizasyon sürecine girer ve sürekli glutamat salgılanır. Glutamatın fazla salınımı toksik bir etki yaratarak sinapsın bozulmasına sebep olur (90). Önceki çalışmalar eksitotoksisitenin

sadece geçici bir hasar oluşturduğunu ifade etse de güncel yapılan çalışmalar yüksek gürültü maruziyetinin işitsel sinir liflerinde kalıcı bir dejenerasyona sebebiyet verdiği yönündedir (41,91). Kokleadaki eksitotoksik olaylara, iç tüylü hücre sinapsındaki dendritlerin vakuolizasyonu, ödemi ve retraksiyonu gibi patolojik değişiklikler eşlik eder(88).

Eksitotoksisite mekanizmasını destekleyen bir çalışmada gürültü öncesi deney hayvanlarına glutamat antagonisti sunulmuş ve hücrelerde şişmeyi önlemenin yanında işitme kaybının miktarını da azalttığı gözlenmiştir(70).

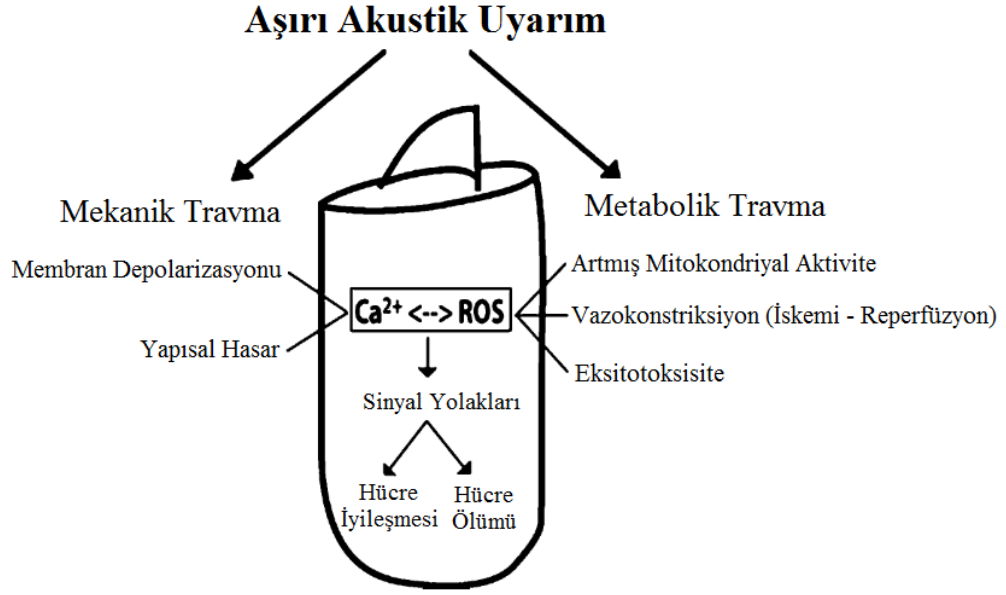
#### **4.3.4.5. Koklear Kan Akımı Azalması**

Gürültüye bağlı işitme kaybında önemli bir patofizyolojik süreç iskemi ve reperfüzyondur. Özellikle gürültü maruziyeti sırasında koklear kan akışı azalır, dokulardaki oksijen seviyesi düşer. Ayrıca gürültü maruziyeti koklear mikrosirkülasyonda birçok bozulmaya neden olur (92–94).

Bir döngü halinde, ROS artışı vazokonstriksiyon oluşumuna sebebiyet verebileceği gibi, vazokonstriksiyon oluşumu da ROS oluşumuna katkıda bulunabilir (88).

Yapılan bazı araştırmalarda, koklear kan akışı ve hipoksideki değişikliklerin, gürültünün yoğunluğu ve işitme kaybının ciddiyeti ile kesin bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (95,96).





Şekil 4.6. Gürültünün Tüylü Hücredeki Etki Mekanizmaları (88)

#### 4.4. Objektif Odyolojik Değerlendirme

##### 4.4.1. Otoakustik Emisyon

Otoakustik emisyon, kokleadaki dış tüylü hücrelerden kaynaklı bir ses enerjisidir. Dış kulak kanalına yerleştirilen bir prob vasıtasıyla belirli uyarılar dış kulak kanalından sunulur ve hassas bir mikrofona vasıtasıyla da dış tüylü hücrelerin akustik enerjisi dış kulak kanalından ölçülür (97).

Otoakustik emisyonlar, spontan ve uyarılmış olarak 2 sınıfa ayrılabilir. Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) dış kulak kanalından herhangi bir uyarı sunulmaksızın ortaya çıkan emisyonlardır ve dar bir spektrumda oluşurlar. Uyarılmış otoakustik emisyonlar ise: Uyarı frekansı OAE, anlık uyarılmış OAE (TEOAE) ve distorsiyon ürünü OAE (DPOAE) olarak 3 grupta incelenir (98).

OAE'lerin klinik ve deneysel araştırmalarda yaygınlaşmasının sebebi, objektif bir test tekniği olması, non-invaziv olması, çok kısa bir süre içerisinde sonuçta ulaştırması, sarf malzeme gerektirmemesi ve güvenilirliğinin yüksek olması olarak söylenebilir (99).

OAE'ler dış ve orta kulak patolojilerinden çok kolay bir şekilde etkilenebilmektedir. Bu sebeple OAE testi yapılmadan önce iletimsel patoloji

yapabilecek her türlü durum dışlanmalıdır. Bunun dışında ortam gürültüsünün az olması testin elde edilmesi aşamasında kritik öneme sahiptir(99).

Deneysel hayvan çalışmalarında genellikle DPOAE kullanılmaktadır. Bunun sebebi çok yüksek frekanslardaki emisyonları dahi elde edebilmesidir. DPOAE testinde prob vasıtasıyla 2 farklı saf ses sinyali sunulur ve kokleada bir bozulma yaratılır. Bozulma sonucunda kokleanın farklı bölgelerinde emisyonlar oluşur ve o emisyonlar dış kulak kanalından kaydedilerek dış tüylü hücrenin işlevi hakkında bilgi edinilir(100).

#### **4.4.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyeli (İUBP)**

İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyeli (İUBP) testi, normal veya patolojik durumlarda işitsel fonksiyonları değerlendirmek amaçlı kullanılan bir elektrofizyolojik test tekniğidir. Testin kullanımı kolay ve non-invazivdir. Bu yönüyle hem klinik hem de deneysel araştırmalarda kullanımı ideal ve yaygındır. Kafa derisine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla kayıtlama yapılır. Elde edilen dalgalar beyinsapı kökenli olduğu için uyarıların sunulmasını takiben dalgalar ilk 10-15 msn içinde oluşmaktadır (101).

İUBP testi, koklear sinirinden başlayarak beyin sapının üst bölgelerine kadar olan nöral yolların biyo-elektriksel aktivitesini bizlere gösterir(102). Anlık olarak sunulan akustik uyarıların takiben kayıtlama yapılır ve tüm elde edilen dalgaların ortalaması alınarak nihai dalga elde edilir (103).

İUBP testinde elde edilen dalgalar, hücreler ve nöronların ekstraselüller bölgede oluşturdukları voltaj değişiklikleridir. Hücrelere gelen sinyaller, hücrede eksitasyon ve inhibisyona sebep olur ve senkronize ortaya çıkan aksiyon potansiyelleri voltaj değişikliği yaratarak İUBP trasesinde kendini dalga piki olarak gösterir (104).

İnsanlara uygulanan İUBP testinde ortaya çıkan ilk beş dalga değerlendirilir. Özellikle III. ve V. dalgaların genliği diğer dalgalara göre daha yüksektir. En son kaybolduğu için yapılan eşik amaçlı testlerde V. dalga dikkate alınır (105). Ancak, sıçanlarda yapılan testlerde II. Dalga eşik amaçlı kullanılmaktadır. III. Dalga genliği en düşük olan dalgadır ve V. dalga yaygın olarak değerlendirmede kullanılmaz (106).

## İnsanlarda Dalga Kökenleri

I.dalga: Koklear sinirin distal bölgesi

II.dalga: Koklear sinirin proksimal bölgesi

III.dalga: Koklear nukleus

IV.dalga: Superior Olivary Kompleks

V.dalga: Dalganın pozitif kısmı, Lateral lemniscus; negatif kısmı, inferior colliculus şeklindedir.

## Farelerde yapılan bir çalışmada

I.dalga: Koklear sinir

II.dalga: Posterior ventral koklear nukleus

III.dalga: Anterior ventral koklear nukleus ve trapezoid body

IV.dalga: Superior Olivary Kompleks

V.dalga: Lateral lemniscus ve inferior colliculus olarak tespit edilmiştir(107).

Ayrıca sıçanlarda IV dalganın Lateral lemniscus ve inferior colliculus, V. dalganın ise medial geniculate body ve/veya thalamo-cortical radyasyonlardan kaynaklandığına dair çalışmalar mevcuttur (108). Ancak halen her dalganın kaynak veya jeneratörünün lokalizasyonu hala belirsizdir (101).

İUBP’de uyaran olarak klik ve tone burst uyaran kullanılmaktadır. İnsanlarda tanısal amaçlı ve 2-4 kHz bölgesini uyarmak amaçlı olarak klik uyaran, frekansa spesifik yanıt elde etmek için ise tone burst uyaranlar kullanılmaktadır. Hayvan çalışmalarında ise durum yine benzerdir. Tespit edilmek istenilen frekanslara özgü tone burst uyaranlar kullanılır. Ancak hayvanlarda klik uyarının uyardığı frekans aralığı net bir şekilde belirlenmediği için hayvan çalışmalarında rutin olarak kullanılmamaktadır (109).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Bu çalışma, wistar albino sıçanlarda farklı gürültü modellerinde işitmenin odyolojik ve histolojik açıdan nasıl etkilendiğini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirildi. Bu kapsamda çalışmamız deneysel olarak dizayn edildi.

Çalışmada oluşturulan gruplar literatür taramasıyla tespit edilmiş olup, ocak 2020’de etik kurul onayı alındı. Şubat 2020’de odyolojik ekipmanlara ve gürültüye bağlı işitme kaybı oluşturulmasında kullanılacak hoparlörlere kalibrasyon yapıldı. Yine aynı dönemde projeye dahil edilecek sıçanlara otoakustik emisyon testi ile tarama uygulanmış ve işitme kaybı tespit edilen sıçanlar proje dışında bırakıldı. Çalışmada kullanılan tüm odyolojik testler, Şubat 2020 - Mart 2020 tarihlerinde İstanbul Medipol Üniversitesi Kuzey Kampüs Odyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. 21. gün testi yapılan hayvanlar İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi’nde (MEDİTAM) anestezi altında sakrifiye edilerek temporal kemikleri diseke edildi. Doku takibi ve kesit alınması aşamaları, Nisan 2020 - Mayıs 2020 tarihlerinde İstanbul Medipol Üniversitesi Kuzey Kampüs Patoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Boyama ve görüntü alınması aşamaları, Haziran 2020’de Yeditepe Üniversitesi Histoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Temmuz 2020-Eylül 2020 arasında literatür taraması ve istatistikler yapılarak proje sonlandırılmıştır.

### 5.2. Araştırma Hipotezi

$H_0$  Hipotezi: Hayvanlarda gürültüye bağlı sesnsörinöral işitme kaybının oluşmasında gürültü şiddeti, süre yüksekliği ve gürültünün bant genişliği işitme kaybının gerçekleşmesinde baskın faktör olduğu yönünde etkili değildir.

$H_1$  Hipotezi: Hayvanlarda gürültüye bağlı sesnsörinöral işitme kaybının oluşmasında gürültü şiddeti baskın faktördür.

$H_2$  Hipotezi: Hayvanlarda gürültüye bağlı sesnsörinöral işitme kaybının oluşmasında gürültünün süre yüksekliği baskın faktördür.

H<sub>3</sub> Hipotezi: Hayvanlarda gürültüye bağlı sesnörinöral işitme kaybının oluşmasında gürültünün bant genişliği baskın faktördür.

H<sub>4</sub> Hipotezi: Hayvanlarda gürültüye bağlı sensörinöral işitme kaybının oluşmasında toplam verilecek gürültünün günlere dağıtılarak kronik sunulması baskın faktördür.

### 5.3. Deney Hayvanları ve Grupların Oluşturulması

Araştırmamızda ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen yaklaşık 3.5 aylık 30 adet, Wistar cinsi (*Rattus norvegicus*) albino erkek sıçan kullanılmıştır (Tablo 5.1.). Sıçanlar İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM) Deney Hayvanları Birimi'nden Şubat -Mart 2020 tarihlerinde temin edildi. Tüm sıçanlar araştırma başlangıcından bitimine kadar Deney Hayvanları Laboratuvarlarında 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık zaman dilimine uygun şekilde, 22–24 °C oda sıcaklığında tutuldu. Sıçanlar araştırma boyunca ad-libitum beslendi. Hayvanların kafeslerinin bulunduğu alanda yapılan akustik ölçümde ortam gürültüsü 50 dBA'nın altında tespit edildi.

**Tablo 5.1.** Projede Kullanılan Deney Hayvanıyla İlgili Bilgiler.

Türü	Soyu	Cinsiyeti	Yaşı	Sayısı
Rat	Wistar Albino	Erkek	3.5 aylık	30 adet

Otoakustik emisyon testi ile yapılan taramada işitmesi normal olduğu tespit edilen 30 sıçan her grupta 5 hayvan olmak üzere toplam 6 gruba rastgele dağıtıldı. (Tablo 5.2.)

**Grup 1 (n=5):** Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir müdahale uygulanmamış olup ön testlerinin yapılmasının 24 saat sonrasında 1. gün testleri uygulandı ardından 7. ve 21. günler testleri tekrar edildi. 21. gün testi yapılan hayvanların aynı gün temporal kemikleri diseke edildi.

**Grup 2 (n=5):** Bu gruptaki hayvanlara ön testlerin uygulanmasının ardından aynı gün 1 saat boyunca 120 dB SPL 4 kHz dar bant gürültü sunuldu ve bu işleme toplamda 4 gün boyunca devam edildi. Gürültü sunumunun tamamlanmasından 24

saat sonra hayvanlara 1. gün testi uygulandı, 7. ve 21. günlerde testleri tekrar edildi. 21. gün testi yapılan hayvanların aynı gün temporal kemikleri diseke edildi.

**Grup 3 (n=5):** Bu gruptaki hayvanlara ön testlerin uygulanmasının ardından aynı gün tek seferlik 2 saat boyunca 120 dB SPL 4 kHz dar bant gürültü sunuldu. Gürültü bitiminden 24 saat sonra hayvanlara 1. gün testi uygulanmış, 7. ve 21. günlerde testleri tekrar edildi. 21. gün testi yapılan hayvanların aynı gün temporal kemikleri diseke edildi.

**Grup 4 (n=5):** Bu gruptaki hayvanlara ön testlerin uygulanmasının ardından aynı gün 4 saat boyunca 100 dB SPL 4 kHz dar bant gürültü sunuldu ve bu işleme toplamda 6 gün boyunca devam edildi. Gürültü sunumunun tamamlanmasından 24 saat sonra hayvanlara 1. gün testi uygulanmış, 7. ve 21. günlerde testleri tekrar edildi. 21. gün testi yapılan hayvanların aynı gün temporal kemikleri diseke edildi.

**Grup 5 (n=5):** Bu gruptaki hayvanlara ön testlerin uygulanmasının ardından aynı gün tek seferlik 4 saat boyunca 120 dB SPL 4 kHz dar bant gürültü sunuldu. Gürültü bitiminden 24 saat sonra hayvanlara 1. gün testi uygulanmış, 7. ve 21. günlerde testleri tekrar edildi. 21. gün testi yapılan hayvanların aynı gün temporal kemikleri diseke edildi.

**Grup 6 (n=5):** Bu gruptaki hayvanlara ön testlerin uygulanmasının ardından aynı gün tek seferlik 4 saat boyunca 120 dB SPL beyaz bant gürültü sunuldu. Gürültünün bitiminden 24 saat sonra hayvanlara 1. gün testi uygulanmış, 7. ve 21. günlerde testleri tekrar edildi. 21. gün testi yapılan hayvanların aynı gün temporal kemikleri diseke edildi.

**Tablo 5.2.** Deney Grupları ve Gürültü Uygulama Şekli.

	Gürültü Türü	Gürültü Şiddeti	Gürültü Süresi
<b>Grup 1</b>	Gürültü sunulmadı.		
<b>Grup 2</b>	4kHz Dar Bant	120 dB SPL	1 Saat x 4 Gün
<b>Grup 3</b>	4kHz Dar Bant	120 dB SPL	2 Saat x 1 Gün
<b>Grup 4</b>	4kHz Dar Bant	100 dB SPL	4 Saat x 6 Gün
<b>Grup 5</b>	4kHz Dar Bant	120 dB SPL	4 Saat x 1 Gün
<b>Grup 6</b>	Beyaz Gürültü	120 dB SPL	4 Saat x 1 Gün

#### 5.4. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Uygulaması

Gürültüye bağlı işitme kaybı modeli oluşturulurken sıçanlar 18cm x 18cm x 18cm boyutlarındaki tel kafeste tutuldu. Gürültüye bağlı işitme modeli geliştirilmesi sırasında kullanılan donanım, 3 parça halinde sınıflandırıldı. İlk donanım ses kaynağı, ikinci donanım ses amplifikatörü, üçüncü donanım ise hoparlör sistemidir. İlk donanım olan ses kaynağı için Interacoustic marka AC40 model saf ses odyometre kullanıldı, uyarı olarak Beyaz Bant ve 4 kHz Dar Bant gürültü kullanıldı. Saf ses odyometrenin sağ hava yolu çıkışına 6.3 mm mono jak takılarak tek kanal sinyal bilgisi aynı kablo üzerinden 4 adet XLR dişi jake aktarıldı. Aynı bilgiyi taşıyan 4 XLR jak ikinci donanım olan 4 kanallı König marka PRO-2008S model amfiye aktarıldı, ses burada amplifikasyona uğradıktan sonra 4 özdeş Spekon jak ile üçüncü donanım olan hoparlör sistemine aktarıldı. Hoparlör olarak Spekon marka CT-51AS model tweeter hoparlör kullanıldı. Yüksek frekans kazancını artırmak amaçlı 21cm x 21cm boyutlarında plastik malzeme boynuz kullanıldı. Boynuzun tabandan yüksekliği 35 cm dir (Resim 5.1). Sistemin kalibrasyonu için kafesin yerleştirileceği bölgede, tabandan 5 cm yüksektedir (Yaklaşık olarak tabandan sıçanın kafasına kadar olan yükseklik) ve PCE 430 Class I Sound Level Meter (SLM) ile kalibrasyon yapıldı. SLM ile kalibrasyon yapılırken ortamdaki vibrasyondan etkilenmemesi için zemin ile arasına yumurta ses yalıtım süngeri konuldu (Resim 5.2).



**Resim 5.1.** Hoparlör sisteminin kabin içerisinde konumlandırılması ve gürültü sunulması sırasında kafes içerisinde bir sıçan.

Kalibrasyon yapılırken saf ses odyometre cihazından istenilen uyaran seçilmiş, amfi açık durumdayken kafesin yerleştirileceği alandan ölçüm yapılmıştır. SLM cihazından dBZ (Flat tip) filtre ile istenilen şiddet seviyeleri okununcaya kadar saf ses odyometre cihazından 1 dB'lik basamaklar şeklinde şiddeti yükseltildi (Resim 5.2.). Gürültü modelleri daha önce uygulanarak başarılı olduğu anlaşılan gürültü modelleri dikkate alınarak belirlendi. Tüm gürültü paradigmaları ön testlerin gerçekleştirildiği gün uygulanmıştır.



**Resim 5.2.** Hoparlör sisteminin kalibrasyonu.

### 5.5. İşitsel Sistemin Değerlendirilmesi

Araştırma sırasında işitmesel sistemi değerlendirmek amacıyla hayvanlara Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi ve İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi uygulanmıştır. Hayvanlara projeye dahil edilmeden önce otoskopik muayene yapılmış ve normal muayene bulguları tespit edilen hayvanlara DPOAE testi ile tarama yapıldı. 2-8 kHz arasındaki tüm frekanslarda emisyon tespit edilen tüm hayvanlar projeye dahil edildi. SLM ile hayvanlara test yapılan sessiz kabinde yapılan 1 saatlik ölçümde gürültü düzeyi ortalama 34 dBA olarak tespit edildi. Test süresince hayvanların hipotermiye girip girmediklerini tespit etmek amaçlı rektal bölgeden termometre ile sıcaklıkları monitörize edildi. Yapılan çalışmalarda sıçanların normal vücut sıcaklığı 37 °C, hipotermi sınırı 35 °C kabul edildi. Çalışma süresi içinde ve testler sırasında hipotermi kabul edilebilecek sınırdaki hayvan tespit edilmedi.



### 5.5.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi

DPOAE testinde kayıtlamalar “Otodynamics ILO-V6 (Otodynamics, London) versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Kullanılan prob yenidoğan probu olup kulak kanalına doğru bir şekilde oturtulup desteksiz kulak kepçesinde durduğunda test başlatıldı (Resim 5.3.). Test sırasında kullanılan 2 saf ses sinyalinin frekansları oranı  $f2/f1 = 1.22$  olarak ayarlanmış ve  $2f1-f2$  frekans bölgesi test edildi. Kullanılan saf ses sinyallerinin şiddetleri  $f1$  ve  $f2$  için sırasıyla  $L1 = 65$  dB SPL,  $L2 = 55$  dB SPL’dir. Test edilen frekanslar 1, 2, 4 ve 8 kHz frekanslarıdır. Test sonucunda her bir frekanstaki sinyal-gürültü oranı (SGO) dB SPL olarak analiz edildi. Tüm frekanslar 3 kez tarandıktan sonra test durduruldu. Uygulanan test bir hayvan için yaklaşık 5 dakika sürmüştür. Testler gürültü öncesi ön test olarak ve, gürültü sonrası 1, 7 ve 21. günlerde tekrar edildi.

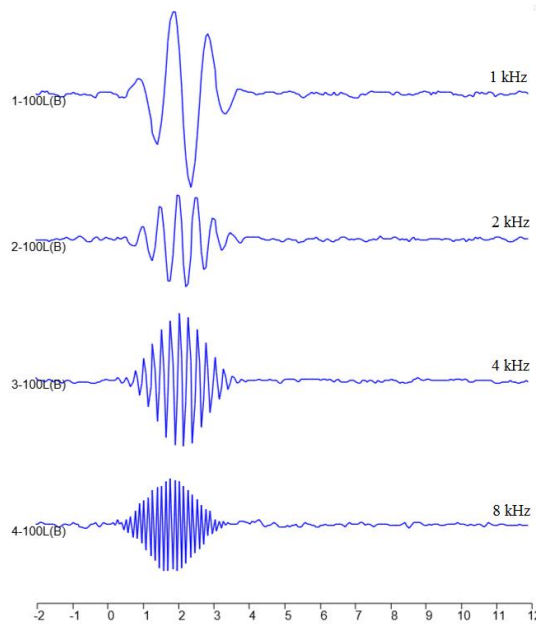


**Resim 5.3.** DPOAE testinin ölçüm ortamı ve probun sıçan üzerine yerleşimi.

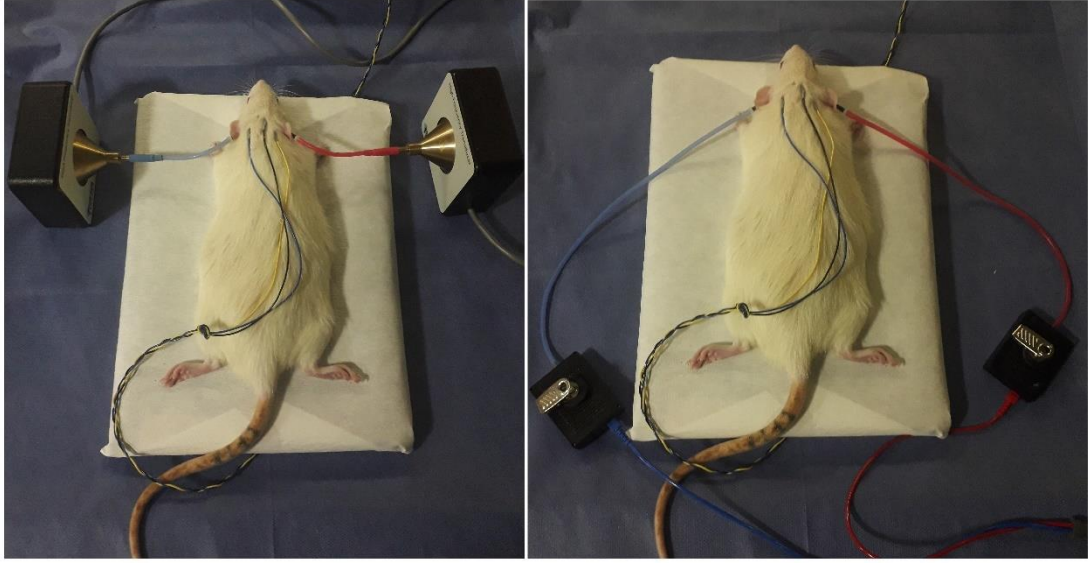
### 5.5.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi

İşitme kaybının düzeyinin belirlenmesi için İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) testi uygulanmıştır. Kafatasının orta hattına deri altına aktif elektrot, işitme eşiği tespit edilecek tarafın kulak kepçesinin altına referans elektrot ve ölçüm yapılmayan kulak kepçesi altına da toprak elektrot yerleştirildi. Tüm elektrotlar deri altına yerleştirildi. Kullanılan iğne elektrotlar (Ambu, Malezya) 0.40 mm çapında 12 mm uzunluğundadır. Elektrot empedansları 0-3 kohm arasında tutulmaya gayret edildi. Uyarın sunulması ve kayıtlamaların gerçekleştirilmesi Intelligent Hearing Systems (Miami, FL, USA) cihazıyla yapılmıştır. Cihazın kalibrasyonu deneyler başlamadan ANSI standartlarına uygun bir şekilde gerçekleştirildi. Uyarın olarak 0.1

msn klik uyararı ve 4 msn (yükseliş: 2 msn, plato: 0 msn, düşüş: 2 msn) tone burst uyararları kullanıldı. Testler Alterne polarite ile gerçekleştirildi. Tone burst uyararı 1, 2, 4, 8, 16, 32 kHz frekanslarına bakıldı ve uyararı zarfı olarak Blackman zarfı tercih edildi. Hayvanlara sunulan 1, 2, 4 ve 8 kHz tone burst uyararlarının elektriksel dalga gösterimi Şekil 5.1’de verildi. Test yapılırken 1, 2, 4 ve 8 kHz tone burst uyararlar ile klik uyararı insert kulaklıkla 16 ve 32 kHz tone burst uyararlar ise yüksek frekans kulaklığı ile verildi (Resim 5.4). Tüm testlerin uygulanması sırasında yenidoğan probu kullanıldı. Kayıtlamalar sırasında saniyede sunulan uyararı sıklığı 19,3 olarak ayarlanmış, toplamda 750 dalga amplifiye edilerek ortalaması alındı. Kaydedilen elektriksel enerji 100-3.000 Hz aralığındaki bant geçiren filtreden geçirildi. İşitme eşiklerinin tespiti aşamasında 80 dB SPL şiddetinde teste başlanmış, 10 dB’lik adımlarla şiddet düşürülmüştür. Dalga genliklerinin düşüp işitme eşiğine yaklaşıldığı düşünülen şiddetlerde ise düşüşler 5’er dB’lik adımlarla gerçekleştirilmiş ve II. dalganın son tespit edildiği en düşük şiddet, işitme eşiği olarak kabul edildi. Eğer 80 dB SPL şiddetinde herhangi bir dalga gözlenmediyse test 100 dB SPL şiddetinden sunulmaya başlandı. Kayıtlama penceresi toplam 14 msn olarak ayarlanmış olup 2 msn uyararı sunulmadan önce, 12 msn ise uyararı sunulduktan sonra kayıtlama gerçekleştirildi. Uygulanan test bir hayvan için yaklaşık 1,5 saat sürmüştür. Testler gürültü öncesi ön test olarak ve, gürültü sonrası 1, 7 ve 21. günlerde tekrar edildi.



**Şekil 5.1:** 1, 2, 4, 8 kHz Tone Burst dalgalarının elektriksel dalga gösterimi.



**Resim 5.4.** İUBP testi sırasında sıçan üzerinde elektrot ve kulaklıkların yerleşimi. (Solda yüksek frekans kulaklık, sağda insert kulaklık.)

### 5.6. Anestezi Uygulanması

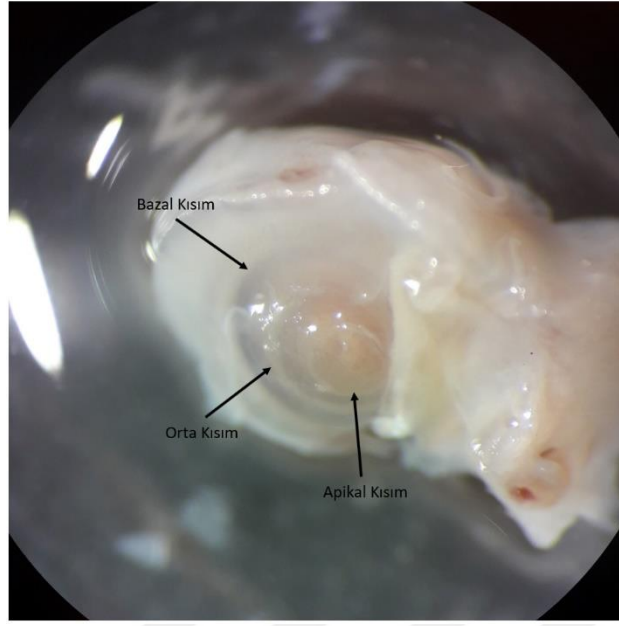
Sıçanlara genel anestezi amacıyla 40 mg/kg olacak şekilde Ketamine (Ketasol flakon, Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) ve 10 mg/kg olacak şekilde Xylazine (Rompun flakon, Bayer, İstanbul) intraperitoneal yoldan verildi. Anestezik maddeler insülin enjektörüyle verildi (Resim 5.5.). Hayvanların anesteziden çıkıp çıkmadığının tespiti için bıyık refleksi ve pençe refleksine bakılmıştır. Test esnasında uyanan veya bıyık, pençe refleksine tepki veren hayvanların olması durumunda başta verilen dozun yarısı kadar ek doz uygulandı.



