



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOĞİ, KONUŞMAVE SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**RATLARDA AKUSTİK TRAVMA SONRASI ÇÖREK OTU YAĞI
UYGULAMASININ ELEKTROFİZYOLOĞİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI (DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Belde ÇULHAOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA 2015



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ, KONUŞMAVE SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**RATLARDA AKUSTİK TRAVMA SONRASI ÇÖREK OTU YAĞI
UYGULAMASININ ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI (DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Belde ÇULHAOĞLU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. SELİM S. ERBEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA 2015

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Belde Çulhaoğlu tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/08/2015

Tez Konusu: “Ratlarda Akustik Travma Sonrası Oral Çörek Otu Yağı (Nigella Sativa Oil) Kullanımının Elektrofizyolojik Etkilerinin Araştırılması (Deneysel Çalışma)

TEZ DANIŞMANI : **Doç.Dr. Selim Sermed ERBEK**

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof.Dr. Ayşegül Güven

Başkent Üniversitesi

Prof.Dr. Aydan Genç

Hacettepe Üniversitesi

Doç.Dr. Selim Sermed Erbek

Başkent Üniversitesi



ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun ~~28/08~~./2015 tarih ve ~~143~~ Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL

Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Bizlere bu eğitimi alabilme şansını sağlayan hocamız Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a ve Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Ali HABERAL'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yaralanma olanağı bulduğum Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU'na ve Başkent Üniversitesi Odyoloji Konuşma ve Ses Bozuklukları Bölüm Başkanı Prof. Dr. Erol BELGİN ve Prof. Dr. Ayşe Gül GÜVEN başta olmak üzere, tanımaktan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer tüm öğretim üyelerine,

Çalışmamı gerçekleştirebilmem için tez konumun belirlenmesinden sonuçlandırılmasına kadar tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitim süresince her zaman yanımda olan ve bana ışık tutan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Selim S. ERBEK'e,

Yüksek lisans programına başlamamda ve tamamlanma süresince bilgi, deneyim ve desteklerini benden esirgemeyen, tanımaktan ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum, her zaman sabrı ve hoşgörüsüyle yanımda olan, tez aşamasında bilgi ve yardımları ile çalışmamıza destek veren değerli, saygıdeğer Doç. Dr. H. Seyra ERBEK'e,

Yüksek lisans eğitimimi tamamlamama olanak sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen Başkent Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölüm Başkanı Prof. Dr. Metin KARATAŞ başta olmak üzere, çalışma arkadaşlarım Fzt. Funda ACIMERT, Uzm. Fzt. Ayça TIĞLI ve Fzt. Kıvanç TIĞLI'ya,

Tez çalışmamdaki yardımları ve katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Evren HIZAL'a

Manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olarak bana güç veren aileme ve arkadaşlarıma

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Belde ÇULHAOĞLU

ÖZET

Akustik travma sık karşılaşılan işitme kaybı nedenlerindedir. Tedavisinde farklı ajanlar kullanılmasıyla birlikte fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızın amacı çörek otu yağının akustik travmada etkilerini Auditory Brainstem Response “İşitsel Beyin Sapı Cevapları” yöntemini kullanarak değerlendirmektir.

Çalışmamız 20 adet yaş ortalaması 12 ay ve ortalama ağırlıkları 250 gr olan Sprague Downey cinsi dişi rat üzerinde deneysel araştırma olarak tamamlanmıştır. Ratlar genel anestezi altında otoskopik muayeneleri ve ABR testleri yapılarak akustik travma öncesi işitme eşikleri saptanmıştır. Daha sonra sessiz kabinde 12 saat süre ile 4 kHz’de 107 dB şiddetinde beyaz bant gürültü verilerek akustik travma yaratıldı. Travma sonrası 1. gün ABR ile işitme eşikleri tekrar ölçüldü. Ratlar her bir grupta 10 adet olmak üzere ilaç ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. 4. gün ölçümler tekrarlandı işitme eşikleri iki grup arasında karşılaştırıldı.

Akustik travma öncesi yapılan testler sonucunda tüm ratların eşikleri benzer olarak bulundu ($p > 0,005$). Akustik travma sonrasındaki ilk ölçümlerde tüm ratlarda eşiklerin yükseldiği, her iki grupta eşikler arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p=0,979$). Çörek otu uygulamasının ardından 4. Günde yapılan ölçümlerde ise kontrol grubunun işitme eşiklerinin çalışma grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,03$).

Çalışmamızın sonucunda çörek otu yağının kullanımının akustik travmada yararlı olabileceği saptanmıştır. Bu bulgular ışığında çörek otu kullanımının dozu, süresi ve uygulama sıklığı açısından yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Akustik travma, Çörek Otu Yağı, ABR, Eşik Tayini

ABSTRACT

Acoustic trauma is a common reason for hearing loss. Even though different agents are used, there is still no consensus on the medical treatment. The aim of this study was to evaluate the effect of nigella sativa oil usage on acoustic trauma by using Auditory Brainstem evoked potential measurement.

Our experimental study was based on 20 Sprague Downey female rats with mean age of 12 months and mean of weight 250 gr. Otoscopic examinations and Auditory Brainstem Response (ABR) tests were done under general anesthesia and hearing thresholds were obtained prior to acoustic trauma. Afterwards rats were exposed to white band noise of 4 kHz with an intensity level of 107 dB in a sound-proof testing booth. To create on acoustic trauma. In post trauma day 1; ABR test results and hearing thresholds were measured. Then rats were divided into two groups; the study group (n: 10, nigella sativa oil) and the control group (n: 10). On post trauma day 4; ABR retest was performed again and results were compared.

Prior to the acoustics trauma, hearing threshold results of the the rats were similar ($p > 0,005$).

After the acoustic trauma, hearing thresholds was increased and there was no significant statistically difference between the thresholds between two groups ($p=0,979$). After nigella sativa oil implementation of 4th day, hearing thresholds of control group was higher than the study group ($p=0,03$).

It was found that nigella sativa oil might have a positive effect against acoustic trauma. However, it is further studies concerning nigella sativa oil usage dose, period and sequence are needed.

Key Words: Acoustic Trauma, nigella sativa oil, ABR, Threshold

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İŞİTME FİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1 Ses Dalgası ve Özellikleri.....	3
2.1.2 İşitme.....	4
2.1.3. İşitme Siniri Fizyolojisi.....	12
2.1.4. RibbonSinaps.....	13
2.1.5.Santral İşitme Sistemi.....	14
2.2. RAT KOKLEA ANATOMİSİ.....	17
2.3. İŞİTSEL UYARILMIŞ BEYİN SAPI CEVAPLARI (ABR).....	20
2.3.1 Normal bir ABR'nin Fiziksel Özellikleri.....	22
2.3.2. Ratlarda ABR Özellikleri.....	24
2.4 AKUSTİK TRAVMA.....	25
2.5. NİGELLA SATİVA OİL (ÇÖREK OTU YAĞI).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR

Pa	: Pascal
dB	: Desibel
Hz	: Hertz
SPL	: Sound Pressure Level
ABR	: AuditoryBrainstemResponse
DPOAE	: Distortionproduct (distorsiyon ürünü) otoakustikemisyen
TEOAE	: Transientevoaked (geçici uyarılmış) otoakustikemisyen
msn	: milisaniye
mV	: milivolt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ses Dalgası.....	4
Şekil 2.2. Kulak Yapıları Koronal Kesit.....	5
Şekil 2.3. İlerleyen Dalga Modeli	8
Şekil 2.4. Sesin Kokleada İlerleyisi.....	8
Şekil 2.5. Stereosilyialar.....	9
Şekil 2.6. Ribbon Sinaps.....	13
Şekil 2.7. Santral İşitme Yolları.....	14
Şekil 2.8. Ratların orta kulağı. Lateral den, timpanik membran kaldırılmış halde ..	17
Şekil 2.9. ABR Dalgaları.....	22
Şekil 2.10. Ratlarda Santral işitme Yolları ve ABR Dalgaları.....	24
Şekil 2.11. Ratlarda ABR Testinde Elektrot Yerleşimi.....	25
Şekil 2.12. Çörek Otunun Aktif Bileşenleri.....	29
Şekil 2.13. Timokinonun Kimyasal Yapısı	30
Şekil 3.1. Çalışma Akış Diyagramı	36

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Rat Kokleası.....	18
Resim 2.2. Çörek otu bitkisi ve tohumu.....	29
Resim 3.1. OtoPhyLab Cihazı(RT Conception, Ferrand, Fransa).....	31
Resim 3.2 Kullanılan İğne Elektrot (Medikal EquipmentInternational,Saint Georges/Fransa).....	32
Resim3.3. Elektrotların ve Propların Yerleşimi	32
Resim 3.4. ABR Testi Ekran Görüntüsü.....	33
Resim 3.5 Çörek Otu Yağı ve Gavaj.....	34
Resim 4.1. Çalışma Öncesi ABR Dalgaları	37
Resim 4.2. Travma Sonrası IV. Günde İlaç Uygulanan Bir Ratın Sağ Kulak ABR Dalgaları.....	40
Resim 4.3. Travma Sonrası IV. Günde Kontrol Grubundan Bir Ratın Sağ Kulak ABR Dalgaları.....	40

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Koklear Sıvıların Hacimleri.....	19
Tablo 2.2. İşitsel Beyin Sapı Cevapları “Auditory Brain Responce” (ABR) testini etkileyen faktörler.....	23
Tablo 2.3. Çörek otu yağının kullanım dozu.....	30
Tablo 4.1. Travma öncesi ABR değerleri (* msn, **mV).....	39
Tablo 4.2. ABR Eşik Değerleri.....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde pek çok bitkisel doğal ürünler kullanılmaktadır (1). Bunun sonucunda bitkisel ilaçlar konusundaki çalışmalar ve üretilen ilaçlar önem kazanmıştır.

Çörek otu yağı (Nigella sativa oil) bu ürünlerden biridir. Nigella sativa oil, Ranunculacea (Düğünçiçeğigiller) familyasının türüdür, orta doğu ülkelerinde ve Hindistan'da kullanımı oldukça yaygın olup, bitki çeşitliliği bakımından oldukça zengin olan ülkemizde de siyah tohum, siyah kimyon veya bereket tanesi olarak bilinmektedir (2-4). Çörek otu tohumları, uçucu yağ (% 0.38-0.49), sabit yağ (% 30-40), protein (% 20-30), saponin, melantin, nigellin ve tanen içerirler (4).

Çörek otu yağının birçok tedavi edici etkisi vardır. Bunlar; antioksidan, antikanser, antihistaminik ve antibakteriyal etkiler olarak tanımlanmaktadır (1). Bu etkilerinin yanı sıra çeşitli organlarda tekrarlayan iskemik reperfüzyon yaralanmalarına koruyucu etkisi vardır (5). Oral çörek otu yağı kullanımı ile bronşiyal astım ve atopik egzema hastalıklarının seyrinde azalma görülmektedir. Ayrıca bunlara ek olarak immünosupresif ve iyileştirici özelliğe de sahiptir (1).

Endüstriyel açıdan gelişmiş toplumlarda yüksek sese maruz kalma, işitme kayıplarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Erişkinlerde sensörinöral işitme kaybının en yaygın nedenleri; presbiakuzi ve gürültüye maruziyettir. Her yıl tüm dünya genelinde 1,6 milyon yeni olgu görülmektedir (6,7).

Gürültüye bağlı olarak oluşan işitme kayıpları belirli bir şiddetin üstündeki sese maruz kalma sonucunda açığa çıkar. Sıklıkla 90 dB'in üzerindeki seslere maruziyet sensörinöral işitme kaybına neden olur (7).

Yüksek şiddette ve sürekli olarak bu sesin etkisinde kalmak iç kulakta hasara ve değişikliklere yol açmaktadır. Yüksek ses maruziyetinin tamamen önlenmesi mümkün olmadığından, hücrelerin biyokimyasal hasardan korunması en önemli noktadır. Dolayısı ile gürültüye maruziyet sonrası koruyucu, hasarı önleyici bir protokolün geliştirilmesi kadar travmaya karşı olası koruyucu etkisi önem arz etmektedir.

Hayvanlarda akustik travma modelleri, etkileri, tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ancak literatürde çörek otu yağı ile yapılan çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, akustik travma sonrası oral çörek otu yağı kullanımının işitme eşiklerine olan etkilerini elektrofizyolojik olarak araştırmaktır.

Ho: Akustik travma sonrasında çörek otu yağının işitme eşiklerine iyileştirici etkisi yoktur.

H1: Akustik travma sonrasında çörek otu yağının işitme eşiklerine iyileştirici etkisi vardır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

2.1.1 Ses Dalgası ve Özellikleri

Maddesel bir ortamda yayılabilen, titreşimlerin dalgalar şeklinde ilerlemesine ses denir. Farklı bir deyişle ses; titreşim kaynağının, bir enerji ile titreşime geçmesi sonucu, ortam moleküllerinin birbirine yaklaşıp uzaklaşması ile ortaya çıkan mekanik dalgaların kulak tarafından algılanmasıdır. İşitmenin meydana gelebilmesi için bir ses kaynağı, ses dalgalarının iletildiği bir ortam ve bu dalgaların algılanmasını sağlayan bir reseptör organ gereklidir. İşitmenin sağlanmasında reseptör organ kulaktır (7,8).

Nesnenin titreştiği zaman çevresindeki hava moleküllerine çarparak basınç etkisi yapar ve bu etki sonucunda ses dalgası olarak yayılır. Titreşen nesne ses kaynağı iken ses dalgasının bulunduğu bölgeye ses alanı denir. Ses şiddeti, birim yüzeye düşen sesin gücü olarak tanımlanır ve birimi watt/cm^2 dir (7-10).

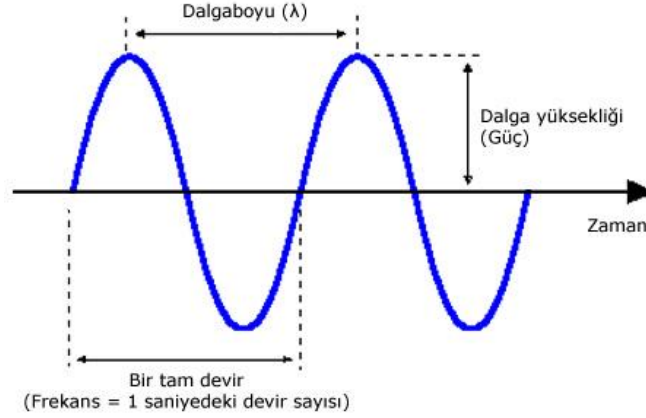
Ses titreşimlerinin bir ortamdaki ilerleme hızına ses hızı denir ve birimi m/sn 'dir. Ses dalgalarının hızı yayıldığı ortamın özelliklerine bağlıdır. Farklı maddesel ortamlardaki ses hızları: havada;340 m/sn , suda; 1,433 m/sn , çelikte 4,704 m/sn iken kemikte yayılma hızı 3013 m/sn 'dir. Ses dalgasının en önemli fiziksel özellikleri, frekansı, basıncı, amplitüdü ve dalga boyudur (7, 9,11) (Şekil 2.1).

Frekans(f); birim zamandaki titreşim sayısıdır. Birimi Hertz'dir. Sağlıklı bir insan tarafından 20 Hz-20kHz arasındaki sesler işitilebilir.

Dalga boyu(λ); art arda gelen iki dalganın aynı fazlı noktaları arasındaki mesafedir ve birimi metredir.

Basınç (P); işitilebilirlik açısından önem arz etmektedir. Ses basınç seviyesi dB SPL ile gösterilir. Sağlıklı bir insan kulağı tarafından algılanan en küçük ses basıncı $20\mu\text{Pa}$ iken $200\mu\text{Pa}$ acı meydana getiren ses basınç seviyesidir. Ses şiddeti; klinik uygulamalarda ses şiddetinin belirlenmesinde logaritmik eşik (dB) kullanılır.

