

Melatonin'in Korti Organi Ototoksisitesi Üzerine Olası Koruyucu Etkisi

Possible Protective Effect of Melatonin on the Corti Organ Autotoxicity

Pinar BİLGİCİ¹, Uğur ÜNAL², Demet BOLAT³, Özge GÖKTEPE⁴, Esra BALCIOĞLU⁵, Arzu YAY⁶

ÖZET

Giriş: Çevremizde bulunan endokrin bozucular ya da hormon benzeri etki eden kimyasallar endojen hormonların etkilerini baskılayarak metabolizmayı bozmaktadırlar. Bunlardan biri olan Nonylphenol (NF) canlı dokularda biyolojik birikime neden olarak oksidatif stres meydana getirmektedir. Bu durum vücutta lipidler, proteinler ve DNA yapısının hasar görmesi, hücrel reaksiyonlar ve oluşumların bozulmasına neden olur. Geceleri pineal bezden salınan melatonin sirkadiyen ritimde önemli bir fonksiyona sahiptir ve reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif strese karşı koruyucu olarak işlev görmektedir. **Amaç:** Nonylphenol'ün korti organında oluşturacağı ototoksisiteye karşı antioksidan özellikte olan melatoninin olası koruyucu etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Wistar albino cinsi dişi sıçanlar 3 gruba ayrıldı (Kontrol grubu, Nonylphenol grubu, Nonylphenol+Melatonin grubu). Kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmadı. Nonylphenol grubuna 16.günde tek doz 50µl Nonylphenol 100µl mısır yağında çözdürülerek gavaj yoluyla verildi. Nonylphenol+Melatonin grubuna ise 10mg/kg melatonin 15 gün süreyle intraperitoneal olarak enjekte edildikten sonra 16. gün tek doz 50µl Nonylphenol 100µl mısır yağında çözdürülerek gavaj yoluyla verildi. Ertesi gün anestezi altında koklea dokuları çıkarılarak %10 formaldehit içerisinde tespit edildi. Dekalsifiye işleminden sonra rutin doku takibi basamaklarından geçirilerek Hematoksilen&Eozin ve Masson's Trikrom ile boyandı. Daha önce belirlenen kriterler doğrultusunda histopatolojik ve morfometrik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Nonylphenol uygulanan gruplara ait kokleaların bazal, media ve apeks bölgelerinde yer alan tektoriyal ve baziler membran uzunluklarında azalma meydana geldiği ancak istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde olmadığı belirlendi (p>0,05). Nonylphenol uygulamasının kokleanın apeksinde yer alan dış ve iç saçlı hücreleri etkilediği hücre boylarının kısalması ve hücre boylarındaki bu kısalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,05). Kokleanın bazal bölgesindeki dış saçlı hücreler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlılık seviyesinde fark mevcuttu (p<0,05). Nonylphenol uygulamasının kokleanın tüm dönüşlerinde sitria vaskülaris genişliğinde daralmaya neden olduğu da elde edilen morfometrik bulgular arasındaydı. **Sonuç:** Nonylphenol uygulamasının koklea üzerinde ototoksisite meydana getirdiği ve antioksidan özellikte olan melatoninin de koruyucu etkisinin olduğu belirlendi.

Anahtar Kelime: Koklea, Melatonin, Nonylphenol.