**Resim 5.5.** Sıçanlara intraperitoneal anestezi uygulanması.

## 5.7. Histopatolojik İnceleme

Tüm hayvanların 21. gün testleri yapıldıktan sonra anestezi altında temporal kemikleri diseke edilmiş ve ardından temporal kemikler parafin kasetlere alınarak hacimce en az 10 katı olacak şekilde hızlıca %10 formalin solüsyonuna aktarılmıştır. Dokular burada 7 gün boyunca oda sıcaklığında tespit edildi. 7. gün sonunda 250 gr EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit, (Merck 1.08418.0250, Hollanda), 1750 mL distile su ve 15 gr NaOH peleti ile manyetik karıştırıcıda EDTA solüsyonu hazırlanmıştır. Hazırlanan solüsyonun pH değeri 7,6 olarak ölçülmüştür. Formalin solüsyonundan alınan örnekler dekalsifikasyon işlemi için hazırlanan EDTA solüsyonuna atıldı. Dokular bu EDTA solüsyonunda yaklaşık 1 ay tutuldu. Dekalsifiye olduğu bir örneğin kesiti alınarak anlaşılan dokular içinde yine EDTA solüsyonu bulunan petri kabına alınmış ve mikroskop altında koklea çevresindeki fazlalık dokular küçük cerrahi makas ve penset yardımıyla kesilerek uzaklaştırılmıştır (Resim 5.6.). Dekalsifiye olup fazlalık kısımları kesilen koklea örnekleri çeşme suyunun altında 1 saat bekletilerek EDTA'dan arındırıldı. Ardından 45'er dakika %50, %70, %90, %96, %100 ve son bir kere daha %100 alkol solüsyonunda bekletildikten sonra 20 dakika ksilen'de bekletildi. Ksilen ile şeffaflaştırılan dokular parafin içine alınarak 15 saat 60° C etüvde bekletildi. 15 saat sonra çelik gömme kasetlerine alınan örneklerle sıvı parafin dökülerek doku gömme işlemi tamamlandı. Kasetlerdeki parafin donuncaya kadar beklenmiş ardından gömme kasetinden ayrılmıştır. Gömülen örneklerden mikrotom cihazı aracılığıyla 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak su banyosuna alınmış ve ardından örnekler pozitif şarjlı lama aktarılmıştır. Lama alınan örneklere aşağıdaki boyamalar uygulanmıştır.



**Resim 5.6.** Dekalsifiye olan kokleanın mikroskop altında görünümü.

### 5.7.1. Hematoksilen-Eozin Boyama

60 °Clik etüvde yaklaşık 1 saat bekletilen slaytlar deparafinizasyon işlemi için sırasıyla 2 kez 3'er dakika ve 1 kez 5 dakika olmak üzere toplam 3 set halinde Ksilen içeren kaptaki bekletilmiş ardından sırasıyla %100 absolute alkolde 2 dakika, %96 alkolde 2 set halinde 2'şer dakika tutularak çeşme suyunda 2 dakika, distile suda 1 dakika boyunca yıkandı. Yıkamaların bitimini takiben slaytlar 1 dakika boyunca Harris Hematoksilen'de hücre çekirdeklerinin boyanması için bekletildi. Fazlalık boyanın atılması için slaytlar 2 kez 1'er dakika çeşme suyunda yıkanmıştır. %1'lik asit alkolde 1 dakika bekletilen örnekler 1 dakika çeşme suyunda yıkanmış, ardından amonyağa daldırıp çıkarıldıktan sonra yine 1 dakika çeşme suyunda yıkanmıştır. %96 alkolde 30 saniye bekletilen örnekler, 3 dakika Eosinde sitoplazmalarının boyanması için bekletildikten sonra sırasıyla 3 kez %96 alkolde 1 kez %100 alkolde 1'er dakika bekletildi. Son olarak da 3 set halinde 1'er dakika Ksilen'de bekletilen örnekler entellan damlatılarak lamel ile kapama işlemi yapılmış ve mikroskopta görüntülendi. Mikroskopla her bir Corti organı 10x ve 40x büyütmeyle, her bir spiral gangliyon ve stria vascularis 40x büyütmeyle görüntülendi.

### 5.7.2. Masson Trikrom Boyama

İstasyon	Süre	Kullanılan Malzeme
Etüv	10 dk	
Fırın	3 dk	
	3 dk	Ksilen
	3 dk	Ksilen
	5 dk	Ksilen
	2 dk	%100 lük etil alkol
	2dk	%96 lik etil alkol
	2 dk	%70 lik etil alkol
	1 dk	Distile Su
	4 dk	Hematoksilen
	1 dk	%1 lik asit alkol
Yıkama	1 dk	
	5 dk	Asit Fuksin
	1 dk	Distile Su
	5 dk	Fosfomolibdik Asit
	6 dk	Ligth Green (Metilen Mavisi)
	1 dk	Distile Su
	2 dk	%1 lik asit alkol
	1 dk	%70 lik etil alkol
	1 dk	%80 lik etil alkol
	1 dk	%96 lik etil alkol
Çıkış	1 dk	%100 lük etil alkol
Manuel	5 dk	Ksilen 1
Manuel	5 dk	Ksilen 2

Bu işlemleri takiben örnekler entellan damlatılarak lamel ile kapama işlemi yapılmış ve mikroskopta görüntülendi. Mikroskopta her bir Corti 10x büyütmeyle görüntülendi.

### 5.7.3. Periyodik Asit Schiff Boyama

#### Boyama Tekniği

- ◆ Kesitler deparafinize ve hidrate (96 II, 96 I, 90, 80, 70, 50 derecelik alkoller) edilerek distile suya getirildi.
- ◆ Periyodik asit solüsyonunda 5 dk tutuldu.
- ◆ Distile su ile iyice yıkandı.
- ◆ Schiff solüsyonunda 15 dk bekletildi.
- ◆ 5–10 dk boyunca akan su altında yıkandı.
- ◆ Hematoksilin ile çekirdekler boyandı. %1'lik asit alkolde uygun olarak diferansiye edilerek çekirdeklerin mavi olması sağlandı. Bu aşama mikroskop altında kontrol edildi.
- ◆ Çeşme suyunda yıkandı.
- ◆ Absolüt alkolde dehidrate edildi.
- ◆ Ksilenden geçirildi
- ◆ Lamel yapıştırıcı ile kapatıldı.

Bu işlemleri takiben dokular mikroskopta görüntülendi. Mikroskopta her bir Corti 10x ve 40x büyütmeyle, her bir spiral gangliyon ve stria vascularis 40x büyütmeyle görüntülendi.

## 5.7.4. TUNEL Boyama

### 5.7.4.1. TUNEL prosedürü

1. Kesitlerin deparafinizasyon işlemleri için, etüv'de 15 dk. (65-75<sup>0</sup> C'de) bekletildi ve sonrasında Xylene içinde 3 kez 5'er dk (15-25<sup>0</sup> C'de) tutuldu.
2. Rehidratasyon (15-25<sup>0</sup> C'de) aşaması için, %100' lük, %96' lık, %90' lık, %80' lik ve %70' lik alkollerde 3'er dk tutularak PBS solüsyonunda 3 dk bekletildi.
3. PBS ile 2 kere yıkanır. (15-25<sup>0</sup> C)
4. Permeabilization solüsyonunda 2–8 dk bekletilir. (Buz içinde)
5. PBS ile 2 kere yıkanır. (15-25<sup>0</sup> C)
6. Hızla soğutmak için buz içindeki PBS'ye konur.
7. Daha sonra tekrar oda sıcaklığındaki PBS ile muamele edilir.
8. Blocking solüsyonunda humidified chamber içinde 30 dk bekletilir. (15-25<sup>0</sup> C)

*(Bu aşamada Tunel Kit hazırlanır ve buz içine konur.)*

9. 2 kere PBS ile yıkanır. (15-25<sup>0</sup> C)
10. Daha önce hazırlanan Tunel Reaction Kitinden her preparat için 50 µl alınır. Karanlık ve humidified chamber içinde 37<sup>0</sup> C'lik etüvde 60 dk bekletilir.

*(Bu aşamada POD Converter +4'ye alınır.)*

11. 5 dk x3 PBS ile yıkanır. (15-25<sup>0</sup> C)
12. Bu aşamadan sonra preparatın suyu alınır.
13. Floresan mikroskopta incelenebilir. Tunel tekniği kullanılarak boyanan preparatlarda apoptoz durumunu incelemek için floresan mikroskopta I3 filtresi kullanılarak inceleme yapılabilir.
14. 50 µl POD Converter (Vial 3) eklenerek karanlık ve humidified chamber içinde 37<sup>0</sup> C'lik etüvde 30 dk bekletilir.
15. x3 PBS ile yıkanır. (15-25<sup>0</sup> C)
16. DAB + Substrat eklenir. (15-25<sup>0</sup> C) de 1,5 dk bekletilir.
17. x3 PBS ile yıkanır.
18. Mayer Hematoksilen ile 4 dk zıt boyama yapılır.
19. Çeşme suyunda mordanlaşması sağlanır.



20. Xylene ile şeffaflandırılır.
21. Absolut alkolle differensiye edilir.
22. En son olarak entellan ile preparat kapatılır.

#### **5.7.4.2. TUNEL Solüsyonları**

##### **5.7.4.2.1. Permeabilization solüsyonu:**

100 ml 0,5 M için:

0,1 g tri Na Citrate x 2H<sub>2</sub>O (MW:294,14 g) (%0,1)

0,1 ml Triton X-100

100 ml Double Distile Su (DDS)

##### **5.7.4.2.2. TUNEL Kit:**

*1 preparat için 40-50 µl yeterlidir.*

450 µl Label solüsyonu-Vial 2 (eflatun)+ 50 µl Enzim Solüsyonu-Vial 1 (mavi)

Toplam: 500 µl Tunel R x n karışımı

##### **5.7.4.2.3. DAB + Substrat:**

*1 preparat için 40-50 µl yeterlidir.*

200 µl Substrat

10 µl DAB

## 5.8. İstatistiksel Yöntem

Yapılan araştırmanın veri analizi, “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) Vs 22.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA) istatistik programıyla yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak tüm parametlerin ortalama ve standart sapma ( $Ort \pm SS$ ) değerleri belirlendi.

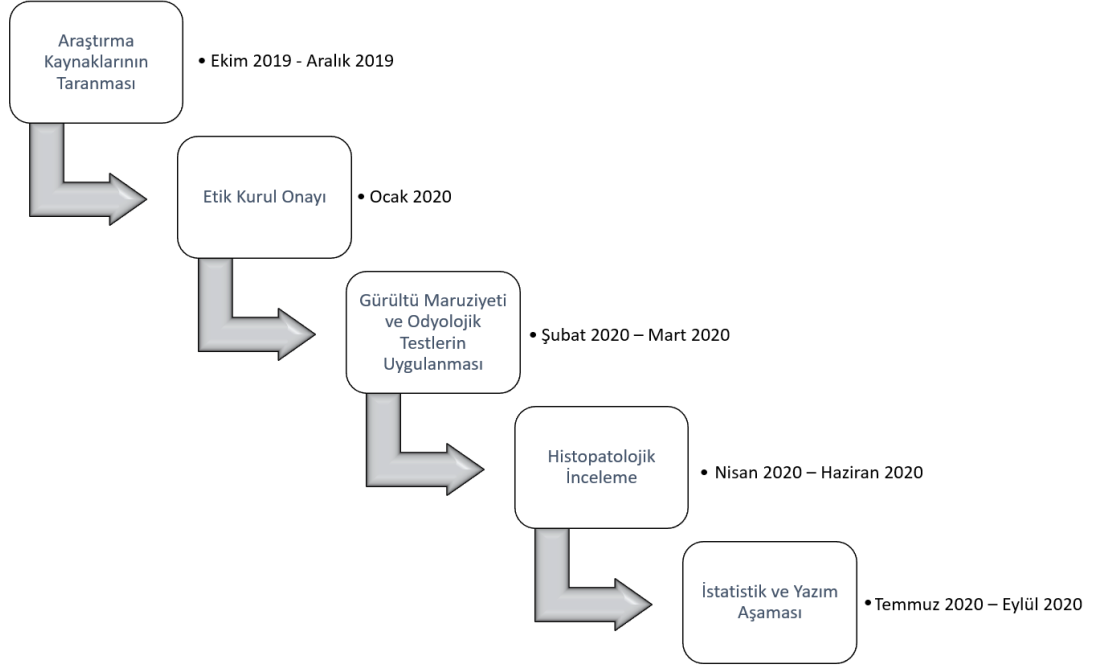
Araştırmamızda verilerin normal dağılıma uygunluğu  $p < 0,05$  anlamlılık değeri kabul edilerek "Shapiro-Wilk" testi ile değerlendirildi. Yapılan analizde tüm verilerin normal dağılıma uymadığı tespit edilmiş bu sebeple grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaların tümünde nonparametrik testler kullanıldı.

İUBP testinde işitme eşikleri ve DPOAE testinde sinyal-gürültü oranları sayısal olarak elde edilmiş ve grup içi, gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis H testiyle, grup içi tekrarlı testlerin farklılıkları ise Friedman testiyle karşılaştırıldı. Yapılan her iki testte de  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi kabul edildi.

Farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı ve  $p < 0.009$  anlamlılık düzeyi kabul edildi. Grup içinde uygulanan tekrarlı testlerin hangisinde fark olduğunun tespiti için ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon İşaretili Sıra Testi kullanılmış ve  $p < 0.013$  anlamlılık düzeyi kabul edildi.

## 5.9. Araştırmanın İş-Zaman Planı

Araştırmanın iş zaman planı aşağıdaki tabloda sunuldu (Şekil 5.2.)



Şekil 5.2. Araştırmanın iş zaman planı

## 5.10. Etik Kurul Onayı

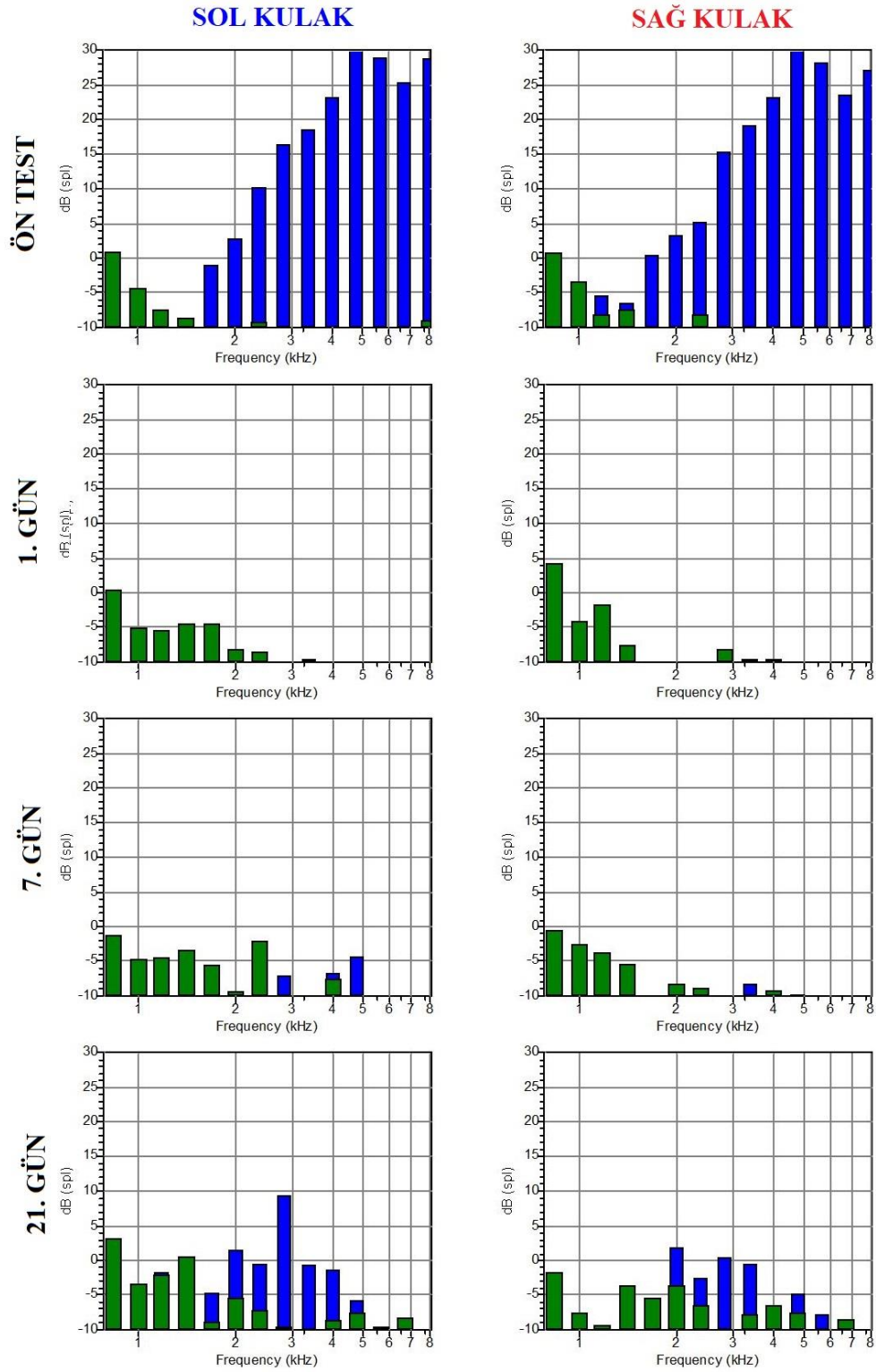
“Wistar Albino Sıçanlarda Farklı Durumlarda Gürültü Maruziyetinin Odyolojik Ve Histolojik Sonuçlarının Araştırılması” konulu bu araştırmamız İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 08.01.2020 tarihli 38828770-604.01.01-E.856 sayı numaralı ve 01 nolu karar numarası ile onaylanmıştır.

## 6. BULGULAR

Araştırmada Wistar albino sıçanlarda farklı durumlarda gürültü maruziyetinin odyolojik ve histolojik sonuçları araştırılmıştır. Grup 1 kontrol grubu olmak üzere, geriye kalan 5 gruba farklı türde veya farklı sürelerde gürültü maruziyeti uygulandı. Grupların tümüne ön testte ve gürültü sonrası 1., 7. ve 21. günlerde İUBP ve DPOAE testleri uygulandı. İUBP testinde işitme eşik değerlerinin değişimi, DPOAE testinde ise SGO değerlerinin değişimi değerlendirildi. Her grupta 5 hayvan (10 kulak) karşılaştırmalarda kullanıldı. Ayrıca tüm gruplara Hematoksilen-Eosin, Masson Trikrom, Periyodik Asit Schiff ve TUNEL boyama uygulanmış Corti organı, spiral ganglion ve stria vascularis hücreleri değerlendirildi.

### 6.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Bulguları

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon testinde hayvanlara  $f_2/f_1$  frekanslarının oranı 1.22 olan, şiddetleri sırasıyla  $f_1=65$  dB SPL,  $f_2= 55$  dB SPL olan 2 saf ses sinyali sunuldu ve 1, 2, 4 ve 8 kHz'deki Sinyal gürültü oranları karşılaştırıldı. Ön testte frekans arttıkça sinyal gürültü oranlarının arttığı gözlemlendi. Maksimum sinyal gürültü oranı 8 kHz bölgesinde, minimum sinyal gürültü oranı ise 1 kHz bölgesinde gözlemlendi. Ön testlerde çoğu hayvanda 1 kHz bölgesinde emisyon yanıtı elde edilmedi. Gürültü sonrası emisyon yanıtları en çok etkilenen frekans 8 kHz olarak bulundu (Şekil 6.1.). Analiz yapılırken her bir zaman aralığındaki test sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı. 4 farklı zaman aralığındaki test sonuçları (ön test, 1. 7. ve 21. gün testleri) grup içinde karşılaştırılmıştır.



**Şekil 6.1.** Bir sıçanın gürültü öncesi ve sonrasındaki testlerde DPOAE yanıtları. (Mavi: Sinyal, yeşil: Ortam gürültüsünü temsil etmektedir.)

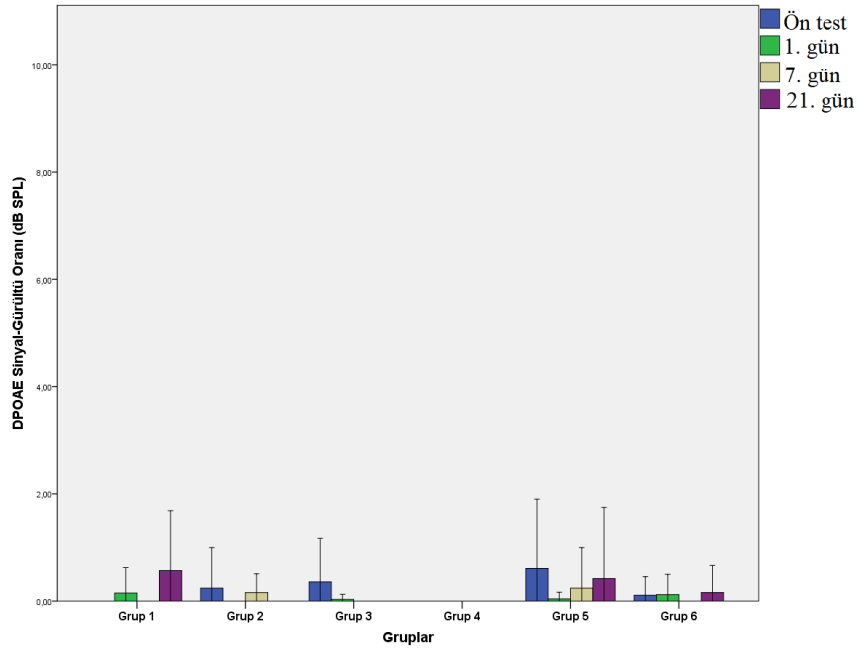
### 6.1.1. DPOAE testinde 1 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 1 kHz'deki ön test DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ). Yine 1 kHz'deki gürültü sonrası yapılan 1., 7. ve 21. gün testleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ). Bu sebeple 1 kHz'de gruplar arası ikili karşılaştırma yapılmadı.

**Tablo 6.1.** Grupların 1 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi

Eşik 1 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<i>"P değeri"</i>
Ön test (Ort ± Ss)	0.00±0.00	0.24±0.75	0.36±0.80	0.00±0.00	0.61±1.19	0.11±0.34	0.471
1. gün (Ort ± Ss)	0.15±0.47	0.00±0.00	0.03±0.09	0.00±0.00	0.04±0.12	0.12±0.37	0.833
7. gün (Ort ± Ss)	0.00±0.00	0.16±0.35	0.00±0.00	0.00±0.00	0.24±0.75	0.00±0.00	0.213
21. gün (Ort ± Ss)	0.57±1.11	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.42±1.32	0.16±0.50	0.126
<i><sup>b</sup>p değeri</i>	0.112	0.300	0.300	1.000	0.748	0.706	

*<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi ( <sup>a</sup>ve <sup>b</sup>p için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )*



**Şekil 6.2.** Grupların 1 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 1 kHz DPOAE testinin SGO değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ). Bu sebeple grup içi ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırmaları yapılmadı.

### 6.1.2. DPOAE testinde 2 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 2 kHz'deki ön test DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 2 kHz'deki 1. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün SGO miktarı Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 2 kHz'deki 7. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in SGO miktarı Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.2.** Grupların 2 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi

Eşik 2 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<i><sup>a</sup>p değeri</i>
Ön test (Ort ± Ss)	12.14±4.76	15.40±3.28	11.54±6.01	10.65±6.70	10.45±4.46	13.26±4.37	0.198
1. gün (Ort ± Ss)	13.22±4.38	10.13±5.10	7.00±7.00	7.53±10.47	1.62±3.69	1.29±4.07	<b>0.000***</b>
7. gün (Ort ± Ss)	13.69±4.08	11.88±5.39	10.64±8.32	10.84±8.63	9.90±8.11	2.31±5.56	<b>0.037*</b>
21. gün (Ort ± Ss)	12.73±3.82	14.55±6.96	13.02±7.52	11.64±7.95	11.79±10.15	3.52±6.42	<b>0.031*</b>
<i><sup>b</sup>p değeri</i>	0.850	<b>0.002**</b>	0.059	0.102	<b>0.012*</b>	<b>0.000***</b>	

Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	(-0.59)±5.78	0.85±6.76	(-1.48)±7.08	(-0.99)±7.48	(-1.34)±10.09	9.74±7.20	
<sup>c</sup> p değeri	0.878	0.508	0.594	0.683	0.721	<b>0.009*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi ( <sup>a</sup>ve <sup>b</sup>p için \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi ( <sup>c</sup>p için \*p<0.013)

Grupların 2 kHz'deki 21. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi (p<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in SGO miktarı Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi (p<0.009). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi (p>0.009).

**Tablo 6.3.** Grupların 2 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının gruplar arası karşılaştırması

Eşik 2 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.112	0.161	0.820	0.173
Grup 1 - Grup 3	0.821	0.080	0.448	0.677
Grup 1 - Grup 4	0.545	0.077	0.545	0.734
Grup 1 - Grup 5	0.364	<b>0.000*</b>	0.343	0.325
Grup 1 - Grup 6	0.472	<b>0.000*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.004*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.121	0.322	0.970	0.705
Grup 2 - Grup 4	0.102	0.280	0.880	0.364
Grup 2 - Grup 5	0.096	<b>0.002*</b>	0.622	0.271
Grup 2 - Grup 6	0.212	<b>0.002*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.850	0.809	0.820	0.650
Grup 3 - Grup 5	0.677	<b>0.007*</b>	0.673	0.704
Grup 3 - Grup 6	0.290	<b>0.008*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.880	0.192	0.596	0.705
Grup 4 - Grup 6	0.257	0.112	<b>0.005*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.140	0.627	<b>0.005*</b>	<b>0.006*</b>

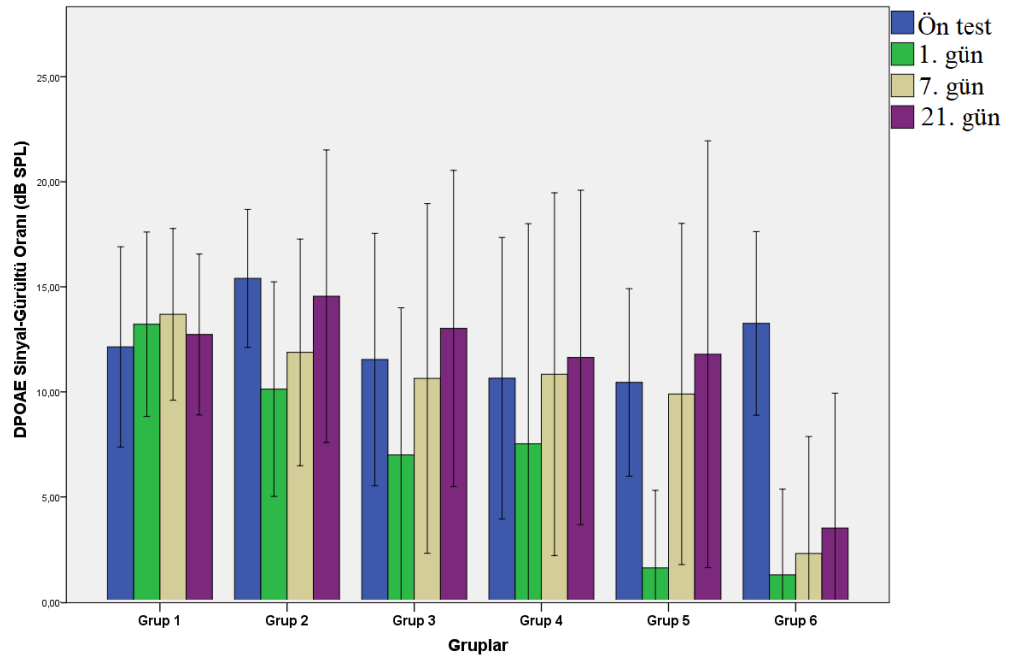
<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi ( <sup>d</sup>p için \*p<0.009)

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 2 kHz DPOAE testinin SGO değerlerinin karşılaştırılmasında Grup 2 (p<0.05), Grup 5 (p<0.05) ve Grup 6



( $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Diğer grupların farklı zamanlarda yapılan testlerindeki SGO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p > 0.05$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 6'da ( $p < 0.013$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 2 ve Grup 5'in ön test ve 21. gün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p > 0.013$ ).



**Şekil 6.3.** Grupların 2 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi

### 6.1.3. DPOAE testinde 4 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 4 kHz'deki ön test DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p > 0.05$ ).

Grupların 4 kHz'deki 1. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p < 0.05$ ). Yapılan ikili karşıştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün SGO miktarı Grup 5 ve Grup 6'ya göre

istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 4 kHz'deki 7. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün SGO miktarı Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 4 kHz'deki 21. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün SGO miktarı Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 21.gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.4.** Grupların 4 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi

Eşik 4 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
Ön test (Ort ± Ss)	30.39±6.90	34.23±2.85	31.21±6.59	30.66±4.63	30.28±4.76	31.15±3.84	0.324
1. gün (Ort ± Ss)	30.11±5.12	19.23±12.71	16.27±16.51	21.15±12.07	0.07±0.22	1.81±4.30	<b>0.000***</b>
7. gün (Ort ± Ss)	26.51±7.38	23.94±10.28	22.82±15.05	25.74±8.29	3.15±6.94	4.34±9.36	<b>0.000***</b>
21. gün (Ort ± Ss)	27.59±6.78	26.27±10.37	23.03±12.82	27.17±7.21	5.33±9.30	6.98±11.30	<b>0.000***</b>
<sup>b</sup> p değeri	0.109	<b>0.000***</b>	0.068	<b>0.002**</b>	<b>0.000***</b>	<b>0.000***</b>	
Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	2.80±9.13	7.96±11.41	8.18±14.36	3.49±5.25	24.95±8.05	24.17±11.55	
<sup>c</sup> p değeri	0.386	0.037	0.169	0.028	<b>0.005*</b>	<b>0.005*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi    (<sup>a</sup>ve<sup>b</sup>p için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi    (<sup>c</sup>p için \* $p<0.013$ )

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 4 kHz DPOAE testinin SGO değerlerinin karşılaştırılmasında Grup 2 ( $p<0.05$ ), Grup 4 ( $p<0.05$ ), Grup 5

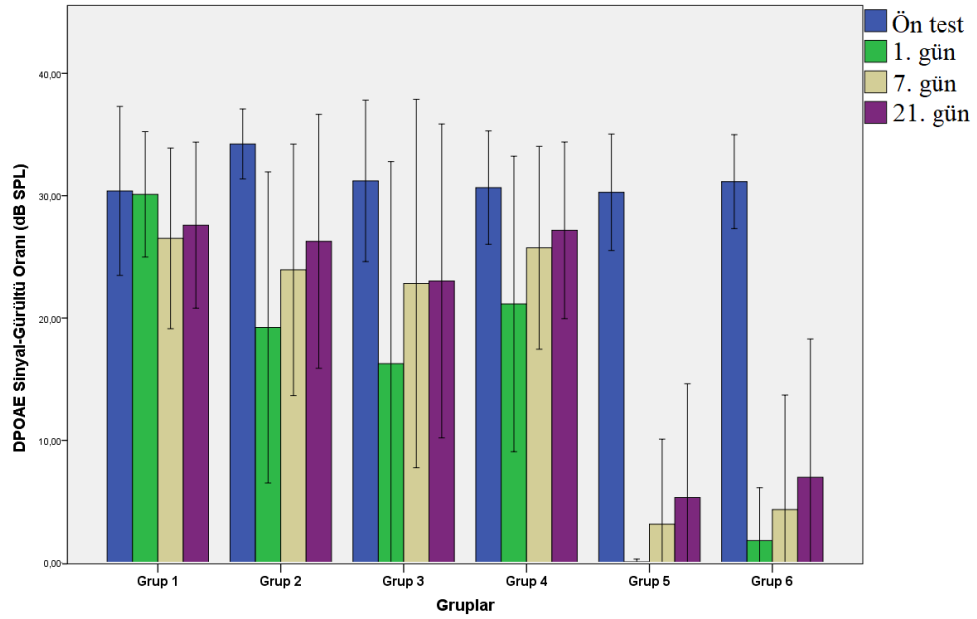
( $p < 0.05$ ) ve Grup 6 ( $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Diğer grupların farklı zamanlarda yapılan testlerindeki SGO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p > 0.05$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 5 ve Grup 6'da ( $p < 0.013$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 2 ve Grup 4'ün ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p > 0.013$ ).