Amplitüd; periyodik bir dalganın ulaştığı en büyük değerdir. Dalganın gücü amplitüd ile doğru orantılıdır.



Şekil 2.1. Ses Dalgası

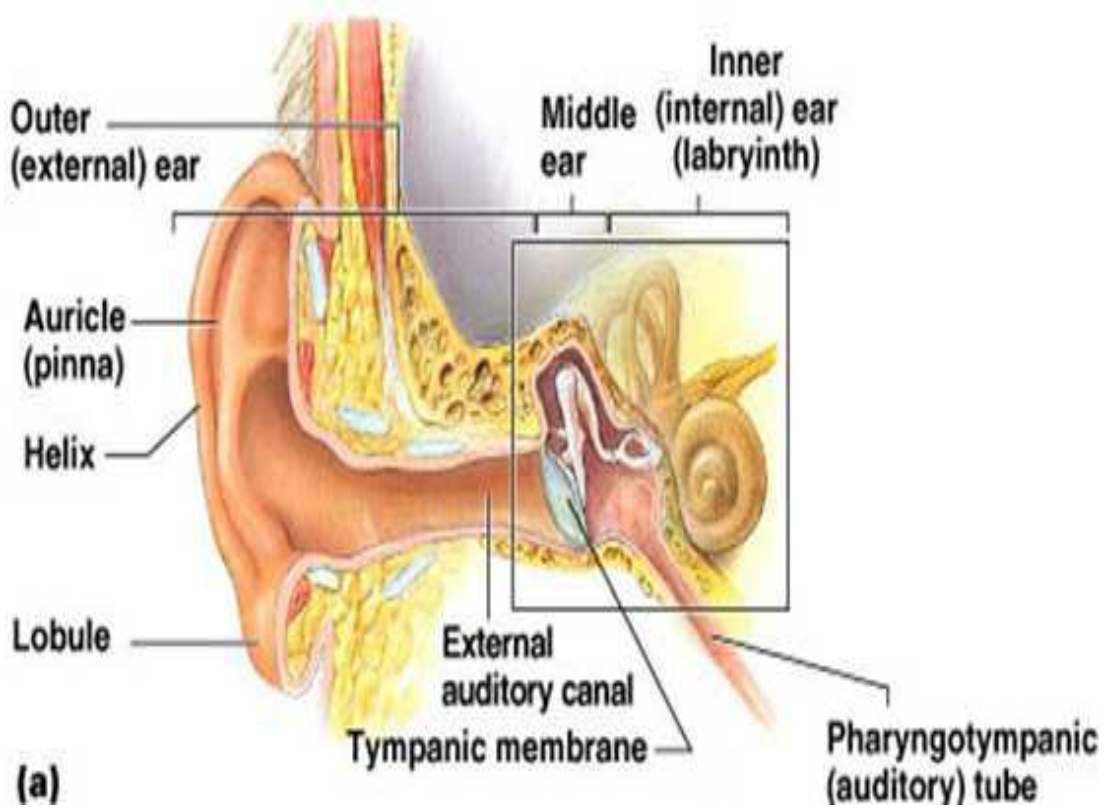
Bir ses dalgasının iki özelliği vardır, "Inertia" ve esneklik. Titreştiği zaman deforme olur fakat esnekliği nedeniyle istirahat konumuna geri döner. "İnertia" nedeniyle de ters yöne hareket edebilir. Bu duruma titreşim siklusu denir. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına karşı gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denir. Empedans ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile doğru orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazladır (11,12).

2.1.2 İşitme

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımıza iletilmesinden sonra beyindeki merkezler tarafından anlam ve karakter olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemini oluşturur. İşitme sistemi, Periferik İşitme Sistemi ve Santral İşitme Sistemi olmak üzere iki bölümde incelenir. Periferik İşitme Sistemi, dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur. Santral İşitme Sistemi, kokleadan gelen bilgilerin VIII. sinir vasıtasıyla nöral olarak beynin işitsel korteksine iletilmesini sağlayan sistemdir (13-15).

İşitme, dalgaların dış kulak yoluna girmesi ile başlar. Dış kulak yolunda sıkıştırılan ses dalgaları kulak zarında titreşime yol açar. Bu titreşim zara yapışık

olan malleusa iletilir ve kemikçik zincir yardımı ile ses stapes tabanından oval pencereye, buradan da iç kulak sıvılarına iletilir (Şekil 2.2) (16).



Şekil 2.2. Kulak Yapıları Koronal Kesit

Kokleaya gelen titreşimler iç kulak sıvılarında oval pencereden yuvarlak pencereye doğru bir dalgalanma meydana gelir. Baziller membran endolenf üzerindeki hidrostatik basınçla aşağıya doğru skala timpaniye yönelir. Üzerindeki saçlı hücrelerin sterosilyaları, gömülü oldukları tektorial membrandan çekilerek uzaklaşır ve osilasyona uğrarlar. Baziller membranda meydana gelen hareket ile saçlı hücreler polarize olurlar. Ters yönde hareketlenme ise hiperpolarizasyona neden olur. Elektrokimyasal dönüşümle sinir uyarıları meydana gelir ve VIII. kafa çiftine ait sinir lifleriyle merkeze iletilir (16).

İşitme bütün olarak değerlendirildiğinde birbirini izleyen birkaç fazda gerçekleşir. Bu fazlar;

- A. İletim (Conduction) Fazı
- B. Dönüşüm (Transduction) Fazı
- C. Sinir Şifresi (Nöral Kodlama) Fazı
- D. Algı (cognition)- Birleştirme (association) Fazı

A) *İletim (Conduction) Fazı*: İşitmenin olabilmesi için öncelikli olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığı ile korti organına iletimi sağlanmalıdır. Aurikula gelen ses dalgalarının toplanmasında ve dış kulak yoluna iletilmesinde görev alırken, sesin filtrelenmesi ve yükseltilmesinde rol oynarlar. Dış kulak yolu da gelen dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar (14).

Ses dalgalarının Corti Organı'na iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve şiddetlendirici etkileri vardır. Başın ses dalgalarına yaptığı engelleyici etki başın genişliğine göre değişir. Başın engelleyici etkisini belirgin hale getiren en önemli faktör iki kulak arasındaki uzaklıktır. Ses yakın kulağa göre 0,6 ms'nlik bir zaman farkı ile diğer kulağa ulaşır(15,17).

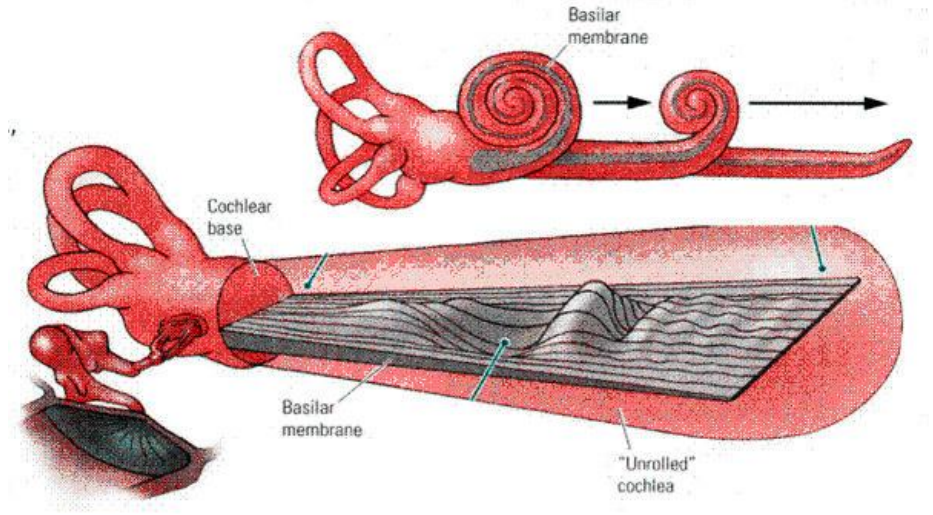
Orta kulak, timpanik membran, orta kulak kavitesi, kemikçik zincir, Eustachi tüpü, 2 kas ve 4 ligamentten oluşur (Şekil 2.2). Görevi iletimi ve amplifikasyonu sağlamaktır. Timpanik membrana gelen ses dalgaları iç kulağa geçerken hava ortamından sıvı ortama geçerler. Bu geçiş sırasında yaklaşık olarak 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacıyla empedans denkleştirme görevi üstlenir. Orta kulakta meydana gelen ses yükseltici etki üç mekanizmayla açıklanmaktadır.

1. Malleus ve incus arasındaki eklem kaldiraç özelliği sayesinde malleus kolundaki işitsel enerjinin incus koluna 1.3 kat fazla olarak aktarılmasını sağlamaktadır.

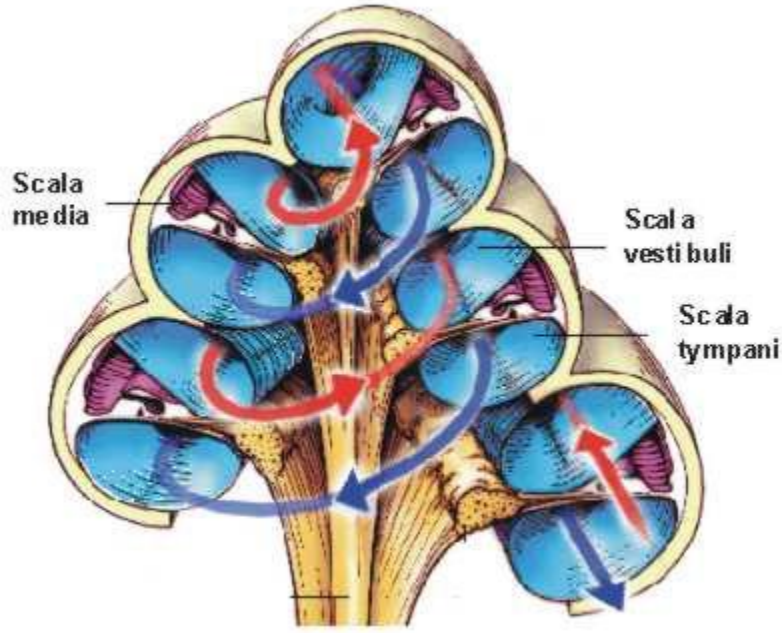
2. Kulak zarının titreşen bölümlerinin genişliği ile stapes tabanı arasında 1/15 ile 1/20 oranında değişen fark vardır. Değişen bu oran sayesinde ses iç kulağa yaklaşık olarak 17 kat daha arttırılmış olarak iletilir. Bu değer ses basıncındaki artış oranı olup yaklaşık olarak 24 dB'e karşılık gelir.
3. Kulak zarının pars tensa kısmı, hem kemik anulus içine sıkıca yerleşmiş hem de manubrium malleiye sıkı bir şekilde yapışmıştır. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez, ince olan orta kısımda titreşir ve titreşim enerjisi yarı sabit manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar (15,18).

B) *Dönüşüm (Transduction) Fazı*: İç kulaktaki frekansların periferik analizi yapıp, korti organı'nda ses enerjisi biyokimyasal olaylar sonucunda sinir enerjisine dönüştürülür(19).

Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi, 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri göstermiştir (20). İşitsel titreşimler baziller membranda yer değişimlerine yol açmaktadır. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga "travelling wave" adını vermiştir (Şekil 2.3 ve 2.4). Bazal membran bazal turda dar (0.12 mm), apikal turda daha geniştir (0.5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark sayesinde ses dalgası ilerleyerek götürülmüş olur. Baziller membranda amplitüdlerin her yerde aynı olmaması Bekesy'in ortaya koyduğu diğer bir noktadır (20).



Şekil 2.3. İlerleyen Dalga Modeli



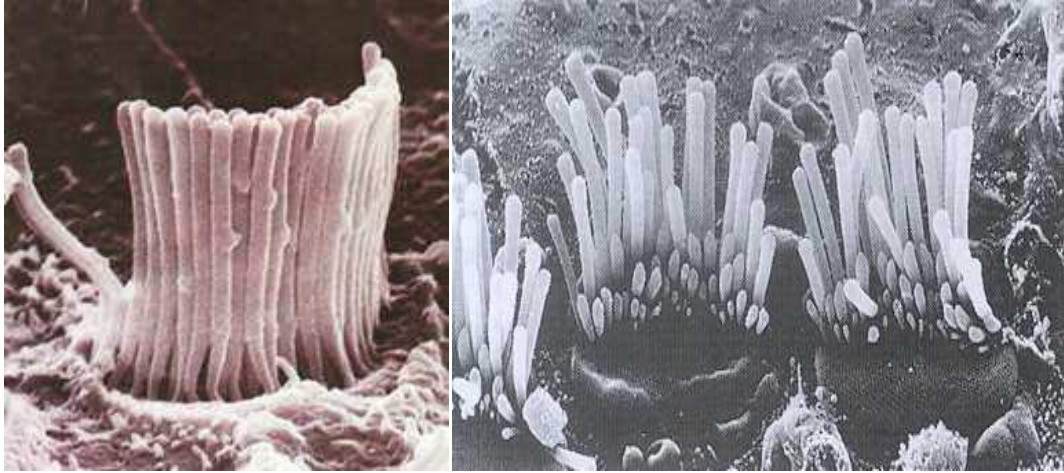
Şekil 2.4. Sesin kokleada ilerleyişi

Sesin frekansına göre baziller membran amplitüdü değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksekken alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır (19,20).

Orta kulaktaki özelliklerin aksine baziller membrandaki titreşim amplitüdüleri nonlineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik

yüksek frekanslarda daha belirgindir. Baziller membran hareketi titreşim tüy hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim tüylerin titreşim amplitüdü arttıkça baziller membran amplitüdü de artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim tüylerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Her titreşim tüyün titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır.

Kokleada bulunan tüy hücrelerinin temel fonksiyonu mekanik enerjinin elektriksel enerjiye dönüşmesini sağlamaktır. Kokleada yaklaşık olarak 16.000 civarında olan saçlı hücrelerin %80'ini dış tüy hücreleri, (12.500 hücre) geri kalan %20 (3500 hücre) iç tüy hücreleridir (15,21).



Şekil 2.5. Stereosilyalar

En uzun dış saçlı hücre stereosilyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır, muhtemelen daha kısa silyalar ve iç saçlı hücre stereosilyası tektorial membranın alt yüzüne bağlı değildir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki dış saçlı hücrelerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi iç saçlı hücreleri hareketlendirir. Böylece iç saçlı hücreler hız, dış saçlı hücreler yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür (Şekil 2.5) (22,23).

Titreşim tüylerin içinde meydana gelen elektriksel olaylar bir kenara bırakılırsa, transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile elektrik

enerjisinin oluşması kokleada bulunan ekstrasellüler dört farklı elektriksel potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektriksel potansiyeller şunlardır:

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

Endolenfatik Potansiyel (EP): Stria vaskularis tarafından oluşturulur. Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır. Endolenfatik potansiyel, dışındaki diğer potansiyeller akustik uyarıya bağlıdır ve transdüksiyon için mutlaka gereklidir. Meydana gelişinde Na⁺K⁺ ATPaz'ın rolü vardır. ATPaz bazı koklea hücrelerinde ve stria vaskularisin kenar hücrelerinde vardır. Endolenfin yapım bozukluğu mekanik presbiakuzi denen tabloyu yapar.

Koklear Mikrofonik (KM): Koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen alternatif akımdır. Büyük ölçüde dış titreşim saçlı hücrelere ve bunların meydana getirdiği K⁺iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarımları ile direkt ilişkidir. Dış titreşim saçlı hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış titreşim saçlı hücrelerin direnci değişir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket K⁺ iyon hareketlerini ters yönde etkiler. Endolenfatik potansiyel de bu hareketlerden etkilenir. Dış titreşim saçlı hücrelerin tahribinde koklear mikrofonik kaybolur. Koklear mikrofonik dalga şekli büyük ölçüde baziller membran hareketinin aynısıdır.