ABSTRACT

Introduction: Endocrine disruptors or hormone-like chemicals in our environment compromise metabolism by suppressing the effects of endogenous hormones. One of them Nonylphenol (NFA) as a result of bioaccumulation in living tissues to form oxidative stress. This causes damage to lipids, proteins and DNA structure, cellular reactions and formation in the body. Melatonin released from the pineal gland at night has an important function in circadian rhythm and functions as a protector against oxidative stress caused by reactive oxygen species. **Objective:** To determine the possible protective effect of melatonin, which is antioxidant, against the autotoxicity that Nonylphenol will cause in the corti organ. **Method:** Wistar albino female rats were divided into 3 groups (Control group, Nonylphenol group, Nonylphenol + Melatonin group). No treatment was applied to the control group. Nonylphenol group was given by gavage by dissolving a single dose of 50µl Nonylphenol in 100µl corn oil on the 16th day. In the Nonylphenol + Melatonin group, 10mg / kg melatonin was injected intraperitoneally for 15 days, and on the 16th day, a single dose of 50µl Nonylphenol was dissolved in 100µl corn oil and administered via gavage. The following day, cochlear tissues were removed under anesthesia and fixed in 10% formaldehyde. After decalcified process step, following after routine tissue was stained with hematoxylin and eosin and Masson's Trichrome. Histopathological and morphometric evaluations were made in line with the previously determined criteria. **Results:** It was determined that the lengths of tectorial and basilar membranes in the basal, media and apex regions of the cochleae belonging to nonylphenol treated groups occurred but

¹ Erciyes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, pinar.cnsbilgici@gmail.com

² Erciyes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, uguru870@gmail.com

³ Erciyes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, demetbolat92@hotmail.com

⁴ Dr. Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ozgeozcobann@gmail.com

⁵ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, esrabalcioglu79@hotmail.com

⁶ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, arzu.yay38@gmail.com



were not statistically significant ($p > 0.05$). It was determined that nonylphenol application affects the outer and inner hair cells located in the apex of the cochlea and the shortened cell lengths and this shortening was statistically significant ($p < 0.05$). Outer hair cells in the basal region of the cochlea there was significant difference in the level between all groups when evaluated statistically significant ($p < 0.05$). It was also among the morphometric findings that nonylphenol application caused a narrowing of the width of the citria vascularis in all turns of the cochlea. Conclusion: on the cochlear application of Nonylphenol brought ototoxicity was determined to occur and also the protective effect of melatonin within antioxidant.

Keywords: Cochlea, Melatonin, Nonylphenol.

1. GİRİŞ

Östrojenik çevresel bozucular olarak adlandırılan alkifenol polietoksilatlar (APE'ler) deterjanlarda, herbisitlerde ve böcek ilaçları ile boyalar kozmetikler, iyonik olmayan yüzey aktif cisimleri veya antioksidanlar gibi plastik malzemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Dünyanın yıllık APE üretiminin toplamı 500.000 mt'un üzerindedir ve bu miktarın% 60'ından fazlasının dereler, nehirler, göller ve denizler de dahil olmak üzere su kütlelerinde biriktiği gösterilmiştir. Sudaki APE'ler, nonilfenol (NP), oktilfenol (OP) ve butilfenol (BP) gibi APE'lerin kısa yan zincir türevlerini vermek üzere bozunma işlemine tabi tutulur. Bu türevler, östrojenik özelliklere sahip olan ve APE'lerden daha fazla bozulmaya sahip olan alkifenoller (AP'ler) olarak adlandırılır (1-3). NP'ye maruz kalma, ya şampuanların, deterjanların ve kozmetiklerin kullanımı sırasında deri yoluyla, doğum kontrolü için sperm öldürücü yağlama maddelerinin kullanımı sırasında mukozal zar yoluyla veya böceklerin yok edilmesi için havadan pestisit uygulaması sırasında solunum yoluyla meydana gelebilir. NP en yaygın kullanılan AP'dir ve pek çok östrojenik, toksik ve kanserojen yan etki görülmektedir (4,5). NP'nin suda yaşayan organizmalarda biriktiği iyi bilinmektedir. NP su ürünleri tüketerek besin zinciri sayesinde doğrudan insanlara ulaşabilir veya dolaylı olarak balık unu, hayvan yemi olarak kullanılır (6).