**Tablo 6.5.** Grupların 4 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının gruplar arası karşılaştırması

Eşik 4 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.226	0.041	0.821	0.910
Grup 1 - Grup 3	0.791	0.149	0.940	0.762
Grup 1 - Grup 4	0.597	0.104	0.910	0.791
Grup 1 - Grup 5	0.496	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 6	0.762	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.405	0.878	0.571	0.970
Grup 2 - Grup 4	0.034	0.570	0.940	0.705
Grup 2 - Grup 5	0.064	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 2 - Grup 6	0.041	<b>0.003*</b>	<b>0.003*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.496	0.648	1.000	0.597
Grup 3 - Grup 5	0.427	<b>0.003*</b>	<b>0.003*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 3 - Grup 6	0.450	<b>0.006*</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.734	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 4 - Grup 6	0.623	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.623	0.466	0.963	0.932

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \* $p < 0.009$ )



Şekil 6.4. Grupların 4 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi

#### 6.1.4. DPOAE testinde 8 kHz SGO değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 8 kHz’deki ön test DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 8 kHz’deki 1. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1’in SGO miktarı Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’ün SGO miktarı Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 8 kHz’deki 7. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1 ve Grup 4’ün SGO miktarı Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2 ve Grup 3’ün SGO miktarı Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 8 kHz'deki 21. gün DPOAE test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1 ve Grup 4'ün SGO miktarı Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2 ve Grup 3'ün SGO miktarı Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.6.** Grupların 8 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının değerlendirilmesi

Eşik 8 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<i>a</i> p değeri
Ön test (Ort ± Ss)	40.86±3.28	44.32±3.26	40.78±4.31	41.49±5.93	42.38±2.75	42.62±7.01	0.249
1. gün (Ort ± Ss)	40.87±6.94	10.87±12.12	13.54±15.89	22.64±20.54	0.00±0.00	0.00±0.00	<b>0.000***</b>
7. gün (Ort ± Ss)	41.74±7.27	20.52±15.44	18.85±20.42	39.12±11.85	0.00±0.00	1.15±3.63	<b>0.000***</b>
21. gün (Ort ± Ss)	41.29±8.63	21.40±18.86	20.94±18.99	38.75±10.99	0.00±0.00	1.73±5.47	<b>0.000***</b>
<i>b</i> p değeri	0.782	<b>0.000***</b>	<b>0.000***</b>	<b>0.019*</b>	<b>0.000***</b>	<b>0.000***</b>	
Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	(-0.4)±7.89	22.92±19.08	19.84±19.24	2.74±10.77	42.38±2.75	40.89±8.01	
<i>c</i> p değeri	0.445	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>	0.878	<b>0.005*</b>	<b>0.005*</b>	

*a*p: Kruskal Wallis Testi    *b*p: Friedman Testi (a ve b için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

*c*p: Wilcoxon Testi (c için \* $p<0.013$ )

**Tablo 6.7.** Grupların 8 kHz'de DPOAE sinyal gürültü oranlarının gruplar arası karşılaştırması

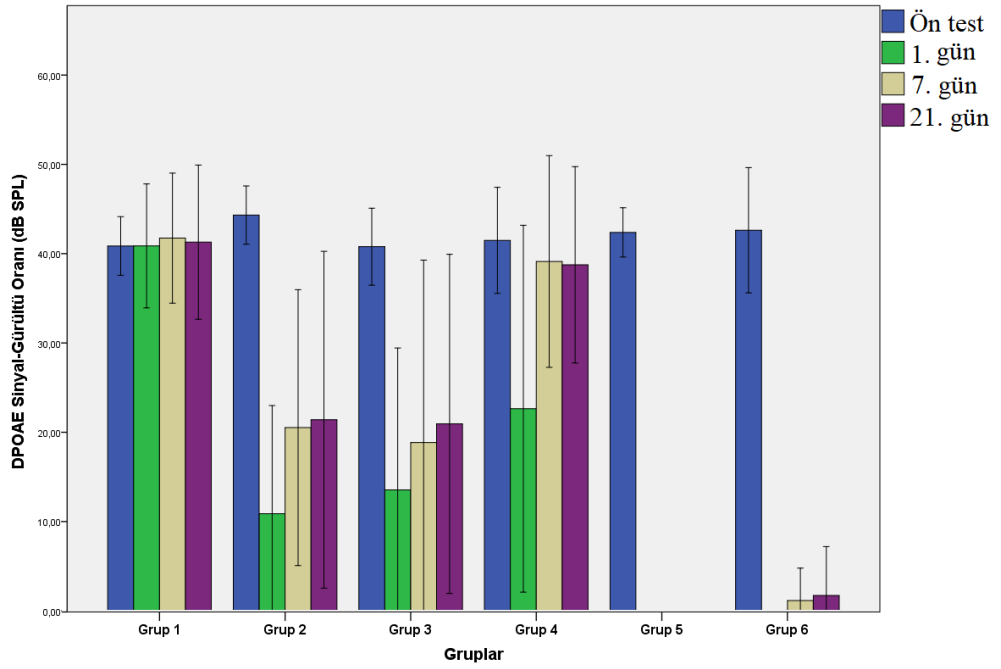
Eşik 8 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <i>a</i> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.049	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.009*</b>
Grup 1 - Grup 3	0.910	<b>0.001*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.006*</b>
Grup 1 - Grup 4	0.384	0.112	0.880	0.650
Grup 1 - Grup 5	0.290	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 6	0.112	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>

Grup 2 - Grup 3	0.049	0.904	0.876	0.757
Grup 2 - Grup 4	0.241	0.149	<b>0.005*</b>	<b>0.006*</b>
Grup 2 - Grup 5	0.140	<b>0.008*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 2 - Grup 6	0.821	<b>0.007*</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.473	0.226	<b>0.006*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 3 - Grup 5	0.427	<b>0.006*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 3 - Grup 6	0.212	<b>0.006*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.762	<b>0.002*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 4 - Grup 6	0.597	<b>0.002*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.384	1.000	0.317	0.317

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \*p<0.009)

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 8 kHz DPOAE testinin SGO değerlerinin karşılaştırılmasında Grup 2 (p<0.05), Grup 3 (p<0.05), Grup 4 (p<0.05), Grup 5 (p<0.05) ve Grup 6 (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki SGO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.05).

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'da (p<0.013) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 4'ün ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.013).



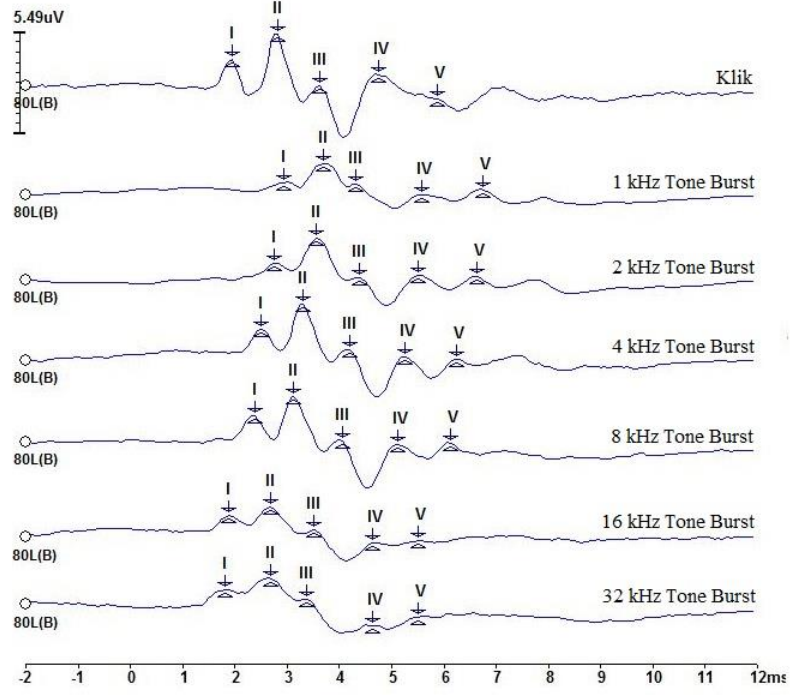
Şekil 6.5. Grupların 8 kHz’de DPOAE sinyal gürültü oranlarının grafiksel gösterimi

## 6.2. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyel Testi

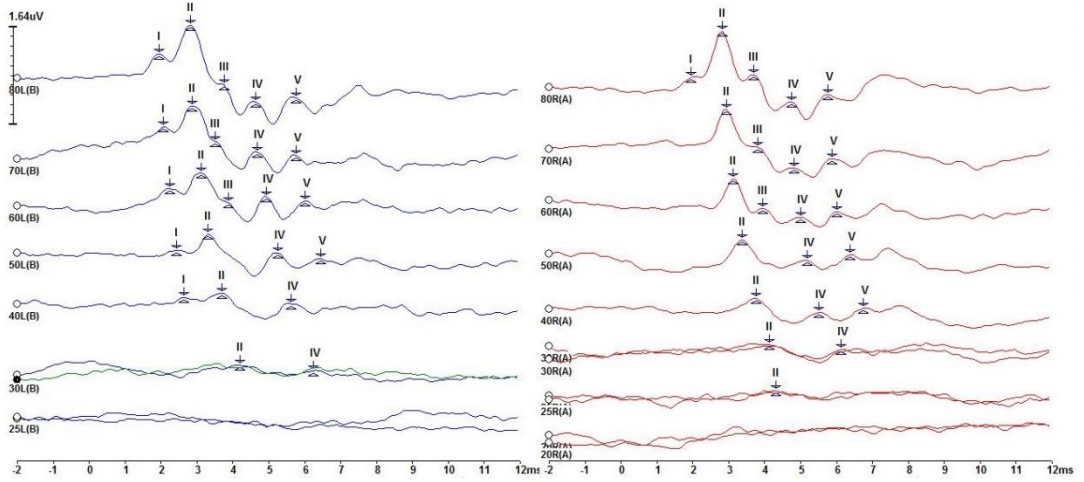
İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyeli testinde hayvanlara anestezi altında 1, 2, 4, 8, 16, 32 kHz tone burst uyarılar ile klik uyarı sunuldu. Teste 80 dB SPL şiddetinden başlandı. II. dalganın en düşük görüldüğü şiddet seviyesi işitme eşik seviyesi olarak tespit edildi ve grupların farklı frekanslardaki işitme eşikleri birbiriyle karşılaştırıldı.

Ön testler sırasında 1 kHz’den 8 kHz’e kadar işitme eşikleri daha iyiye gitmiş ve işitme eşiği en iyi çıkan frekans 8 kHz olarak tespit edildi. Gürültü sonrası İUBP eşikleri en çok etkilenen frekans 8 kHz olarak bulundu. Analiz yapılırken her bir zaman aralığındaki test sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı. 4 farklı zaman aralığındaki test sonuçları (ön test, 1. 7. ve 21. gün testleri) grup içinde karşılaştırıldı.

Normal işiten sıçanlara ait İUBP sonucu Şekil 6.6. ve Şekil 6.7.’de verilmiştir. Gürültü sonucu işitme kaybına uğrayan sıçanların İUBP sonucu ise Şekil 6.8. ve Şekil 6.9.’de verilmiştir.

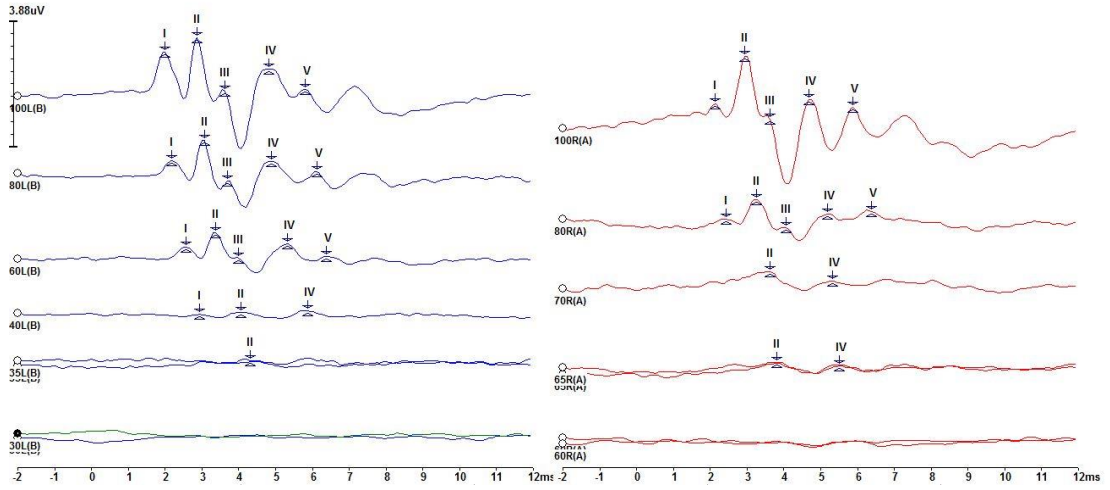


**Şekil 6.6.** Çalışmada kullanılan uyarıların normal işitmeye sahip bir sıçanda 80 dB SPL şiddetindeki morfolojik farkları

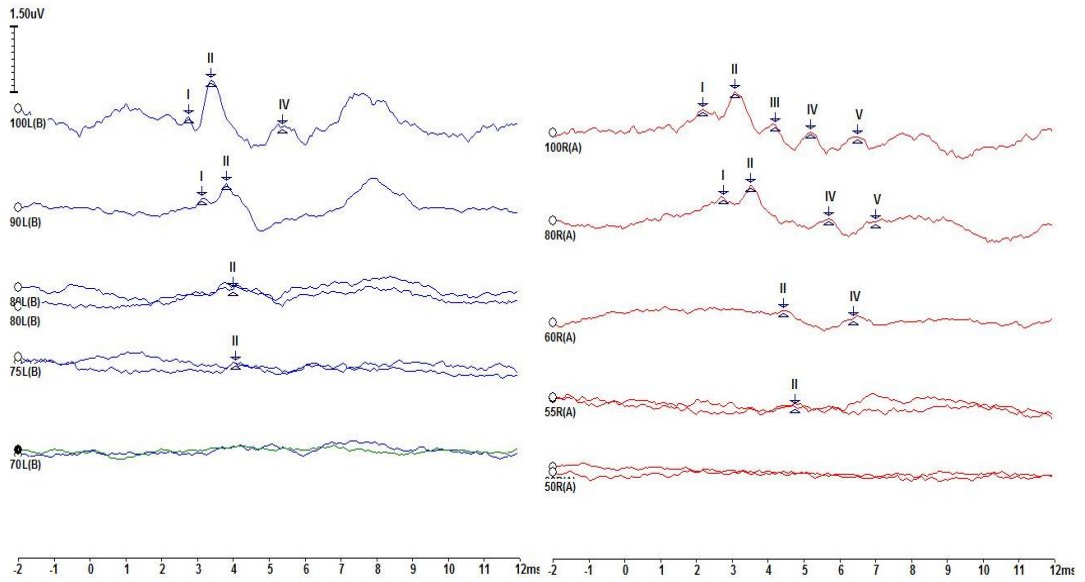


**Şekil 6.7.** Gürültü maruziyeti öncesi normal işitmeye sahip bir hayvanın 16 kHz tone burst ile uyarılmış İUBP testi sonucu





**Şekil 6.8.** Grup 5'deki bir sıçana ait gürültü maruziyeti sonrası gelişen işitme kaybının klik ile uyarılmış İUBP testi sonucu



**Şekil 6.9.** Grup 5'deki bir sıçana ait gürültü maruziyeti sonrası gelişen işitme kaybının 16 kHz tone burst ile uyarılmış İUBP testi sonucu

### 6.2.1. İUBP testinde 1 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 1 kHz'deki ön test İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 1 kHz'deki 1. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5'göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi. 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 1 kHz'deki 7. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 1 kHz'deki 21. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.8.** Grupların 1 kHz'de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi

Eşik 1 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
Ön test (Ort ± Ss)	35.50±4.37	39.00±4.59	37.00±4.21	37.00±2.58	36.00±3.94	36.00±3.16	0.614
1. gün (Ort ± Ss)	35.00±4.08	43.00±9.18	46.50±11.06	41.00±5.67	51.00±8.75	68.50±18.41	<b>0.001**</b>
7. gün (Ort ± Ss)	35.00±4.07	41.00±7.37	41.00±2.10	39.50±4.37	42.50±3.53	60.50±18.17	<b>0.001**</b>
21. gün (Ort ± Ss)	35.50±4.37	40.00±5.77	39.00±3.94	39.00±3.16	39.00±3.16	58.00±17.51	<b>0.001**</b>

<i><sup>b</sup>p değeri</i>	0.934	<b>0.046*</b>	<b>0.005**</b>	<b>0.005**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	
Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	0.00±3.33	1.00±4.59	2.00±3.49	2.00±2.58	3.00±2.58	22.00±19.03	
<i><sup>c</sup>p değeri</i>	1.000	0.481	0.102	0.046	0.020	<b>0.008*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi (a ve b için \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi (c için \*p<0.013)

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 1 kHz İUBP testinin işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Grup 2 (p<0.05), Grup 3 (p<0.05), Grup 4 (p<0.05), Grup 5 (p<0.05) ve Grup 6 (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.05).

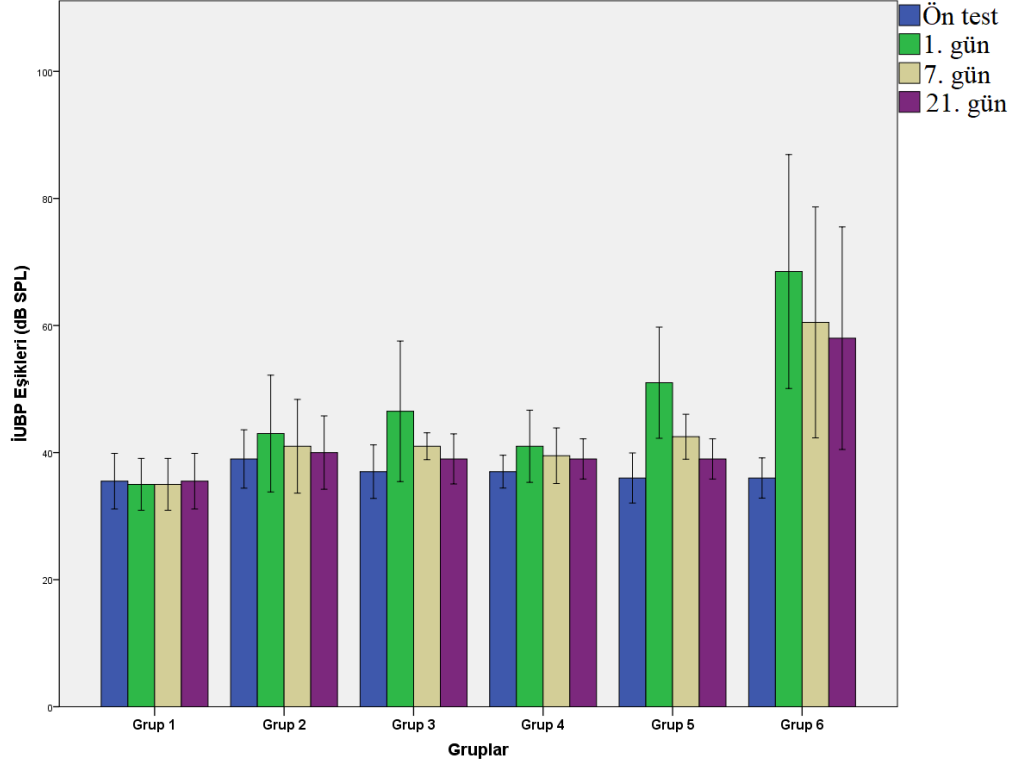
İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 6'da (p<0.013) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.013).

**Tablo 6.9.** Grupların 1 kHz'de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması

Eşik 1 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.141	0.017	0.028	0.077
Grup 1 - Grup 3	0.411	<b>0.003*</b>	<b>0.002*</b>	0.066
Grup 1 - Grup 4	0.459	0.013	0.035	0.077
Grup 1 - Grup 5	0.809	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	0.077
Grup 1 - Grup 6	0.839	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.471	0.479	0.327	0.824
Grup 2 - Grup 4	0.354	0.749	0.769	0.965
Grup 2 - Grup 5	0.197	0.042	0.145	0.965
Grup 2 - Grup 6	0.155	<b>0.001*</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.004*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.737	0.245	0.135	0.789

Grup 3 - Grup 5	0.510	0.201	0.300	0.789
Grup 3 - Grup 6	0.410	<b>0.007*</b>	<b>0.003*</b>	<b>0.004*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.615	<b>0.007*</b>	0.054	1.000
Grup 4 - Grup 6	0.483	<b>0.000*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.003*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.934	<b>0.008*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.003*</b>

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \*p<0.009)



Şekil 6.10. Grupların 1 kHz'de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi

### 6.2.2. İUBP testinde 2 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 2 kHz'deki ön test İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 2 kHz'deki 1. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2, Grup 3, Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 2 kHz'deki 7. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 2 kHz'deki 21. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.10.** Grupların 2 kHz'de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi

Eşik 2 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<i><sup>a</sup>p değeri</i>
Ön test (Ort ± Ss)	27.00±4.83	26.50±4.11	29.00±4.59	28.50±3.37	25.50±5.50	29.00±3.94	0.473
1. gün (Ort ± Ss)	26.50±5.29	38.00±15.84	39.50±12.57	35.00±6.23	53.50±12.25	66.50±26.25	<b>0.001**</b>
7. gün (Ort ± Ss)	28.00±5.37	35.50±14.61	32.50±4.24	32.50±5.40	42.50±8.89	57.00±22.01	<b>0.001**</b>
21. gün (Ort ± Ss)	28.00±5.86	34.00±13.08	32.00±4.21	31.00±3.94	39.00±6.99	56.00±23.31	<b>0.001**</b>
<i><sup>b</sup>p değeri</i>	0.392	<b>0.001**</b>	<b>0.022*</b>	<b>0.002**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	
Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	1.00±3.16	7.50±11.60	3.00±4.83	2.50±5.89	13.50±8.18	27.00±24.40	
<i><sup>c</sup>p değeri</i>	0.317	<b>0.007*</b>	0.084	0.197	<b>0.007*</b>	<b>0.008*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi    (<sup>a</sup>ve <sup>b</sup>p için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi    (<sup>c</sup>p için \* $p<0.013$ )

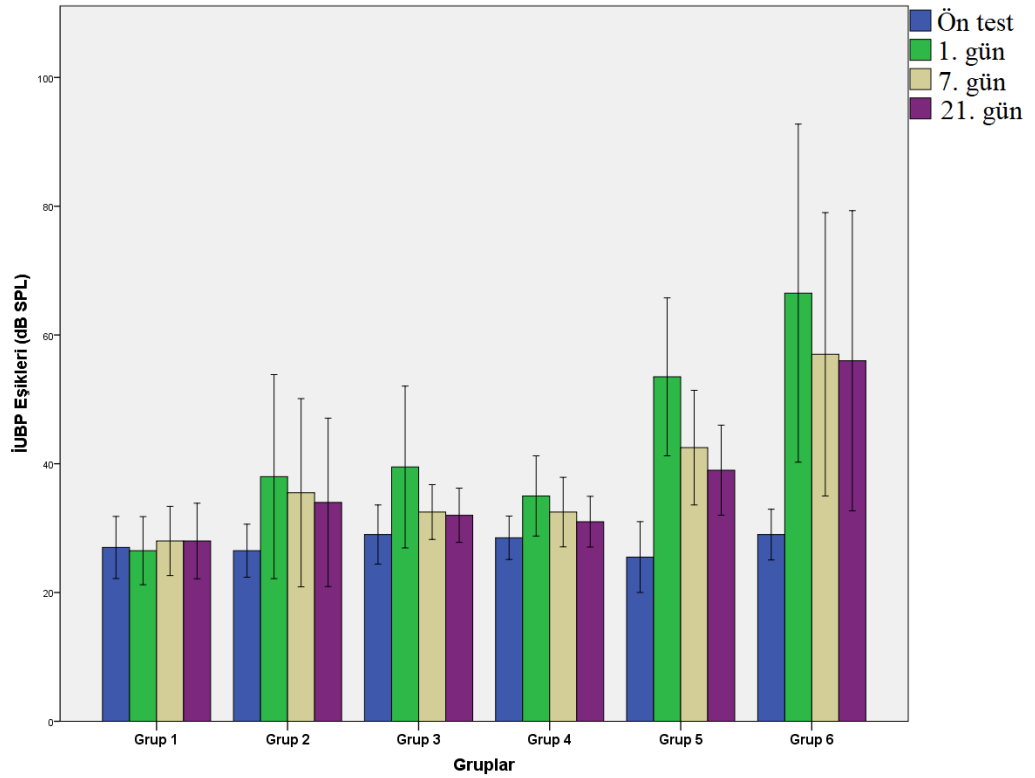
Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 2 kHz İUBP testinin işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Grup 2 ( $p<0.05$ ), Grup 3 ( $p<0.05$ ), Grup 4 ( $p<0.05$ ), Grup 5 ( $p<0.05$ ) ve Grup 6 ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'da ( $p<0.013$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 3, Grup 4'ün ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.013$ ).

**Tablo 6.11.** Grupların 2 kHz'de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması

Eşik 2 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.841	<b>0.007*</b>	0.088	0.133
Grup 1 - Grup 3	0.336	<b>0.008*</b>	0.036	0.064
Grup 1 - Grup 4	0.49	<b>0.005*</b>	0.045	0.099
Grup 1 - Grup 5	0.502	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 1 - Grup 6	0.378	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.206	0.727	0.781	0.596
Grup 2 - Grup 4	0.341	0.936	0.936	0.966
Grup 2 - Grup 5	0.604	<b>0.004*</b>	<b>0.005*</b>	<b>0.006*</b>
Grup 2 - Grup 6	0.255	<b>0.004*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.651	0.611	0.776	0.492
Grup 3 - Grup 5	0.143	<b>0.007*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 3 - Grup 6	0.872	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.003*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.176	<b>0.001*</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.003*</b>
Grup 4 - Grup 6	0.805	<b>0.001*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.135	0.361	0.158	0.090

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \* $p<0.009$ )



Şekil 6.11. Grupların 2 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi

### 6.2.3. İUBP testinde 4 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 4 kHz’deki ön test İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 4 kHz’deki 1. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1’in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2, Grup 3, Grup 4’ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 4 kHz’deki 7. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1’in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2, Grup 3, Grup 4’ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük

şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Elde edilen 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 4 kHz'deki 21. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine ikili karşılaştırmalarda Grup 2, Grup 3, Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.12.** Grupların 4 kHz'de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi

Eşik 4 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
Ön test (Ort ± Ss)	20.00±5.77	22.50±6.34	21.50±4.11	19.00±5.16	20.00±6.23	21.00±5.67	0.874
1. gün (Ort ± Ss)	21.00±6.14	36.50±15.10	43.00±19.88	27.00±4.83	67.00±3.49	72.00±24.40	<b>0.001**</b>
7. gün (Ort ± Ss)	20.50±6.43	34.00±13.70	37.00±14.57	26.00±4.59	60.00±4.08	59.00±27.36	<b>0.001**</b>
21. gün (Ort ± Ss)	20.50±4.97	32.50±13.59	35.50±14.99	26.00±4.59	57.00±5.37	54.50±27.43	<b>0.001**</b>
<sup>b</sup> p değeri	0.813	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.004**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	
Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	0.50±2.83	10.00±13.94	14.00±13.90	7.00±7.52	37.00±7.52	33.50±30.55	
<sup>c</sup> p değeri	0.564	<b>0.011*</b>	<b>0.012*</b>	0.024	<b>0.005*</b>	<b>0.005*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi ( <sup>a</sup>ve <sup>b</sup>p için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi ( <sup>c</sup>p için \* $p<0.013$ )



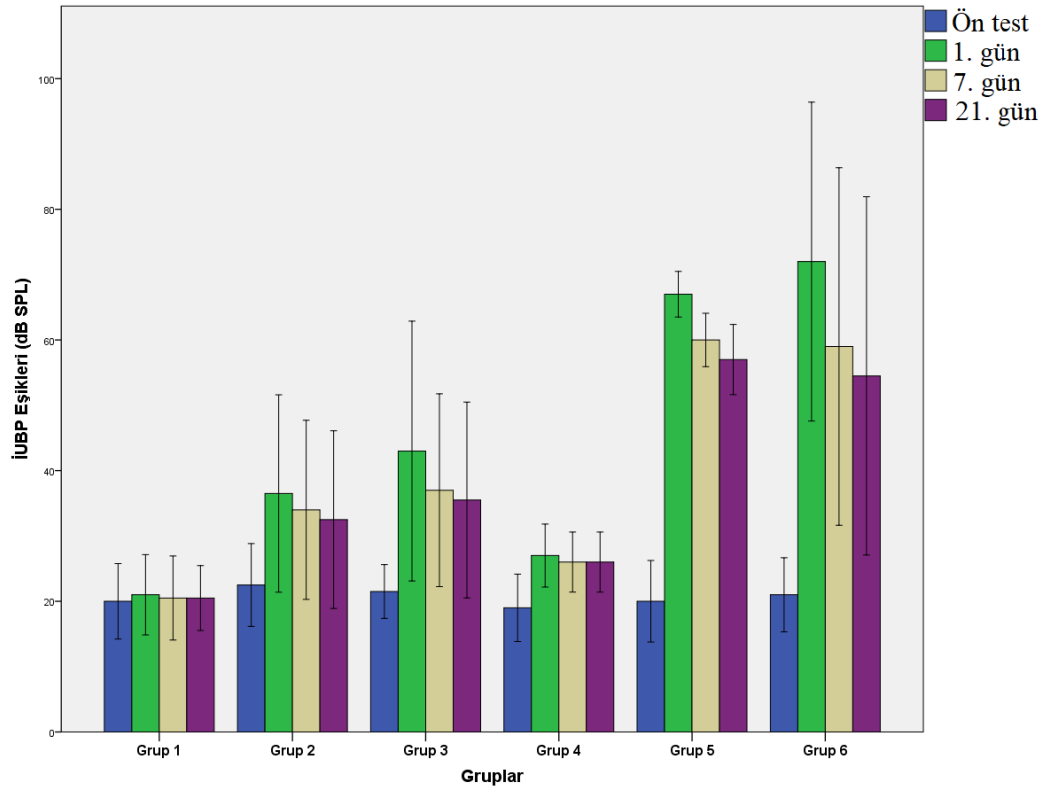
Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 4 kHz İUBP testinin işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Grup 2 ( $p<0.05$ ), Grup 3 ( $p<0.05$ ), Grup 4 ( $p<0.05$ ), Grup 5 ( $p<0.05$ ) ve Grup 6 ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'da ( $p<0.013$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 4'ün ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.013$ ).