Sumasyon Potansiyeli (SP): Büyük ölçüde saçlı hücrelerin içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış titreşim saçlı hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarımına, frekansına ve uyarımın şiddetine bağlıdır. Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyarımının frekansına ve şiddetine göre değişir.

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

Titrek saç ve stereosilya kompleksi transdüksiyon olayının meydana gelmesinde rol oynamaktadırlar. Stereosilyalar, kutikular tabaka içinde, aktinden yapılmış borular şeklinde olup kendi aralarında çaprazlaşmalar yapmaktadır. İç saçlı hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu bulunur. Stereosilyaların tepelerinde bulunan, spesifik olmayan iyon kanalları, stereosilyaların hareketi ile açılıp kapanırlar. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılıp kapanırlar.

Endolenf içinde +80 mv'luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Buna karşılık titrek saçlı hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titrek saçlı hücrelerde -45 mv, dış titrek saçlı hücrelerde ise -70 mv'tur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K⁺ akımı bir elektriksel polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriksel akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriksel potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titrek saçlı hücrelerde elektriksel akıma dönüştürülür. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemekle beraber sinir lifleri ilgili oldukları titrek saçlı hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar (24-26).

C) *Sinir Şifresi (Nöral Kodlama) Fazı:* İç ve dış saçlı hücrelerinde meydana gelen elektrik akımı kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur (14, 24, 26).

D) *Algı (cognition)- Birleştirme (association) Fazı*: Tek tek gelen sinir iletimleri, işitme merkezinde birleştirilir ve çözümlenir. Bunun sonucunda sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelir (26).

2.1.3. İşitme Siniri Fizyolojisi

Bipolar hücrelerin santral uzantıları tractus foraminosusdan geçerek bir araya gelir ve işitme sinirini meydana getirirler. İşitme siniri insanda 30000 liften meydana gelmektedir. Bu liflerin %90-95'i tip I nöronudur. Tip I nöron, miyelinli, bipolar ve iç tüy hücrelerinde sonlanır. Geriye kalan %5-10'u miyelinsiz, unipolar ve dış tüy hücrelerinde sonlan tip II nöronlardır. Saçlı hücrelerinde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır (14, 24, 26,27).

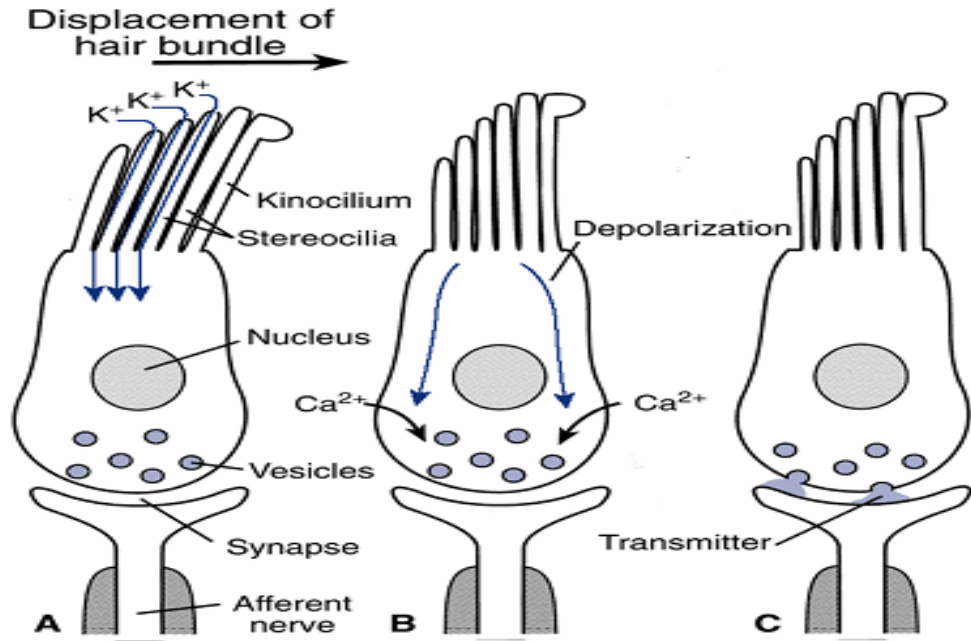
Memelilerdeki işitme sinir liflerinin çoğu akustik stimülasyon olmadığında deşarj olurlar ve spontan deşarj oranına göre; yüksek (18-20 spike/sn), orta (0,5-18 spike/sn), düşük (0-0,5 spike/sn) olmak üzere üçe ayrılırlar. Yüksek spontan aktivite oranına sahip lifler diğer liflere göre daha düşük düzeydeki işitme sinyaline cevap verirler. Kısaca özetlersek en hassas lifler, en fazla spontan aktiviteye sahip olanlardır (26).

Yüksek spontan aktivite değerlerine sahip lifler, dış saçlı hücrelerine dönük olan iç saçlı hücreler tarafında sonlanır ve kalın dendritlere sahiptirler. Yüksek spontan aktiviteye sahip lifler koklea nükleusunda farklı sonlanırlar. İşitme sinir fonksiyonunun en temel göstergesi tek bir işitme sinir lifinin ayar eğrisidir. Ayar eğrisinin keskin ucu lifin karakteristik frekansını tanımlar. Kokleanın apikal bölgesindeki iç saçlı hücreleri innerve eden lifler karakteristik frekansı düşük olanlardır. Karakteristik frekansı yüksek olan lifler ise bazal bölgedeki iç saçlı hücrelerini innerve eder (26, 27).

2.1.4. Ribbon Sinaps

Sesin elektriksel sinyale dönüştürülüp beyindeki merkezlere iletilmesinde iç saçlı hücreler rol oynar. Her bir iç saçlı hücre bir gangliyon hücresi ile sinaps yapar, böylece tüm bilgiler sinaptik bir alandan geçerler (27,28). İç saçlı hücrelerin sinaptik alanları 'ribbon' olarak adlandırılan ve sinaptik keseciklerle çevrilen özel bir yapı içerir (29) (Şekil 2.6).

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



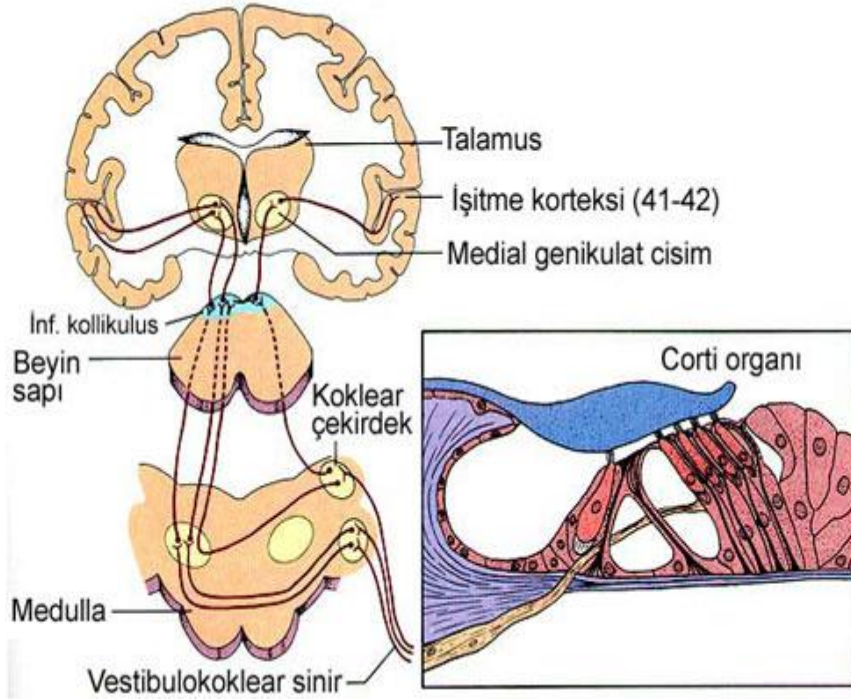
Şekil 2.6. Ribbon Sinaps

Artmış iç saçlı hücre depolarizasyonu bu multiveziküler salınım olaylarının frekans ve amplitüdünde artışla sonuçlanacaktır. Büyük postsinaptik eksitator elektriksel akım istirahatte de kaydedilebilir (26).

İç saçlı hücrelerden işitme sinirine bilgi transferini özetleyecek olursak; ses uyarımı ile silia hareketi başlar, iç saçlı hücre membranında depolarizasyon olur, kalsiyum kanalları açılır ve sinaptik aralığa glutamat veziküllerin ekzositozu ile tamamlanır. Glutamat salınımı sonucunda işitme sinirinde aksiyon potansiyeli oluşur.

2.1.5.Santral İşitme Sistemi

Santral işitme sistemi bir çok gelişimsel ve patolojik durumdan etkilenebilen, basit ve sözel olmayan uyanları tanımlayan ayrıca lisan gibi karmaşık uyanları tanımlayan ve ayırt eden bir çok nöral yollardan oluşmuş bir sistemdir (Şekil 2.7) (31).



Şekil 2.7. Santral İşitme Yolları

ASHA'ya (American Speech Language Hearing Association) göre santral sinir sisteminin fonksiyonları;

1. Sesin lokalizasyonu ve lateralizasyonu
2. İşitsel ayırt etme
3. İşitsel şekil tanımlanması
4. Temporal rezolüsyon, temporal maskeleme, temporal sıralamayı kapsayan işitmenin temporal özellikleri
5. Bir başka uyaran varlığında işitsel performans
6. Bozulmuş akustik uyaran varlığında işitsel performanstır (32).

VIII. sinir birkaç daldan oluşur; superior vestibüler sinir, sakküler sinir, inferior vestibüler sinir ve koklear sinir. Bu sinirler otik kapsülü kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve buradan n. facialis ve n. intermedius ile birlikte seyrederler. Koklear ve vestibüler sinirlerin yaptığı olukta, fasiyal sinir de bu sinirler arasına yerleşmiştir (13).

Koklea ve VIII. sinir, işitsel sinyale ait bilgi iletiminin ilk aşamasını temsil eder. Korti organındaki sensör hücrelerden çıkan sinir lifleri, primer işitme nöronu olan Spiral ganglion hücreleri aracılığıyla koklear nükleusa iletilir (32,33).

Koklear çekirdekler: Koklear çekirdekler bütün işitme sinir lifleri için ilk konaktır. Çekirdeklerpontomedüller kavşakta bulunurlar ve simetrikler.

Süperior olivary kompleks ve olivokoklear demet: Superior olivary kompleks, ponsun gricevherinin hemen arkasında ve ponsun alt kısmında yerleşmiştir.

Lateral lemniskus: En önemli çıkan yoldur. Beyin sapının yan tarafında bulunur. Koklear çekirdekler superior olivary kompleksi inferior kollikulusa bağlar.

İnferior kollikulus: İki taraflıdır ve mezensefalonda yerleşmiştir. Beyin sapının tavanının bir kısmını yapar. Çıkan işitme lifleri için başlıca konağı oluşturur ve akustik bilgileri hazırlar. Alt beyin sapından gelenleri üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir.

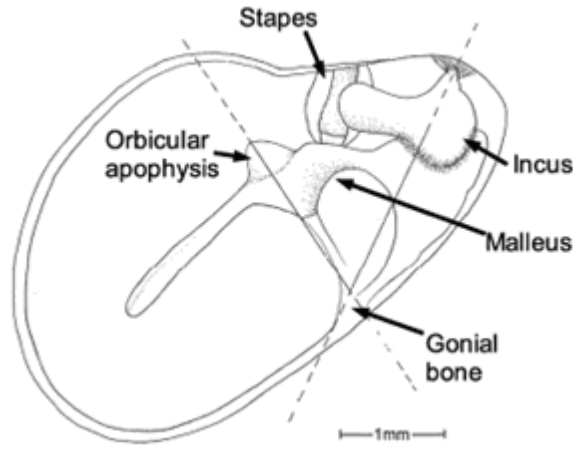
Medial genikulat cisim: Talamusta bulunur. İnferior kollikulus ile işitme korteksi arasında bir ara istasyondur.

İşitme Korteksi: Primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki bölüme ayrılır. İlişkili sahalar hem akustik hem de diğer duysal girdileri alırlar. Temporal lobun üst kısmında bulunan primer işitme korteksi Brodmann sahası adını alır ve 41-42 diye numaralandırılmıştır. Spesifik ve nonspesifik ilişkili sahalar ile çevrelenmiştir(13,31-33).

Corti organında oluşan uyarılar ganglion spiraledeki (Corti ganglionu) sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları *n.cochlearis* adını alarak bu uyarıları ponttaki koklear çekirdeklere götürür. Koklear nukleuslar, ventral nukleus ve dorsal nukleus olmak üzere iki gruptur. Ventral nukleus da kendi içinde anteroventral koklear nukleus ve posterolateral koklear nukleus olmak üzere ikiye ayrılır. Koklear nukleuslardan çıkan nöronlar işitme yollarının ikinci nöronunu oluştururlar. Bunların çoğu çaprazlaşarak karşı taraf superior olivary kompleksine, az sayıda lifler ise ipsilateral superior olivary kompleksine giderler. Superior olivary kompleks, işitme yolunun ilk merkezi olarak kabul edilebilir. Buradan geçen lifler lateral lemniskusu oluşturarak inferior kollikulusa gider. İnferior kollikulus mezensefalonda bulunur. Alt beyin sapından gelen uyarıları üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. İnferior kollikulustan sonra lifler talamusta bulunan medial genikulat cisme, oradan da temporal lobta bulunan işitme korteksine iletilirler (33,34).

2.2. RAT KOKLEA ANATOMİSİ

Sıçanlarda dış kulak yolu, tabanda hilal benzeri yapıda olan üç adet kemik halka ve yukarıda aurikular kıkırdağın devamı olan bir adet kıkırdak halka tarafından oluşturulur. Dış kulak yolundan bakıldığında zarın ½'si görülür bunun sebebi bullanın yaptığı ölü boşluktur. Sıçanların orta kulağında insan orta kulağında olan yapıların hepsi mevcuttur. Fasial sinir sıçanlarda temporal kemikte daha süperfisiyal ve anterorostral pozisyondan çıkar. Kemikçikler insanda bulunan kemikçik zincir standart boyunun dörtte biri büyüklüğündedir ve tamamı epitimpanumda yer almışlardır. Stapedial arter direkt stapes kruralarının arasından geçerek boyundan beyine uzanır (Şekil 2.8) (35).



Şekil 2.8.Ratların orta kulağı. Lateralden, timpanik membran kaldırılmış halde (36) .

Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü yapar. Kokleanın yerleşimi mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior şeklindedir. Yapılan araştırmalarda kokleanın büyüklüğü açısından farklılıklar vardır. Göksu ve arkadaşları kobaylarda kokleanın 3,25 kez döndüğünü bildirirken Şehitoğlu ve arkadaşları 4,25 olarak bildirmişlerdir (37,38) (Resim 2.1).



Resim 2.1. Rat Kokleası

Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç bölümden oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilemf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine korti organı yerleşmiştir. İnsan ve kobay kulağı arasında pek çok benzerlik olmasına rağmen farklılıklarda mevcuttur (37).

Bu farklılıklar;

- Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları incelendiğinde temporal kemiğin büyüklüğü insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.
- Ratlarda havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.
- Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.
- İnsanda üç kemikten oluşan kemikçik zincir ratlarda malleoinkudal kompleks ve stapes olarak iki tanedir.
- İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.
- Ratlarda östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
- Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.

- Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yaparken insanda dönüş sayısı 2.5-2.75'dir (37-39).