Pineal bezinin ana salgılayıcı ürünü olan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), bir dizi toksik reaktantı doğrudan nötralize eder ve ROS7 üretimini inhibe eder; böylece hücre zarlarını stabilize edebilir, oksidatif ataklara karşı daha dirençli hale getirir. Melatonin bir dizi toksik reaktantı doğrudan nötralize eder ve ROS7 üretimini inhibe eder; böylece, hücre zarlarını stabilize ederek oksidatif saldırılara karşı daha dirençli hale getirebilir (7). Yüksek iyonize radyasyon durumlarında DNA'yı serbest radikal kaynaklı hasarlardan korumanın yanı sıra, melatonin onarım süreçlerini artırarak DNA'nın yok edilmesinden kaynaklanan fonksiyonel bozulmayı engeller(8). Sliwinski et al. melatoninin oksitleyici ajanlardan kaynaklanan serbest radikal hasarını azaltma yeteneğini inceledi ve diğerleri gibi melatoninin bu konuda oldukça etkili olduğunu bildirdi (9). Çalışmamızda Nonylphenol'ün korti organında oluşturacağı ototoksititeye karşı antioksidan özellikte olan melatoninin olası koruyucu etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışmada, Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yetiştirilen ağırlıkları 200-250gr arasında değişen, 21 adet, 8-10 haftalık Wistar albino türü dişi sıçan kullanılacaktır. Sıçanlar araştırma süresince 19-21 °C sabit sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık/karanlık sikluslu çevre, özel hazırlanmış standart laboratuvar koşullarında ve otomatik olarak klimatize edilen odalarda plastik kafeslerde korunacaktır. Deneysel süresince sıçanlar normal pelet yemle beslenecektir. Her grupta 7 sıçan olacak şekilde rastgele 3gruba ayrılacaktır. Gruplar aşağıda belirtildiği şekilde oluşturuldu.

2.1. Deneysel Grupları

Grup I (Kontrol grubu) (n=7): Kontrol grubu dişi sıçanlara deneysel süresince hiçbir uygulama yapılmayacaktır.

Grup II (NF grubu) (n=7): Dişi sıçanlara tek doz 50 µl NF 100 µl mısır yağında çözülürerek gavaj yolu ile verildi.

Grup III (NF+Melatonin grubu) (n=7) :Dişi sıçanlara 10mg/kg melatonin 15 gün süreyle intraperitoneal olarak enjekte edilecektir. 16. gün tek doz 50 µl NF 100 µl mısır yağında çözülürerek gavaj yolu ile verildi.

Deneysel bitiminde anestezi altında kohlea dokuları çıkarılarak %10 formaldehit içerisinde tespit edildi. 24 saat tespit edildikten sonra dekalsifikasyon işlemi uygulanarak dokular rutin doku takibi basamaklarından (Tablo 1) geçirilip 5µ kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen&Eozin (Tablo 2) ve Masson's Trikrom (Tablo 3) ile boyandı. Elde edilen görüntüler üzerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Histolojik olarak hücrelerde meydana gelen değişimi net bir şekilde ortaya koymak için IMAJE J programı ile her bir bölgede 50 farklı alanda ölçüm yapıldı. Ölçüm işlemine başlamadan önce hangi yapıların ölçüleceği ve ölçüm sırasında dikkat edilecek hususlar belirlendi.

Elde edilen veriler SPSS yazılım programında değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde Tek Yönlü Varyans Analizi, fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırmaları ise Tukey testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1:** Işık Mikroskobu Doku Hazırlama Tekniği

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Musluk suyu	1 saat	7	Absolü Alkol	1 saat
2	%50 Alkol	1 saat	8	Absolü Alkol	1 saat
3	%70 Alkol	1 saat	9	Ksilen	20 dakika
4	%80 Alkol	1 saat	10	Ksilen	20 dakika
5	%96 Alkol	1 saat	11	Ksilen	20 dakika
6	Absolü Alkol	1 saat	12	Eriyik parafin (60 °C)	1 gece