**Tablo 6.13.** Grupların 4 kHz'de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması

Eşik 4 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.724	<b>0.006*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 1 - Grup 3	0.903	<b>0.003*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 1 - Grup 4	0.724	0.039	0.670	0.023
Grup 1 - Grup 5	1.000	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 6	0.714	<b>0.000*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.812	0.398	0.616	0.759
Grup 2 - Grup 4	0.454	0.196	0.255	0.449
Grup 2 - Grup 5	0.725	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 2 - Grup 6	0.468	<b>0.004*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.602	0.057	0.084	0.246
Grup 3 - Grup 5	0.874	<b>0.005*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.003*</b>
Grup 3 - Grup 6	0.518	<b>0.005*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.006*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.725	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 4 - Grup 6	0.968	<b>0.000*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.812	0.318	0.516	0.939

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \* $p<0.009$ )



Şekil 6.12. Grupların 4 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi

#### 6.2.4. İUBP testinde 8 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 8 kHz’deki ön test İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 8 kHz’deki 1. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1’in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Grup 4’ün işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6 ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2 ve Grup 3’ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 5’in işitme eşikleri Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 8 kHz'deki 7. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6 ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2 ve Grup 3'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 8 kHz'deki 21. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6 ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2 ve Grup 3'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.14.** Grupların 8 kHz'de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi

Eşik 8 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<i>*p değeri</i>
<b>Ön test</b> (Ort ± Ss)	13.00±3.49	15.00±6.23	11.00±3.16	14.00±3.94	10.50±4.37	12.50±4.24	0.232
<b>1. gün</b> (Ort ± Ss)	14.00±3.16	43.50±12.48	44.00±17.28	24.00±6.99	66.50±4.74	79.5±14.03	<b>0.001**</b>
<b>7. gün</b> (Ort ± Ss)	13.50±3.37	37.50±13.79	40.00±16.99	21.50±8.18	59.00±4.59	73.00±16.53	<b>0.001**</b>

<b>21. gün (Ort ± Ss)</b>	14.50±4.37	36.50±13.13	38.50±16.33	20.50±6.85	56.50±5.29	70.00±16.33	<b>0.001**</b>
<b><sup>b</sup>p değeri</b>	0.291	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	
<b>Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)</b>	1.50±2.41	21.50±11.79	27.50±17.19	6.50±7.83	46.00±7.37	57.50±17.03	
<b><sup>c</sup>p değeri</b>	0.083	<b>0.007*</b>	<b>0.008*</b>	0.042	<b>0.005*</b>	<b>0.005*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi ( <sup>a</sup>ve <sup>b</sup>p için \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi ( <sup>c</sup>p için \*p<0.013)

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 8 kHz İUBP testinin işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Grup 2 (p<0.05), Grup 3 (p<0.05), Grup 4 (p<0.05), Grup 5 (p<0.05) ve Grup 6 (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Kontrol grubu olarak seçilen Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.05).

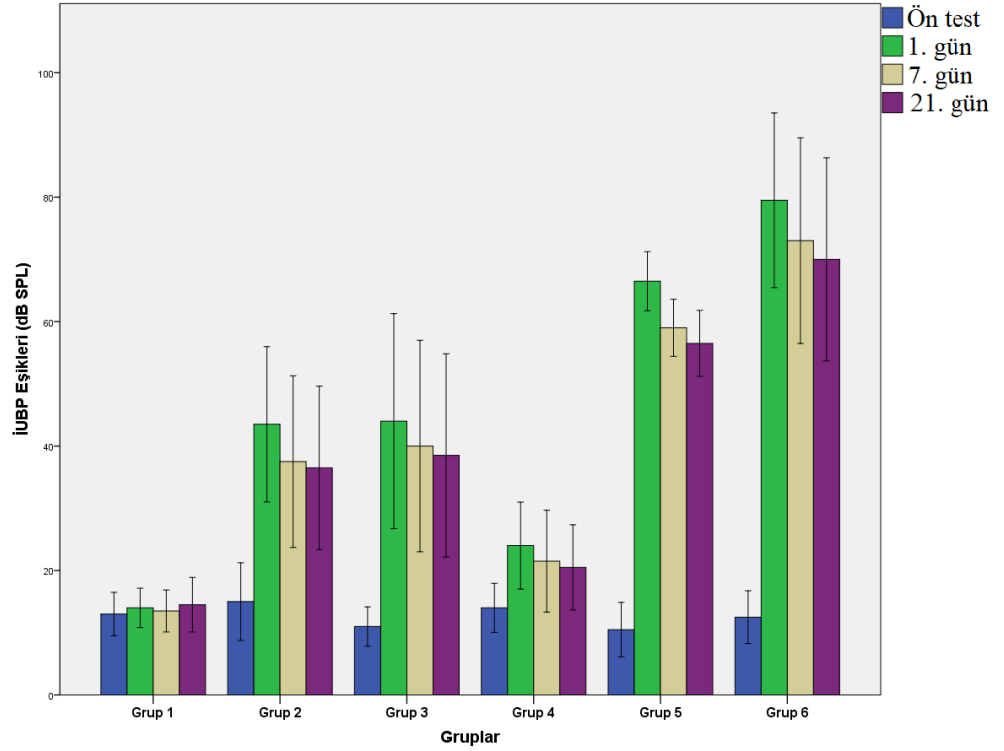
İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'da (p<0.013) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 4'ün ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.013).

**Tablo 6.15.** Grupların 8 kHz'de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması

Eşik 8 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.426	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 3	0.235	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 4	0.565	<b>0.001*</b>	<b>0.007*</b>	0.047
Grup 1 - Grup 5	0.122	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 6	0.837	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.118	1.000	0.761	0.759

Grup 2 - Grup 4	0.693	<b>0.001*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.006*</b>
Grup 2 - Grup 5	0.086	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 2 - Grup 6	0.345	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.098	<b>0.004*</b>	<b>0.005*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 3 - Grup 5	0.577	<b>0.008*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 3 - Grup 6	0.385	<b>0.000*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.060	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 4 - Grup 6	0.466	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.236	<b>0.007*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.008*</b>

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \*p<0.009)



Şekil 6.13. Grupların 8 kHz'de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi

### 6.2.5. İUBP testinde 16 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 16 kHz'deki ön test İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 16 kHz'deki 1. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel

olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 16 kHz'deki 7. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 16 kHz'deki 21. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 5'in işitme eşikleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.16.** Grupların 16 kHz'de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi

Eşik 16 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<i>p</i> değeri
Ön test (Ort ± Ss)	25.00±5.27	26.00±3.16	25.00±2.35	27.50±2.63	21.50±5.29	25.00±5.27	0.113
1. gün (Ort ± Ss)	24.50±4.37	39.50±15.53	49.50±20.06	32.00±4.83	70.00±4.71	85.50±13.21	<b>0.001**</b>
7. gün (Ort ± Ss)	24.50±3.68	37.50±12.74	42.00±16.19	30.00±4.08	63.50±6.25	79.50±14.23	<b>0.001**</b>

<b>21. gün (Ort ± Ss)</b>	24.00±5.16	37.00±11.59	41.00±16.46	28.50±3.37	61.50±6.68	77.50±14.38	<b>0.001**</b>
<b><sup>b</sup>p değeri</b>	0.779	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.003**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	
<b>Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)</b>	(-1.00)±2.10	11.00±13.49	16.00±15.77	1.00±2.10	40.00±9.12	52.50±17.19	
<b><sup>c</sup>p değeri</b>	0.157	<b>0.011*</b>	<b>0.007*</b>	0.157	<b>0.005*</b>	<b>0.005*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi    (<sup>a</sup>ve<sup>b</sup>p için \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi    (<sup>c</sup>p için \*p<0.013)

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 16 kHz İUBP testinin işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Grup 2 (p<0.05), Grup 3 (p<0.05), Grup 4 (p<0.05), Grup 5 (p<0.05) ve Grup 6 (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.05).

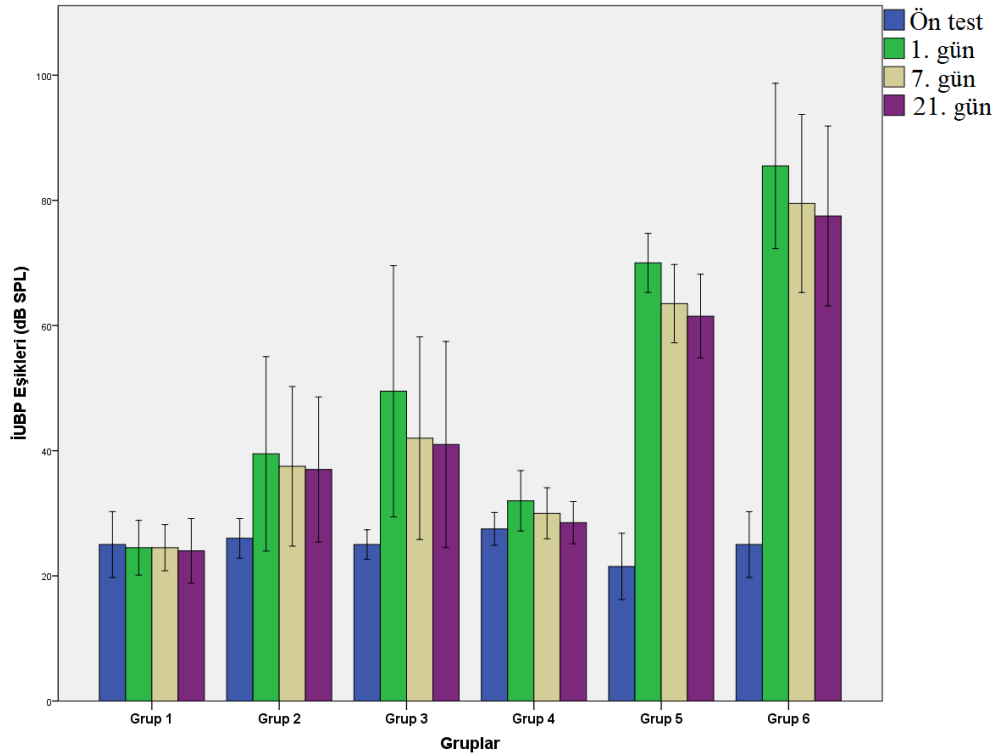
İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında sadece Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'da (p<0.013) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 4'ün ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.013).

**Tablo 6.17.** Grupların 16 kHz'de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması

Eşik 16 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.809	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 1 - Grup 3	0.595	<b>0.006*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 1 - Grup 4	0.304	<b>0.003*</b>	<b>0.007*</b>	0.050
Grup 1 - Grup 5	0.147	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 6	0.844	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.721	0.296	0.575	0.783
Grup 2 - Grup 4	0.089	0.522	0.213	0.029

Grup 2 - Grup 5	0.122	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 2 - Grup 6	0.809	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 3 - Grup 4	0.030	0.100	0.122	0.085
Grup 3 - Grup 5	0.169	<b>0.008*</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 3 - Grup 6	0.967	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.019	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 4 - Grup 6	0.160	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.209	<b>0.003*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.006*</b>

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \*p<0.009)



Şekil 6.14. Grupların 16 kHz'de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi

### 6.2.6. İUBP testinde 32 kHz İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması

Grupların 32 kHz'deki ön test İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların 32 kHz'deki 1. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde



edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 32 kHz'deki 7. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların 32 kHz'deki 21. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in işitme eşikleri Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.18.** Grupların 32 kHz'de İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi

Eşik 32 kHz	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
Ön test (Ort ± Ss)	23.50±4.74	22.50±2.63	22.50±4.85	24.50±4.97	19.50±7.24	22.00±4.83	0.583
1. gün (Ort ± Ss)	23.00±4.21	36.50±16.50	49.50±18.47	35.50±6.43	74.50±3.68	84.00±16.46	<b>0.001**</b>
7. gün (Ort ± Ss)	24.50±2.83	32.00±14.18	41.00±18.82	33.50±5.29	62.00±13.98	79.00±15.05	<b>0.001**</b>
21. gün (Ort ± Ss)	23.50±4.74	31.50±13.13	39.00±18.67	31.50±3.37	59.00±12.86	74.50±15.53	<b>0.001**</b>
<sup>b</sup> p değeri	0.479	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	

Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	0.00±2.35	9.00±13.29	16.50±18.26	7.00±6.74	39.50±17.70	52.50±13.59	
<sup>c</sup> p değeri	1.000	0.010*	0.011*	0.009*	0.005*	0.005*	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi ( <sup>a</sup>ve <sup>b</sup>p için \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi ( <sup>c</sup>p için \*p<0.013)

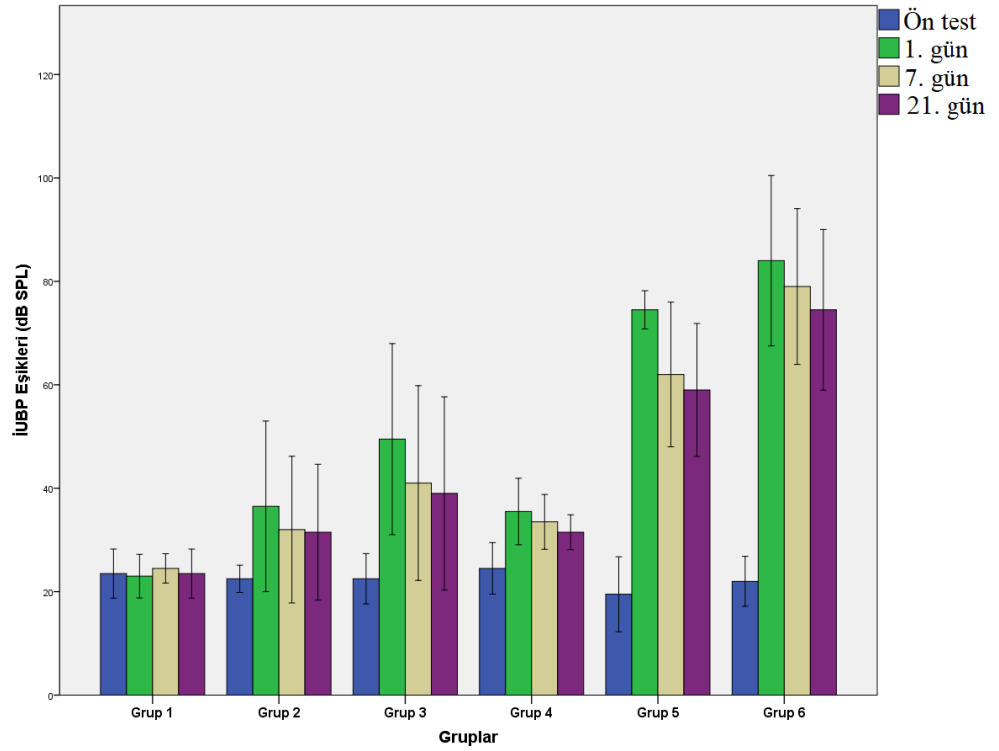
Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan 32 kHz İUBP testinin işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Grup 2 (p<0.05), Grup 3 (p<0.05), Grup 4 (p<0.05), Grup 5 (p<0.05) ve Grup 6 (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (p>0.05).

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'da istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi (p<0.013).

**Tablo 6.19.** Grupların 32 kHz'de İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması

Eşik 32 kHz	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.441	0.006*	0.262	0.054
Grup 1 - Grup 3	0.322	0.001*	0.073	0.082
Grup 1 - Grup 4	0.606	0.001*	0.001*	0.001*
Grup 1 - Grup 5	0.223	0.000*	0.000*	0.000*
Grup 1 - Grup 6	0.499	0.000*	0.000*	0.000*
Grup 2 - Grup 3	0.601	0.100	0.396	0.673
Grup 2 - Grup 4	0.184	0.490	0.143	0.307
Grup 2 - Grup 5	0.496	0.000*	0.001*	0.001*
Grup 2 - Grup 6	1.000	0.000*	0.000*	0.000*
Grup 3 - Grup 4	0.181	0.100	0.760	0.758
Grup 3 - Grup 5	0.694	0.001*	0.007*	0.008*
Grup 3 - Grup 6	0.722	0.001*	0.001*	0.001*
Grup 4 - Grup 5	0.109	0.000*	0.000*	0.000*
Grup 4 - Grup 6	0.251	0.000*	0.000*	0.000*
Grup 5 - Grup 6	0.480	0.158	0.042	0.062

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi ( <sup>d</sup>p için \*p<0.009)



Şekil 6.15. Grupların 32 kHz’de İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi

### 6.2.7. İUBP testinde Klik İşitme Eşik değerlerinin Karşılaştırması

Grupların klik’deki ön test İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların klik’deki 1. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1’in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 1. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların klik’deki 7. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1’in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 4’ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 7. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların klik’deki 21. gün İUBP test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1’in işitme eşikleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 4’ün işitme eşikleri Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak daha düşük şiddette elde edildi ( $p<0.009$ ). 21. gün sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.20.** Grupların Klik uyararı İUBP eşiklerinin değerlendirilmesi

Eşik Klik	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
Ön test (Ort ± Ss)	15.50±3.68	15.50±2.83	17.00±4.21	16.00±3.16	16.00±2.10	14.00±3.16	0.541
1. gün (Ort ± Ss)	16.00±3.94	27.00±16.70	32.00±14.94	21.00±5.67	46.00±9.36	57.50±26.79	<b>0.001**</b>
7. gün (Ort ± Ss)	15.50±3.68	25.00±13.12	23.50±6.25	19.00±4.59	32.50±10.06	46.00±23.78	<b>0.001**</b>
21. gün (Ort ± Ss)	15.50±2.83	24.00±11.73	22.50±4.85	17.50±3.53	28.00±6.32	44.00±24.24	<b>0.001**</b>
<sup>b</sup> p değeri	0.983	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.020*</b>	<b>0.001**</b>	<b>0.001**</b>	
Ön test - 21. gün (Ort ± Ss)	0.00±3.33	8.50±12.03	5.50±6.85	1.50±5.29	12.00±7.14	30.00±23.09	
<sup>c</sup> p değeri	1.000	0.026	0.034	0.334	<b>0.007*</b>	<b>0.005*</b>	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi (a ve b için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

<sup>c</sup>p: Wilcoxon Testi (c için \* $p<0.013$ )

Grup içerisindeki farklı zaman aralıklarında uygulanan klik İUBP testinin işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Grup 2 ( $p<0.05$ ), Grup 3 ( $p<0.05$ ), Grup 4 ( $p<0.05$ ), Grup 5 ( $p<0.05$ ) ve Grup 6 ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde

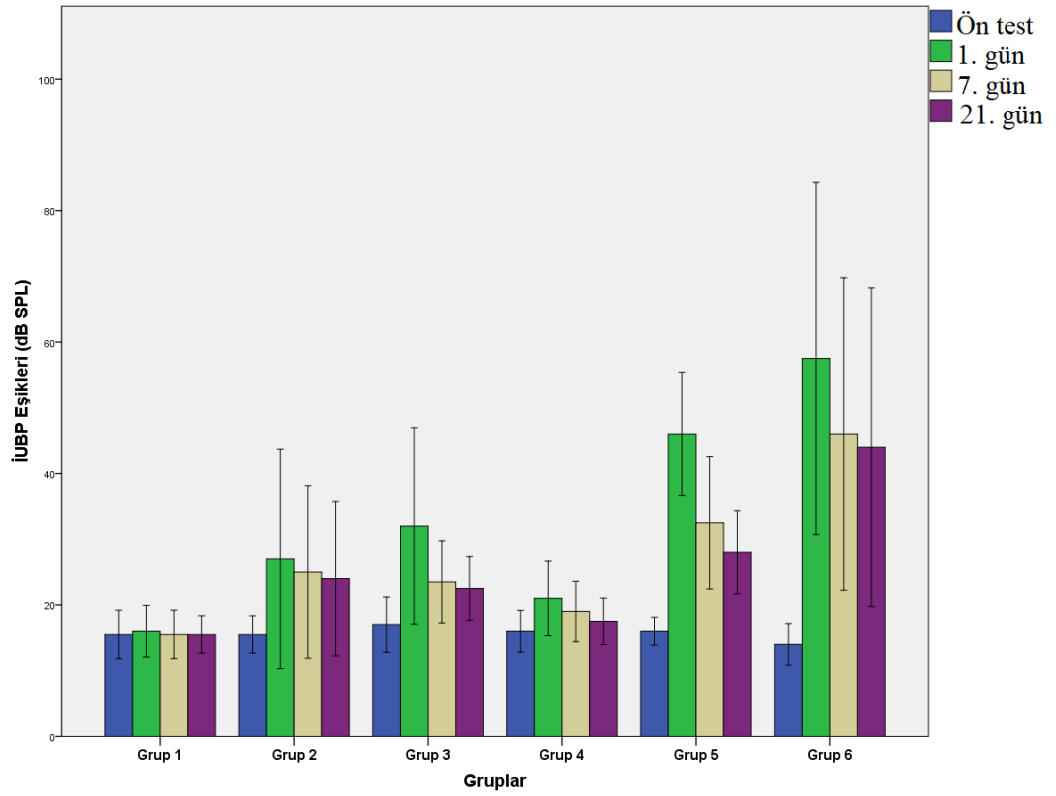
edildi. Grup 1'in farklı zamanlarda yapılan testlerindeki işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'nın ön test ve 21. gün testlerinin ikili karşılaştırılmasında Grup 5 ve Grup 6'da istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ( $p<0.013$ ). Grup 2, Grup 3, Grup4'ün ön test ve 21. gün karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.013$ ).

**Tablo 6.21.** Grupların Klik uyararı İUBP eşiklerinin gruplar arası karşılaştırması

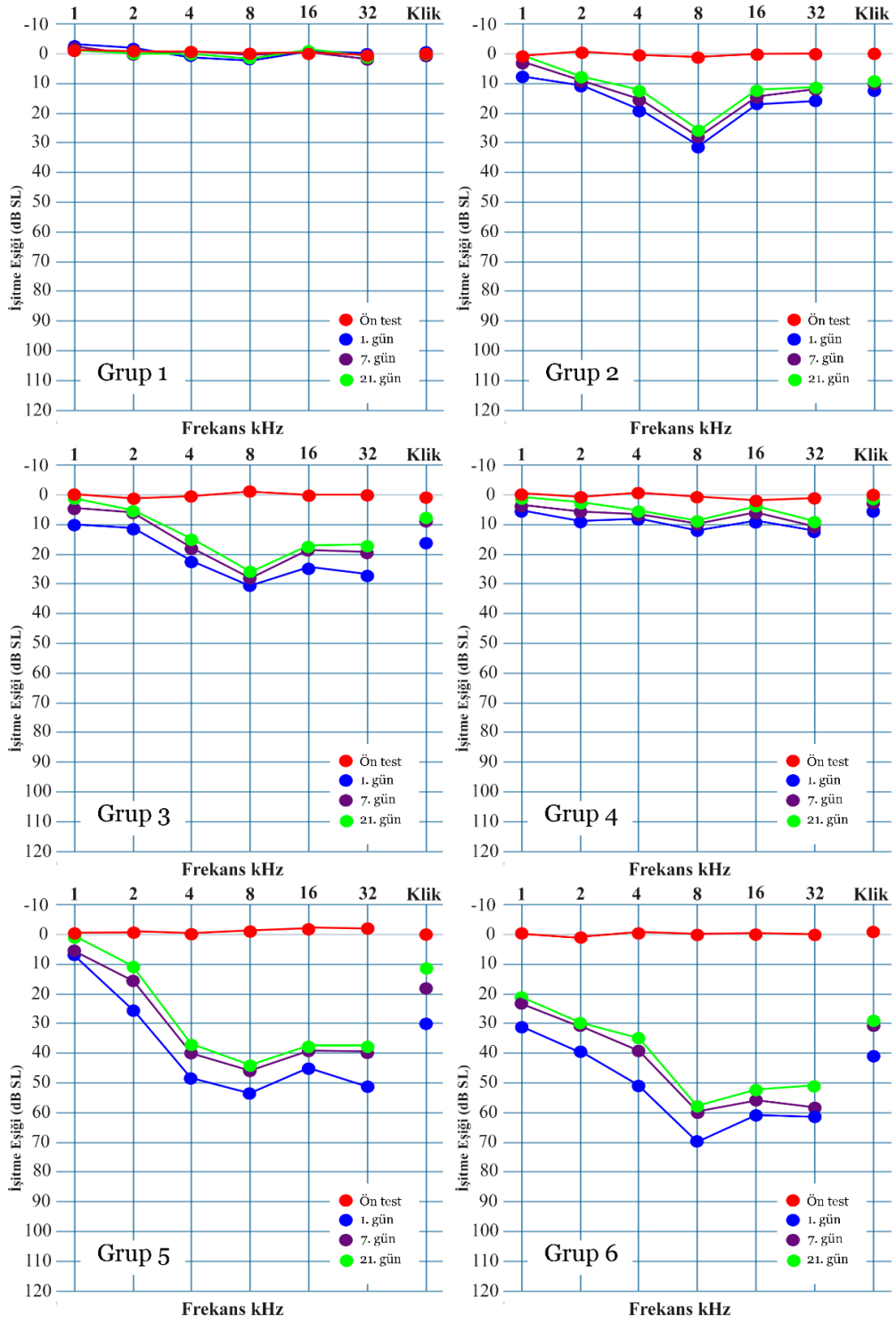
Eşik Klik	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p			
	Ön test	1. gün	7. gün	21. gün
Grup 1 - Grup 2	0.966	<b>0.008*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.006*</b>
Grup 1 - Grup 3	0.461	<b>0.002*</b>	<b>0.003*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 1 - Grup 4	0.768	<b>0.007*</b>	0.092	0.212
Grup 1 - Grup 5	0.768	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 1 - Grup 6	0.335	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.000*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.389	0.246	0.751	0.655
Grup 2 - Grup 4	0.687	0.465	0.159	0.063
Grup 2 - Grup 5	0.689	<b>0.005*</b>	0.031	0.052
Grup 2 - Grup 6	0.264	<b>0.003*</b>	0.046	0.039
Grup 3 - Grup 4	0.614	0.041	0.066	0.018
Grup 3 - Grup 5	0.529	<b>0.007*</b>	0.028	0.051
Grup 3 - Grup 6	0.095	<b>0.005*</b>	0.041	0.068
Grup 4 - Grup 5	0.925	<b>0.000*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.001*</b>
Grup 4 - Grup 6	0.168	<b>0.000*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.002*</b>
Grup 5 - Grup 6	0.111	0.543	0.236	0.419

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \* $p<0.009$ )



**Şekil 6.16.** Grupların Klik uyarın İUBP eşiklerinin grafiksel gösterimi

Yapılan İUBP değerlendirmesinde sıçanların frekansa özgü duyarlılığı farklılık göstermektedir. Bu sebeple, İUBP test sonuçları odyogram formuna aktarıldığında okunmasında sıkıntılar olabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda eşiklerin daha rahat okunabilmesi için 30 sıçan (60 kulak) ön test sonuçlarının ortalaması alınmış ve elde edilen bu ortalamalar ilgili frekansın tüm test sonuçlarından çıkarılmıştır. Tüm sıçanların 1 kHz'deki ortalaması 36.75 dB SPL, 2 kHz'deki ortalaması 27.58 dB SPL, 4 kHz'deki ortalaması 20 dB SPL, 8 kHz'deki ortalaması 12.67 dB SPL, 16 kHz'deki ortalaması 24.75 dB SPL, 32 kHz'deki ortalaması 22.17 dB SPL ve son olarak klik uyarandaki ortalaması 15.67 dB SPL tespit edilmiştir. Ortalamalar çıkarıldıktan sonra elde edilen odyogram grafikleri Şekil 6.17.'de sunulmuştur.



**Şekil 6.17.** Grupların İUBP test sonuçları (30 sıçanın ön test sonuçlarının frekans frekans ortalaması alındı ve tüm test sonuçlarından çıkarılarak elde edildi. 1 kHz için 36.75 dB SPL=0 dB SL, 2 kHz için 27.58 dB SPL= 0 dB SL, 4 kHz için 20 dB SPL=0 dB SL, 8 kHz için 12.67 dB SPL= 0 dB SL, 16 kHz için 24.75 dB SPL=0 dB SL, 32 kHz için 22.17 dB SPL=0 dB SL ve Klik uyararı için 15.67 dB SPL=0 dB SL kabul edildi.)

### 6.3 Histolojik İnceleme

Histolojik inceleme sırasında her hayvanın iki kokleası da diseke edilip rutin tespit ve takip işlemleri uygulanmış ve parafin bloğuna gömülmüştür. Her örneğin tam orta hattına denk gelecek şekilde kesit alınmış ve örnekler pozitif lama aktarılmıştır. Her koklea örneğinden yaklaşık 10 preparatlık örnek alınmış olup her preferatta 1 adet koklea kesiti bulunmaktadır. Doğru bir açıyla gömülen koklea örneklerinin tam orta hattından alınan kesitlerinde yaklaşık 5 Corti organı bulunmaktadır. Çalışmamızda bazal bölgenin değerlendirilmesi için 1. Corti, orta bölgenin değerlendirilmesi için 2 ve 3. Corti son olarak da apikal bölgenin değerlendirilmesi için ise 4 ve 5. Cortiler değerlendirildi. Kesitler Hematoksilen-Eosin, Masson Trikrom, Periyodik Asit Schiff ve TUNEL Boyama ile boyanıp analiz edildi.