Yapılan çalışmalarda skala timpani, skala vestibüli ve koklear endolenf hacim ve uzunluklarında farklılıklar bulunmuştur (Tablo 2.1). Thorne ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada skala timpaninin hacmini 1.04 μ l ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 μ l ve uzunluğunu 6.32 mm, koklear endolenfin hacmini 0.39 μ l ve uzunluğunu 10.42 mm olarak bulmuşlardır (40).

	Koklea Endolenf Hacmi(ml)	Koklea Perilenf Hacmi (ml)	Endolenfatik Kесе ve Kanal Endolenf Hacmi (ml)
İnsan	7.7	75.9	3.926
Kobay	1.6	8.7	0.12
Rat	0.39	2.63	-
Fare	0.19	0.62	0.006

Tablo 2.1. Koklear Sıvıların Hacimleri⁴⁰

İnsan kulağı 20-20.000 Hz frekans aralığındaki sesleri duyabilmektedir. 20 kHz'in üzerindeki sesler ultrasound, 20Hz'in altındaki sesler infrasound olarak tanımlanır (7,8). Ratlar ultrasound seviyesindeki sesleri duyabilmektedirler. Ratların işitme eşikleri 200 Hz de 80 veya 90 kHz arasında değişmekle beraber 8 ve 50 kHz en hassas oldukları frekanslardır. Farklı rat türlerinde işitsel farklılıklar mevcuttur. Çalışmalarda ratlar arasındaki bu farklılık göz edilmekle beraber erişkin ratlarda yaşa bağlı işitme kaybının da gerçekleşebileceği göz ardı edilmemelidir (42).

Ratlarda yüksek frekanslarda işitme insanlara göre daha iyidir. Çünkü küçük memeliler daha büyüklere göre, sesleri lokalize edebilmek için daha yüksek frekansları işitme ihtiyacı duyarlar. Bunun sonucunda kafası küçük olan memelilerin büyük olan memelilere göre yüksek frekanslarda işitmesi daha iyi olarak yorumlanabilir (43).

Tüm memelilerin alçak frekanslarda işitmesi insanlardakinden daha kötüdür. Fare ve hamsterların iyi işittikleri aralık daha dardır. Hareketli bir aurikula yapısına sahip hayvanlar aurikula ile ileri geri hareket ettirerek kulaklarına ulaşan sesi arttırıp

azaltabilirler. Alçak frekanslarda insanların daha iyi bir işitmeye sahip olmasının nedeni diğer hayvanlara göre sesleri daha iyi değerlendirebilmesidir (44).

2.3. İŞİTSEL UYARILMIŞ BEYİN SAPI CEVAPLARI (ABR)

İşitsel Beyin Sapı Cevapları “*Auditory Brainstem Response*” (ABR) işitmenin objektif değerlendirilmesi için klinik uygulamalarda ve literatürde en çok kullanılan odyolojik test bataryasıdır.

Duyu sinirlerindeki elektriksel potansiyellerin kaydedilmesine ilişkin çalışmalara 19. yüzyılda hayvan deneylerinde rastlanmaktadır. Beyinde elektriksel olayların varlığı ilk kez Caton tarafından (1875) fark edilmiştir (45). Ancak o dönemde yapılan çalışmaların önemi fark edilememiştir. Daha sonraki yıllarda çalışmalar devam etmiş II. Dünya savaşıyla çalışmalara ara verilmiştir. Savaşın bitimiyle elektronikteki buluşlar ve gelişmelerden faydalanılarak çalışmalar hız kazanmış ve gelişme göstermiştir. Bu konu ile ilgili çalışmalar EEG'nin tanımı ve bunların klinik uygulamaları üzerine olmuştur. Yapılan araştırmalar ile yöntem geliştirilmiş ve Engebretson ve ark. (1965) günümüzün tekniğini geliştirmiştir. ABR ilk kez Sohmer ve Feinmesser tarafından 1967 yılında kaydedilmiş olmasına rağmen, kullanılan dalgalar ilk Jewett ve Williston tarafından II, III, VIII, XIV, XV, XVI ve XVII olarak tanımlanmıştır. Suzuki ve arkadaşlarının 1977 yılında yayınladıkları çalışmadan sonra, işitme eşiklerinin frekansa özgü tespit edilmesi için tb-ABR'nin kullanılması yaygınlaşmıştır. Jewett ve Williston'un 1971'de yaptığı bilimsel çalışmalarla tonal uyarının beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerinin ortaya çıkarılmasında klinik uygulanabilirliği gösterilmiştir (46-49).

İşitmenin değerlendirilmesi dışında ABR nörolojik hastalıkların tanısının konmasında da kullanılmaktadır. ABR, 1970'lerden itibaren, odyolojik ve nöroodyolojik test bataryası olarak kullanılmaktadır.

ABR, işitsel uyarana cevaben, işitme sinirinden beyin sapı yollarına uzanan bölgede ortaya çıkan elektriksel aktivitenin ölçümüdür. Normal bir ABR dalga formu, uyarının verilmesinden sonra ilk 2-12 ms içerisinde meydana gelen 5 ile 7

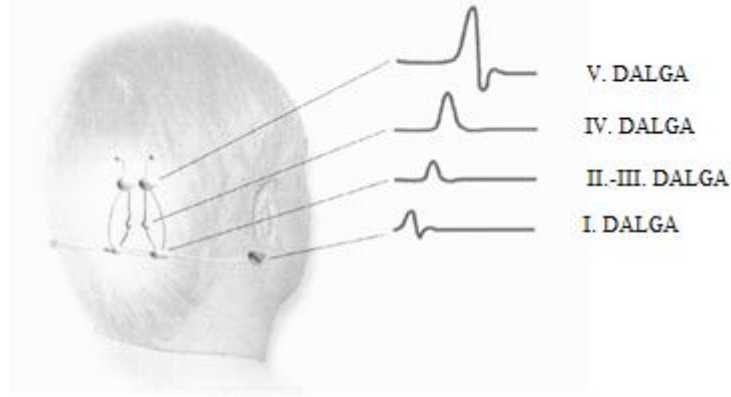
vertex-pozitif tepeden oluşmaktadır. Test süresince çeşitli zamanlarda bir veya daha fazla kaynaktan meydana gelen nöral aktivitenin toplam ABR'nin tepelerini göstermektedir; bu tepeler I'den VII'ye kadar Roma rakamlarıyla numaralandırılır. ABR dalga formundaki en önemli verteks-pozitif tepeler I, III ve V numaralı tepelerdir. Negatif tepelerden ise I ve V numaralı tepeler önemlidir ve cevap amplitüdünün belirlenmesinde kullanılmaktadırlar (49-51).

Uyarıcı tipi olarak klik, tone burst, veya tone pıpları kullanılabilir. Kısa süreli olmaları ve yükselme zamanlarının hızlı olması nedeniyle, klik uyarımları nöronların eş zamanlı aktivasyonunu sağlar ve geniş bir frekans aralığında enerjiye sahiptirler. Bu nedenle ABR ile işitme eşiği elde edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Klik uyarım kullanmanın avantajı, baziller membranının geniş bir bölümünü aynı anda uyarması ve böylece birçok sinir lifini eş zamanlı olarak tetikleyerek, güçlü bir beyin sapı cevabına yol açmasıdır. Klik uyarımın dezavantajı, frekansa özgü bilgi verememesidir. Klik uyarımları elde edilen işitsel beyin sapı cevapları, 1000-4000 Hz frekans aralığındaki işitme hakkında bilgi vermektedir (52).

ABR kayıtlarına göre: I. dalga işitme sinirinin distalinden; II. dalga ise koklear sinirinin proximalinden, III. dalga koklear nükleuslardan, IV. dalga superior oliver kompleksten, V. dalga lateral lemniskustan, VI. ve VII. dalgalar inferior kollikulus'un yanıtlarını göstermektedir. III. dalga ile beraber daha geç oluşan dalgalar sürekli olarak bilateral uyarım alırlar ve kontralateral uyarımların daha fazla olduğu düşünülmektedir. III. ve VII. dalgalar arasındaki işitsel yol bağıntılı olarak daha üst seviyelerden kaynaklanmaktadır. Bununla beraber kesin kaynakları net değildir, her dalga kendi nükleusunun etrafındaki diğer nükleuslardan etkilenmektedir. Bu durum ABR oluşum mekanizmasının bire bir yapılaşma yerine, her dalganın birkaç çekirdeğin oluşturduğu kompleksten meydana geldiği gerçeğini açığa çıkarmıştır. ABR'nin IV, V, VI ve VII. dalgalarının kompleks oldukları ve her bir tepeye birden fazla anatomik yapının katkıda bulunduğu da araştırmacılar tarafından belirtilmektedirler (51,53).

ABR dalgalarının ortaya çıkış bölgelerini klinik uygulamalara göre üçe ayırmak mümkündür. Buna göre; I. dalga ipsilateral işitme sinirinden, II. ve III.

dalgalar aşağı beyin sapından, IV. ve V.dalgalar yukarı beyin sapından köken almaktadır şeklinde özetlenebilir (şekil 2.9).



şekil 2.9. ABR Dalgaları

2.3.1 Normal bir ABR'nin Fiziksel Özellikleri

Normal bir ABR' nin fiziksel özelliklerinden ve yorumlamada kullanılan esas kriterlerin değerlendirilmesinde çeşitli parametreler kullanılmaktadır.

Mutlak Latans ve İnterpeak Dalga Latansı: Akustik uyarının başlangıcından cevabı oluşturan dalga veya dalga kompleksinin pozitif ya da negatif tepe noktasının bulunduğu yere kadar geçen zaman dilimidir, birimi milisaniye (ms)' dir. ABR' de tepe noktaları arasındaki süre olarak da adlandırılmaktadır. Daha önceden meydana gelen tepe noktalarının latansları interpeak dalga latans değerinin hesaplanmasında referans değer olarak kullanılır ve interpeak latansların belirlenmesinde daha çok I. III. ve V. dalgalar kullanılmaktadır.

Amplitüd: Tepe genişliği taban hattı ile tepe noktası arasındaki mesafedir. Tepeden tepeye genlik ise bir tepe ve onu takip eden ters işaretli tepe arasındaki dikey mesafedir. Özetle cevabı oluşturan dalga formunun pozitif ve negatif tepe noktaları arasındaki mesafedir. Birimi milivolt'tur (mV). Uyarın şiddeti arttırıldığı zaman cevap amplitüdü artar, azaltıldığında ise azalır.

Dalga Formunun Morfolojisi ve Tekrarlanabilirliği: Dalga ve dalga kompleksinin genel yapısını ifade etmek için kullanılır. Genellikle görüntüsü, normal görünümü ABRörüntüsü referans alınarak tanımlanır. Normal işiten bireylerde ABR kayıtlarında I'den V'e kadar net bir şekilde dalgalar elde edilirken bazen IV ve V. Dalgalar üst üste binmiş şekilde de görülebilir (51-53).

Normalde 90 dB ve klik uyarı ile yapılan ABR'de;

I. dalga latansı: 1.6 ± 0.3 msn,

II. dalga latansı: 2.8 ± 0.3 msn,

III. dalga latansı: 3.8 ± 0.3 msn,

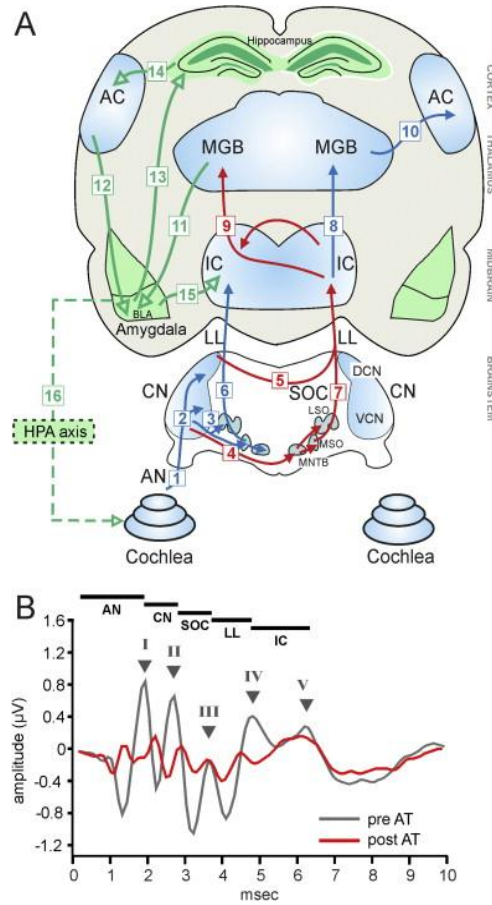
IV.- V. dalga latansı: 5.6 ± 0.3 msn olarak saptanır

Kişiye bağlı değişiklikler	Uyarana bağlı faktörler	Kayıt işlemine bağlı faktörler	Patolojinin durumuna bağlı faktörler
Yaş Cinsiyet Vücut ısısı Uyku ve bilinç durumu İlaç kullanımı Kas aktivitesi	Frekans Durasyon ve yükselme zamanı Şiddet Rate Polarite Transducer Uyarının verilme şekli Sweep sayısı	Elektrot montajı Amplifikasyon Filtreleme Analiz zamanı Kanal sayısı	İletim tipi işitme kaybı Koklear işitme kaybı VIII. sinir disfonksiyonu Beyin sapı disfonksiyonu Serebral disfonksiyon

Tablo 2.2. İşitsel Beyin Sapı Cevapları “Auditory Brainstem Response” (ABR) testini etkileyen faktörler

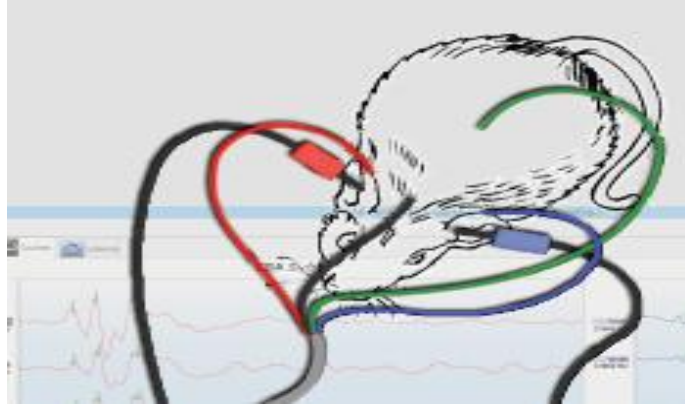
2.3.2. Ratlarda ABR Özellikleri

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda insan kulağına benzerlik açısından en yakın rat kulağı olarak belirlenmiştir. Genellikle yapılan ölçümler ve sonuçları benzerlik gösterse de farklılıklar bulunmaktadır. Literatürde ratlarda yapılan ABR incelemelerinde dalga sayıları hakkında farklı rakamlar verilmektedir. Ratlarda yapılan ABR ölçümlerinde ilk dört dalganın önemli olduğu ve değerlendirmelerin bu dalgalar üzerinden yapılması gerektiği bildirilmiştir (Şekil 2.10) (54).



Şekil.2.10. Ratlarda A. Santral işitme Yolları B. ABR Dalgaları

Ratlarda ABR ölçümü genel anestezi altında cilt altı iğne elektrotlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Elektrot yerleşimi; aktif elektrot vertex'te referans elektrotlar her iki mastoid üzerinde ve topraklama elektrotu sırt bölgesinde olacak şekilde cilt altına yerleştirilmelidir (Şekil 2.11) (55).



Şekil 2.11. Ratlarda ABR Testinde Elektrot Yerleşimi

2.4. AKUSTİK TRAVMA

Endüstriyel açıdan gelişmiş toplumlarda yüksek sese maruz kalma, işitme kayıplarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Erişkinlerde sensörinöral işitme kaybının en yaygın nedenleri; presbiakuzi ve gürültüye maruziyettir. Her yıl tüm dünya genelinde 1,6 milyon yeni olgu görülmektedir (7,56).