Tablo 2: Hematoksilen&Eozin Boyama Tekniği

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (60 °C)	2 saat	8	Akarsu	2 dk	15	%80 Alkol	1 dk
2	Ksilen I/II/III	10 dk	9	Hematoksilen	5-8 dk	16	%96 Alkol	1 dk
3	Absolu Alkol I/II	5 dk	10	Akarsu	5 dk	17	Absolu Alkol I/II/III	1 dk
4	%96 Alkol	5 dk	11	Eozin	3-5 dk	18	Ksilen I/II/III	20 dk
5	%80 Alkol	5 dk	12	Akarsu	1 dk	19	Kapatma	
6	%70 Alkol	5 dk	13	%50 Alkol	1 dk			
7	%50 Alkol	5 dk	14	%70 Alkol	1 dk			

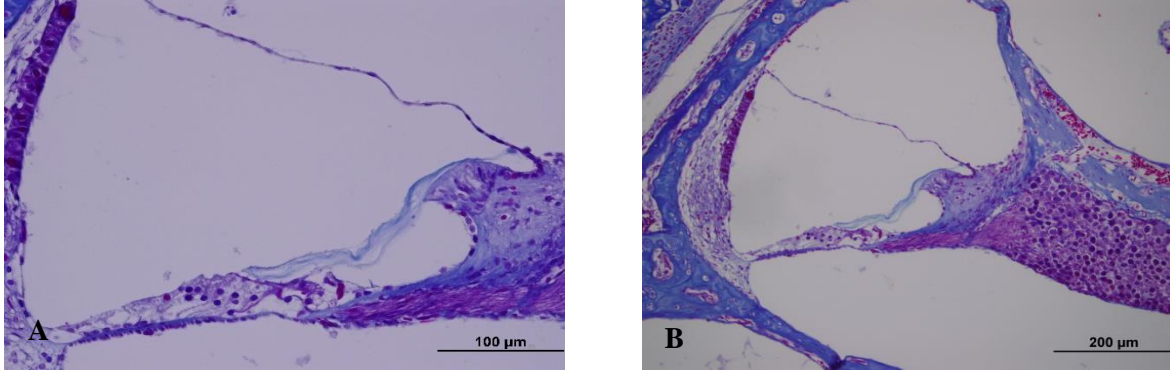
Tablo 3: Masson's Trikrom Boyama Tekniği

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (60 °C)	2 saat	7	Akarsu	5 dk	13	Distile su	3 dk
2	Ksilen I/ II/ III	20 dk	8	Asit Fuksin	5 dk	14	Asetik asit	2 dk
3	Absolu Alkol I/ II	5 dk	9	Distile su	3 dk	15	% 96 Alkol	2 dk
4	%96/80/ 70/ 50 Alkol	5 dk	10	Fosfomolibdik asit	5 dk	16	Absolu Alkol	2 dk
5	Akarsu	2 dk	11	Kurutma	5 dk	17	Ksilen I/ II/ III	20 dk
6	Hematoksilen	5-8 dk	12	Anilin Blue	5 dk	18	Kapatma	