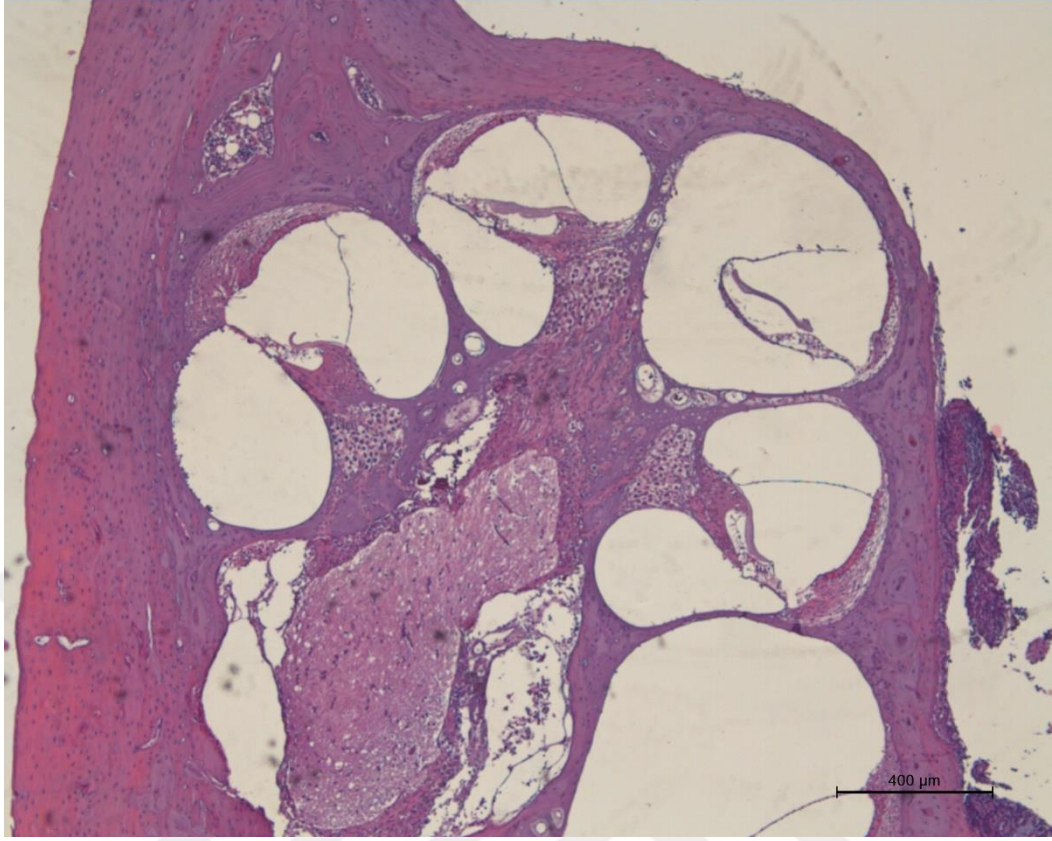
#### 6.3.1. Hematoksilen-Eosin Boyama

Hematoksilen-Eosin boyama hücrenin morfolojik olarak değişimi hakkında bizlere bilgi veren bir histopatolojik yöntemdir. Hematoksilen boya hücre çekirdeğini mor renge boyarken, eosin boya stoplazmayı pembe renge boyamaktadır. Çalışmamızda tüm koklea örneklerinden 5'er preparat hematoksilen-eosin boyayla boyanarak analiz edildi. Boyanan preparatlar tüm cortiler gözükecek şekilde 5x büyütmeyle görüntülenmiş (Şekil 6.18.); bazal, orta ve apikaldeki tüylü hücreler, spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularis ise 40x büyütmeyle görüntüledi.

Her slayttaki iç ve dış tüylü hücreler bazal, orta ve apikal olmak üzere ayrı ayrı sayılmış ve hayatta kalma oranları % olarak ifade edilip gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Her slaytın bazal bölgesinde yer alan spiral ligament tip IV bölgesindeki hücreler sayılmış ve 100.000  $\mu\text{m}^2$  alana düşen hücre sayısı hesaplanarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı.





**Şekil 6.18.** 5x büyütme ile çekilmiş bir koklea örneği

Spiral ligament ve stria vascularis bölgeleri bu boyama tekniğinde subjektif olarak değerlendirildi.

### **6.3.1.1. Dış tüylü hücre değerlendirmesi**

Grupların dış tüylü hücre için hayatta kalma oranları karşılaştırıldığında bazal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p < 0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in hayatta kalma oranı Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p < 0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'in hayatta kalma oranları Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p < 0.009$ ). Bazal bölge hayatta kalma sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p > 0.009$ ).

Grupların dış tüylü hücre için hayatta kalma oranları karşılaştırıldığında orta bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p < 0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in hayatta kalma oranı Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p < 0.009$ ). Yine Grup 2, Grup 3 ve Grup

4'ün hayatta kalma oranları Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). Orta bölge hayatta kalma sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların dış tüylü hücre için hayatta kalma oranları karşılaştırıldığında apikal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 'in hayatta kalma oranı Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p<0.009$ ). Apikal bölge hayatta kalma sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.22.** Grupların dış tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının değerlendirilmesi

Dış Tüylü Hücre (%)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> <i>p</i> değeri
<b>Bazal Kısım</b>	99.23±1.48	73.99±15.11	90.24±15.75	90.24±13.75	84.31±12.01	32.10±24.21	<b>0.002**</b>
<b>Orta Kısım</b>	99.23±1.48	88.91±5.47	96.10±4.63	94.03±8.14	75.12±7.13	58.27±22.52	<b>0.000***</b>
<b>Apikal Kısım</b>	100.00±0.00	95.30±6.42	96.57±7.44	99.23±1.48	93.63±6.20	73.06±15.47	<b>0.011*</b>
<sup>b</sup> <i>p</i> değeri	0.867	<b>0.041*</b>	0.282	0.178	<b>0.041*</b>	<b>0.040*</b>	

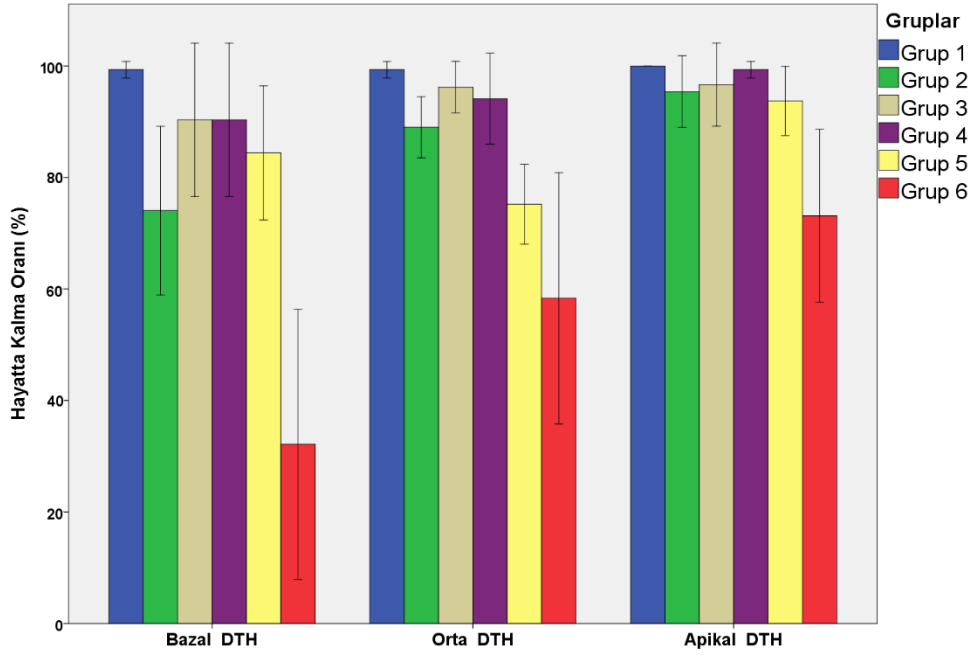
<sup>a</sup>*p*: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>*p*: Friedman Testi    (<sup>a</sup>ve <sup>b</sup>*p* için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

Grup içerisindeki farklı bölgelerin hayatta kalma oranlarının karşılaştırılmasında Grup 2 ( $p<0.05$ ) ve Grup 5 ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1, Grup 3, Grup 4 ve Grup 6'nın farklı bölgelerdeki hayatta kalma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ). Dış tüylü hücrelerin 40x büyütmeyle mikroskop görüntüsü Şekil 6.22.'de verilmiştir.

**Tablo 6.23.** Grupların dış tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının gruplar arası karşılaştırması

Dış Tüylü Hücre	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p		
	Bazal	Orta	Apikal
Grup 1 - Grup 2	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>	0.368
Grup 1 - Grup 3	0.126	0.156	0.881
Grup 1 - Grup 4	0.126	0.368	0.881
Grup 1 - Grup 5	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>	0.126
Grup 1 - Grup 6	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.092	0.046	0.700
Grup 2 - Grup 4	0.092	0.239	0.368
Grup 2 - Grup 5	0.248	<b>0.006*</b>	0.655
Grup 2 - Grup 6	<b>0.005*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.005*</b>
Grup 3 - Grup 4	1.000	0.911	0.881
Grup 3 - Grup 5	0.287	<b>0.004*</b>	0.410
Grup 3 - Grup 6	<b>0.004*</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.006*</b>
Grup 4 - Grup 5	0.287	<b>0.005*</b>	0.126
Grup 4 - Grup 6	<b>0.005*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.007*</b>
Grup 5 - Grup 6	<b>0.005*</b>	0.209	<b>0.007*</b>

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \*p<0.009)



**Şekil 6.19.** Grupların dış tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının grafiksel gösterimi

### 6.3.1.2. İç tüylü hücre değerlendirilmesi

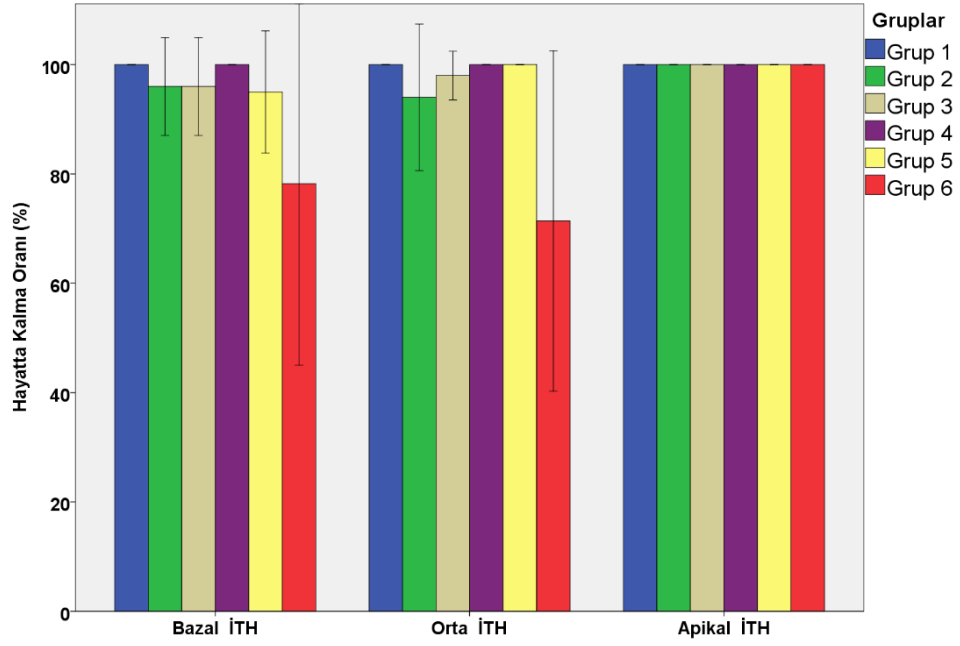
Grupların iç tüylü hücre için hayatta kalma oranları karşılaştırıldığında bazal bölge, orta bölge ve apikal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grup içerisindeki farklı bölgelerin hayatta kalma oranlarının karşılaştırılmasında bazal bölge, orta bölge ve apikal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ). İç tüylü hücrelerin 40x büyütmeyle mikroskop görüntüsü Şekil 6.22.'de verilmiştir.

**Tablo 6.24.** Grupların iç tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının değerlendirilmesi

İç Tüylü Hücre (%)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
Bazal Kısım	100.00±0.00	96.00±8.94	96.00±8.94	100.00±0.00	95.00±11.18	78.20±33.18	0.475
Orta Kısım	100.00±0.00	94.00±13.41	98.00±4.47	100.00±0.00	100.00±0.00	71.40±31.14	0.065
Apikal Kısım	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	1.000
<sup>b</sup> p değeri	1.000	0.607	0.368	1.000	0.368	0.232	

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi (a ve b için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )



Şekil 6.20. Grupların iç tüylü hücrelerinin hayatta kalma oranlarının grafiksel gösterimi

### 6.3.1.3. Spiral ligament hücrelerinin değerlendirilmesi

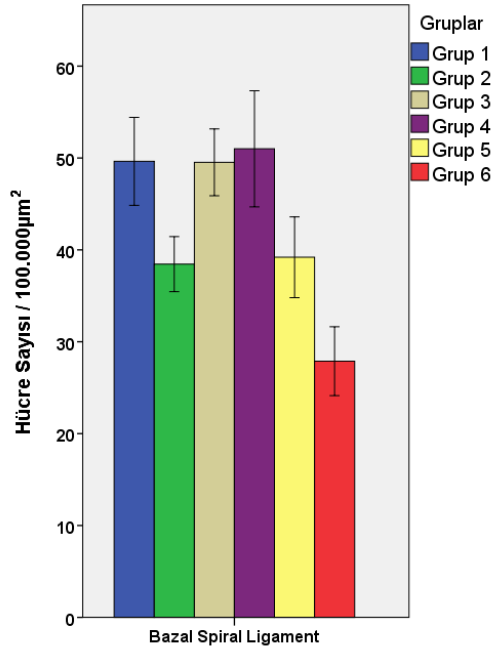
Grupların spiral ligament hücrelerinin değerlendirmesinde hücre sayımı yapılmış ve  $100.000 \mu\text{m}^2$ 'ye düşen hücre sayısı hesaplandı. Grupların spiral ligament hücrelerinin sayısı karşılaştırıldığında bazal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p < 0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1, Grup 3 ve Grup 4'ün hücre sayısı Grup 2 ve Grup 5'e göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p < 0.009$ ). Yine Grup 2 ve Grup 5'in hücre sayısı Grup 6'e göre istatistiksel olarak daha yüksek elde edildi ( $p < 0.009$ ). Bazal bölge hücre sayısı sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p > 0.009$ ). Spiral Ligament hücrelerin 40x büyütmeyle mikroskop görüntüsü Şekil 6.23.'de verilmiştir.

**Tablo 6.25.** Grupların bazal bölgedeki 100.000  $\mu\text{m}^2$  alandaki spiral ligament hücrelerinin sayısının değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırması

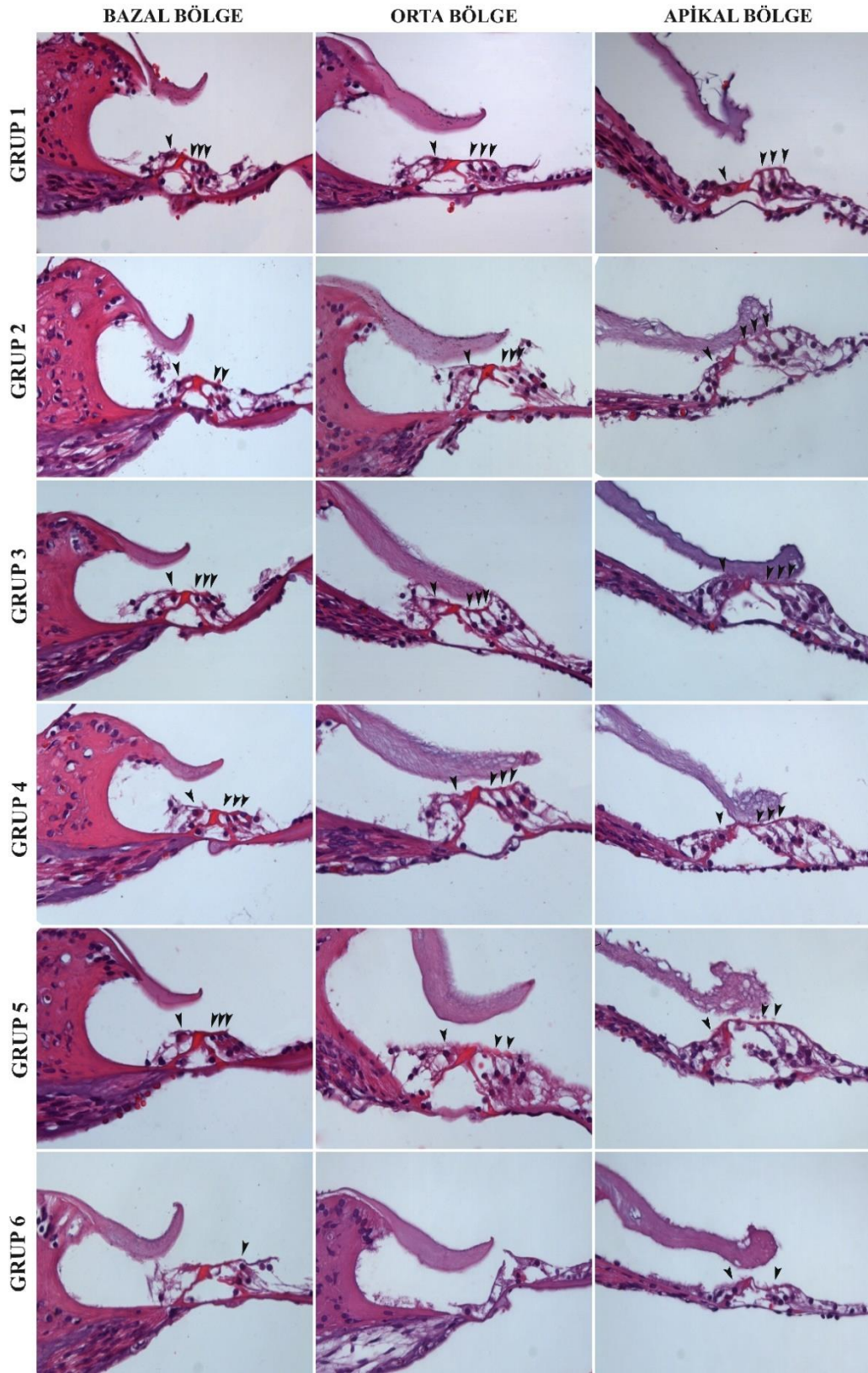
Spiral Ligament Sayısı / 100.000 $\mu\text{m}^2$	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
Bazal Kısım	49.63±4.79	38.45±2.99	49.53±3.63	51.00±6.31	39.20±4.39	27.88±3.75	0.000***
Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>d</sup> p	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	
Grup 1		0.002*	0.589	0.818	0.004*	0.002*	
Grup 2	0.002*		0.004*	0.004*	0.699	0.002*	
Grup 3	0.589	0.004*		0.818	0.004*	0.002*	
Grup 4	0.818	0.004*	0.818		0.004*	0.002*	
Grup 5	0.004*	0.699	0.004*	0.004*		0.002*	
Grup 6	0.002*	0.002*	0.002*	0.002*	0.002*		

<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi (<sup>a</sup>p için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

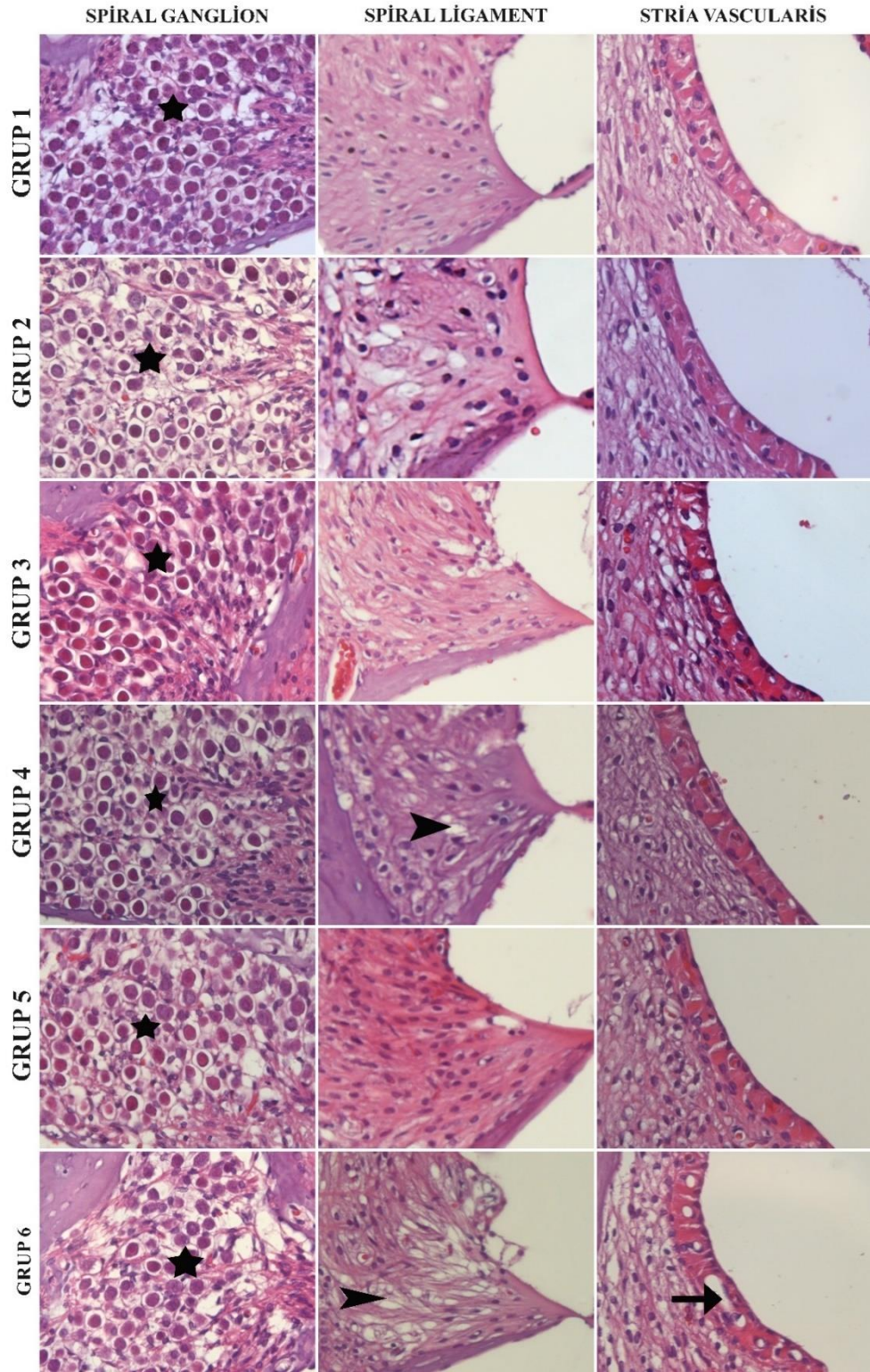
<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \* $p<0.009$ )



**Şekil 6.21.** Grupların 100.000  $\mu\text{m}^2$ 'lik alandaki spiral ligament hücre sayılarının grafiksel gösterimi



**Şekil 6.22.** Cortinin bazal, orta ve apikal bölgelerindeki tüylü hücrelerin Hematoksilen-Eosin boyama görüntüsü

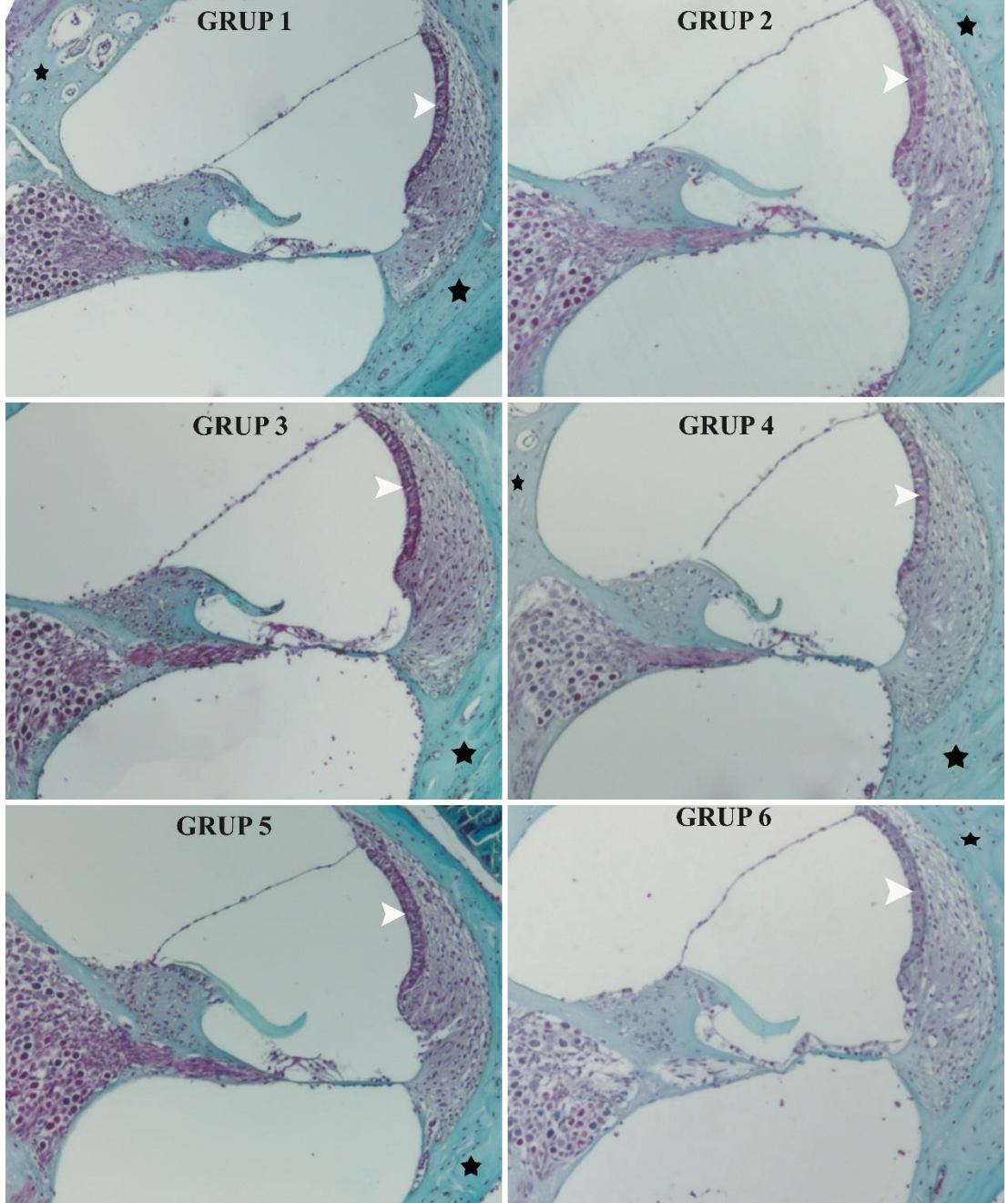


**Şekil 6.23.** Kokleanın spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularis hücrelerinin Hematoksilen-Eosin boyama görüntüsü (Yıldız ile gösterilen hücreler spiral ganglion hücrelerini, ok başı ile gösterilen hücreler dejenere olan hücreleri ve ok ile gösterilen hücreler stria vascularistaki vakuolizasyonu göstermektedir.)



### 6.3.2. Masson Trikrom Boyama

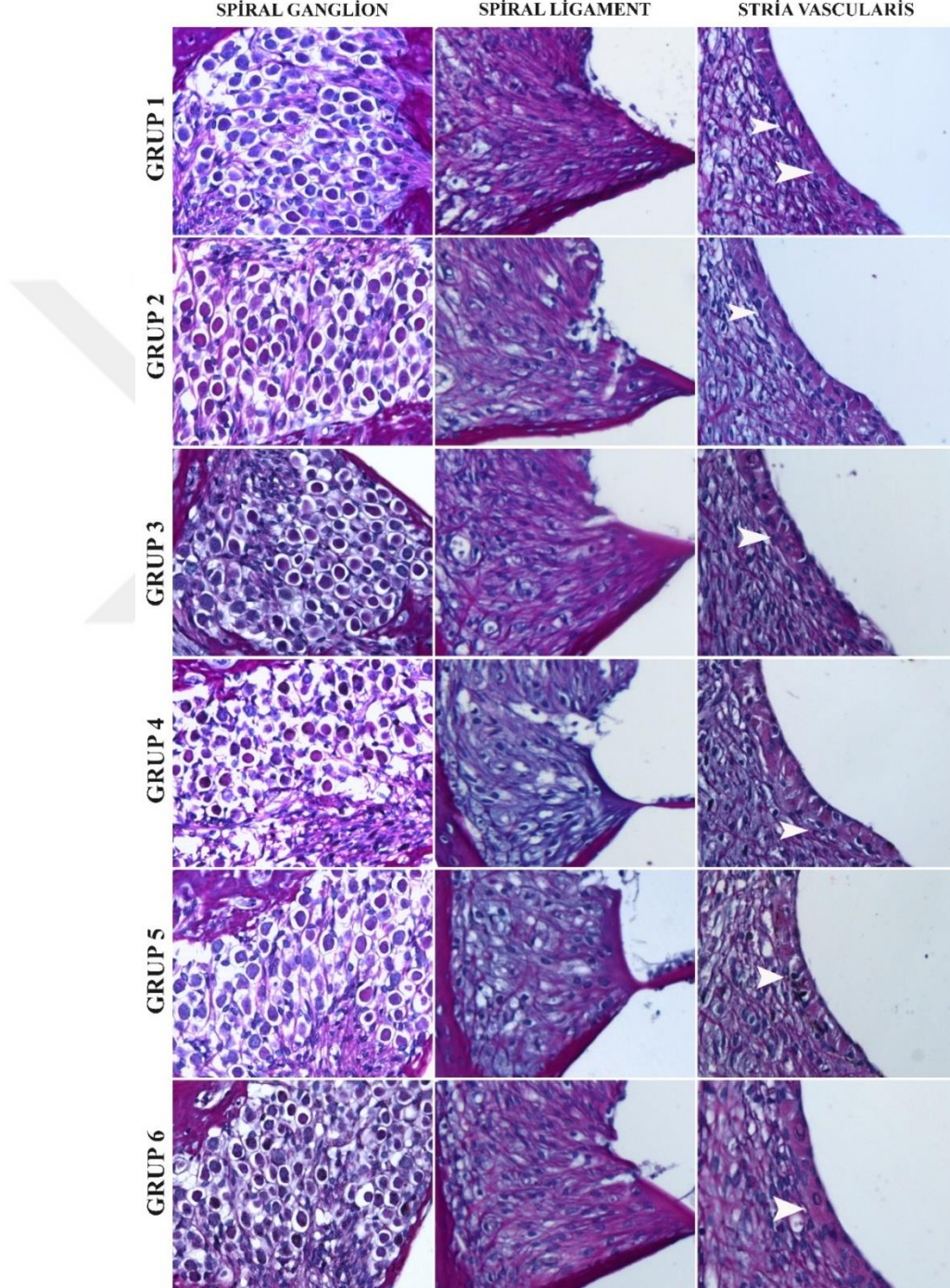
Masson trikrom boyaması genel olarak yapısal özellikleri belirlemek için kullanılan bir boyama tekniğidir. Kokleadaki yapısal fibröz dokuların görüntülenmesi için gerçekleştirildi. Şekil 6.24. deki görselde beyaz ok başı ile gösterilen kısımlar stria vascularisi, siyah yıldız ile gösterilen kısımlar ise kemik dokuyu ifade etmektedir.