Yüksek gürültüye maruz kalma geçici veya kalıcı işitme kaybı ile sonuçlanabilen bir durumdur. Endüstriyel ülkelerde işitme kayıplarının ana nedeni akustik travma olarak belirtilmiştir (57).Gürültüye bağlı işitme kayıpları en sık rastlanılan mesleki hastalıklardandır (58). Dünya çapında erişkin işitme kayıplarının ortalama %16' sı mesleki yüksek gürültüye maruz kalma ile ilişkilidir (59). Yapılan araştırmalar sonucunda çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve klinik olarak uygulanabilmesine rağmen akustik travmadan farmakolojik koruma ve tedavi daha çok araştırma aşamasında kalmıştır (60).

Gürültünün işitme duyusunda oluşturduğu olumsuz etkiler, ya ani olarak ya da zaman içerisinde gerçekleşir. Ani ve yüksek bir sesin kulak zarını parçalaması ya da hassas Corti organının fizyolojik yapısını düzelmeyecek şekilde bozması ani oluşan etkilerdir. Bununla birlikte ani zarar oluşturmayacak düzeydeki gürültüde uzun süre kalan kişilerde sürekli işitme kayıpları görülebilir. Yüksek şiddetteki ses; tüy hücrelerini zedeleyerek, Corti organında hasara yol açar ve işitme sinir hücrelerini etkileyerek işitme duyusuna zarar verir. Akustik travmada gürültü mekanik etki ile işitme kaybına neden olmaktadır. Akustik travmanın etkisi ile Corti

organı bazal membrandan ayrılır, bozulur ve yerini tek katlı yassı epitelyum tabakası alır. Sesin şiddeti, bireyin sese maruz kaldığı süre akustik travmada önemli noktalardır. Eşik kaymasının sürekli ya da geçici olması ve eşik kaymasının derecesi; etkisi altında kalınan gürültünün düzeyine, gürültünün frekans dağılımına, kişinin bu gürültünün etkisinde kaldığı süreye ve kişisel duyarlılığa bağlıdır (61).

Tek bir kez, ani ve patlama tarzında yüksek şiddete ve kısa süreli sese maruziyet sonrası açığa çıkan çoğu kez ağırlı işitme kayıpları akustik travmaya bağlıdır. Kayıp geri dönmez ve genellikle sensörinöral işitme kaybı şeklinde görülür. Bununla birlikte orta kulakta meydana gelebilen lezyonlar nedeni ile iletim komponenti de bozulabilir. Bu lezyonlar genellikle Corti organını tahrip eder, hücreler yırtılır ve endolenf ile perilenf birbirine karışır. Akustik travma ile meydana gelen işitme kayıpları gürültüye bağlı işitme kayıplarından daha şiddetlidir (62).

Akut akustik travmanın patogeneğinde mekanik travma ve biokimyasal hasar olduğu kabul edilmektedir. Histolojik olarak gürültüye maruz kalmış kokleada iki major morfolojik değişiklik saptanmıştır. Bunlar hücre kaybı ve stereocilia yaralanmasıdır (63). Bu nedenle yüksek sese maruz kalma sonucu gelişen akustik travmada sensörinöral işitme kaybının iç kulakta saçlı hücre hasarı ve hipoksi sonucu geliştiği ileri sürülmektedir (64,65). Hipoksi sonucu aşırı aktiviteye bağlı olarak hasarlı hücrelerden açığa çıkan ve bozulmuş kan dolaşımı nedeniyle ortamda biriken reaktif oksijen metabolitlerinin hücre hasarını arttırdığı ve şiddetli gürültü sonrasında hücre hasarının gelişmesine neden olduğu ifade edilmektedir (66). Mediatörlerin etkileri sonucunda posttravmatik koklear iskemi artmakta ve hipoksi progressif bir özellik kazanmaktadır (64-66).

Akustik travmaya yol açan yüksek şiddetli ses ilk önce ve ağırlıklı olarak yüksek frekanslarda zarar verdiği için yüksek frekans işitme kaybına neden olur. Bir süre yüksek şiddete maruz kalındığında geçici olarak bir işitme kaybı hissedilebilir ancak bir süre sonra normal sınırlara döner. Eğer şiddetli sese maruziyet süresi uzarsa bu geçici işitme kaybı kalıcı hale döner. Hastada akustik travmanın derecesine göre işitme azlığı, söylenenleri anlamama, tinnitus şikayetleri olabilir (67).

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle kokleada bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesidir. Ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması, hipoksinin ortadan kaldırılması, ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda tedavide H1-reseptör antogonistleri, kortikosteroidler, vazodilatatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen tedavisi kullanılır (68).

Akustik travmaya maruz kalmış kişilerin tedavisinde etkin ilaçlar bulma gerekliliği gelişen teknoloji ile devam etmektedir. Akustik travmanın tedavisi için deneysel olarak glutamat nörotransmisyonunu engelleyen rilulazole, 8 asetil-L-karnitin, N-asetil sistein ve edarovane gibi antioksidanlar, src-protein tirozin kinaz inhibitörleri, retinoik asit gibi ilaçlar kullanılmış ve etkili bulunmuştur (69-71). Fakat işitme kaybının değişken olması, gürültü öncesi işitme durumunun bilinmemesi, maruz kalınan gürültünün parametrelerinin bilinmemesi nedeniyle yapılacak bir medikal tedavinin etkinliğinin tahmini insanda oldukça zor bir durumdur. Ayrıca verilen medikal tedavinin işitsel fonksiyonları sağlayan yapıların hangisinde iyileşmeye yol açtığı bilinmesi de zordur (67).

Akustik travmanın fizyopatolojisine ve tedavisine yönelik deneysel çalışmalarda kobaylar önemli yer tutmaktadır (69). Ancak literatüre bakıldığında akustik travma oluşturmak için kullanılan modellerin farklılığı dikkat çekmiştir. Akustik travma ile ilgili çalışmalar 1960'lı yıllara dayanmaktadır ve 1978 yılında Kemp'in kokleanın fonksiyonlarının değerlendirildiği otoakustik emisyonların geliştirilmesinin ardından çalışmalar hız kazanmıştır.

Akustik travma modeli ile ilgili literatür bilgileri karşılaştırıldığında, çalışmalarda farklı süre, şiddet ve yöntemler ile modelin oluşturulduğu gözlenmiştir. Çalışmalarda farklı akustik travma modellerinin kullanılması sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmakta ve ideal bir travma modeli oluşturmamaktadır. Çalışmalar göz önüne alındığında akustik travma modelinin özellikleri

- Gürültü geniş bant olmalı.(0–12 kHz)
- Akustik travma tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olmalı.

- Gürültü sonrası otoakustik emisyonların kaybı gözlenmeli.
- Verilen gürültü kalıcı işitme kaybı yapmamalı, işitme kaybı kendiliğinden düzelebilir olmalı.
- Mümkün olan en düşük gürültü seviyesi, en düşük süre ile uygulanabilir olmalıdır.

2.5. NİGELLA SATİVA OİL (ÇÖREK OTU YAĞI)

Son yıllarda bitkisel ürünlerin kullanımının artmış olması sonucunda bitkisel olarak üretilen ilaçlar ve çalışmalar önem kazanmıştır (72). Hayvan ve insan sağlığının korunması amacıyla kullanılan ilaçların ve kimyasal maddelerin risk oluşturması nedeniyle beşeri ve veteriner hekimlik ile gıda ve çevre alanlarında yapılan araştırmaların pek çoğu hem hastalıkların tedavisinde hem de koruyucu hekimlikte bitkisel ürünlerin kullanımını teşvik etmektedir (73). İnsan gelişimi sırasında bitkileri, ilaç olarak kullanması eski yıllara dayanır. Teröpatik alternatif yöntem olarak sunulan bitkisel ilaçlar, iyileştirici bir yöntem olmasının yanı sıra güvenlidir. Farklı kültürlerde ve bölgelerde çeşitli bitkiler tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, çok sayıda bitki ve bileşenlerinin yararlı teröpatik etki, antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyotik ve bağışıklık sistemini düzenleyici özelliğe sahip olduğu öne sürülmüştür (74,75).

Çörek otu ve tohumundan elde edilen preparatlar, ülkemizde olduğu gibi Ortadoğu ve bazı Asya ülkelerinde soğuk algınlığı, çeşitli romatizma ve iltihabi hastalıklar, idrar söktürücü, astım, gaz giderici ve sarılık gibi pek çok hastalığın alternatif tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (72,76).

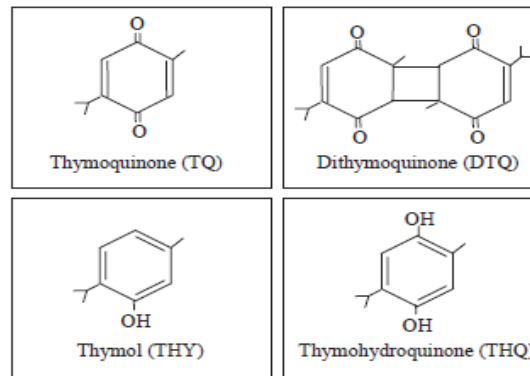
Medikal bitkilerden olan çörek otu, *Ranunculacea* (*Düğünçiçeğigiller*) familyasının *Nigella sativa* (*NS*) türü olup, tarihsel ve dinsel geçmişe sahiptir (77). Güney Avrupa, kuzey Afrika ve orta Asya'da çörek otu bulunmaktadır. Mavinin tonları şeklinde çiçekleri olan gür ve kendiliğinden yetişen bir bitkidir. Meyve kapsülü içinde beyaz renkli ve üç köşeli tohumlar şeklinde olan çörek otu hava ile temas etmesi sonrasında siyah renk alır (Resim 2.2) (78).



Resim 2.2.Çörek otu bitkisi ve tohumu

Bitki çeşitliliği bakımından oldukça zengin olan ülkemizde çörek otu, siyah tohum, siyah kimyon veya bereket tanesi olarak bilinmektedir. Bölgenin iklimine bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte çörek otutohumlarının yapısında, uçucu yağlar (% 0.4-0.45), sabit yağlar (% 32-40) proteinler (% 16-19.9), amino asitler, alkaloidler, tanenler, saponinler, lifler (5.5%), karbonhidratlar (% 33.9), mineraller (% 1.79-3.44), askorbik asit, tiamin, niasin, pridoksin ve folik asit bulunmaktadır (76,79).

Sabit yağın yapısında doymamış yağ asitlerinden oleik asit, linoleik asit, eikozadienoik, araşidonik asit ve linolenik asit bulunurken, doymuş yağ asitlerinden ise miristik asit, palmitik asit ve stearik asit bulunmaktadır. Uçucu yağın yapısında ise nigellon, karvakrol, p-cymene, d-limonen, α ve β -pinen'in yanı sıra farmakolojik olarak aktif temel bileşenlerden başlıca timokinon, ditimokinon, timohidrokinon ve timol yer almaktadır (Şekil 2.12) (72,80).

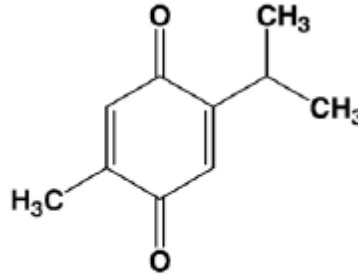


Şekil 2.12. Çörek Otunun Aktif Bileşenleri

Yapılan araştırmalarda çörek otu tohumu ve bileşenlerinin; antikanserojenik, antitümöral, antiülserojenik, antibakteriyal, antihistaminik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve analjezik, antioksidan, hipoglisemik, bağışıklık sistemini güçlendirici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (72,81-85).

Timokinon

Kimyasal yapısının Şekil 2.13' te gösterildiği gibi Timokinon (TQ) (C₁₀H₁₂O₂, 2-izopropil-5-metil 1, 4-benzokinon) çörek otu uçucu yağında % 18.4-24 oranında bulunan en önemli biyoaktif bileşendir.



Thymoquinone (TQ)

Şekil 2.13.Timokinonun Kimyasal Yapısı

HücreSEL ve moleküler düzeyde sağlıklı ve hastalıklı grupta çörek otunun TQ bileşeninin rolü, etkisi ve mekanizması insan ve hayvan modelleri üzerinde yapılacak çalışmalarda açıklığa çıkacaktır (72).

Yapılan araştırmalarda kullanım dozları çeşitlilik göstermektedir. Salem (2005) kullanım nedeni ve şekline göre farklı kullanım dozlarını belirtmektedir (Tablo 2.3). Dozu, hastalığa, hayvana, kullanım şekline göre değişmektedir. Ancak kesin bir görüş birliğine varılamamıştır (72).

Dozu	Kullanım şekli	Kullanım yeri	Kullanılan Hayvan
2 mg/kg	i.p.	Viral enfeksiyon	Fare
200 mg/kg	Oral	Kolon Karsinomu	Rat
0,5-2 ml/kg	Oral	Gentamisin toksisitesi	Rat
2.5,5 mg/kg	Oral	Schistosoma enfeksiyonu	Fare
180 mg/kg	Diyet	Homestaz	Rat
50 mg/kg	i.p.	Cisplatin	Rat
2.5, 5 ml/kg	Oral	Gastrit	Rat
800 mg/kg	Oral	CCI4 toksitesi	rat
50, 400mg/kg	Oral	Ağrılı uyaran hasarı	Fare
1 mg/kg	Oral	Kan dengesi	Rat

Tablo 2.3.Çörek otu yağının kullanım dozu⁷²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

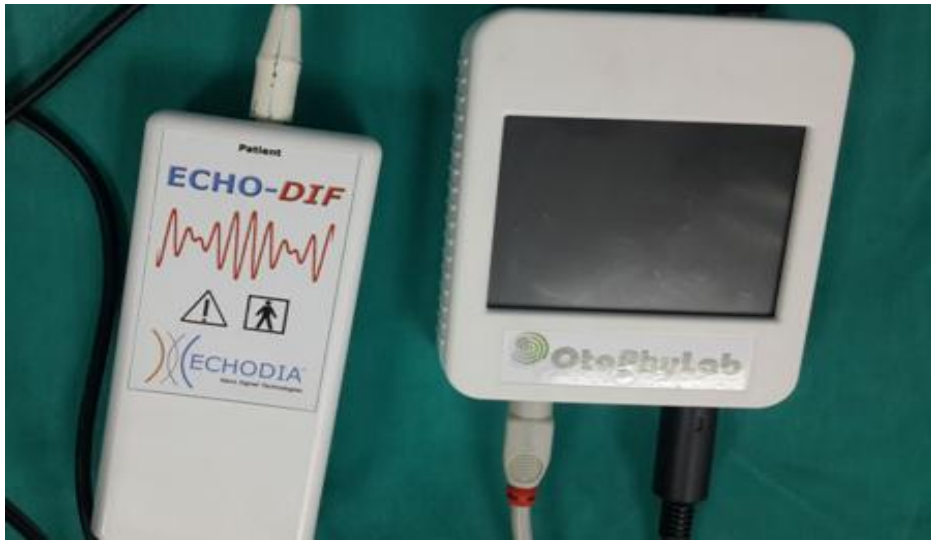
Çalışma, Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (DA15/36) alındıktan sonra Ankara Başkent Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyuldu. Çalışmaya başlamadan önce güç analizi planlaması istatistiksel bir yazılım kullanılarak gerçekleştirildi.

Denekler

Çalışmaya, 20 adet sağlıklı, 12 aylık ve ortalama 250 gr ağırlığında Spraquey Downey dişi ratlar dahil edildi. Tüm ratların genel anestezi altında otoskopik muayeneleri yapıp, dış kulak yolundaki debris ve buşonlar deney öncesinde temizlendi. Ratlar; 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta 20-22°C sıcaklıkta serbest yemek ve su alabildikleri, arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı.

Gereçler

Elektrofizyolojik ölçümler *OtoPhyLab* (RT Conception, Ferrand, Fransa) ABR cihazı kullanılarak gerçekleştirildi (Resim 3.1).