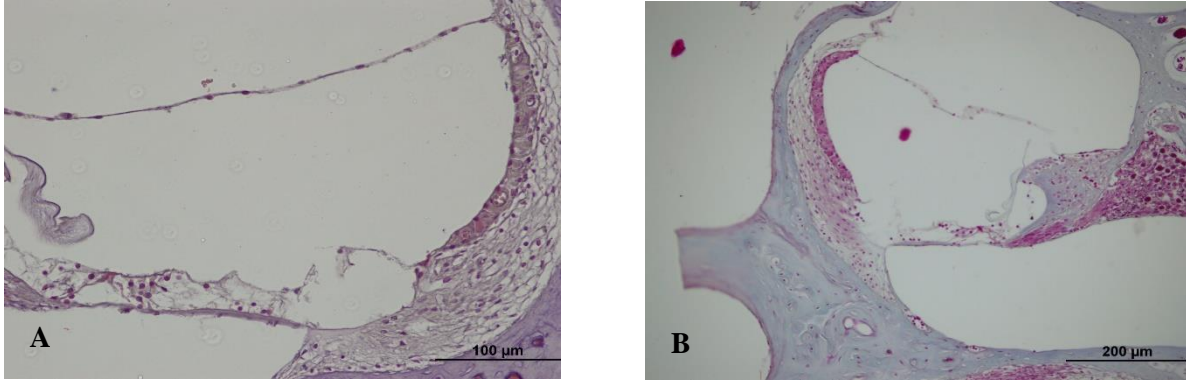
3. BULGULAR

Kontrol grubuna ait elde edilen histopatolojik görüntüler değerlendirildiğinde; kohleanın bazal, medial ve apeks dönüşlerinde yer alan korti organı normal histolojik görüntüye sahipti. Skala media ve skala timpani arasında yer alan reissner membranı düzenli yapı sergilemekteydi. Baziler membran üzerine yerleşmiş olan korti organı üzerinde düzenli yerleşim gösteren üç sıra dış saçlı hücre ve tek sıra olarak yerleşim gösteren iç saçlı hücreler gözlenmekteydi. İç ve dış saçlı hücreler arasında korti tüneli belirgindi (Şekil 1). Histopatolojik değerlendirme sonucunda kontrol grubundan farklı olarak NAN uygulanan gruplarda hücresel düzensizlikler gözlendi. Özellikle nanilfenol

ototoksitesisine bağlı hasarın iç ve dış saçlı hücrelerde olduğu tespit edildi. NAN grubunda korti organlarında hidropik ve vakuolar dejenerasyon ve hücre kaybı (hem iç hem de dış saç hücreleri ve sütun hücreleri), Modiolusta hemoraji gibi histopatolojik değişiklikler gösterdi. korti organlarında baziler membranın deformasyonu sitoplazmik ve nükleer yoğunlaşma; nöron kaybı; spiral gangliyonlarda ödem ve epitel dejenerasyonu, vacuolization ve stria vascularis'teki hücrelerde kayıp gözlendi (Şekil 2). Mel+NAN grubu ise NAN grubuna kıyasla normal histolojik yapı sergilemekteydi. Baziler membran üzerine yerleşmiş olan korti organı üzerinde düzenli yerleşim gösteren üç sıra dış saçlı hücre ve tek sıra olarak yerleşim gösteren iç saçlı hücreler gözlenmekteydi (Şekil 3).



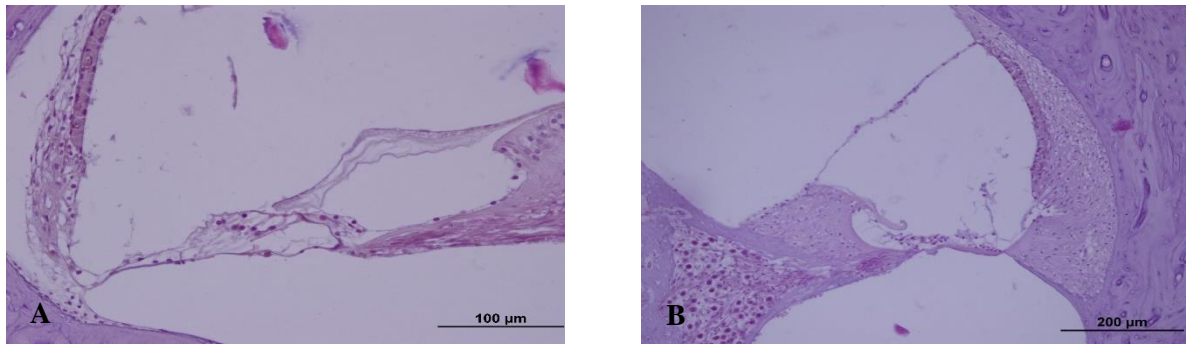
Şekil 1: Kontrol grubuna ait korti organı ışık mikroskopik görüntüsü. MT. X40 (A) X20 (B).



Şekil 2: NAN grubuna ait korti organı ışık mikroskopik görüntüsü. MT. X40 (A) X20(B).