Şekil 6.24. Kokleanın hücrelerinin Masson Trikrom boyama görüntüsü

### 6.3.3. Periyodik Asit Schiff Boyama

Periyodik asit Schiff Boyama bazal membranları daha iyi görebilmek için uygulanan bir boyama tekniğidir. Şekil 6.25. deki görselde stria vascularisteki bazal membramlar gözükmemektedir.



Şekil 6.25. Kokleanın spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularis hücrelerinin Periyodik Asit Schiff boyama görüntüsü

#### **6.3.4. TUNEL Boyama**

##### **6.3.4.1. Spiral ganglion hücrelerinin değerlendirilmesi**

Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indeksleri karşılaştırıldığında bazal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1 ve Grup 4'ün apoptotik indeksleri Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 1'in apoptotik indeksi Grup 3'e göre; Grup 3'ün apoptotik indeksi Grup 5'e göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 2, Grup 3 ve Grup 5'in apoptotik indeksleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Bazal bölge apoptotik sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indeksleri karşılaştırıldığında orta bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in apoptotik indeksleri Grup 2, Grup 3, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 3 ve Grup 4'ün apoptotik indeksi Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 2'nin apoptotik indeksleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Orta bölge apoptotik sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indeksleri karşılaştırıldığında apikal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in apoptotik indeksleri Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine grup 4'ün apoptotik indeksi Grup 2 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Orta bölge apoptotik sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.26.** Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indekslerinin değerlendirilmesi

(Apoptoz/Normal)*100 Spiral Ganglion	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<i>a</i> p değeri
Bazal Kısım	2.18±1.93	9.97±1.51	6.89±1.82	4.82±1.54	10.88±1.71	15.31±4.39	<b>0.000***</b>
Orta Kısım	2.79±0.92	11.68±1.59	5.19±1.50	4.76±1.26	13.33±1.48	14.82±1.13	<b>0.000***</b>
Apikal Kısım	1.99±1.18	7.69±1.00	7.02±3.28	5.12±0.81	6.69±1.21	8.58±1.57	<b>0.003**</b>
<i>b</i> p değeri	0.819	0.041	0.549	0.449	<b>0.007**</b>	0.022	

*a*p: Kruskal Wallis Testi    *b*p: Friedman Testi    (*a* ve *b*p için \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001)

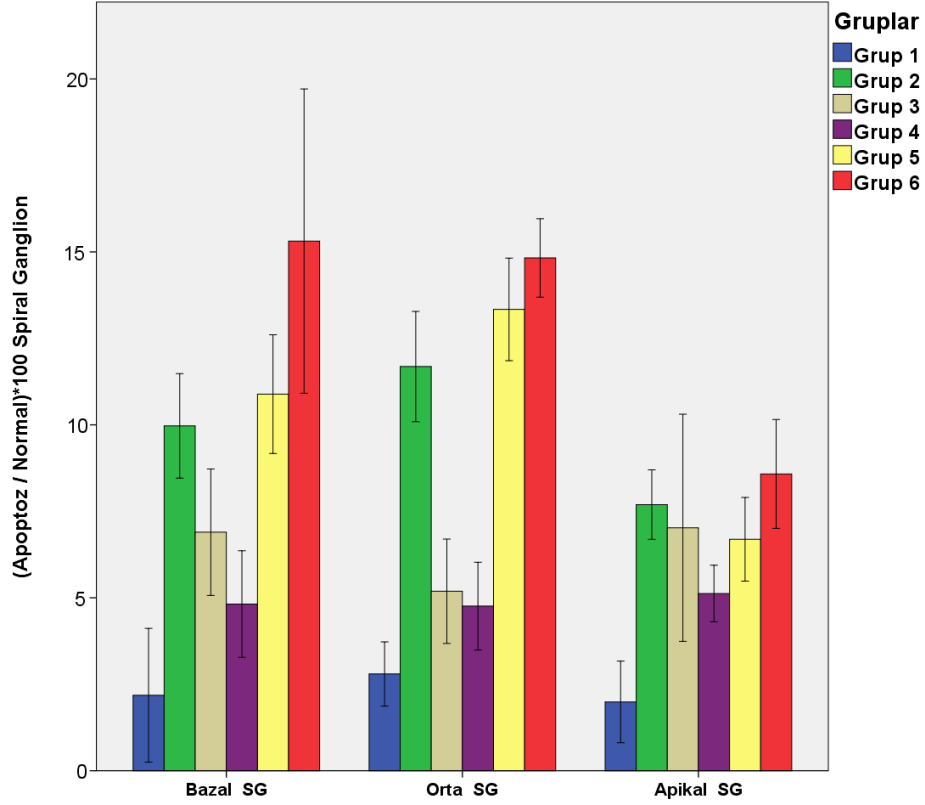
Grup içerisindeki farklı bölgelerin apoptotik indekslerinin karşılaştırılmasında Grup 5 (*p*<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 6'nın farklı bölgelerdeki hayatta kalma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi (*p*>0.05). Spiral ganglion hücrelerinin 40x büyütmeyle elde edilen mikroskop görüntüsü Şekil 6.28.'de sunulmuştur.

**Tablo 6.27.** Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indekslerinin gruplar arası karşılaştırması

(Apoptoz/Normal)*100 Spiral Ganglion	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <i>d</i> p		
	Bazal	Orta	Apikal
Grup 1 - Grup 2	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 1 - Grup 3	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 1 - Grup 4	0.056	0.056	<b>0.008*</b>
Grup 1 - Grup 5	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 1 - Grup 6	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 2 - Grup 3	0.032	<b>0.008*</b>	0.841
Grup 2 - Grup 4	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>
Grup 2 - Grup 5	0.548	0.151	0.151
Grup 2 - Grup 6	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	0.548
Grup 3 - Grup 4	0.151	1.000	0.548
Grup 3 - Grup 5	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	0.690
Grup 3 - Grup 6	<b>0.008*</b>	<b>0.008*</b>	0.690

Grup 4 - Grup 5	0.008*	0.008*	0.095
Grup 4 - Grup 6	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 5 - Grup 6	0.008*	0.222	0.095

<sup>d</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \*p<0.009)



Şekil 6.26. Grupların spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indekslerinin grafiksel gösterimi.

#### 6.3.4.2. Stria vascularis hücrelerinin değerlendirilmesi

Grupların Stria vascularis hücrelerinin apoptotik indeksleri karşılaştırıldığında bazal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p < 0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in apoptotik indeksleri Grup 3'e göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p < 0.009$ ). Yine Grup 1, Grup 3 ve Grup 4'ün apoptotik indeksi Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p < 0.009$ ). Son olarak Grup 2 ve Grup 5'in apoptotik indeksleri Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p < 0.009$ ). Bazal bölge apoptotik sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p > 0.009$ ). Stria vascularis hücrelerinin 40x büyütmeyle elde edilen mikroskop görüntüsü Şekil 6.28.'de sunulmuştur.

Grupların Stria vascularis hücrelerinin apoptotik indeksleri karşılaştırıldığında orta bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in apoptotik indeksi Grup 4'e göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 4'ün apoptotik indeksi Grup 3'e göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Son olarak Grup 3'ün apoptotik indeksleri Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Orta bölge apoptotik sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

Grupların Stria vascularis hücrelerinin apoptotik indeksleri karşılaştırıldığında apikal bölge için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup 1'in apoptotik indeksi Grup 3'e göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Yine Grup 1, Grup 3 ve Grup 4'ün apoptotik indeksi Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'ya göre istatistiksel olarak daha düşük elde edildi ( $p<0.009$ ). Apikal bölge apoptotik sonuçlarının ikili karşılaştırmasında diğer gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.009$ ).

**Tablo 6.28.** Grupların stria vascularis hücrelerinin apoptotik indekslerinin değerlendirilmesi

(Apoptoz/Normal)*100 Stria vascularis	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	<sup>a</sup> p değeri
<b>Bazal Kısım</b>	2.07±1.43	11.59±1.13	5.22±1.22	3.98±1.57	12.45±1.18	17.81±1.55	<b>0.000***</b>
<b>Orta Kısım</b>	2.23±1.65	16.29±2.03	6.76±1.18	4.61±0.67	16.11±3.36	17.26±2.13	<b>0.000***</b>
<b>Apikal Kısım</b>	2.08±1.67	14.12±3.25	4.87±0.69	3.76±0.96	12.77±2.60	15.01±2.84	<b>0.000***</b>
<sup>b</sup> p değeri	0.449	0.041	0.241	0.247	0.050	0.549	

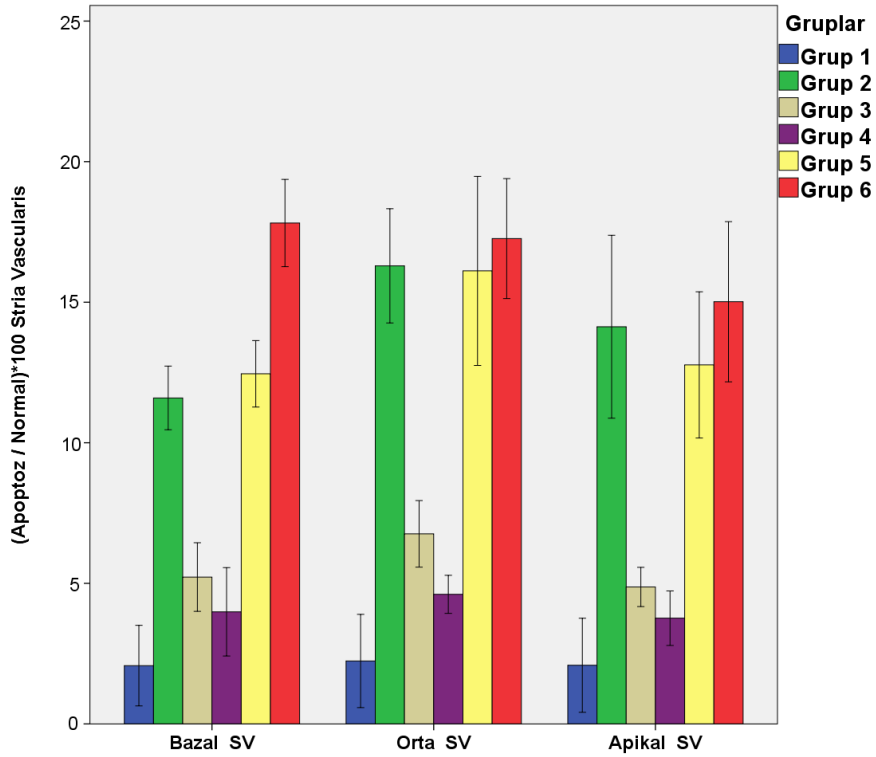
<sup>a</sup>p: Kruskal Wallis Testi    <sup>b</sup>p: Friedman Testi    (<sup>a</sup>ve <sup>b</sup>p için \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ )

Grup içerisindeki farklı bölgelerin apoptotik indekslerinin karşılaştırılmasında hiçbir grubun farklı bölgelerdeki apoptotik indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

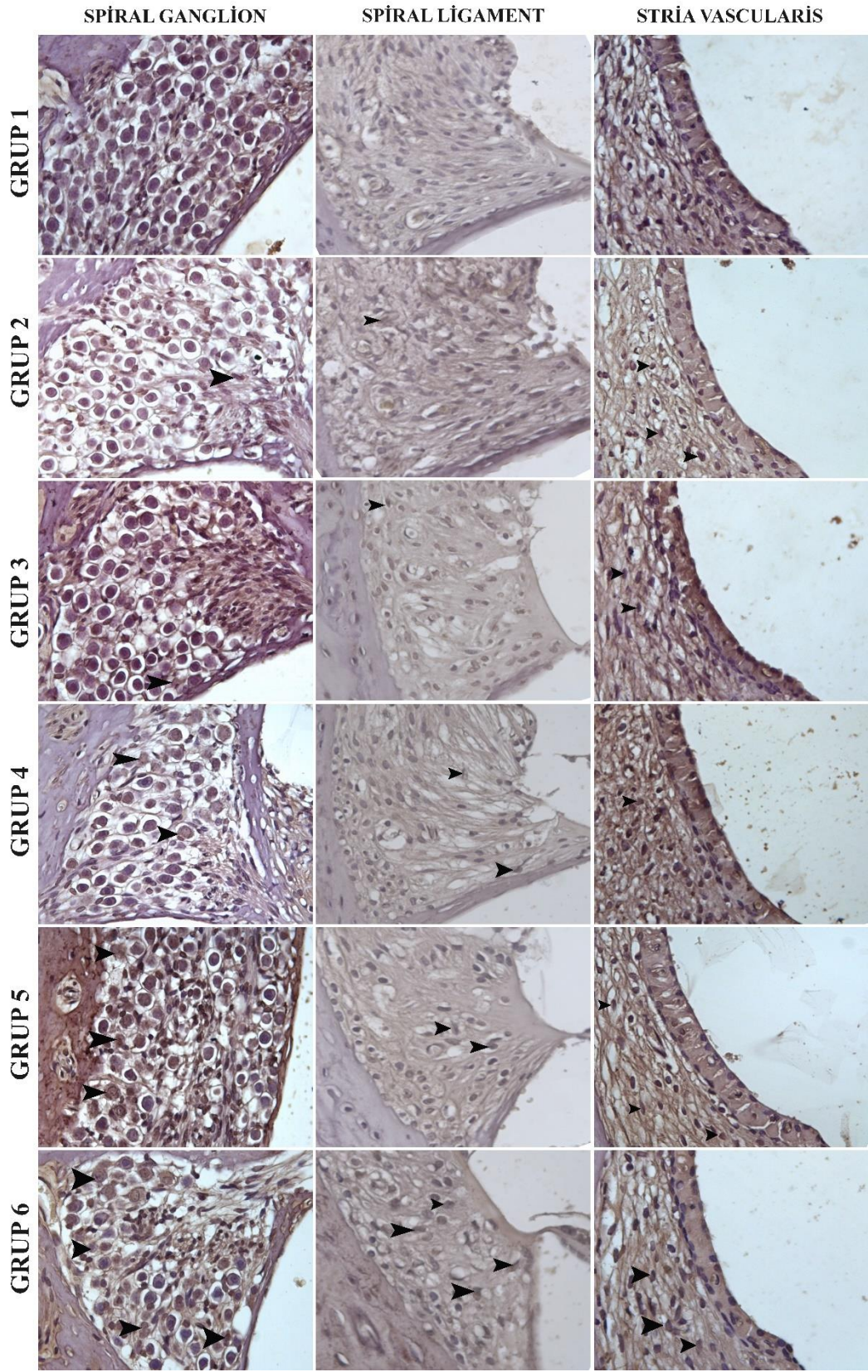
**Tablo 6.29.** Grupların stria vascularis hücrelerinin apoptotik indekslerinin gruplar arası karşılaştırması

(Apoptoz/Normal)*100 Stria vascularis	Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; <sup>a</sup> p		
	Bazal	Orta	Apikal
Grup 1 - Grup 2	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 1 - Grup 3	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 1 - Grup 4	0.095	0.008*	0.095
Grup 1 - Grup 5	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 1 - Grup 6	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 2 - Grup 3	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 2 - Grup 4	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 2 - Grup 5	0.310	1.000	0.548
Grup 2 - Grup 6	0.008*	0.421	1.000
Grup 3 - Grup 4	0.095	0.008*	0.095
Grup 3 - Grup 5	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 3 - Grup 6	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 4 - Grup 5	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 4 - Grup 6	0.008*	0.008*	0.008*
Grup 5 - Grup 6	0.008*	1.000	0.222

<sup>a</sup>p: Mann-Whitney U testi (<sup>d</sup>p için \*p<0.009)



**Şekil 6.27.** Grupların stria vascularis hücrelerinin apoptotik indekslerinin grafiksel gösterimi.



**Şekil 6.28.** Kokleanın spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularis hücrelerinin TUNEL boyama görüntüsü (Siyah ok başı ile gösterilenler apoptoza uğrayan hücrelerdir.)



## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

İşitme duyusu bireyin çevre ile bağlantısını sağlayan kritik öneme sahip bir duydur. Periferik ve santral işitme sistemi vücudumuzun en kompleks mekanizmalarından biridir. Memelilerde iç kulak yapısı herhangi bir işitme kaybı durumunda rejenere olamamaktadır bu sebeple iç kulak ile ilgili çalışmalar günümüzde önem kazanmıştır. Koklear hasara bağlı olarak gelişen işitme kayıplarının başında gürültüye bağlı işitme kaybı, ototoksositeye bağlı işitme kaybı ve yaşlılığa bağlı işitme kaybı gelmektedir (110).

Gürültüye bağlı işitme kaybı özellikle sanayi devriminden itibaren artmaya başlamış ve savaşlarda ateşli silahların kullanılmaya başlamasıyla daha da artış göstermiştir. Bu sebeple günümüzde gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmaları insanlar üzerinde yürütülecekse daha kontrollü bir çalışma olması amacıyla fabrika çalışanları veya askerler tercih edilmektedir.

Ülkelerde sanayileşme gün geçtikçe artmakta bundan dolayı da gürültüden kaynaklı işitme kaybı riski de artış göstermektedir. Amerikada bir bireyin gürültüye maruz kalma seviyesinin bir veya iki yüzyıl öncesine oranla önemli oranda arttığı düşünülmektedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması da işitme kaybı riskini arttırmaktadır. Gürültüye maruz kalma iç kulaktaki tüylü hücreleri ve hem de işitmeyle ilgili nöron yapılarını etkilemektedir (60).

Son dönemlerde, akustik travmanın önlenmesi veya iyileştirilmesi için teşhis ve potansiyel terapötiklerin geliştirilmesini içeren çalışmalar artış göstermiştir (111). Ancak günümüzde etik kaygılar ve insanların hayattayken iç kulağının yeteri kadar incelenememesinden kaynaklı birçok nedenle sadece deneysel hayvan çalışmaları yürütülmektedir. Hayvan çalışmaları daha kontrollü yürütülebildiğinden, bu da kısa ve uzun vadede işitme sisteminin nasıl etkilendiğine dair bize bilgi vermektedir. Böylece günümüzde kullandığımız çoğu bilginin altyapısını oluşturmaktadır.

İnsanlarda ölüm sonrası gerçekleştirilen iç kulak çalışmalarında hücrelerin dejenere olması, mevcut odyogramların olmaması veya gürültü maruziyeti geçmişinin

tam olarak belirli olmaması gibi nedenlerle insan çalışmalarında sınırlılıklar yaratmaktadır (111).

Deneysel otolojik araştırmalarda daha sık kullanılan deney hayvanları fareler, kobaylar, sıçanlar ve çinçillalardır. Otolojik araştırmalarda fare, kobay sıçan ve çinçilla kullanılmasının sebebi çoğu araştırma laboratuvarında bu hayvanların bulunması, ücretlerinin diğer deney hayvanlarına göre daha ucuz olması, işitme sistemi yapılarının insanlarla daha benzerlik göstermesi sayılabilir (44). İnsanlarda koklea 2 tam  $\frac{3}{4}$  tur dönerken, sıçanlarda 2.5 tur dönmektedir ve bu özelliğiyle yine benzerlik göstermektedir (45,46).

Gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmalarında kobay, çinçilla ve sıçan kullanılmaktadır. Ancak kobay ve çinçillaların kullanımı wistar albino sıçanlar kadar yaygın değildir. Ayrıca fare ve sıçanlar karşılaştırıldığında sıçan modeli, otolojik ve santral sinir sistemi mikrodiseksiyonunda önemli avantaj sağlar. Wistar albino sıçanı, 1906 yılında Wistar Enstitüsü'nde biyolojik ve tıbbi araştırmalar için geliştirilen bir albino sıçanıdır ve hem gürültüye bağlı işitme kaybı hem de yaşı bağlı işitme kaybı için iyi bilinen bir model hayvandır (118). Mikrodiseksiyonda avantaj sağlaması ve daha önce yapılan gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmalarında çokça tercih edilmesi çalışmamızda Wistar Albino sıçan kullanmamızı sağladı.

Sıçan kokleasının çoğu anatomik yapısı insanlarda bulunanlarla paralel olsa da, Hensen hücreleri sıçanlarda yoktur (44). Bu sebeple gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmalarında destek hücrelerinin yapısı incelenecekse sıçan kullanmak ideal olmaktan çıkmaktadır.

Travmatik gürültüye maruz kalma tipik olarak işitme sisteminde hem akut hem de kronik değişikliklere neden olmaktadır (118). Çalışmamızda akut iyileşmenin incelenmesi için sıçanlara gürültü sonrası 7. gün testi, kronik iyileşmenin incelenmesi için ise 21. gün testi uygulanmıştır. Çalışmamızda akut sürede işitme eşiklerinin iyileşme miktarı kronik iyileşmeye gere daha yüksek elde edilmiştir.

Güncel yapılan çalışmalarda gürültüye bağlı işitme kaybının biyolojik süreçlerinin, ototoksisite ve yaşlılığa bağlı işitme kaybı olmak üzere birçok sensörinöral işitme kaybıyla benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Gürültüye bağlı işitme

kaybı için geliştirilebilecek herhangi bir tıbbi müdahale diğer sensörinöral tip işitme kayıplarında da potansiyel olarak kullanılabilir (112,113). Günümüzde gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmaları bu nedenlerden ötürü büyük bir hız kazanmıştır.

Daha önceki yapılan çalışmalarda gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmalarında işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri testi kullanılmıştır. Test uygun koşullarda gerçekleştirildiği sürece hayvan deneylerindeki güvenilirliği yüksektir. Gürültü sonrası akustik travma ve iyileşmenin etkinliğini göstermek amaçlı kullanılmaktadır (114).

Yapılan çalışmalar gürültü kaynaklı koklear hasarın türe özgü değişiklikler sergilediğini ifade etmektedir (114). Koklear hasarı yaratabilecek şiddet ve süre değerleri türler arası farklılık göstereceği için her tür için ayrı tespit edilmelidir. Projemizde wistar albino sıçan kullanıldığı için sonuç ve tartışmadaki tüm ifadeler bu model hayvanı kapsamında açıklanmıştır.

Çalışmamızda gürültünün odyolojik etkilerini değerlendirmek amacıyla işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) testi ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testi uygulandı. Histolojik inceleme için Hematoksilen-Eosin, Masson Trikrom, Periyodik Asit Schiff ve TUNEL boyama işlemleri uygulandı. Grupların tümüne gürültü öncesi ön test uygulandı. Gürültünün işitme sistemine verdiği harabiyetin tespiti için gürültü sonrası 1. gün testi, gürültü sonrası kısa süreli iyileşmenin tespiti için 7. gün testi ve son olarak da gürültünün işitme sistemine uzun süreli etkisini görmek amaçlı 21. gün testi yapıldı.

Çalışmamızın odyolojik sonuçları incelendiğinde tüm gürültü türlerinde İUBP testi için 8 kHz'de çentik oluşumu gözlemlendi. İşitme eşikleri gruplar arasında kıyaslandığında en fazla işitme kaybı 6. grupta gözlemlendi. En az işitme kaybı ise 4. grupta gözlemlendi.

### **7.1. Grup 2 ve Grup 5'in Karşılaştırması**

Grup 2'ye 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 1 saat x 4 gün boyunca sunuldu. Grup 5'e ise 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 4 saat x 1 gün boyunca sunuldu. Böylece bu iki gruptaki şiddet ve toplam gürültü süresi eşit tutularak gürültünün tek seansta ve aralıklı bir şekilde iç kulağa olan etkileri incelendi.

İki grup arasında İUBP testinde 2, 4, 8, 16, 32 kHz Tone Burst uyarıları ve Klik uyarıları istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. DPOAE testinde ise 4 ve 8 kHz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Histolojik incelemede ise dış tüylü hücrelerin orta bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalar aynı gürültü miktarının tek seansta veya aralıklı olarak sunulmasının işitme kaybına etki ettiğini ve gürültünün aralıklı sunulmasının tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır (119, 41). Yaptığımız çalışmadaki bulgular bu sonuçları desteklemektedir. Ancak önceki yapılan çalışmalar genellikle tüylü hücre veya objektif odyolojik test sonuçları üzerinden yorum yapmıştır ve eksiktir. Spiral ganglion, spiral ligament ve stria vascularin hasarının işitme eşiklerini indirekt etkilediğini hatta spiral ganglionların hasarına karşın işitme eşiklerinin değişmediğini göstermektedir. Bu durum insanlarda gizli işitme kaybı olarak da ifade edilebilmektedir (121).

Sinir liflerinin %50 hasarına karşın işitme eşiklerinin değişmediği bildirilmiştir. Ancak İUBP testinde dalgaların amplitüdüleri düşmüştür. Bu bulgu sinir lifi hasarlarının işitme eşiklerini etkilemeden eşik üstü şiddetlerdeki sinyallerin kodlanmasını etkilediğini düşündürmektedir (41). Bu sonuçlar işitmenin sadece tüylü hücre ve objektif odyolojik testlerle değerlendirilmemesi gerektiğini, işitme eşiklerinin farklı olmasına karşın kokleanın diğer yapılarının da aynı oranda etkilendiğini göstermektedir.

Gürültünün aralıklı verilmesi sadece dış tüylü hücrelerin hayatta kalma oranını arttırmaktadır. Aralıklı vermenin kokleanın diğer yapılarında iyileştirici bir etkisi tespit edilememiştir. Bu sonuçlar ayrıca tüylü hücrelerin hücre ölüm mekanizmasıyla kokleanın diğer hücrelerinin hücre ölüm mekanizmasının aynı olmadığını göstermektedir ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Grup 2 ve Grup 5 arasında çıkan bu benzerlik ve farklılıklar için öngörümüz, dış tüylü hücrelerin çoğunlukla mekanik travmayla dejenere olduğu, kokleanın diğer hücrelerinde ise gelişen hasarın genellikle metabolik kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Serbest oksijen radikallerinin, gürültüye maruz kaldıktan sonra 7 ila 10 gün süreyle kokleada kaldığı ve bazalden apekse yayılım gösterdiği çalışmalarda belirtilmiştir (47). Yaptığımız çalışmada ise Grup 2'ye 4 gün art arda gürültünün

sunulması iç kulaktaki serbest radikalleri her geçen gün birikimli olarak artırıp metabolik hasara sebep olup apoptotik sinyal yollarını aktive etmiş olabilir. Sonuç olarak, gürültüyü aralıklı verme tek seferde sunmaya göre mekanik travma konusunda avantajlı olsa da ROS birikiminden kaynaklı metabolik travma konusunda fark yaratmamaktadır gibi durmaktadır.

Yapılan çalışmalar, tüylü hücre kaybının, maruziyetten sonra hızla (1-2 gün içinde) meydana gelirken, spiral ganglion kayıplarının (veya çevresel aksonların) maruziyetten sonraki 3–15 gün sonra başladığını göstermektedir (124, 125). Bu bulgular yine spiral ganglionların mekanik travmadan çok metabolik travma sonucu dejenere olduğunu desteklemektedir.

## **7.2. Grup 3 ve Grup 5'in Karşılaştırması**

Grup 3'e 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 2 saat x 1 gün boyunca sunuldu. Grup 5'e ise 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 4 saat x 1 gün boyunca sunuldu. Böylece gürültü süresinin yarıya indirilmesinin etkisi incelendi. İki grup arasında İUBP testinde 2, 4, 8, 16, 32 kHz Tone Burst uyarılarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. DPOAE testinde ise 4 ve 8 kHz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Sunulan gürültü sürelerinin arasındaki oran 2 kat iken, gelişen işitme kaybı bazı frekanslarda 2 kat, çentiğin geliştiği 8 kHz'de ise 2 kattan daha azdır. Spiral ganglion ve stria vascularisteki apoptotik indeksler karşılaştırıldığında bu oranın kokleanın orta kısmında 2 kattan daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Bu sonuçlar bize işitme kaybının belirli bir eşiğe kadar lineer ilerlediğini belirli ancak bir şiddetten sonra ise gürültüden daha az etkilendiğini göstermektedir. Bunun sebebi gürültü sonucu dış tüylü hücrelerin öncelikli olarak harap olması ve sadece iç tüylü hücreler sağlam kaldığında kaybın daha yavaş gelişmesi gösterilebilir.

Her iki grubun histolojik olarak apikal kısımlarının değerlendirmesinde sadece stria vascularin farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Stria vascularis bölgeden bağımsız olarak bazal, orta ve apikal kısımda eşit miktarda etkilenmiştir. Bu stria vascularis hasarının gürültünün hasar verdiği ana lokasyondan farklı etkilenim gerçekleştiğini bize göstermektedir. Stria vascularisin kokleadaki tüm bölgelerde hasar görmesi bu

hasarın sistemik bir kayıptan kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Koklear kan akışının azalması veya mikrodamar yapılarının etkilenmesi bunun ana sebebi olabilir.

Stria vascularisin bu etkilenimi yaşlılığa bağlı işitme kaybı olarak bildiğimiz presbiakuzi türü olan strial presbiakuzi ile benzerlik göstermektedir. Presbiakuzinin tüm türlerinde bazalden apikale doğru işitme eşikleri iyileşirken, strial presbiakuzide tüm bölgeler eşit etkilenmektedir. Strial presbiakuzi, koklear lateral duvarının stria vascularis atrofisi, stria vascularis içindeki Na-K-ATPase ve NKCC1 iyon kanal pompalarının işlev bozukluğuyla bağlantılıdır (126). Yine stria vascularisteki mikrodolaşımın bozulmasından kaynaklıdır. Stria vasculariste gelişen bu hasarın gürültüye bağlı işitme kaybıyla strial presbiakuzinin benzer şekilde etklendiğini düşündürmektedir.

Yüksek yoğunluktaki gürültülerin koklear kan akışını bozarak ROS üretimini arttırdığı ve bu döngünün bir süre devam ettiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar stria vascularis ve endokoklear potansiyelin disfonksiyonunun hem dış, hem de iç tüylü hücreleri geç dönemde etkilediğini göstermiştir (32, 87).

Grup 3'e sunulan gürültü sonucunda spiral ligament hücrelerinin yoğunluğu Grup 1 ile benzerlik göstermiştir. Grup 5'de ise Grup 1'e göre %20 lik bir kayıp gözlenmiştir. Bu bulgular, spiral ligament hücrelerinin diğer hücre gruplarına göre metabolik ve mekanik hasara karşı daha dayanıklı olduğunu göstermektedir. Spiral ligament hücrelerinin hasarı için yüksek yoğunluklu ve uzun süreli bir maruziyete ihtiyaç vardır.

### **7.3. Grup 2 ve Grup 3'ün Karşılaştırması**

Grup 2'ye 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 1 saat x 4 gün boyunca sunuldu. Grup 3'e ise 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 2 saat x 1 gün boyunca sunuldu. Her iki grubun İUBP testi ve DPOAE test sonuçları arasında anlamlı bir fark mevcut değildir. Bu da toplamda farklı sürelerde gürültüye maruz kalan bireylerin aynı işitme eşiklerine sahip olabileceğini göstermektedir. Ancak bu iki grubun karşılaştırmasında işitme eşikleri arasında anlamlı fark çıkmasa da histolojik test sonuçları arasında farklar mevcuttur.