Resim 3.1. OtoPhyLab Cihazı(RT Conception, Ferrand, Fransa)

ABR cevapları, cilt altı “*electrode aiguille 3/10 connecteur*” L5CM UU (Medical Equipment International, Saint Georges, Fransa) steril iğne elektrotlar kullanılarak elde edildi (Resim 3.2).



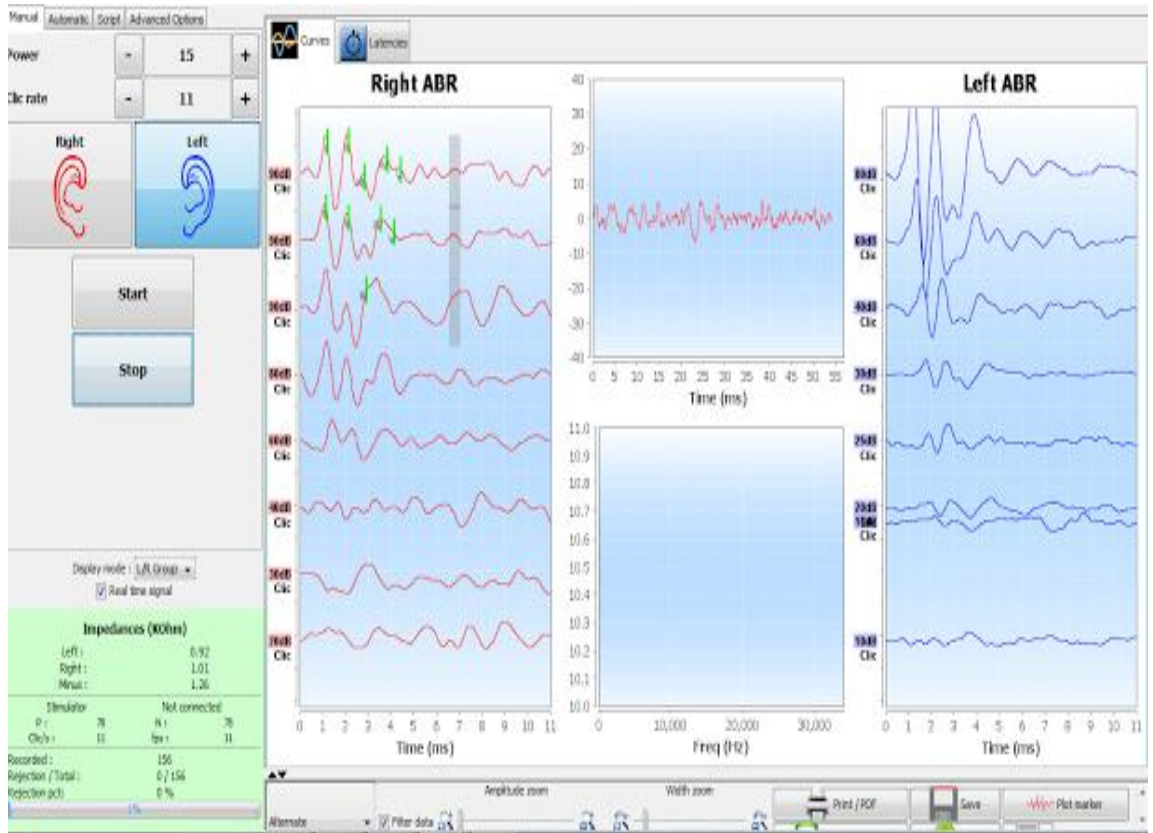
Resim 3.2. Kullanılan İğne Elektrot (Medical Equipment International, Saint Georges, Fransa)

Elektrot yerleşimi; aktif elektrot vertekste, referans elektrotlar her iki mastoid üzerinde ve topraklama elektrotu sırt bölgesinde olacak şekilde cilt altına yerleştirildi (Resim 3.3).



Resim3.3. Elektrotların ve Probların Yerleşimi

İşitsel uyaran olarak klik (100 msn), 8-32 kHz uyaran kullanılmıştır. Çalışmamızdaki set up; alternan polarite ve klik uyaran için 150-1500 Hz band-pass filtre, zaman aralığı 30 msn ve uyaran tekrar oranı 11,1/sn olarak ayarlanmış, ardışık 500 uyaran alındıktan sonra test tamamlanmıştır (Resim 3.4). Ölçüm yapılmadan önce impedans bakılmış ve 0 ile 1,5 kOhm arasında olması sağlanmıştır. Test 90 dB seviyesinde verilmeye başlanmış, 20 dB’lik azalışlarla ve retest yapılarak ölçümler kaydedilmiştir. V. dalganın elde edildiği en düşük ses seviyesi (dB) o kulağın işitme eşik seviyesi olarak kabul edilmiştir. İşitme eşığının 20 dB düzeyinde alınması çalışmaya alınma kriteri olarak kabul edilmiştir.



Resim 3.4. ABR Testi Ekran Görüntüsü

İşlem

Ratlarda, elektrofizyolojik ölçümler genel anestezi altında yapıldı. Genel anestezi, ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazine HCl (Rompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlandı.

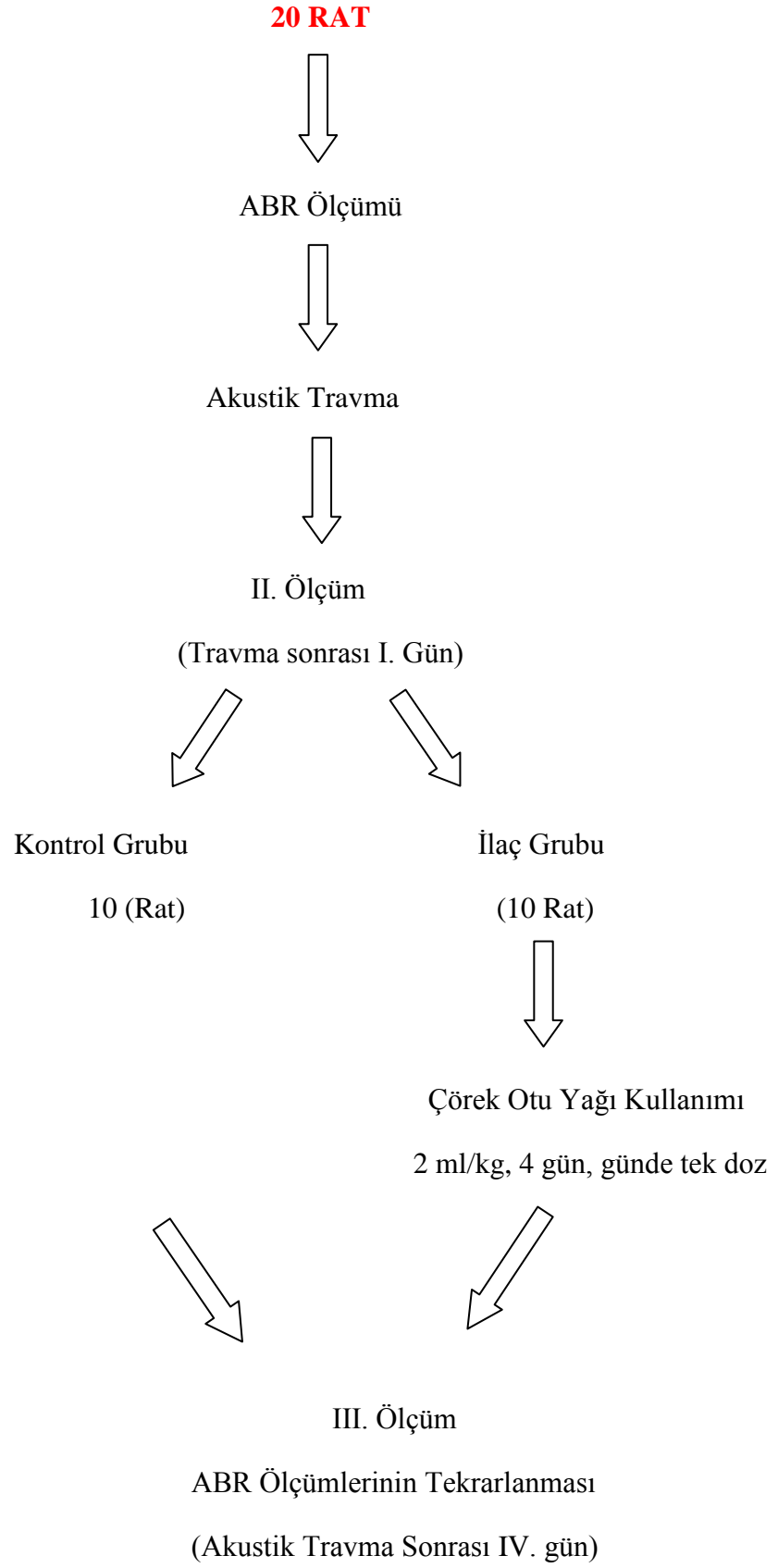
Çalışmada, ölçümler akustik travma öncesi, travma sonrası birinci gün, ilaç uygulamasının dördüncü gününün sonunda olmak üzere 3 kez yapıldı. İşitme eşiği 20 dB düzeyinde saptanan 20 rat çalışmaya dahil edildi. Ratlar, 60 dB gürültü izolasyonu sağlanan kabinde 4 kHz 107 dB SPL şiddetinde, hoparlör mesafesi eşit olacak şekilde serbest ortamda 12 saat boyunca Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğinde gürültüye maruz bırakıldı.

Gürültü maruziyeti sonrası, tüm ratların ABR ölçümleri yapılarak travma sonrası eşikleri belirlendi ve ratlar ilk 10'u kontrol ve ikinci 10'u çalışma olmak üzere ikiye ayrıldı (Şekil 3.1). Çalışma grubuna çörek otu yağı 2 ml/kg dozunda gavaj yoluyla verildi (86) (Resim 3.5).



Resim 3.5 Çörek Otu Yağı ve Gavaj

Çalışma grubuna Nigella Sativa Oil (Çörek Otu Yağı uygulanan grup) akustik travma sonrası birinci günde yapılan ABR ölçümlerinin ardından 2. saatte ve takiben travma sonrası üç gün boyunca günde tek doz gavaj ile çörek otu yağı, 2 ml/kg şeklinde uygulanmıştır. Kontrol grubunun yemine herhangi bir besin katılmayıp, yemini tüketmesi sağlanmıştır. Akustik travma sonrası dördüncü günde tüm ratlara tekrar ABR ölçümleri yapıp, işitme eşikleri saptanmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma Akış Diyagramı

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

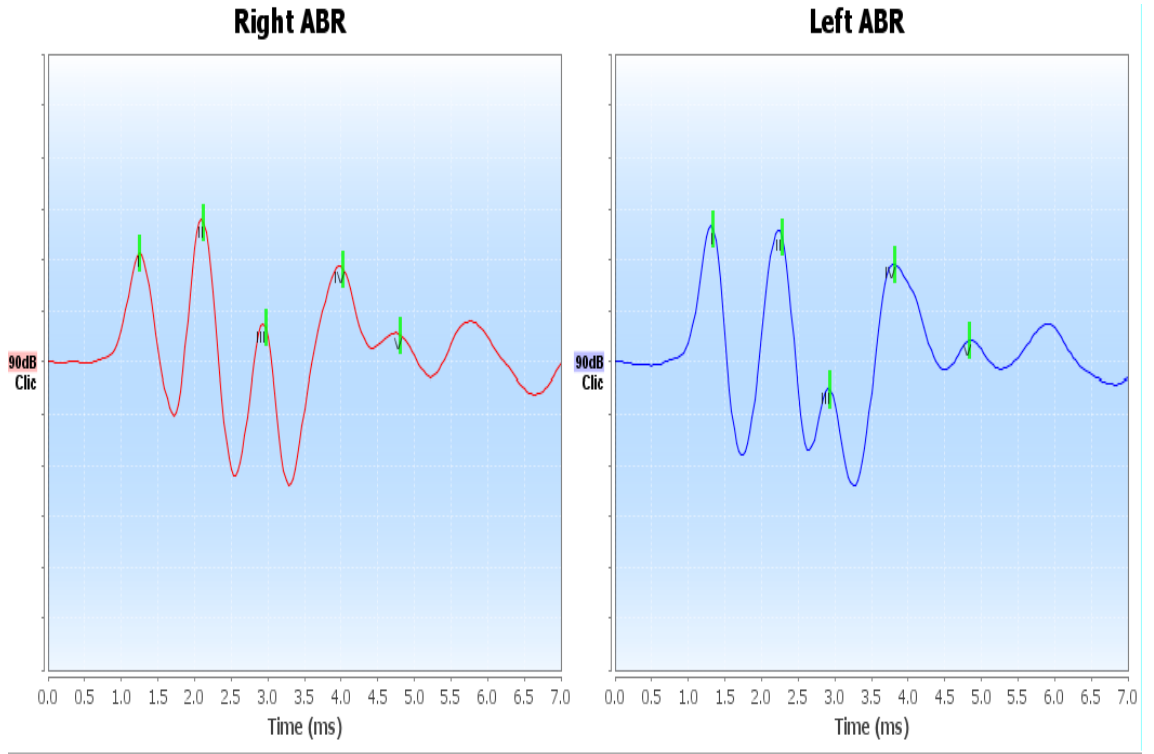
Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler 20 rat, 10 (20 kulak) kontrol grubu ve 10 (20 kulak) ilaç grubu olmak üzere iki grup üzerinden yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede program olarak SPSS 20.0 sürümü kullanıldı.

Ortalama değerlerin karşılaştırılmasında non parametrik test olan Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Akustik travma sonrası ratlarda çörek otu yağının etkinliğinin elektrofizyolojik olarak karşılaştırması amaçlı deneysel çalışmamız, toplam 20 rat üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen 20 adet sağlıklı, Spraquey Downey ratlar yaş, cinsiyet ve ağırlık bakımından benzer özelliklere sahiptirler. Ratlar 12 aylık, ortalama 250 gr ağırlığında dişidir.

Çalışmamızda travma öncesi bütün ratlarda 90 dB ses seviyesinde I'den V'e kadar ABR dalgaları elde edildi (Resim 4.1). Tablo 4.1'de dalgaların amplitüd ve latanslarının ortalama değerleri verilmiştir.



