

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi

**AKUSTİK TRAVMADA KAFEİK ASİT FENİL ESTERİ  
TEDAVİSİNİN İŞİTME KAYBI ÜZERİNE ETKİSİ  
(HAYVAN MODELİ)**

**Dr. Oğuz ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mustafa TÜZ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi tarafından 1887-TU-09 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2010 - ISPARTA**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez hazırlığı süresi boyunca sabrını, bilgisini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa TÜZ'e;

Hocam Prof. Dr. Harun DOĞRU'ya, mesleki bilgisini, deneyimini ve sabrını esirgemeyen, hocam Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ'a, Doç. Dr. Hasan YASAN'a, Yard. Doç. Dr. Giray AYNALI'ye

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, KBB hemşirelerine;

Bitanecik kardeşlerim Zehra ve Olcay'a;

Tanıdığım günden beri en büyük yaşam gücüm, en değerli varlığım, sevgili eşim Serap'a, ikimizinde hayatına anlam katan, yaramazlıkları ve bunu yaparkenki eşsiz gülücükleri ile tez yazım sürecini eğlenceli hale getiren ve bir o kadarda uzatan biricik kızım Öykü Deniz'e sonsuz teşekkürler.

**Dr. Oğuz ERDOĞAN**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>4</b>
2.1. İç Kulak Embriyolojisi .....	4
2.2. İç Kulak Anatomisi .....	4
2.3. İç Kulak Histolojisi .....	6
2.4. İşitme Fizyolojisi .....	7
2.5. Kemik Yolu ile İşitme .....	8
2.6. İşitmenin Değerlendirilmesi .....	9
2.6.1. Saf Ses Odyometrisi .....	9
2.6.2. İmpedans Odyometri (Timpanometri) .....	10
2.6.3. Elektrokokleografi .....	10
2.6.4. BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) İşitsel Beyinsapı Cevabı .....	10
2.6.5. Otoakustik Emisyonlar .....	10
2.6.5.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar .....	11
2.6.5.2. Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyon .....	12
2.6.6. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları .....	14
2.6.7. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları .....	14
2.6.8. OAE Ölçüm Tekniği .....	14
2.7. Akustik Travma ve Oksidatif Stres .....	15
2.7.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres .....	15
2.7.2. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları .....	16
2.7.3. Enzimatik ve Non-enzimatik Antioksidan Sistemler .....	17
2.7.3.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	17
2.7.4. CAPE'nin Yapısı ve Özellikleri .....	19

2.7.5. CAPE'nin Antioksidan Etkisi .....	20
<b>3. MATERYAL METOD .....</b>	<b>22</b>
3.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar .....	24
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>31</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>37</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>38</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>

**KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>AT</b>	: Akustik travma
<b>CAPE</b>	: Kafeik asit fenil esteri
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>dB</b>	: Desibel
<b>DPOAE</b>	: Distorsiyon product otoakustik emisyon
<b>DTH</b>	: Dış tüylü hücreler
<b>EOAE</b>	: Uyarılmış (evoked) otoakustik emisyon
<b>ETZ</b>	: Elektron transport zinciri
<b>GBİK</b>	: Gürültüye bağlı işitme kaybı
<b>GEK</b>	: Geçici eşik kayması
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HOCl</b>	: Hipokloröz asit
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>i.p</b>	: İntraperitoneal
<b>İTH</b>	: İç tüylü hücreler
<b>KEK</b>	: Kalıcı eşik kayması
<b>kHz</b>	: Kilohertz
<b>LOO<sup>-</sup></b>	: Lipid peroksil radikalleri
<b>LPO</b>	: Lipid peroksidasyonu
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OAE</b>	: Otoakustik emisyon
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>PAYA</b>	: Poliansature yağ asitleri
<b>SNİK</b>	: Sensörinöral işitme kaybı
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>SPL</b>	: Sound pressure level
<b>TEOAE</b>	: Geçici (Transient) uyarılmış otoakustik emisyon