Bu sonuç, farklı gürültülü ortamlarda çalışan iki kişinin aynı işitme kaybına sahip olabileceğini ve kokleadaki diğer hücrelerin farklı etkilenebileceğini göstermektedir. Tüylü hücreler ile yapılan farklı iki araştırmanın sonuçları incelendiğinde: Birinci çalışmada dış tüylü hücrelerin %30 kaybına karşın işitme eşiklerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiş (Grup 2 ile uyumludur); ikinci bir çalışmada ise 30 dB'lik kalıcı işitme kaybına karşın tüylü hücrelerde kayıp olmadığı bildirilmiştir (Grup 3 ile uyumludur) (115, 116). Bu bilgiler bize hayatta kalan dış tüylü hücre sayısı ile işlevsel olarak çalışan tüylü hücre sayısının birbirinden farklı olduğunu göstermektedir.

#### **7.4. Grup 4 ve Grup 5'in Karşılaştırması**

Grup 4'e 4 kHz dar bant gürültüsü 100 dB SPL şiddetinde 4 saat x 6 gün boyunca sunuldu. Grup 5'e ise 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 4 saat x 1 gün boyunca sunuldu. Bu iki grubun karşılaştırılması yapılırken gürültü şiddetinin düşürülüp gürültü süresinin artmasının etkisi araştırılmıştır. İki grup arasında İUBP testinde 2, 4, 8, 16, 32 kHz Tone Burst uyarıları ve Klik uyarıları istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. DPOAE testinde ise 4 ve 8 kHz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi.

Gürültü sunulan grupların Grup 5 ile karşılaştırmasında en fazla fark yaratan Grup 4'dür. Grup 4'ün gürültü sunulma süresi Grup 5'in 6 katı olmasına karşın işitme kaybının gelişmemesi gürültüye bağlı işitme kaybının oluşmasındaki ana faktörün "şiddet" olduğunu göstermektedir.

Grup 4'ün 8 kHz'deki işitme eşiği 10 dB bile değişmezken, emisyon yanıtları yaklaşık olarak 20 dB SGO değişmiştir. Bu da akut sürede emisyonun oluşan kaybın gösterilmesinde kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir (117). Grup 4'ün eşiklerinin geri dönmesine karşın stria vascularis ve spiral ganglionda apoptozlar gözlenmiştir. Bu orta şiddette kronik verilen gürültünün işitme eşiğini etkilemeden SG ve SV'yi etkilediğini göstermektedir.

Orta derecede tekrarlı gürültü maruziyetinin geçici işitme kaybına sebep olabileceği bildirilmiştir. Tekrarlayan gürültü maruziyetleri, bir önceki verilen

gürültünün bir sonraki verilecek gürültüye zemin hazırlanmasını sağlayıp işitme kaybını daha az tetikleyebileceği de bildirilmiştir (119).

2019 yılında yapılan bir çalışmada Sıçan modelinde tutarlı ölçülebilir işitme kaybına neden olmak için minimum 100-110 dB SPL gürültü maruziyetine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Grup 4’de sunulan gürültü şiddeti sıçanlarımızda kalıcı işitme kaybı yaratmamıştır ve kalıcı işitme kaybı yaratmak için 100 dB üstünde veya 6 günden daha uzun süre gürültü verilmesi gerekmektedir (118).

### **7.5. Grup 5 ve Grup 6’nın Karşılaştırması**

Grup 5’e 4 kHz dar bant gürültüsü 120 dB SPL şiddetinde 4 saat x 1 gün boyunca sunuldu. Grup 6’ya ise beyaz bant gürültü 120 dB SPL şiddetinde 4 saat x 1 gün boyunca sunuldu. Bu iki grubun karşılaştırılması suretiyle gürültü şiddeti ve süresinin sabit tutularak gürültünün spektral genişliğinin artmasının etkisi incelendi. İki grup arasında İUBP testinde 1, 8, 16 kHz Tone Burst uyarıları istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. DPOAE testinde 2 kHz frekansında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Histolojik incelemede ise iç tüylü hücre karşılaştırması dışında diğer hücre gruplarının karşılaştırmasında bazal bölgede istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Ek olarak dış tüylü hücre karşılaştırmasında apikal bölgede de anlamlı fark elde edilmiştir.

Grup 6’nın bant genişliğinin fazla olmasından kaynaklı özellikle bazal bölge maksimum hasara uğramıştır. Grup 6 geniş spektrumlu bir gürültü olduğu için içerisinde pes frekansları da barındırmaktadır ve pes frekanslardaki işitme kaybı bu sebeple Grup 5’e göre daha fazladır. Bazal ve orta bölgede dış tüylü hücrelerin tümü hasar almaksızın iç tüylü hücre kaybı olan örnekler mevcuttur. Bu da iç ve dış tüylü hücre kayıplarının birbirinden farklı bir mekanizmayla hücre ölümüne gittiğini düşündürmektedir (88). Bu koşullar, iç tüylü hücre kaybının sadece ROS veya mekanik hasardan kaynaklı olmadığını göstermektedir. Nitekim çalışmalarda iç tüylü hücrenin aşırı uyarılması sonucunda aşırı nörotransmitter madde olan glutamat salımının "eksitotoksisteyi" tetikleyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca kokleadaki eksitotoksik olaylara, iç tüylü hücre sinapsında dendritlerin vakuolizasyon, ödem ve retraksiyonu gibi patolojilerin de eşlik edebileceği bildirilmiştir (88). Oluşan bu kayıp



için muhtemel mekanizma iç tüylü hücrenin kaybını tetikleyen durumun eksitotoksikite olmasıdır (114).

Her iki grubun İUBP testleri karşılaştırıldığında bant genişliğinin artması oluşan işitme kaybındaki değişkenliği arttırmaktadır. Tüm İUBP testlerindeki standart sapma karşılaştırıldığında Grup 6'nın değişkenliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Özellikle farmakolojik çalışmalarda bant genişliği yüksek olan gürültü tipinin seçilmesi hayvanlar arasında farklılık yaratacağı için farmakolojik ajanın etkinliğinin değerlendirilmesinde sıkıntılara sebep olacaktır.

Farklı ortamda çalışan iki kişinin maruz kaldığı gürültü şiddeti ve süresi aynı olsa dahi işitme kaybı farklılık gösterebilir. Bu farklılığın sebebi hastanın ek hastalıkları veya hastanın gürültüye maruziyet geçmişi olabileceği gibi gürültünün frekansı ve gürültünün bant genişliğinden kaynaklı da olabilir. Günümüzde çalışanların gürültüye maruziyeti dozimetre ile ölçümlenmiş olsa da spektral analiz incelemesi yapılmamaktadır. dB A, dB C ve dB Z ölçümü yapılmaktadır (88, 127).

Hayvan araştırmalarında genellikle yüksek frekans gürültüler tercih edilmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda yüksek frekans oktav bant gürültülerin düşük frekanslı oktav bant gürültülere oranla daha fazla işitme kaybı yarattığı tespit edildi. Yine geniş bant gürültülerin oktav bant gürültülere oranla daha fazla işitme kaybı yarattığı belirtilmiş ve literatürdeki bulgular çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (114).

## **7.6. Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırması**

İUBP testi ve DPOAE testleri gerçekleştirildiğinde kokleanın iç ve dış tüylü hücreleri hakkında genel olarak bilgi sahibi olunabilmektedir. Ancak bu odyolojik testler spiral ganglion, stria vascularis ve spiral ligament hücreleri hakkında bize bilgi vermemektedir. Bu sebeple kokleanın bütüncül bir şekilde incelenmesi için histolojik inceleme gerekmektedir. Çalışmamızda hücrelerin morfolojik yapısını incelemek için hematoksilin-eosin boyama, genel yapısal değişiklikler ve fibröz dokuların incelenmesi amacıyla masson-trikrom boyama, bazal hücreleri göstermek için periyodik asit schiff boyama yapıldı. Programlanmış hücre ölümü sonucu apoptoza uğrayan hücreler ise TUNEL boyama ile tespit edildi.

Hematoksilen-eosin boyamayla görüntülenen iç ve dış tüylü hücrelerin sayıları karşılaştırıldığında genel olarak Grup 2, Grup 5 ve Grup 6 da dış tüylü hücre sayısında anlamlı derece nekroz mevcuttur. Grup 2 ve Grup 6'nın tüylü hücre kayıpları bazal bölgeden apikal bölgeye gittikçe azalma göstermektedir. Ancak Grup 5'in dış tüylü hücre kaybı maksimum orta bölgede gerçekleşti. İç tüylü hücre sayımında ise gruplarda kayıplar mevcut olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi.

Bazı araştırmacılar yüksek şiddette gürültü sonrası hasar görmüş bazı tüylü hücrelerin kaybolmaksızın halen yerinde kaldığını bildirmiştir (111). Bu hücrelerin stereociliumlarında kırılmalar veya kopmalar meydana gelme durumu söz konusu olabileceği için gürültüye bağlı işitme kayıplarında elektron mikroskobu da kullanılmaktadır. Ancak çalışmanın bütçe sınırlılığı nedeniyle bu teknik kullanılmadı.

Yapılan çalışmalar gürültüye bağlı işitme kaybında öncelikle birincil olarak dış tüylü hücre etkileniminin olduğu ikincil olarak iç tüylü hücrelerin etkilendiği göstermiştir (114). İç tüylü hücrelerin daha az apoptoza ve nekroza uğramasının birden fazla nedeni mevcuttur. Bunlardan biri dış tüylü hücreler baziler membranın orta hattında yer almaktadır ve gürültü sırasında maksimum genlikte uyarıldığı için öncelikli hasarın burada gerçekleştiğidir. İç tüylü hücreler dış tüylü hücrelere nazaran daha medial kısımda yer aldığı için baziler membranın salınımından kaynaklı mekanik hasardan daha az etkilenmektedir (1).

Yine koklea kültürü üzerine yapılan deneyler, Corti organındaki dış tüylü hücrelerin ROS etkisi altında ilk ölen hücreler olduğunu ve iç tüylü hücrelerin çok daha fazla hayatta kalma kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (85). Bu yatkınlığın sebebi henüz anlaşılmamış olsa da dış tüylü hücrelerin daha düşük antioksidan kapasitesine sahip olduğu söylenebilir (88).

Kokleanın lateral duvarında yer alan ve baziler membranın esnekliğini sağlayan spiral ligament tip IV hücrelerinin gürültü sonucunda apoptoza ve nekroza uğrayabileceği gösterilmiştir (79). Çalışmamızda bazal bölgedeki 100.000  $\mu\text{m}^2$  düşen spiral ligament hücre sayısı hesaplanmış ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Karşılaştırma sonucunda Grup 2, Grup 5 ve Grup 6'nın hücre sayısı diğer gruplara oranla daha az elde edildi. Grup 6'nın nekroz olmuş hücre sayısı diğer grupların

tümünden daha fazladır. Spiral ligamentteki hücre ölümleri baziler membranın esnekliğini bozacağı gibi potasyum döngüsünü de etkileyip ROS artışına sebep olabilir. Bu da ikincil hücre ölümlerine sebebiyet verebilir.

Gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmalarının bazılarında stria vascularis'in kalınlığı ölçülmüş ve gürültünün sunulmasını takiben stria vasculariste ödem geliştiği bildirilmiştir. Ancak bu ödemin 7-14 gün içerisinde geriye döndüğü bildirilmiştir(79). Çalışmamızda sıçanlar 21. gün testini takiben sakrifiye edildiği için stria vascularisin kalınlığı ölçülmedi.

TUNEL boyamada apoptoza uğrayan hücreler tespit edildi. Apoptotik hücre gövdeleri TUNEL ile boyandıklarında, koyu ve küçülmüş çekirdek olarak gözükmektedir. Stria vascularis ve spiral ganglion hücrelerinin apoptotik indeksleri hesaplandı ve gruplar arasında kıyaslandı. Çalışmamızda Spiral ganglion apoptotik indeksleri apikal bölgeye doğru azalmıştır. Dış tüylü hücre kayıpları ise yine spiral ganglion hasarındaki gibi apikale doğru azalmıştır. Bu bulgu tüylü hücre kayıplarıyla spiral ganglion kayıplarının bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Stria vascularisteki apoptotik süreç, sadece bazal, orta ve apikal bölgeyi etkilememiş kokleanın bütünlüğüne eş derecede dejenerasyon etmiştir ve bu da stria vascularisin sistemik olarak etkilendiğini düşündürmektedir.

Yüksek yoğunluklu akustik uyarım eksitotoksisteyi tetikleyip yüksek gürültü maruziyetini takiben koklear sinir liflerinin kalıcı dejenerasyonuna sebep olabilir (15). Bu da tüylü hücrelerin hayatta olmasına karşın spiral ganglionların neden apoptoza uğradığına dair bize bir fikir verebilir.

### **7.7. Objektif Odyolojik Testlerin Karşılaştırması**

DPOAE sonuçları incelendiğinde 1 kHz'de ön test sonuçlarında dahi bazı hayvanlarda SGO değerlerinin 0 olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple gruplar arası karşılaştırmada hiçbir grup arasında anlamlı fark elde edilmemiştir. Bu sebeple işitme araştırmalarında sıçanlar için 1 kHz'de DPOAE testinin yapılmasına veya karşılaştırılmasına gerek yoktur.

DPOAE sonuçları incelendiğinde 2, 4 ve 8 kHz'de mevcut işitmenin yaklaşık 30 dB kötüleşmesi SGO değerlerini kalıcı olarak düşürmüştür. İşitme eşiklerinin

yaklaşık 40 dB kadar kötüleştiği çoğu sıçandan emisyon yanıtı elde edilmemiştir. Bu sonuçlar gürültüye bağlı işitme kaybı modellerinde DPOAE ve İUBP testlerinin birlikte kullanılmasının test güvenilirliğini arttırdığını ve sonuçların birbiriyle tutarlı olduğunu göstermektedir. Ancak mevcut işitme eşikleri gürültü maruziyeti sonrasında 30 dB den daha az kalıcı bir işitme kaybı yaşaması durumunda emisyon yanıtları 21. gün sonunda tamamen geri gelebilmektedir. Mevcut işitme eşikleri 40 dB den daha fazla kalıcı işitme kaybına uğraması durumunda ise emisyon yanıtları kalıcı olarak kaybolmaktadır. Bu sonuçlar gürültüye bağlı işitme kaybı çalışmalarında otoakustik emisyon testinin tek başına kullanılmasının işitme değerlendirmesi için yetersiz kaldığını göstermektedir.

DPOAE’de, dış tüylü hücreler gürültüden kaynaklı oluşan mekanik ve metabolik strese karşı savunmasızlaşır. Bundan dolayı gürültüye bağlı işitme kaybının erken safhalarında SGO miktarında düşüş gözlenmektedir. Gürültü maruziyeti sonucunda belirgin bir işitme kaybı olmaksızın daha düşük SGO elde edilebilmektedir. (117). Çalışmamızda Grup 4’de belirgin bir işitme kaybı olmaksızın 1. gün testlerinde özellikle 8 kHz’de 20 dB SGO azaldığı gözlenmiştir ve yukarıdaki ifade edilen çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Ancak düşen emisyon değerleri 7. gün sonunda tamamen iyileşmiştir. Bu da otoakustik emisyon testinin gürültü sonrası akut iyileşme sürecinde kullanımının faydalı olduğunu göstermektedir.

İUBP test sonuçları incelendiğinde özellikle sıçanlar için düşük frekans sayılabilecek 1-2 kHz bölgelerinde genelde Grup 5 ve Grup 6’nın etkilenim gösterdiği tespit edildi. Bu bilgiler, 1-2 kHz işitme eşiklerinin gürültünün koklea’daki harap edici etkilerini göstermekte diğer frekanslara göre yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Özellikle normal işitmeye sahip hayvanlarda dahi 1 kHz bölgesinden otoakustik emisyon yanıtının elde edilmemesi, 2 kHz bölgesindeki otoakustik emisyonların SGO değerlerinin çok değişken olmasından ötürü gürültü bağlı işitme kaybı araştırmalarında 1-2 kHz bölgelerinin değerlendirilmesi öncelikli tercih edilmemelidir.

İUBP testinde 4, 8, 16 ve 32 kHz frekansları incelendiğinde ise bu frekansların gürültüye bağlı işitme kaybında duyarlı olduğu ve 21. gün sonuçlarında dahi gelişen işitme kaybının tamamen iyileşmeyip, kısmen de olsa kalıcı hale geldiği

gözlenmektedir. Farmakolojik çalışmalarda herhangi bir ajan verilmeyen kontrol grubunun 21. gün test sonuçlarında işitmesinin tamamen iyileşmesi farmakolojik ajanın etkinliğini değerlendirmede sıkıntılar yaratabilmektedir. Bu sebeple işitme değerlendirmesi için 4, 8, 16 ve 32 kHz frekansları öncelikli olarak tercih edilmesi gereken frekanslar arasında yer almaktadır.

İUBP testinde klik uyaran sonuçları incelendiğinde yanıtların 2-4 kHz tone burst uyaranlarına benzer bir şekilde işitme kaybı olduğu gözlemlendi. Bu frekansların sıçanlar için kısmen pes frekansları temsil ettiği düşünülürse gürültü maruziyeti sonucunda klik uyaran eşiklerinin çok fazla etkilenmediği gözlemlendi. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda chirp veya klik gibi kokleanın bütünlüğünü eş zamanlı uyardığı belirtilmiş ve bu iki uyaranın hızlı tarama amaçlı kullanılabileceği bildirilmiştir (118).

#### **7.8. Hangi Gürültü Modeli, Hangi Araştırma Modeli İçin Uygun?**

Sıçanların işitme sistemi doğum sonrası olgunlaşmaya devam ederken, insanlar doğum öncesi de duymaya başlar. İUBP testi, sıçanların doğum sonrası 12-14 gün sonrasında elde edilebilir. Bu da sıçanların işitme sisteminin olgunlaşma sürecinde verilecek herhangi bir gürültünün incelenmesine imkan tanır (118). Özellikle Grup 5 ve Grup 6 da kullandığımız gürültü modelleri yüksek hasar verme potansiyeline sahip olduğu için bu araştırma modellerinde kullanılabilir.

İnsanlarda gürültüye bağlı işitme kayıpları peslerde 40, tizlerde 70 dB HL üzerine çıkmamaktadır. Gürültü sonrası emisyon yanıtlarının öncelikle etkilenmesi ve gürültü sonucu işitme kaybının ileri-çok ileri derecede kayıp sergilememesi hayvanlarda yüksek hasara sebep olabilecek gürültülerin öncelikle kullanılmaması gerektiğini göstermektedir (128). Günümüzde kullanılan farmakoloji çalışmaları mekanik travmadan daha çok metabolik hasara yöneliktir. Bu sebeple mekanik travmanın fazla olduğu ve bazal bölgede %70 DTH hasarı tespit edilen 6. grubumuz farmakoloji çalışmalarında çalışılması uygun değildir. Yapılan bazı farmakolojik çalışmalarda işitme eşiklerinde iyileşme gözlenmeksizin farmakolojik ajan verilen gruplarda spiral ganglionlarki apoptoza uğrayan hücre sayısının azaldığı gösterilmiştir. Bu da farmakolojik çalışmaların metabolik hasara karşı iyileştirici özelliğinin olduğunu göstermektedir. Dış tüylü hücrelerin %70 korunduğu ve neredeyse tüm

frekanslarda kalıcı işitme kaybı gelişen Grup 5, farmakoloji çalışmaları için en uygun model olacaktır.

Melgar-Rojas ve arkadaşları gürültünün dış tüylü hücrelerine olan etkisini ve kokleadaki apoptozu düzenleyen genleri incelemiştir. Gerçekleştirilen modelde sıçanlar 4 gün süreyle her seansta 4 saat 118 dB SPL geniş bant gürültüye maruz bırakılmıştır (120). Projemizdeki Grup 6 modeli bu çalışmaya en yakın modeldir.

Kalıcı işitme kaybı olmaksızın orta şiddetteki kronik olarak sunulan gürültülerin işitsel sinir liflerini dejenerasyona uğrattığı gösterilmiştir (41). Bu bulguların orta şiddetteki ve kronik olarak verilen gürültülerin merkezi işitsel işleme çalışmalarında kullanılabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızdaki Grup 4'e sunulan gürültü modeli bu kriterlere uymaktadır ve işitsel işleme çalışmalarında kullanılabilir.

Son dönemlerde yine araştırılan başka bir konu tinnitus araştırmalarıdır. Tinnitus çalışmalarındaki amaç hayvanlarda geçici işitme kaybı yaratarak tinnitus algısının oluşmasını sağlamaktır. Tinnitus öncesi gerçekleştirilen şartlı koşullamalar belirli bir şiddette gerçekleştirilir. Eğer hayvanda belirli bir düzeyin üstünde işitme kaybı gelişirse başta koşullandırılan sese karşı koşullaması kaybolabilir.

Yapılan çalışmalar uzun süreçte sunulan gürültünün tek seansta verilen gürültüye nazaran daha fazla tinnitus algısı yarattığını belirtmiştir. Tinnitus çalışmalarında 100, 110 ve 120 dB gürültü tüm frekanslarda kalıcı işitme kaybı yaratılmadan kullanılmaktadır (129,130). Tinnitus çalışmaları için Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'e sunulan gürültü modellerimiz uygundur.

Son çalışmalarda araştırılan başka bir konu ise gürültüye bağlı sinaptopatidir. Gürültü maruziyeti sonucunda işitme eşiklerinde herhangi bir değişiklik olmayıp sinapsların önemli ölçüde kaybıyla sonuçlanır. Uzun vadede spiral ganglion kayıpları da gerçekleşebilir (41, 121). Sinopati, klinikte saf ses odyometri testi ile kolayca tespit edilmediğinden, bazen gizli işitme kaybı olarak tanımlanabilmektedir (122). Sinaptopati sonucunda gürültüde konuşma anlaşılabilirliğinde zorluk, tinnitus, hiperakuzi ve işitsel işleme bozuklukları gelişebilir(122, 123)

### **Sonuç olarak:**

1. Sıçanlarda oluşturulan gürültüye bağlı işitme kaybı 8 kHz'de maksimum seviyeye ulaşarak burada çentik oluşturmaktadır.
2. Gürültüye bağlı işitme kaybında kaybı yaratan baskın faktörün gürültü şiddeti ve gürültü süresi olduğu tespit edildi.
3. Verilecek gürültünün günlere yayılarak tekrarlı verilmesi veya gürültünün bant genişliğinin artırılması süre veya şiddete nazaran daha az etkili olduğu tespit edilmiştir.
4. Farmakolojik çalışmalar için Grup 5'e sunulan gürültü modeli daha uygun olacaktır.
5. İşitsel yoksunluk sonucu gerçekleşen santral değişiklikleri incelemek veya apoptoz sinyalleşme yollarını incelemek için Grup 6'ya sunulan gürültü modeli daha uygun olacaktır.
6. Tinnitus çalışmaları için Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'e sunulan gürültü modelleri daha uygun olacaktır.
7. Koklear sinaptopati çalışmalarında Grup 2 ve Grup 4'e sunulan gürültü modelleri daha uygun olacaktır.
8. Santral işitsel işleme çalışmalarında Grup 4'e sunulan gürültü modeli daha uygun olacaktır.
9. İUBP testinde eşiklerde değişiklik olmamasına karşın kokleanın spiral ganglion ve stria vascularis yapılarında apoptoz gözlenmiştir. Bu sebeple objektif odyolojik testlerin tek başına kullanımı işitme sistemini değerlendirirken yetersiz kalacaktır ve histolojikpatolojik ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılmalıdır.
10. Gürültü maruziyeti sonrasında gerçekleştirilen İUBP testlerinde 1 ve 2 kHz tone burst uyarın ile klik uyarının kullanımı öncelikli tercih edilmemelidir. Bunun yerine 4, 8, 16 ve 32 kHz frekansları öncelikli tercih edilmelidir.
11. Sıçanlarda kalıcı işitme kaybı yaratabilmek için 100 dB SPL üzerinde bir gürültü maruziyetine ihtiyaç vardır.

**Tablo 7.1.** Çalışmamızda kullanılan gürültü modellerinin tablosu

Araştırmacı	Hayvan Türü	Gürültü Türü	Gürültü Şiddeti	Gürültü Süresi	Gürültü sonrası Eşik Değişimi (* =çentik frekansdır)	İlk gün ve son gün iyileştirme karşılaştırması
Mevcut Çalışmamız (Grup 2)	Sıçan	4kHz Dar Bant	120 dB SPL	1 Saat x 4 Gün	1 kHz: 4 dB 2 kHz: 11,5 dB 4 kHz: 14 dB 8 kHz: 28.5 dB * 16 kHz: 13,5 dB 32 kHz: 14 dB Klik: 11,5 dB	1 kHz: 3 dB 2 kHz: 4 dB 4 kHz: 4 dB 8 kHz: 7 dB 16 kHz: 2.5 dB 32 kHz: 5 dB Klik: 3 dB (1 ve 21. gün testlerinin farkı)
Mevcut Çalışmamız (Grup 3)	Sıçan	4kHz Dar Bant	120 dB SPL	2 Saat x 1 Gün	1 kHz: 9.5 dB 2 kHz: 10,5 dB 4 kHz: 21,5 dB 8 kHz: 33 dB * 16 kHz: 24,5 dB 32 kHz: 27 dB Klik: 15 dB	1 kHz: 7.5 dB 2 kHz: 7.5 dB 4 kHz: 7.5 dB 8 kHz: 5.5 dB 16 kHz: 8.5 dB 32 kHz: 10.5 dB Klik: 9.5 dB (1 ve 21. gün testlerinin farkı)
Mevcut Çalışmamız (Grup 4)	Sıçan	4kHz Dar Bant	100 dB SPL	4 Saat x 6 Gün	1 kHz: 4 dB 2 kHz: 6,5 dB 4 kHz: 8 dB 8 kHz: 10 dB * 16 kHz: 4.5 dB 32 kHz: 11 dB Klik: 5 dB	1 kHz: 2 dB 2 kHz: 4 dB 4 kHz: 1 dB 8 kHz: 3.5 dB 16 kHz: 3.5 dB 32 kHz: 4 dB Klik: 3.5 dB (1 ve 21. gün testlerinin farkı)
Mevcut Çalışmamız (Grup 5)	Sıçan	4kHz Dar Bant	120 dB SPL	4 Saat x 1 Gün	1 kHz: 15 dB 2 kHz: 28 dB 4 kHz: 47 dB 8 kHz: 56 dB * 16 kHz: 48.5 dB 32 kHz: 55 dB Klik: 30 dB	1 kHz: 12 dB 2 kHz: 14.5 dB 4 kHz: 10 dB 8 kHz: 10 dB 16 kHz: 8.5 dB 32 kHz: 15.5 dB Klik: 18 dB (1 ve 21. gün testlerinin farkı)
Mevcut Çalışmamız (Grup 6)	Sıçan	Beyaz Gürültü	120 dB SPL	4 Saat x 1 Gün	1 kHz: 32.5 dB 2 kHz: 37.5 dB 4 kHz: 51 dB 8 kHz: 67 dB * 16 kHz: 60.5 dB 32 kHz: 62 dB Klik: 43.5 dB	1 kHz: 10.5 dB 2 kHz: 10.5 dB 4 kHz: 17.5 dB 8 kHz: 9.5 dB 16 kHz: 8 dB 32 kHz: 9.5 dB Klik: 13.5 dB (1 ve 21. gün testlerinin farkı)



**Tablo 7.2.** Grupların 21. gün İUBP test sonuçlarının Grup 5 ile karşılaştırması

Uyaran	Grup 5 (Ort±Std)	Grup 2 (Ort±Std)	Grup 2 vs Grup 5 <i>p değeri</i>	Grup 3 (Ort±Std)	Grup 3 vs Grup 5 <i>p değeri</i>	Grup 4 (Ort±Std)	Grup 4 vs Grup 5 <i>p değeri</i>	Grup 6 (Ort±Std)	Grup 5 vs Grup 6 <i>p değeri</i>
1 kHz	39.00±3.16	40.00±5.77	0.965	39.00±3.94	0.789	39.00±3.16	1.000	58.00±17.51	<b>0.003*</b>
2 kHz	39.00±6.99	34.00±13.08	<b>0.006*</b>	32.00±4.21	<b>0.005*</b>	31.00±3.94	<b>0.003*</b>	56.00±23.31	0.090
4 kHz	57.00±5.37	32.50±13.59	<b>0.001*</b>	35.50±14.99	<b>0.003*</b>	26.00±4.59	<b>0.000*</b>	54.50±27.43	0.939
8 kHz	56.50±5.29	36.50±13.13	<b>0.002*</b>	38.50±16.33	<b>0.007*</b>	20.50±6.85	<b>0.000*</b>	70.00±16.33	<b>0.008*</b>
16 kHz	61.50±6.68	37.00±11.59	<b>0.000*</b>	41.00±16.46	<b>0.008*</b>	28.50±3.37	<b>0.000*</b>	77.50±14.38	<b>0.006*</b>
32 kHz	59.00±12.86	31.50±13.13	<b>0.001*</b>	39.00±18.67	<b>0.008*</b>	31.50±3.37	<b>0.000*</b>	74.50±15.53	0.062
Klik	28.00±6.32	24.00±11.73	0.052	22.50±4.85	0.051	17.50±3.53	0.001*	44.00±24.24	0.419

*p: Mann-Whitney U testi (p için \*p<0.009)*

**Tablo 7.3.** Grupların 21. gün DPOAE test sonuçlarının Grup 5 ile karşılaştırması

Frekans	Grup 5 (Ort±Std)	Grup 2 (Ort±Std)	Grup 2 vs Grup 5 <i>P değeri</i>	Grup 3 (Ort±Std)	Grup 3 vs Grup 5 <i>p değeri</i>	Grup 4 (Ort±Std)	Grup 4 vs Grup 5 <i>p değeri</i>	Grup 6 (Ort±Std)	Grup 5 vs Grup 6 <i>p değeri</i>
1 kHz	0.42±1.32	0.00±0.00	1.000	0.00±0.00	1.000	0.00±0.00	1.000	0.16±0.50	1.000
2 kHz	11.79±10.15	14.55±6.96	0.271	13.02±7.52	0.704	11.64±7.95	0.705	3.52±6.42	<b>0.006*</b>
4 kHz	5.33±9.30	26.27±10.37	<b>0.002*</b>	23.03±12.82	<b>0.005*</b>	27.17±7.21	<b>0.001*</b>	6.98±11.30	0.932
8 kHz	0.00±0.00	21.40±18.86	<b>0.005*</b>	20.94±18.99	<b>0.002*</b>	38.75±10.99	<b>0.000*</b>	1.73±5.47	0.317

*p: Mann-Whitney U testi (p için \*p<0.009)*

**Tablo 7.4.** Grupların histoloji sonuçlarının Grup 5 ile karşılaştırması

Bölge ve Hücre	Grup 5 (Ort±Std)	Grup 2 (Ort±Std)	Grup 2 vs Grup 5 <i>P değeri</i>	Grup 3 (Ort±Std)	Grup 3 vs Grup 5 <i>p değeri</i>	Grup 4 (Ort±Std)	Grup 4 vs Grup 5 <i>p değeri</i>	Grup 6 (Ort±Std)	Grup 5 vs Grup 6 <i>p değeri</i>
Bazal DTH (%)	84.31±12.01	73.99±15.11	0.248	90.24±15.75	0.287	90.24±13.75	0.287	32.10±24.21	<b>0.005*</b>
Orta DTH (%)	75.12±7.13	88.93±5.47	<b>0.006*</b>	96.10±4.63	<b>0.004*</b>	94.03±8.14	0.005*	58.27±22.52	0.209
Apikal DTH (%)	93.63±6.20	95.30±6.42	0.655	96.57±7.44	0.410	99.23±1.48	0.126	73.06±15.47	<b>0.007*</b>
Bazal İTH (%)	95.00±11.18	96.00±8.94	1.000	96.00±8.94	1.000	100.00±0.00	1.000	78.20±33.18	1.000
Orta İTH (%)	100.00±0.00	94.00±13.41	1.000	98.00±4.47	1.000	100.00±0.00	1.000	71.40±31.14	1.000
Apikal İTH (%)	100.00±0.00	100.00±0.00	1.000	100.00±0.00	1.000	100.00±0.00	1.000	100.00±0.00	1.000
Bazal SV Apop. (%)	12.45±1.18	11.59±1.13	0.310	5.22±1.22	<b>0.008*</b>	3.98±1.57	<b>0.008*</b>	17.81±1.55	<b>0.008*</b>
Orta SV Apop. (%)	16.11±3.36	16.29±2.03	1.000	6.76±1.18	<b>0.008*</b>	4.61±0.67	<b>0.008*</b>	17.26±2.13	1.000
Apikal SV Apop. (%)	12.77±2.60	14.12±3.25	0.548	4.87±0.69	<b>0.008*</b>	3.76±0.96	<b>0.008*</b>	15.01±2.84	0.222
Bazal SG Apop. (%)	10.88±1.71	9.97±1.51	0.548	6.89±1.82	<b>0.008*</b>	4.82±1.54	<b>0.008*</b>	15.31±4.39	<b>0.008*</b>
Orta SG Apop. (%)	13.33±1.48	11.68±1.59	0.151	5.19±1.50	<b>0.008*</b>	4.76±1.26	<b>0.008*</b>	14.82±1.13	0.222
Apikal SG Apop. (%)	6.69±1.21	7.69±1.00	0.151	7.02±3.28	0.690	5.12±0.81	0.095	8.58±1.57	0.095
Bazal SL Sayısı	39.20±4.39	38.45±2.99	0.699	49.53±3.63	<b>0.004*</b>	51.00±6.31	<b>0.004*</b>	27.88±3.75	<b>0.002*</b>

*p*: Mann-Whitney U testi (*p* için \**p*<0.009)

(DTH: Dış Tüylü Hücre, İTH: İç Tüylü Hücre, SV: Stria Vasularis, SG: Spiral Ganglion, SL: Spiral Ligament)

## 7.9. Araştırmanın Sınırlılıkları ve İleri Çalışma Önerileri

Yapılan çalışmamızda proje bütçesinin yetersizliğinden ötürü elektron mikroskopuyla görüntüleme yapılmamıştır. Özellikle stereociliadaki yapısal hasarları göstermek amacıyla fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Yaptığımız projede spiral ganglion, stria vascularis, spiral ligament ve tüylü hücreleri inceleyebilmek amaçlı modioluma paralel kesitler alınarak boyama yapıldı. İç ve dış tüylü hücrelerin sayısı bir hayvandan alınan 5 kesit ile hesaplandı ve oranlandı. Ancak mikrotomdan kesit alınmadan otik kapsül ve tektorial membran kaldırıldıktan sonra immünflorosan boyama ile kokleadaki tüm tüylü hücreler sayılabildi. Whole mount section olarak adlandırılan bu teknikle görüntüleme yapılsaydı sadece tüylü hücreler hakkında bilgi edinip diğer bölgeler hakkında bilgi sahibi olunmayacağı için bu teknik projemizde kullanılmadı. Yapılan daha sonraki çalışmalarda bir gruptaki hayvan sayısının fazla tutulması durumunda iki teknik aynı anda kullanılabilir.