Resim 4.1. Çalışma Öncesi ABR Dalgaları

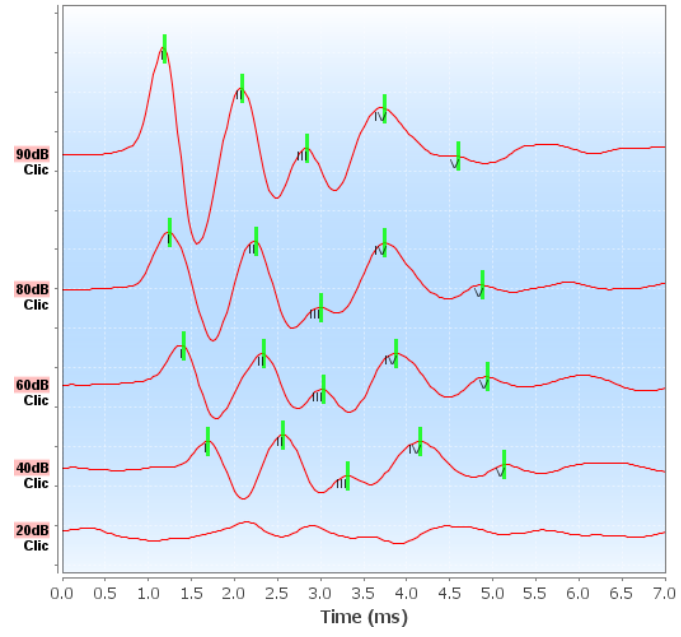
DALGALAR	LATANS	AMPLİTÜD
	Ortalama ±SD	
I. DALGA	1,20±0,05	4,32±2,44
II. DALGA	2,06±0,11	3,95±2,09
III. DALGA	2,83±0,18	1,20±1,34
IV. DALGA	3,75±0,25	2,98±1,34
V. DALGA	4,63±0,43	1,01±0,77

Tablo 4.1. Travma öncesi ABR değerleri (* msn, **mV)

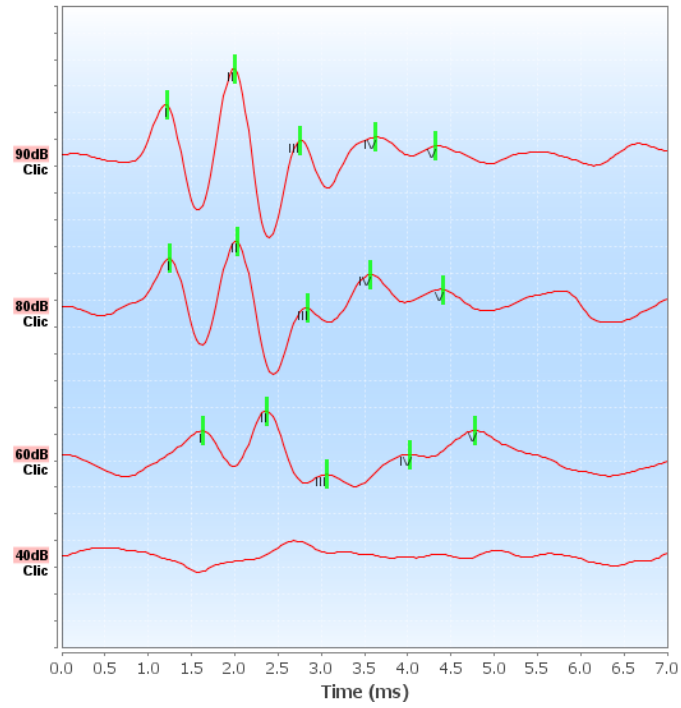
Travma öncesi yapılan ölçümlerde bütün ratlarda 20 dB düzeyinde düzgün dalga formları elde edilmiş ve eşik değerleri olarak kabul edilmiştir. Travma sonrası birinci günde yapılan ölçümlerde her iki grupta eşiklerde yükselme saptanmış, ancak iki grup arasında istatistiksel farklılık izlenmemiştir (p= 0,979). Akustik travma sonrası dördüncü günde yapılan ABR testinde kontrol grubunda işitme eşikleri ilaç grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,03) (Resim 4.2.). Tablo 4.2’de travma sonrası işitme eşiklerinin ölçümlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Parametreler	KONTROL	ÇALIŞMA	z değeri	P
	Ortalama ±SD (dB)			
Travma sonrası 1. gün	41±7,88	41±4,47	-0,026	0,979
İlaç kullanımı sonrası 4. gün	49±10,2	42±8,9	-2,171	0,03

Tablo 4.2. ABR Eşik Değerleri. İşitme eşiklerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.



Resim 4.2. Travma Sonrası IV. Günde İlaç Uygulanan Bir Ratın Sağ Kulak ABR Dalgaları



Resim 4.3. Travma Sonrası IV. Günde Kontrol Grubundan Bir Ratın Sağ Kulak ABR Dalgaları

5. TARTIŞMA

Akustik travmaya maruz kalma klinikte sık rastlanan bir durum olup fizyopatolojisi ve tedavi yöntemleri üzerine klinik ve deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Akustik travmadan korunulması ve tedavisi için geliştirilecek ilaçlar medikal maliyetleri azaltacak ve hayat kalitesi üzerine belirgin etkileri olacaktır (87). Akustik travmadan korunmayı, akustik travmaya bağlı işitme kayıplarının tedavisinde kullanılmak ve yeni tedavi yöntemlerini geliştirmek üzere planlanmış bu çalışmada, akustik travma sonrası çörek otu yağı kullanımının etkisi araştırılmıştır. Araştırmamız sonucunda çörek otu yağı kullanımının akustik travma sonrası işitme eşiklerinde koruyucu etkisi bulunmuştur.

Gelişen ülkelerde gürültüye bağlı işitme kayıpları presbiakuziden sonra prevalansı en yüksek işitme kayıplarıdır (88). Gürültüye bağlı işitme kaybı, bomba patlaması, silah ateşlenmesi gibi ani, şiddetli sesler sonucunda açığa çıkar. Ancak gürültüye bağlı işitme kayıpları genellikle orta ve şiddetli sese maruziyet sonrasında da görülebilir (89).

Dallos ve arkadaşları gürültüye bağlı işitme kaybını kalıcı eşik değişikliği olarak tanımlamıştır ve dış saçlı hücre fonksiyonlarında bozulmaların olduğunu belirtmiştir (90). Bohne ve ark. chinchillaya üzerine yaptıkları deneysel çalışmada, akustik travmanın hayvanlarda ilk hasarın kokleanın dış saçlı hücrelerinde başladığını, akustik travmanın devam etmesi durumunda lezyonun yaygınlaşarak Corti organının tüm segmentini tuttuğunu histopatolojik olarak göstermişlerdir (91).

Kobaylar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların klinik çalışmalara önemli etkisi olmaktadır. Literatüre bakıldığında akustik travmaya bağlı çalışmalara 1960'lı yıllarda başlandığı görülmektedir. Otoakustik emisyonların 1978 yılında Kemp'in tanımlamasının ardından koklea fonksiyonları daha iyi incelenmiştir.

Henderson ve ark. 1983 yılında işitsel uyarılmış potansiyellerin akustik travmada işitsel fonksiyonların değerlendirilmesinde etkisini ortaya koymuş ve bu çalışmada 158 dB SPL 30 ms 50 impuls gürültü uygulaması yapmışlardır (92).

Attias ve ark. 1990 yılında düşük frekans gürültü uygulamasının (2saat, 115 dB SPL) kalıcı işitme kaybına neden olmadığını ve gürültüye bağlı işitme kaybının iki hafta sonunda tamamıyla düzeldiğini bildirmiştir (93).

Campo ve ark. 1991 yılındaki çalışmalarında oluşturdukları akustik travma modelinde 0.5 kHz gürültüyü 95 ve 106 dB SPL şiddetinde günde 6 saat olmak üzere 10 gün uygulamışlardır (94).

Lamm ve Arnold'ın 1999 yılında gürültüye bağlı koklear iskemi, hipoksi ve işitme kayıplarının tedavisi üzerine yaptıkları çalışmada akustik travma olarak 106 dB SPL geniş bant gürültüyü 30 dakika süre ile sağ kulak kanalı içine uygulamışlardır (95).

Davis ve ark. gürültüye bağlı işitme kayıplarında işitme ve saçlı hücre hasarının tahmininde distorsiyon ürünü otoakustik emisyonların (DPOAE) etkinliğini inceledikleri makalelerinde toplam 26 grupta 187 chinchillaya 5 gün 24 saat/gün kesintisiz 90, 100, 110 dB SPL şiddette farklı gürültü tiplerinden birini uygulamışlar ve ölçüm metodu olarak DPOAE kullanmışlardır. Ancak kullanılan akustik travma modelinde uygulanan sürenin uzun olması sebebiyle ve gürültünün özelliklerinin belirtilmemiş olması makalenin eksikliği olarak saptanmıştır (96).

Literatür değerlendirildiğinde kullanılan akustik travma modellerinin, çalışmalar arasında farklılık arz ettiği, süre, şiddet ve yöntem farklılıkları olduğu, farklı gürültü modellerinin karşılaştırılmadığı, ve modellerin bazılarını giriş bölümünde bahsedildiği gibi ideal modeli sağlamadığı görülmüştür. Biz çalışmamızda akustik travma modeli olarak daha önce kliniğimizde uygulanan Uysal'in ratlarda akustik travma sonrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması isimli deneysel çalışmada kullanılan akustik travma modelini kullandık. Akustik travma modelimiz 12 saat süreyle 4kHz'de 100 dB şiddetindedir (26).

Akustik travmanın etkisini araştıran çalışmalarda ABR, TEOAE VE DPOAE test bataryaları kullanılmaktadır. TEOAE ve DPOAE iç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntemdir (97).

Gürültüye bağılı işitme kayıpları genelde saçlı hücrelerin ilk turuna lokalizedir ve distorsiyon ürünü kayıtlar (DPOAE) (2f1-f2) dış saçlı hücre bütünlüğünün saptanmasında en uygun test gibi görünmektedir. Akut akustik travmaya maruz kalan hastalarda ve etkilenen frekanslarda saptanabilir (98).

DPOAE bulunmayan hastalarda prognozun etkilenen frekanslarda, DPOAE saptanabilen hastalara göre daha kötü olduğu saptanmıştır (99).Avan ve ark. yaptıkları çalışmada kobay gibi küçük hayvanlarda emisyonun kısa latanslı ve kısa süreli olması ölçümde teknik bir problem olarak bildirmişlerdir (100).

TEOAE düşük frekansların ve minör koklear işitme kayıplarını saptamada daha hassasken DPOAE 4kHz üzerinde ölçüm yapabilir.Bu yüzden akustik travma modelinin değerlendirilmesinde DPOAE daha uygundur.DPOAE dış saçlı hücre hasarının saptanmasında etkili bir yöntemdir (98).

Seidman ve ark. tarafından resveratrolün akustik travma üzerine koruyucu etkilerini araştıran çalışmalarında ABR test bataryasını kullanmışlardır. ABR testi ile işitme eşiklerini travma öncesi ve ilaç kullanımı sonrasında değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda resveratrolün kullanılan grupta işitme eşiklerinde daha az değişiklik olduğunu bildirmişlerdir (101).

Huang ve ark. tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada ginkgo biloba ekstresi olan EGb 761'in sisplatin ototoksitesinde koruyucu etkileri ABR, endokoklear potansiyeller (EP) ve elektron mikroskopisi ile araştırmışlardır. Çalışma sonucunda sisplatin verilen ratların ABR ölçümlerinde işitme eşiklerinin bütün frekanslarda düştüğünü saptamışlardır (102).

Bizim çalışmamızda değerlendirme yöntemi olarak ABR test bataryası kullanılmıştır. Ratlarda akustik travma sonrası oluşan eşik kayması ve çörek otu yağı kullanımının eşik kayması üzerine etkileri araştırılmıştır.

Son zamanlarda kullanılan bitkisel ilaçların üretimi ve kullanımı önem kazanmış ve artmıştır. Yaygın olarak kullanılan bitkisel ilaçlardan biri olan çörek otu yağı ile yapılan araştırmalarda çörek otu tohumu ve bileşenlerinin; antikanserojen, antitümöral, antiülserojenik, antibakteriyal, antihistaminik,

antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve analjezik, antioksidan, hipoglisemik, bağışıklık sistemini güçlendirici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (81).

Üstün ve ark. yaptıkları çörek otu yağı kullanımının dil dokusundaki oksitativ stresin radyoterapiden koruyucu etkisini araştırdıkları deneysel çalışmada 22 adet rat kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda radyoterapide meydana gelen doku yaralanmalarında çörek otu yağı kullanımının yararlı etkilerini bulmuşlardır (103).

Timokinon (TQ) kemoterapiye bağılı ototoksititeye karşı koryucu etkisi başlıklı Sagit ve ark. yaptıkları çalışmanın sonucunda timokinonun ototoksititeye karşı koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Bu çalışma 30 rat üzerinde uygulanmış ve ölçümler için DPOAE ve ABR testleri kullanılmıştır. Çalışmanın sonucu olarak DPOAE ve ABR eşikleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, timokinon uygulanan grupta işitme eşikleri korunmuş olarak bulunmuştur (104).

Çörek otu yağının kullanım şekli ve dozu ile yapılmış farklı hastalık gruplarında etkilerinin incelendiğı çalışmaleraliteratürde rastlanmıştır.

Kalus ve ark. yaptıkları çörek otunun alerji hastalarında subjektif semptomlar üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında çörek otu kullanımı günde 40-80 mg/kg olarak belirlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda semptomlarda azalma gözlendiğini belirtmişlerdir (105).

Najmi ve ark. 2008 yılında “Nigella sativa’nın Metabolik Sendromun Çeşitli Klinik ve Biyokimyasal Parametreleri Üzerindeki Etkisi” başlıklı çalışmalarını 60 gönüllü katılarak gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 30’ar kişilik iki grup oluşturularak altı hafta süreyle birinci gruba günde bir kez 10 mg atorvastatin tableti ve günde iki kez 500 mg metformin tableti, ikinci gruptaki (Nigella sativa) hastalara günde bir kez 10 mg atorvastatin tableti, günde iki kez 500 mg metformin tableti ve günde iki kez 2.5 ml Nigella sativa yağı vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda çörek otu yağınınmetabolik sendrom hastalarında ek tedavi olarak etkili olduğunu saptamışlardır (106).

Kaya ve arkadaşları tarafından çörek otu tohumunun bağışıklık sistemi ve lökosit sayısı üzerine yaptıkları çalışmada deneklere 4 hafta süresince günde 30

mg/kg çörek otu tohumunu oral olarak vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda çörek otu tohumunun insan bağışıklık sistemini güçlendirdiğini bildirmişlerdir (4).

Akustik travma ani oluşabilen beklenmedik bir olay sonrasında gelişebilir. Akustik travma sonrası meydana gelebilecek hasarı en aza indirebilmek için erken dönemde müdahale etmek önemlidir. Akustik travma sonrası çörek otu yağını uygulamamızın nedeni erken dönem etkilerini belirlemektir. Bizim çalışmamızda Hamed ve ark.⁸⁶ yaptıkları ratlarda çörek otu kullanımının hepatorenal toksiteye baktıkları araştırma referans alınarak çörek otu yağının kullanımı 2 ml/kg şeklinde belirlenmiştir. Bilgimiz dahilinde akustik travma sonrasında uygulanan çörek otu yağı ile ilgili çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle dozu ve kullanım süresinin etkinliği daha sonraki araştırmalar ile desteklenmelidir.