Histopatolojik olarak elde edilen bulgulara ilaveten elde edilen ölçüm sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. Her üç bölgede de baziler membranın uzunluğu, reissner membranı, korti organında yer alan dış ve iç saçlı hücreler ile deiter hücrelerinin birlikte uzunlukları ve tektoriyal membran uzunluğu ve stria vascularis genişliği ölçüme dahil edildi. Nonylphenol uygulanan gruplara ait kokleaların bazal, media ve apeks bölgelerinde yer alan tektoriyal ve baziler membran uzunluklarında azalma meydana geldiği ancak istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde olmadığı

belirlendi ($p>0.05$). Nonylphenol uygulamasının kokleanın apeksinde yer alan dış ve iç saçlı hücreleri etkilediği hücre boylarının kısaldığı ve hücre boylarındaki bu kısalmının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Kokleanın bazal bölgesindeki dış saçlı hücreler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlılık seviyesinde fark mevcuttu ($p<0.05$). Nonylphenol uygulamasının kokleanın tüm dönüşlerinde stria vascularis genişliğinde daralmaya neden olduğu da elde edilen morfometrik bulgular arasındaydı (Tablo 4).



Şekil 3: MEL+NAN grubuna ait korti organı ışık mikroskopik görüntüsü. H&E. X40(A) X20(B).



Tablo 4: Korti organına ait morfolojik analiz sonuçları

	Kontrol	Nan	Mel+Nan
Apeks dış saçlı hücre	34,39±11,06 ^a	24,90±10,13 ^b	29,08±11,04 ^{ab}
Apeks iç saçlı hücre	37,51±5,70 ^a	29,28±7,99 ^b	34,15±7,08 ^{ab}
Bazal dış saçlı hücre	40,46±13,09 ^a	24,72±4,61 ^b	38,02±15,58 ^{ab}
Bazal iç saçlı hücre	34,71±2,27 ^a	19,59±4,58 ^b	28,98±5,10 ^c
Media dış saçlı hücre	34,01±10,27 ^a	28,99±18,66 ^a	36,26±9,56 ^a
Media iç saçlı hücre	36,87±11,40 ^a	27,81±7,12 ^b	32,89±3,99 ^a
Stria vascularis apex	16,74±5,46 ^a	11,91±1,74 ^b	14,01±2,60 ^a
Stria vascularis bazal	19,68±2,92 ^a	14,16±3,95 ^b	18,85±2,38 ^a
Stria vascularis media	18,37±3,55 ^a	14,84±2,91 ^b	17,57±2,16 ^a
Bazal reisnermembranı	510,95±17,82 ^a	431,70 ±93,52 ^b	479,94±13,31 ^{ab}
Apikalreisnermembran	398,49±115,45 ^a	296,75±93,98 ^b	355,77±60,65 ^{ab}
Mediareisnermembranı	421,32±37,27 ^a	294,15±81,15 ^b	417,39±23,55 ^a
Tektorial mem apex	137,35±28,57 ^a	129,80±18,09 ^a	113,95±30,38 ^a
Tektorial mem bazal	68,23±10,90 ^a	59,93±6,77 ^a	73,95±44,56 ^a
Tektorial mem media	110,34±35,80 ^a	82,36±11,15 ^a	84,52±18,47 ^a
Baziler mem apex	240,17±18,30 ^a	216,03±6,44 ^a	215,29±8,82 ^a
Baziler mem bazal	213,83±47,74 ^a	178,50±7,53 ^a	196,16±52,57 ^a
Baziler mem media	179,60±18,57 ^a	162,11±13,81 ^a	162,46±20,38 ^a