Yine projedeki bütçenin yetersizliğinden ötürü moleküler deneyler yapılamamıştır. Koklea bütün olarak çıkarılıp DNA, RNA ve protein izolasyonu yapıldıktan sonra artan ve azalan genetik profil incelenebilirdi. Hayvanlardan test yapılan günlerde kan örneği alınıp kandaki ROS miktarı biyokimyasal olarak ölçümlenebilirdi.

Gürültünün bilişsel fonksiyonlar ve anksiyete üzerine etkileri değerlendirmek amacıyla davranış deneyleri yapılabilmektedir. Ancak projemizde zaman kısıtlılığı nedeniyle bu deneyler yapılamadı.

Projemizde İUBP testinde 32 kHz'e kadar hayvanların işitme testleri yapılırken, DPOAE testinde gerekli yazılım olmadığından 8 kHz'e kadar ölçüm gerçekleştirilebildi.

Gelecek çalışmalarda projemizde incelenmeyen düşük şiddetli uzun süre sunulan gürültülerin veya darbeli gürültülerin işitme üzerindeki etkileri değerlendirilebilir. Bütçenin sağlanması durumunda yukarıda bahsedilen ancak projede yapılamayan testler de gerçekleştirilebilir.

## **8. KAYNAKLAR**

- 1.** Alberti, P. W. (2001). The anatomy and physiology of the ear and hearing. Occupational exposure to noise: Evaluation, prevention, and control, 53-62.
- 2.** Mukherjea, D., Ghosh, S., Bhatta, P., Sheth, S., Tupal, S., Borse, V., ... & Ramkumar, V. (2015). Early investigational drugs for hearing loss. Expert opinion on investigational drugs, 24(2), 201-217.
- 3.** National Institutes of Health. (1990). Noise and Hearing Loss Consensus Conference. JAMA, 263, 3185-3190.
- 4.** Henderson, D., Prasher, D., Kopke, R., Salvi, R., & Hamernik, R. (2001). Noise induced hearing loss: basic mechanisms, prevention and control. nRn Publications.
- 5.** Kim, J., & Koo, M. (2015). Mass and stiffness impact on the middle ear and the cochlear partition. Journal of Audiology & Otology, 19(1), 1.
- 6.** Møller, A. R. (2012). Hearing: anatomy, physiology, and disorders of the auditory system. Plural Publishing.
- 7.** Amunts, K., Morosan, P., Hilbig, H., & Zilles, K. (2012). Auditory system. In The Human Nervous System (pp. 1270-1300). Academic Press.
- 8.** Musiek, F. E., & Baran, J. A. (2018). The auditory system: Anatomy, physiology, and clinical correlates. Plural Publishing.
- 9.** Yost, W. A. (2001). Fundamentals of hearing: an introduction.
- 10.** Bailey, B. J., Johnson, J. T., & Newlands, S. D. (Eds.). (2006). Head & neck surgery--otolaryngology (Vol. 1). Lippincott Williams & Wilkins.
- 11.** Ashmore, J. F. (1987). A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. The Journal of Physiology, 388(1), 323-347.
- 12.** Rhode, W. S. (1980). Cochlear partition vibration—recent views. The Journal of the Acoustical Society of America, 67(5), 1696-1703.

13. Branstetter, B. K., St. Leger, J., Acton, D., Stewart, J., Houser, D., Finneran, J. J., & Jenkins, K. (2017). Killer whale (*Orcinus orca*) behavioral audiograms. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 141(4), 2387-2398.
14. Ruggero, M. A., & Rich, N. C. (1991). Furosemide alters organ of corti mechanics: evidence for feedback of outer hair cells upon the basilar membrane. *Journal of Neuroscience*, 11(4), 1057-1067.
15. Hopkins, K. (2015). Deafness in cochlear and auditory nerve disorders. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 129, pp. 479-494). Elsevier.
16. Nayagam, B. A., Muniak, M. A., & Ryugo, D. K. (2011). The spiral ganglion: connecting the peripheral and central auditory systems. *Hearing research*, 278(1-2)
17. Otte, J., Schuknecht, H. F., & Kerr, A. G. (1978). Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *The Laryngoscope*, 88(8), 1231-1246.
18. Eybalin, M. I. C. H. E. L. (1993). Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiological Reviews*, 73(2), 309-373.
19. Kimberley, B. P. (1992). *Neurobiology of Hearing—The Central Auditory System*. 1991. Edited by Richard A. Altschuler, Richard P. Bobbin, Ben M. Clopton and Douglas W. Hoffman. Published by Raven Press, New York. 512 pages. \$206 Cdn. approx. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 19(3), 414-414.
20. Kiang, N. Y. S., Liberman, M. C., Gage, J. S., Northrop, C. C., Dodds, L. W., & Oliver, M. E. (1984). Afferent innervation of the mammalian cochlea. In *Comparative physiology of sensory systems* (pp. 143-161). Cambridge: Cambridge University Press.
21. Spoenclin, H. (1971). Degeneration behaviour of the cochlear nerve. *Archiv für klinische und experimentelle Ohren-, Nasen-und kehlkopfheilkunde*, 200(4), 275-291.
22. Spoenclin, H. (1973). The innervation of the cochlear receptor. In *Basic mechanisms in hearing* (pp. 185-234). Academic Press New York.

23. Spoendlin, H. (1972). Innervation densities of the cochlea. *Acta otolaryngologica*, 73(2-6), 235-248.
24. Puel, J. L. (1995). Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Progress in neurobiology*, 47(6), 449-476.
25. Ruggero, M. A., Santi, P. A., & Rich, N. C. (1982). Type II cochlear ganglion cells in the chinchilla. *Hearing research*, 8(3), 339-356.
26. Berglund, A. M., & Ryugo, D. K. (1991). Neurofilament antibodies and spiral ganglion neurons of the mammalian cochlea. *Journal of comparative neurology*, 306(3), 393-408.
27. Berglund, A. M., & Ryugo, D. K. (1986). A monoclonal antibody labels type II neurons of the spiral ganglion. *Brain research*, 383(1-2), 327-332.
28. Liu, C., Glowatzki, E., & Fuchs, P. A. (2015). Unmyelinated type II afferent neurons report cochlear damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(47), 14723-14727.
29. Weisz, C. J., Glowatzki, E., & Fuchs, P. A. (2014). Excitability of type II cochlear afferents. *Journal of Neuroscience*, 34(6), 2365-2373.
30. Weisz, C. J., Lehar, M., Hiel, H., Glowatzki, E., & Fuchs, P. A. (2012). Synaptic transfer from outer hair cells to type II afferent fibers in the rat cochlea. *Journal of Neuroscience*, 32(28), 9528-9536.
31. Frisina, R. D., Williamson, T. T., Bazard, P., Zhu, X., & Dinga, B. (2020). *The Aging Cochlea*.
32. Sewell, W. F. (1984). The effects of furosemide on the endocochlear potential and auditory-nerve fiber tuning curves in cats. *Hearing research*, 14(3), 305-314.
33. Adachi, N., Yoshida, T., Nin, F., Ogata, G., Yamaguchi, S., Suzuki, T., ... & Kurachi, Y. (2013). The mechanism underlying maintenance of the endocochlear potential by the K<sup>+</sup> transport system in fibrocytes of the inner ear. *The Journal of physiology*, 591(18), 4459-4472.

34. Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., Wallig, M. A., Bolon, B., & Ochoa, R. (Eds.). (2013). *Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology*. Academic Press.
35. Jin, Z., Uhlen, I., Wei-Jia, K., & Mao-Li, D. (2009). Cochlear homeostasis and its role in genetic deafness. *Journal of Otology*, 4(1), 15-22.
36. Trowe, M. O., Maier, H., Schweizer, M., & Kispert, A. (2008). Deafness in mice lacking the T-box transcription factor *Tbx18* in otic fibrocytes. *Development*, 135(9), 1725-1734.
37. Henson, M. M., & Henson Jr, O. W. (1988). Tension fibroblasts and the connective tissue matrix of the spiral ligament. *Hearing research*, 35(2-3), 237-258.
38. Benoudiba, F., Toulgoat, F., & Sarrazin, J. L. (2013). The vestibulocochlear nerve (VIII). *Diagnostic and interventional imaging*, 94(10), 1043-1050.
39. Simpson, A. (2009). Frequency-lowering devices for managing high-frequency hearing loss: A review. *Trends in amplification*, 13(2), 87-106.
40. Webster, M., & Webster, D. B. (1981). Spiral ganglion neuron loss following organ of Corti loss: a quantitative study. *Brain research*, 212(1), 17-30.
41. Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2009). Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *Journal of Neuroscience*, 29(45), 14077-14085.
42. Peterson, D. C., Reddy, V., & Hamel, R. N. (2020). Neuroanatomy, auditory pathway. *StatPearls* [Internet].
43. Joseph, S. (2015). Jos J. Eggermont. *Auditory Temporal Processing and Its Disorders*.
44. Albuquerque, A. A. S., Rossato, M., De Oliveira, J. A. A., & Hyppolito, M. A. (2009). Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 75(1), 43-49.
45. Li, P., Gao, K., Ding, D., & Salvi, R. (2015). Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. *Journal of otology*, 10(3), 118-124.

46. Albuquerque, A. A. S., Rossato, M., De Oliveira, J. A. A., & Hyppolito, M. A. (2009). Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 75(1), 43-49.
47. Yamane, H., Nakai, Y., Takayama, M., Iguchi, H., Nakagawa, T., & Kojima, A. (1995). Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 252(8), 504-508.
48. Hall, R. D., & Massengill, J. L. (1997). The number of primary auditory afferents in the rat. *Hearing research*, 103(1-2), 75-84.
49. Berglund, A. M., & Ryugo, D. K. (1991). Neurofilament antibodies and spiral ganglion neurons of the mammalian cochlea. *Journal of comparative neurology*, 306(3), 393-408.
50. Keithley, E. M., & Feldman, M. L. (1979). Spiral ganglion cell counts in an age-graded series of rat cochleas. *Journal of comparative neurology*, 188(3), 429-441.
51. Heffner, H. E., & Heffner, R. S. (2007). Hearing ranges of laboratory animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46(1), 20-22.
52. Deafness and hearing loss [Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
53. World Health Organization. (2019). WHO global estimates on prevalence of hearing loss. Mortality and burden of diseases and prevention of blindness and deafness WHO, 2012.
54. World Health Organization. (2017). Global costs of unaddressed hearing loss and cost-effectiveness of interventions: a WHO report, 2017. World Health Organization.
55. Holborow, C. (1983). Deafness as a world problem. In *Aspects of Modern Otolaryngological Practice* (Vol. 29, pp. 174-182). Karger Publishers.
56. Lamm, K., & Arnold, W. (1996). Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow. *Audiology and Neurotology*, 1(3), 148-160.



- 57.** Tabuchi, K., Nishimura, B., Tanaka, S., Hayashi, K., Hirose, Y., & Hara, A. (2010). Ischemia-reperfusion injury of the cochlea: pharmacological strategies for cochlear protection and implications of glutamate and reactive oxygen species. *Current neuropharmacology*, 8(2), 128-134.
- 58.** Arpornchayanon, W., Canis, M., Suckfuell, M., Ihler, F., Olzowy, B., & Strieth, S. (2011). Modeling the measurements of cochlear microcirculation and hearing function after loud noise. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 145(3), 463-469.
- 59.** Hirose, K., & Liberman, M. C. (2003). Lateral wall histopathology and endocochlear potential in the noise-damaged mouse cochlea. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 4(3), 339-352.
- 60.** Willcox, T. O., & Artz, G. J. (2007). Auditory system disorders. In *Neurology and Clinical Neuroscience* (pp. 329-335). Mosby.
- 61.** Saunders, J. C., Cohen, Y. E., & Szymko, Y. M. (1991). The structural and functional consequences of acoustic injury in the cochlea and peripheral auditory system: a five year update. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 90(1), 136-146.
- 62.** Bunch, C. C. (1937). Symposium. The neural mechanism of hearing. B.—“Nerve deafness” of known pathology or etiology. The diagnosis of occupational or traumatic deafness; A historical and audiometric study. *The Laryngoscope*, 47(9), 615-691.
- 63.** Johansson, M., & Arlinger, S. (2004). Reference data for evaluation of occupationally noise-induced hearing loss. *Noise and Health*, 6(24), 35.
- 64.** Verbeek, J. H., Kateman, E., Morata, T. C., Dreschler, W. A., & Mischke, C. (2012). Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).
- 65.** Boşat, M. (2013). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Polikliniklerinde Gürültü Düzeylerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. TC İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sayfa: 26-27, İstanbul

66. Devren S. Gürültüye bağlı koklear hasarın önlenmesinde olivokoklear sistemin rolünün dopamin antagonisti (haloperidol) kullanarak elektrofizyolojik testlerle deneysel olarak araştırılması. Edirne, Trakya Üniversitesi, Yüksek lisans tezi; 2011.
67. Kurabi, A., Keithley, E. M., Housley, G. D., Ryan, A. F., & Wong, A. C. Y. (2017). Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hearing research*, 349, 129-137.
68. Ryan, A., & Bone, R. C. (1978). Noise-induced threshold shift and cochlear pathology in the mongolian gerbil. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 63(4), 1145-1151.
69. Nordmann, A. S., Bohne, B. A., & Harding, G. W. (2000). Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hearing research*, 139(1-2), 13-30.
70. Puel, J. L., Ruel, J., d'Aldin, C. G., & Pujol, R. (1998). Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport*, 9(9), 2109-2114.
71. Mori, Y., Watanabe, M., Inui, T., Nimura, Y., Araki, M., Miyamoto, M., ... & Kubota, T. (2009). Ca<sup>2+</sup> regulation of endocochlear potential in marginal cells. *The Journal of Physiological Sciences*, 59(5), 355-365.
72. Liberman, M. C., & Beil, D. G. (1979). Hair cell condition and auditory nerve response in normal and noise-damaged cochleas. *Acta oto-laryngologica*, 88(1-6), 161-176.
73. Slepecky, N. (1986). Overview of mechanical damage to the inner ear: noise as a tool to probe cochlear function. *Hearing research*, 22(1-3), 307-321.
74. Patuzzi, R. B., Yates, G. K., & Johnstone, B. M. (1989). Outer hair cell receptor current and sensorineural hearing loss. *Hearing research*, 42(1), 47-72.
75. Tilney, L. G., Saunders, J. C., Egelman, E., & DeRosier, D. J. (1982). Changes in the organization of actin filaments in the stereocilia of noise-damaged lizard cochleae. *Hearing research*, 7(2), 181-197.

- 76.** Liberman, M. C., & Dodds, L. W. (1987). Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hearing research*, 26(1), 45-64.
- 77.** Pickles, J. O., Osborne, M. P., & Comis, S. D. (1987). Vulnerability of tip links between stereocilia to acoustic trauma in the guinea pig. *Hearing research*, 25(2-3), 173-183.
- 78.** Schneider, M. E., Belyantseva, I. A., Azevedo, R. B., & Kachar, B. (2002). Rapid renewal of auditory hair bundles. *Nature*, 418(6900), 837-838.
- 79.** Shin, S., Lyu, A. R., Jeong, S. H., Kim, T. H., Park, M. J., & Park, Y. H. (2019). Acoustic Trauma Modulates Cochlear Blood Flow and Vasoactive Factors in a Rodent Model of Noise-Induced Hearing Loss. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5316.
- 80.** Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA.
- 81.** Yamane, H., Nakai, Y., Takayama, M., Konishi, K., Iguchi, H., Nakagawa, T., ... & Kawakatsu, C. (1995). The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. *Acta oto-laryngologica*, 115(sup519), 87-92.
- 82.** Choung, Y. H., Taura, A., Pak, K., Choi, S. J., Masuda, M., & Ryan, A. F. (2009). Generation of highly-reactive oxygen species is closely related to hair cell damage in rat organ of Corti treated with gentamicin. *Neuroscience*, 161(1), 214-226.
- 83.** Yamashita, D., Jiang, H. Y., Schacht, J., & Miller, J. M. (2004). Delayed production of free radicals following noise exposure. *Brain research*, 1019(1-2), 201-209.
- 84.** Jaumann, M., Dettling, J., Gubelt, M., Zimmermann, U., Gerling, A., Paquet-Durand, F., ... & Xiong, H. (2012). cGMP-Prkg1 signaling and Pde5 inhibition shelter cochlear hair cells and hearing function. *Nature medicine*, 18(2), 252-259.
- 85.** Sha, S. H., Taylor, R., Forge, A., & Schacht, J. (2001). Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hearing research*, 155(1-2), 1-8.

- 86.** Batandier, C., Leverve, X., & Fontaine, E. (2004). Opening of the mitochondrial permeability transition pore induces reactive oxygen species production at the level of the respiratory chain complex I. *Journal of Biological Chemistry*, 279(17), 17197-17204.
- 87.** Fridberger, A., Flock, Å., Ulfendahl, M., & Flock, B. (1998). Acoustic overstimulation increases outer hair cell Ca<sup>2+</sup> concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), 7127-7132.
- 88.** Talaska, A. E., & Schacht, J. (2007). Mechanisms of noise damage to the cochlea. *Audiological Medicine*, 5(1), 3-9.
- 89.** Orrenius, S., Zhivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. *Nature reviews Molecular cell biology*, 4(7), 552-565.
- 90.** Moore, B. C., Glasberg, B. R., Stoev, M., Füllgrabe, C., & Hopkins, K. (2012). The influence of age and high-frequency hearing loss on sensitivity to temporal fine structure at low frequencies (L). *The Journal of the Acoustical Society of America*, 131(2), 1003-1006.
- 91.** Lin, H. W., Furman, A. C., Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2011). Primary neural degeneration in the Guinea pig cochlea after reversible noise-induced threshold shift. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 12(5), 605-616.
- 92.** Olivetto, E., Simoni, E., Guaran, V., Astolfi, L., & Martini, A. (2015). Sensorineural hearing loss and ischemic injury: Development of animal models to assess vascular and oxidative effects. *Hearing research*, 327, 58-68.
- 93.** Shi, X., & Nuttall, A. L. (2003). Upregulated iNOS and oxidative damage to the cochlear stria vascularis due to noise stress. *Brain research*, 967(1-2), 1-10.
- 94.** Shi, X. (2016). Pathophysiology of the cochlear intrastrial fluid-blood barrier. *Hearing research*, 338, 52-63.
- 95.** Scheibe, F., Haupt, H., & Ludwig, C. (1993). Intensity-related changes in cochlear blood flow in the guinea pig during and following acoustic exposure. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 250(5), 281-285.

- 96.** Lamm, K., & Arnold, W. (1996). Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow. *Audiology and Neurotology*, 1(3), 148-160.
- 97.** Kemp, D. T. (2008). Otoacoustic emissions: concepts and origins. In *Active processes and otoacoustic emissions in hearing* (pp. 1-38). Springer, New York, NY.
- 98.** Norton, S. J. (1994). Otoacoustic emissions: an emerging clinical tool. *Handbook of clinical audiology*, 448-462.
- 99.** Serbetcioglu B, Dizdar H. Otoakustik Emisyonlar. In: Belgin E, Sahlı S, editors. *Temel Odyoloji*. 2015. p. 113–20.
- 100.** Dhar, S. (2011). *Otoacoustic emissions: Principles, procedures, and protocols*.
- 101.** Parkkonen, L., Fujiki, N., & Mäkelä, J. P. (2009). Sources of auditory brainstem responses revisited: contribution by magnetoencephalography. *Human brain mapping*, 30(6), 1772-1782.
- 102.** Hall, J. W. (2007). *New handbook of auditory evoked responses*. Pearson.
- 103.** Katz, J., Chasin, M., English, K. M., Hood, L. J., & Tillery, K. L. (Eds.). (1978). *Handbook of clinical audiology* (Vol. 428). Baltimore: Williams & Wilkins.
- 104.** Erbek S. İşitsel Uyarılmış Potansiyellere Giriş. In: Belgin E, Sahlı S, editors. *Temel Odyoloji*. 2015. p. 123–33.
- 105.** Burkard, R. F., Eggermont, J. J., & Don, M. (Eds.). (2007). *Auditory evoked potentials: basic principles and clinical application*. Lippincott Williams & Wilkins.
- 106.** Church, M. W., Hotra, J. W., Holmes, P. A., Anumba, J. I., Jackson, D. A., & Adams, B. R. (2012). Auditory brainstem response (ABR) abnormalities across the life span of rats prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(1), 83-96.
- 107.** Parham, K., Sun, X. M., & Kim, D. O. (2001). Noninvasive assessment of auditory function in mice: auditory brainstem response and distortion product otoacoustic emissions. In *Handbook of mouse auditory research* (pp. 51-72). CRC Press.

- 108.** Henry, K. R. (1979). Differential changes of auditory nerve and brain stem short latency evoked potentials in the laboratory mouse. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 46(4), 452-459.
- 109.** Salvi, R., & Boettcher, F. A. (2008). Animal models of noise-induced hearing loss. In *Sourcebook of models for biomedical research* (pp. 289-301). Humana Press.
- 110.** NA, M. (2003). Kohleanın işitme mekanizmasındaki yeri. *Otoskop*, 2, 78-82.
- 111.** Burton, J. A., Valero, M. D., Hackett, T. A., & Ramachandran, R. (2019). The use of nonhuman primates in studies of noise injury and treatment. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146(5), 3770-3789.
- 112.** Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2006). Acceleration of age-related hearing loss by early noise exposure: evidence of a misspent youth. *Journal of Neuroscience*, 26(7), 2115-2123.
- 113.** Wong, A. C., & Ryan, A. F. (2015). Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 58.
- 114.** Gourévitch, B., Doisy, T., Avillac, M., & Edeline, J. M. (2009). Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain research*, 1304, 66-79.
- 115.** Chen, G. D., Tanaka, C., & Henderson, D. (2008). Relation between outer hair cell loss and hearing loss in rats exposed to styrene. *Hearing research*, 243(1-2), 28-34.
- 116.** Borg, E. (1987). Loss of hair cells and threshold sensitivity during prolonged noise exposure in normotensive albino rats. *Hearing research*, 30(2-3), 119-126.
- 117.** Fraenkel, R., Freeman, S., & Sohmer, H. (2001). The effect of various durations of noise exposure on auditory brainstem response, distortion product otoacoustic emissions and transient evoked otoacoustic emissions in rats. *Audiology and Neurotology*, 6(1), 40-49.

- 118.** Escabi, C. D., Frye, M. D., Trevino, M., & Lobarinas, E. (2019). The rat animal model for noise-induced hearing loss. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146(5), 3692-3709.
- 119.** Fernandez, K. A., Jeffers, P. W., Lall, K., Liberman, M. C., & Kujawa, S. G. (2015). Aging after noise exposure: acceleration of cochlear synaptopathy in “recovered” ears. *Journal of Neuroscience*, 35(19), 7509-7520.
- 120.** Melgar-Rojas, P., Alvarado, J. C., Fuentes-Santamaría, V., Gabaldón-Ull, M. C., & Juiz, J. M. (2015). Validation of reference genes for RT-qPCR analysis in noise-induced hearing loss: a study in Wistar rat. *PloS one*, 10(9), e0138027.
- 121.** Jensen, J. B., Lysaght, A. C., Liberman, M. C., Qvortrup, K., & Stankovic, K. M. (2015). Immediate and delayed cochlear neuropathy after noise exposure in pubescent mice. *PLoS One*, 10(5), e0125160.
- 122.** Schaette, R., & McAlpine, D. (2011). Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *Journal of Neuroscience*, 31(38), 13452-13457.
- 123.** Bharadwaj, H. M., Masud, S., Mehraei, G., Verhulst, S., & Shinn-Cunningham, B. G. (2015). Individual differences reveal correlates of hidden hearing deficits. *Journal of Neuroscience*, 35(5), 2161-2172.
- 124.** Gillespie LN, Shepherd RK (2005) Clinical application of neurotrophic factors: the potential for primary auditory neuron protection. *Eur J Neurosci* 22:2123–2133
- 125.** McFadden SL, Ding D, Jiang H, Salvi RJ (2004) Time course of efferent fiber and spiral ganglion cell degeneration following complete hair cell loss in the chinchilla. *Brain Res* 997:40 –51.
- 126.** Schmiedt RA, Lang H, Okamura HO, Schulte BA. Effects of furosemide applied chronically to the round window: a model of metabolic presbycusis. *J Neurosci*. 2002;22:9643–50.
- 127.** [https://www.osha.gov/dts/osta/otm/new\\_noise/](https://www.osha.gov/dts/osta/otm/new_noise/)
- 128.** <https://emedicine.medscape.com/article/857813-clinical>

- 129.** Heffner HE, Harrington IA. Tinnitus in hamsters following exposure to intense sound. *Hear Res* 2002;170:83-95
- 130.** Heffner HE, Koay G. Tinnitus and hearing loss in hamsters (*Mesocricetus auratus*) exposed to loud sound. *Behav Neurosci* 2005;119:734-42





## 9. ETİK KURUL ONAYI



E-İmzalıdır

T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı**

Sayı : 38828770-604.01.01-E.856  
Konu : Etik Kurulu Kararı

09/01/2020

**Sayın Prof. Dr. Bülent ŞERBETÇİOĞLU**

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Wistar Albino Sıçanlarda Farklı Durumlarda Gürültü Maruziyetinin Odyolojik Ve Histolojik Sonuçlarının Araştırılması” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (1 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 09.01.2020 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 95A7BCC2X8 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz  
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı**

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
08/01/2020	01		Prof. Dr. Bülent ŞERBETÇİOĞLU

“Wistar Albino Sıçanlarda Farklı Durumlarda Gürültü Maruziyetinin Odyolojik Ve Histolojik Sonuçlarının Araştırılması” başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna “Oybirliği” ile karar verilmiştir.

**Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 Ocak 2020- 31 Aralık 2020**

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Burak ÇAĞLAYAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Çağlar BEKER	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Uzm. Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Cem GÜNEŞ	
Üye	Burak Sefa DERİBAŞ	

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Caner	<b>Soyadı</b>	YATMAZ
<b>Doğum Yeri</b>	Soma	<b>Doğum Tarihi</b>	17.01.1996
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kimlik No</b>	
<b>E-mail</b>	canerryatmaz@gmail.com	<b>Tel</b>	05457905863

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Yüksek Lisans</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi	2021
<b>Lisans</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi	2018
<b>Lise</b>	Rıfat Dağdelen Anadolu Lisesi	2014

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl- Yıl)</b>
Odyolog	İstanbul Medipol Üniversitesi	2018-...

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama*</b>	<b>Konuşma*</b>	<b>Yazma*</b>
İngilizce	İyi	Orta	Orta

<b>Yabancı Dil Sınav Notu</b>								
KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	57,5							

YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>	85		

### Bilgisayar Bilgisi

<b>Program</b>	<b>Kullanma Becerisi</b>
MS Office	İyi
SPSS	İyi
VSDC Video Editor	İyi
Solidworks	İyi
İsis-Ares	İyi
Audacity	İyi