Sonuç olarak 20 rat üzerinde akustik travma sonrası oral çörek otu yağı kullanımının elektrofizyolojik yöntem olan ABR ile değerlendirdiğimiz çalışmamızda, çörek otu yağı kullanımının akustik travma sonrası işitme eşiklerine koruyucu yönde etki oluşturduğu saptanmıştır. Çalışmamızda travma sonrası çörek otu kullanan grupta kontrol grubuna göre işitme eşiklerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi test bataryası olarak sadece ABR kullanıldığından iç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesi sınırlı kalmıştır. Ayrıca çörek otu yağının iç kulak ve işitsel yollardaki etkinliğine yönelik histopatolojik değerlendirme yapılmamıştır. Dördüncü gün ölçümlerinde elde edilen eşik düşmesinin kalıcı olup olmadığı da araştırılmalıdır. Çörek otunun akustik travmalarda hangi mekanizmalarla etkili olduğu, dozunun verilme süresi ve sıklığının teröpatik etkinliği üzerine çalışmalar devam etmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya katılan tüm ratlarda 8-32 kHz'de ABR dalgaları elde edilmiştir.
2. Akustik travma tüm ratlarda oluşturulmuştur ve işitme eşiklerinde yükselme meydana gelmiştir.
3. Çörek otu yağı kullanımı gavaj yoluyla verilmiştir.
4. Akustik travma sonrası uygulanan çörek otu yağı uygulamasının, akustik travmaya karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır.
5. Bu sonuçlar doğrultusunda çörek otu kullanımında en etkin dozun belirlenmesi ile ilgili deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Hayvanlarda uyguladığımız deneysel çalışmamızın insan modeline uyarlanmasına yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. HamedMA., El- RıgalNS., AliSA., Effects of Black Seed Oil on Resolution of Hepato-renal Toxicity induced by Bromobenzene in Rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 17:569-581,2013.
2. ÜstünK., TaystıS, Demir E. ve ark., Radio-protective effects of Nigella sativa oil on oxidative stres in tongue tissue of rats. *Oral Diseases* 20: 109-113, 2014.
3. Dattner AM.. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to future. *Dermatol Ther* 16: 106-13,2003
4. Kaya MS., Kara M., Özbek H. Çörek otu (*Nigella sativa*) tohumunun insan hücresel bağışıklık sisteminin CD3+, CD4+, CD8+ hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi* 13(3),2003.
5. Bayrak O,Bavbek N,Karatas OF, ve ark. Nigella sativa protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys. *Nephrol Dial Transplant*23:2206-2212, 2008.
6. Niskar AS, Kieszak SM, Holmes AE, et al. Estimated prevalance of noise-induced hearing threshold shifts among children 6 to 19 years of age:The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *United States. Pediatrics*108:40-3, 2001.
7. Belgin E. İşitme Sisteminde Akustik Prensipler. *Temel Odyoloji* (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitapevi.19-25,2015.
8. Yüksel M. Temel Fizik. *Temel Odyoloji* (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitapevi. 3-17, 2015.
9. LigtenbergV., Wanink C.L.*Basic Audiology*, 6th Edition, 1982.
10. Yost,W.A. *Fundemantal of Hearing*. 4th Edition, San Diego, Academic Press, 2000.
11. Goodwin, J. *Acoustics and Electroacoustics*, In: Kerr, A.G., (Grooves J, ed.) *Scott- Brown's Otolaryngology*. 5th edition, Voll1. Basic Sciences London, 1- 67, 1987.
12. Sayın İ. Sıçanlarda yeni bir aksutik travma modeli (Deneysel çalışma). *Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak- Burun-Boğaz ve Baş – Boyun Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2006.*

13. Akyıldız N. Temporal Kemik ve İşitme Organlarının Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara, Bilimsel TıpYayınevi. 22-62,, 1998.
14. Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the Auditory System. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE.Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book. 4: 2831-2874,,1998
15. Belgin E. Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi. Temel Odyoloji (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitapevi. 27-38,,2015.
16. PJ. A. Physiology of the auditory system., 2. ed. St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc, 2566-603,,1993.
17. Lee K. J. Essential Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. Audiology, Tenth Edition. McGraw- Hill Companies.24-65,,2012.
18. Belgin E. Odyolojik Değerlendirme. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.(Gerçeker M, ed). Ankara, Akademisyen Tıp Kitapevi, 21. Bölüm,, 2014.
19. Brenda L, Lonsbury- Martin, Martin GK, et al. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. (In Ballenger JJ, Snow JB, ed). (Senocak D, çev.ed). Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi. 15. baskı. İstanbul,Nobel Tıp Kitabevleri. 879-929,,1996
20. Duckert LG. Anatomy of skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In Cummings CW, (Fredrickson JM, Schuller DE, et al, ed). Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3rd ed. St Louis: Mosby- year Book. 2533-46,,1998.
21. Kemp DT. Otoacoustic emissions as a diagnostic tool in a clinical contex. Active process and otoacoustic emissions in hearing (Manley G.A, et al, ed). New York, Springer. 421-60,,2008.
22. Lee KJ: Anatomy of the Ear. Essential Otolaryngology. Appleton&Lange Company. 1-24,,1999.

23. Mills JH, Adkins WY. Anatomy and Physiology of Hearing. Head&Neck Surgery –Otolaryngology. (Bailey BJ, ed). Piladelphia, Lippincott Company. Vol. 2: 1441-1461,,1993.
24. Akyıldız N. İşitme Fizyolojisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1.cilt: 77-102,,1998.
25. Lonsbory-Martin BL,et al. Physiology of the Auditory and Vestibular System. JB. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery (Ballenger JJ,ed). 15.th Edition Williams and Awilkins. 879-929,,1996.
26. Uysal S.G. Ratlarda aksutik travma sonrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması (Deneysel çalışma). Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Programı, Ankara, 2015.
27. Özgönen T. İşitme Duyusu. Tıbbi Fizyoloji (Guyton A.C., Hall J.E, ed.). Türkçe 1.baskı, Nobel Tıp Kitapevi. 602-612,,2001.
28. Trussell LO.Transmission at the hair cell synapse. Nat Neurosci, (2) :85-86,, 2002.
29. Von Gersdorff H. Synaptic ribbons: versatile signal transducers. Neuron. Jan;29 (1),7-10,2001.
30. Glowatzki E, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. Nat Neurosci. Feb;5(2):147-54,2002.
31. Şahlı S. İşitme Sisteminde Akustik Prensipler. Temel Odyoloji (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitapevi.39-55,,2015.
32. American Speech Language Hearing Assosiation (ASHA). Working group on auditory processing disorders. (Central) auditory processing disorders. Technical report,,2005.
33. Zeigelboim B.S.,Carvalho H.A.S.,Teive H.A.G., et al. Central auditory processing in patients with spinocerebellar ataxia.Hearing Research: 1-10, 2015.
34. Cope T.E.,Baguley D.M.,Griffiths T.D.The functional anatomy of central auditory processing.Pract Neurol 15: 302–308,2015.

35. Kayabaşoğlu G. Cep telefonlarından kaynaklanan elektromanyetik alanın işitme üzerindeki etkilerinin sıçanlarda incelenmesi (Deneyisel çalışma). Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul, 2009.
36. Turhan B. Amikasinin ototoksik etkisinin ve E vitaminin ototoksitedeki olası protektif etkisinin, sıçan kokleasında ototoksik emisyon ile araştırılması (deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi, İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, 2008
37. Göksu N. ve Ark. Anatomy of the guinea pig temporal bone. Ann Otol Rhinol Laryngol 101: 699-704,1992.
38. Sehitoğlu M.A. Surgical anatomy of the guinea pig. Ear Nose Throat Journal: 69, 91-7,,1990.
39. Gray H. Organs of sense ear. Anatomy descriptive and surgical paragon book service Ltd. London. 571-591,,1995.
40. Thorne et al. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. Laryngoscope Oct;109(10): 1661-8,,1999
41. Salt AN. Plontke SK. Local inner ear drug delivery and pharmacokinetics. Drug Discov Today. Oct 1;10(19):1299-1306,, 2005.
42. Villano j. Shrap P. The laboratory rat, Second Edition.
43. Heffner HE. Heffner RS. Audition. Handbook of research methods in experimental psychology (Davis SF, ed). Madlen ,Blackwell. 413-440,,2003.
44. Heffner HE. Heffner RS. Hearing Ranges of Laboratory Animals
45. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials: Evaluation of components. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology36: 179-190, 1974.
46. Hall JW. Handbook of Auditory Evoked Responses. Massachusetts: Allyn and Bacon; 1992.
47. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials: Evaluation of components. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 36: 179-190,,1974.

48. Muş N, Gülhan M. İşitsel Beyin Sapı Cevaplarının Frekans Spesifitesi. In: Muş N, Özdamar Ö. İşitsel Beyin Sapı Cevapları. "Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları" . Ankara: ODTÜ Matbası; 1996. s.15-40
49. Ünlü C. Frekansa özgü işitsel elektrofizyolojik değerlendirme yöntemlerinden tone-burst ABR'nin yetişkinlerde klinik normalizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Programı, Ankara,2011.
50. Aslan S. İletim tipi işitme kayıplarının uyarılmış beyinsapı potansiyelleri üzerindeki etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Ankara; Hacettepe Üniversitesi; 1992
51. Erbek S. İşitsel Uyarılmış Potansiyellere Giriş. Temel Odyoloji (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitapevi.123-133,2015.
52. Katz J. Handbook of Clinical Audiology. Williams & Wilkins, Baltimore, 317- 386,1994.
53. Hood LJ. Clinical Applications of the Auditory Brainstem Response. San Diego: Singular Publishing Group; 1998.
54. Proctor, T.B., Velde, T.M., Dayal, V.S., Bhattacharyya, T.K., Arthwol, J, Towle, V.L. Auditory brainstem response in young and old guinea pigs. The American Journal of Otolaryngology, 19; 226-229,1998.
55. Yumuşakhuylu A.C. Kobaylarda sistemik resveratrol tedavisinin sisplatin ototoksitesi üzerine koruyucu etkilerinin ABR ile incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul 2010.
56. Niskar AS, Kieszak SM, Holmes AE, Esteban E, Rubin C, Brody DJ. Estimated prevalence of noise-induced hearing threshold shifts among children 6 to 19 years of age: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, United States. Pediatrics,108:40-3,2001.
57. Ahn JH, Kang HH, Kim YJ, et al. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. Biochem Biophys Res Commun335:485-90, 2005.
58. Chen GD. Effect of hypoxia on noise-induced auditory impairment. Hearing Res172:186-95,2002.

59. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, et al. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med*48:446-58, 2005
60. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today*10:1291-8, 2005.
61. Şenkal Ö.A. Derecesine ve Lokalizasyonuna Göre İşitme Kayıpları. *Temel Odyoloji* (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitapevi.301-322,2015.
62. Şahin M.A. Akustik travmaya bağlı gelişen ani işitme kayıplarının önlenmesinde trimetazidinin rolü (Deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak- Burun- Boğaz ve Baş – Boyun Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2005.
63. Sato H, Takahashi H, Honjo I. Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114(5):531-533,1988.
64. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O’Leary MJ, Jackson RL. Target topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 22(4):4759,2001.
65. Senneroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, Gursel B, Ozkan S. Transtympanic dexamethasone application in Meniere’s disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J Laryngol Otol* 113(3):217-221,1999.
66. Senneroglu L, Ozkul A, Gedikoglu G, Turan E. Effect of intratympanic steroid application on the development of experimental cholesteotoma. *Laryngoscope* 108:543-547,1998.
67. Uzer T.Ş. Akustik travmada pentoksifilin-steroid kombine tedavisinin işitme kaybı üzerine etkisi (Hayvan modeli). Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak- Burun- Boğaz ve Baş – Boyun Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2005.
68. Müderris S, ÖztürkcanS, Aykur M. Ani İşitme Kayıplarında Etyoloji ve Tedavi. *KBB Postası* 1(6): 7-10,1992.
69. Kopke R, Bielefeld E, Liu J, et al. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol* 125:235-43,2005.

70. Tanaka K, Takemoto T, Sugahara K, et al. Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *Eur J Pharmacol* 522:11621,2005.
71. Harris KC, Hu B, Hangauer D, et al. Prevention of noise-induced hearing loss with Src-PTK inhibitors. *Hear Res* 208:14-25, 2005.
72. Salem M.L. Immunomodulatory and therapeutic properties of the nigella sativa L. seed. *International Immunopharmacology* 5: 1749-1770, 2005.
73. Dattner AM. 2003. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to future. *Dermatol Ther*, 16: 106-13
74. Huffman MA. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. *Proc Nutr Soc* 62:371–81,2003.
75. Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol* Sep;22(9):729–40, 2000.
76. Randhawa MA, Al-Ghamdi MS. A review of the pharmacotherapeutic effects of *Nigella sativa*. *Pakistan J Med Res*, 41(2): 77-83,2002.
77. Goreja WG. *Black Seed: Nature's Miracle Remedy*. New York, NY7 Amazing Herbs Press; 2003
78. Schleicher P, Saleh M. *Black seed cumin: the magical Egyptian herb for allergies, asthma, and immune disorders*. Rochester, Vermont7 Healing Arts Press p. 90,1998.
79. Chun H, Shin DH, Hong BS, et al. Biochemical properties of polysaccharides from black pepper. *Biol Pharm Bull* 25:1203–8, 2002.
80. Omar A, Ghosheh S, Abdulghani A, et al. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L). *J Pharm Biomed Anal* 19:757–62,1999.
81. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, et al. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*, 67: 7782-8, 2007.
82. Badary OA. Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 67:135-142,1999.

83. Kanter M, Demir H, Karakaya C, et al. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World Journal of Gastroenterology* 11(42): 6662-6666, 2005.
84. Halawani E. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research*, 3(5-6): 148-152, 2009.
85. Abdel-Fattah AFM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone in mice. *European Journal of Pharmacology*, 400: 89-97, 2000.
86. M.A. Hamed, N.S. El- Rıgal, S.A. Ali, Effects of Black Seed Oil on Resolution of Hepato-renal Toxicity induced by Bromobenzene in Rats :*European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 17:569-581,2013.
87. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today* 10:1291-8,2005.
88. Lu, J., Cheng, X., Li, Y., Zeng, L., Zhao, Y., Evaluation of individual susceptibility to noise-induced hearing loss in textile workers in China. *Arch. Environ. Occup. Health* 60,287–294.2005.
89. Flamme, G.A., Wong, A., Liebe, K., et al., Estimates of auditory risk from outdoor impulse noise II. Civilian firearms. *Noise Health* 11,231–242,2009.
90. Dallos, P., Harris, D., Properties of auditory nerve responses in absence of outer hair cells. *J. Neurophysiol.* 41,365–383,1978.
91. Bohne BA., Harding GW. Degeneration in the cochlea after noise damage: primary versus secondary events. *Am J Otol* 2000;21:505-509
92. Henderson D, Hamernik RP, Salvi RJ, et al. Comparison of auditory evoked potentials and behavioral thresholds in the normal and noise-exposed chinchilla. *Audiology* 22(2):172-80,1983.
93. Attias J, Sohmer H, Gold S, et al. Noise and hypoxia induced temporary threshold shifts in rats studied by ABR. *Hear Res* 45:247-52,1990.

94. Campo P, Subramaniam A, Henderson D. The effect of 'conditioning' exposures on hearing loss from traumatic exposure. *Hear Res* Oct;55(2):195-200,1991.
95. Lamm K, Arnold W. Successful treatment of noise-induced cochlear ischemia, hypoxia, and hearing loss. *Ann N Y Acad Sci*884:233-48,1999.
96. Davis B, Qiu W, Hamernik RP. Sensitivity of distortion product otoacoustic emissions in noise-exposed chinchillas. *J Am Acad Audiol* 16:69-78,2005.
97. Uzun C., Koteç M., Adalı M.K., ve ark. Method of measuring transient evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 7:97-105,2000.
98. Davis B., Qiu W., Roger P. Hamernik The use of distortion product otoacoustic emissions in the estimation of hearing and sensory cell loss in noise-damaged cochleas *Hearing Research* 187 :12-24, 2004.
99. Oeken J. Distortion Product Otoacoustic Emissions in acute acoustic trauma. *Noise Health* 1:56-66,1998.
100. Avan P, Loth D, Menguy C, et al. Evoked otoacoustic emissions in guinea pig: basic characteristics. *Hear Res* 44:151-60,1990.
101. Seidman M, Babu S, Tang W, et al. Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngology- Head Neck Surgery* 129(5):463-70,2003.
102. Huang, X., Whitworth, C.A., Rybak, L.P. Ginkgo Biloba Extract (EGb 761) Protects Against Cisplatin-Induced Ototoxicity in Rats. *Otology & Neurotology*, 28:828-833,2007.
103. K Üstün, S Taysı, E Demir, E Baysal, ve ark., Radio-protective effects of Nigella sativa oil on oxidative stres in tongue tissue of rats: *Oral Diseases* (20); 109-113,2014,
104. Sagit M. Korkmaz F. Akcadag A. Protective effect of thymoquinone against cisplatin-induced ototoxicity. *Eyr Arch Otorhinolaryngol*, 270;2231-2237, 2013.
105. Ulrich K., Axel P., Jaromir B.,et al. Effect of Nigella sativa (Black Seed) on Subjective Feeling in Patients with Allergic Diseases. *Phytotherapy research,Phytother. Res.* 17, 1209–1214, 2003.

106. A Najmi, SF Haque, M Naseeruddin, RA Khan. Effect of Nigella Sativa oil on various clinical and biochemical parameters of metabolic syndrome Int J Diabetes & Metabolism 16: 85-87, 2008.