Aynı harfler istatistiksel olarak anlamsızlığı, farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gelişen teknoloji ve hızlı sanayileşme çevre kirliliğini de beraberinde getirmektedir. Çeşitli kaynaklardan çıkan radyoaktif, katı, sıvı ve gaz halindeki kirlenici maddelerin hava, su ve toprakta yüksek oranda birikmesi çevre kirliliğinin oluşmasına neden olmaktadır. Böylece, ekolojik dengenin yanı sıra bitki, hayvan ve insan sağlığı için risk oluşturan zararlı ürünler her geçen gün yaşamımızı etkilemektedir. Hormon gibi etki yapan ve endokrin maddeler olarak tanımlanan kimyasallar, canlılarda kalıtsal bazı değişikliklere, hücresel hasara neden olmaktadır. Çevresel endokrin maddelerin çoğunluğunu dietilstilbestrol, diklordifeniltrikloretan (DDT), poliklorbifeniller (PCB) ve alkilfenoletoksilatlar (AFE) oluşturmaktadır. Alkilfenol etoksilat bileşikler (AFB); deterjanlarda, ot ve böcek ilaçlarında, boyalarda, kozmetik ve plastik eşyalarda yüzey aktif maddeleri ve gaz yağı ile uçak benzininde yaygın bir şekilde kullanılan ve endokrin sistemi bozucu etkiye sahip olan maddelerdir. Sularda biriken, AFB bileşikler, biyolojik bozunuma uğrayarak, Nonylphenol (NF), Oktilfenol ve Bütilfenol gibi östrojenik özelliği daha fazla ve biyolojik bozunuma daha dayanıklı olan alkil fenol denilen bileşikler haline dönüşmektedirler. Bir ksenoöstrojen olan NF; östrojenik, karsinojenik ve toksik etkiye sahip bir kimyasal maddedir. Çevredeki kirliliğe bağlı olarak, bu maddelere maruz kalan canlılarda, sağlık sorunları meydana gelmektedir. NF gerçekte *in vitro* bir antioksidan olmasına rağmen, alınan doz miktarı ve vücutta birikme kabiliyeti onu prooksidan haline getirebilir. Prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla oksidatif stres ortaya çıkar. Bu durum vücutta lipidler, proteinler ve

DNA yapısının hasar görmesi, hücresel reaksiyonlar ve oluşumların bozulmasına neden olur.

Oksidatif doku hasarına yol açan bazı toksinlerle oluşan oksidatif stres melatonin tarafından önlenir. Melatonin hem suda ve hem de lipid fazda çözünebildiğinden tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşır ve hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından korur. Melatonin hücre zarının dış yüzeyine bağlanarak radikalleri membrandan önce tutar ve onları detoksifiye ederek membranı korur. Mitokondriyal solunumda oluşan oksijen (O₂), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksi (OH) gibi radikallerin üretimini de azaltır. Çekirdeğe kadar ulaşabilme özelliği, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasını sağlar. Melatonin, prooksidatif aktivitesi olmayan ve kolayca oksitlenmeyen bir moleküldür. Ayrıca redoks döngüsüne ve radikal üreten reaksiyonlara girmez. Diğer antioksidanların aksine fazla kullanımda toksik bir etki göstermez. Melatonin çeşitli yönleriyle klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, b-karoten vs.) farklıdır. Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürler. Yani bu maddeler süpürdüğü oksidan maddelerden sadece daha az zararlıdır. Ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler yine antioksidan etkilidir. Bu özellik bir antioksidan ajan için çok değerlidir (10). Arges ve ark. yapmış oldukları çalışmada alkilfenolün, hidrofobik alkil tortusu nedeniyle hayvanlar, bitkiler ve mikro organizmalardaki hücre zarlarına toksik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, alkilfenolün mitokondriyal membranlardaki enerji üretimini bozduğu da bildirilmektedir (11). Karadeniz ve ark. Nanilfenolün (NP)



guanin bazının oksidasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bu, NP'nin DNA onarım mekanizmalarından yoksun olan mitokondriyal DNA'da (mtDNA) mutasyonlara neden olabileceğini düşündürmektedir. MtDNA mutasyonlarının, hem sendromik hem de sendromik olmayan koşullarda işitme kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (12). Diğer bir çalışmada da NP'nin neden olduğu ototoksiste, mitokondri aracılı hücre ölümüne bağlı apoptozun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Gerçekten de, NP'nin mitokondriyi tetiklediği, sitokrom c, kaspaz 9, kaspaz 3, bcl-2 ve bax yoluyla karaciğer hücrelerinde hücre ölümü 'apoptoz'a aracılık ettiği gösterilmiştir (13). Karaer ve ark. yaptıkları çalışmada korti ve melatonin gruplarının histolojik incelemesi, korti, spiral ganglionlar ve stria vascularis organlarının normal histolojik görünüm sergilediğini göstermiştir (14). Bizim çalışmamızda da benzer olarak NAN grubunda korti organlarında hidropik ve vakuolar dejenerasyon ve hücre kaybı (hem iç hem de dış saç hücreleri ve sütun hücreleri), Modiolusta hemoraji gibi histopatolojik değişiklikler gösterdi. Korti organlarında baziler membranın deformasyonu sitoplazmik ve nükleer yoğunlaşma; nöron kaybı; spiral gangliyonlarda ödem ve epitel dejenerasyonu, vacuolization ve stria vascularis'teki hücrelerde kayıp gözlemlendi.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen histopatolojik ve morfometrik bulgular değerlendirildiğinde; antioksidan özellikte olduğu bilinen melatoninin nonilfenol kaynaklı ototoksiste üzerine koruyucu etkinliğinin olduğu gösterilmiştir.

5. KAYNAKÇA

1. Nimrod AC, Benson WH. Environmental estrogenic effects of alkylphenol ethoxylates. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26: 335-64.
2. Ahel M, Giger W, Koch M. Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment-1. Occurrence and transformation in sewage treatment. *Water Res* 1994;28:1131-42.
3. Hawrelak M, Bennett E, Metcalfe C. The environmental fate of the primary degradation products of alkylphenol ethoxylate surfactants in recycled paper sludge. *Chemosphere* 1999; 39: 745-52.
4. Uguz C, Iscan M, Erguven A, Isgor B, Togan I. The bioaccumulation of nonylphenol and its adverse effect on the liver of rainbow trout (*Onchorynchus mykiss*). *Environ Res* 2003; 92: 262-70.
5. Cakmak G, Togan I, Uğuz C, Severcan F. FT-IR spectroscopic analysis of rainbow trout liver exposed to nonylphenol. *Appl Spectrosc* 2003; 57: 835-41.
6. Muncke J. Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? *Sci Total Environ* 2009; 407: 4549- 59.
7. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 2000;7:444-458.
8. Reiter JR, Korkmaz A, Ma S, Rosales-Corral S, Tan DX. Melatonin protection from chronic, low-level ionizing radiation. *Mutat Res* 2012; 751:7-14.
9. Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, Morawiec Z, Reiter RJ, Blasiak J. Protective action of melatonin against DNA damage—chemical inactivation versus base-excision repair. *Mutat Res* 2007;634:220-227.
10. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1141-55.
11. Argese E, Marcomini A, Miana P, Bettiol C, Perin G. Submitochondrial particle response to linear alkylbenzen sulfonates, nonylphenol polyethoxylates and their biodegradation derivatives. *Environ Toxicol Chem* 1994;13: 737-42.
12. Karadeniz H, Caliskan A, Uguz C. Electrochemical monitoring of the interaction between 4-nonylphenol and DNA by graphite and carbon nanotube modified graphite electrodes. *Anal Sci* 2010; 26: 1065-9.
13. Jubendradass R, D'Cruz SC, Rani SJ, Mathur PP. Nonylphenol induces apoptosis via mitochondria- and Fas-L-mediated pathways in the liver of adult male rat. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 62: 405-11
14. Isil Karaer, Gokce Simsek, Mehmet Gul, Leyla Bahar, Simay Gurocak, Hakan Parlakpınar, Ayse Nuransoy. Melatonin Protects Inner Ear Against Radiation Damage in Rats. *Laryngoscope*, 125:E345-E349, 2015.