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> CAPE ve kontrol grubuna ait test tablosu .....	23
<b>Tablo 2.</b> CAPE grubunun günlere göre emisyon ölçüm değerleri .....	27
<b>Tablo 3.</b> Kontrol grubunun günlere göre emisyon ölçüm değerleri .....	28
<b>Tablo 4.</b> CAPE grubunun frekanslara göre AT öncesi AT'dan 24 saat sonrası karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 5.</b> Kontrol grubunun frekanslara göre AT öncesi AT'dan 24 saat sonrası karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 6.</b> CAPE tedavisi sonrası 3 kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 7.</b> CAPE tedavisi sonrası 3.5 kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 8.</b> CAPE tedavisi sonrası 4kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 9.</b> CAPE tedavisi sonrası 6 kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması .....	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in kimyasal yapısı .....	19
---	----

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1.</b> CAPE grubunun günlere göre emisyon ölçüm grafiği .....	27
<b>Grafik 2.</b> Kontrol grubunun günlere göre emisyon ölçüm grafiği .....	28

## 1. GİRİŞ

Gürültü tanım olarak istenmeyen seslere verilen isimdir. Genellikle tanımlarken çeşitli frekanslardaki seslerin karışımı olarak ortaya çıkar. Gürültüye bağlı işitme kayıpları (GBİK) genelde yüksek frekansları tutan işitme kaybı, kulak uğultusu ve konuşmayı ayırt etme skorunda düşüklükle kendini gösterir. Maruz kalınan ses seviyesine göre kohleada geri dönüşümlü ya da kalıcı hasara neden olabilir. Kısa ya da uzun süreli sese maruziyet sonrası gelişen sensörinöral tipte işitme kaybı istirahatle geri dönebilir. Bu işitme kaybına geçici eşik kayması (GEK) denir. GEK'lerde düzelme dakikalar, saatler ya da günler süren bir dönem içerisinde olabilir. Geri dönüş olmaması durumuna ise kalıcı eşik kayması (KEK) denir. Yüksek sese bağlı kalıcı eşik kayması akustik travma ve gürültüye bağlı işitme kayıpları olmak üzere iki grupta incelenir (1).

GBİK düşük şiddetli seslere uzun süreli maruz kalma sonucu gelişir. Gürültüye bağlı işitme kayıpları geri dönüşümü olmayan belirli semptom ve bulguları olan özel bir patolojik durumdur. GBİK şu semptom ve bulguları içerir; (1) Dış tüylü hücrelerde hasar ve sensörinöral işitme kaybı (SNİK), (2) gürültüye maruz kalma hikayesi, (3) gürültüye maruziyetten sonraki 5-10 yılda tedricen gelişen işitme kaybı, (4) başlangıçta 3-6 kHz arasında görülen işitme kaybı, (5) işitme kaybıyla orantılı konuşmayı ayırt etme skoru, (6) gürültüye maruziyet sona erdiğinde işitmenin düzelmemesi (1).

Akustik travma ise çok şiddetli, kısa süreli bir sese maruz kalma sonucu gelişen ani, geri dönüşsüz, ağrılı, SNİK'dir. Akustik travmada işitme kaybı gürültüye bağlı işitme kayıplarının aksine sıklıkla asimetriktir.

Akustik travmada kohlea hasarının patogeneğinde mekanik hasar ve metabolik hasar olduğu kabul edilmektedir. Yüksek şiddetteki ses kohleadaki hücresel sistemlerde major değişikliğe neden olabilir. Bu fiziksel değişimler kalıcı ve geçici eşik kaymalarına neden olabilir. Akustik travmada işitme kaybına neden olan hasar en çok dış tüylü hücrelerde (DTH) ve iç tüylü hücrelerde (İTH) hücrelerde olur. DTH ve İTH ses titreşimlerini sinir impulslarına çevirirler. Akustik travma DTH'lerin kaybına, birbirleriyle yapışmalarına, kırılmalarına, DTH'lerin tektorial membrandan ayrılmasına neden olabilir. DTH'lerdeki sterosilyaların ayrılmasından

sonra tekrar tektorial membrana bağlanması için belirli bir süre gereklidir. GEK'ler sterosilyaların hasarı ve tamiri ile ilgili olabilir. Ayrıca yüksek seviyeli ve sürekli sese maruziyet Pillar hücrelerde hasar oluşturabilir. Pillar hücre kaybı DTH kaybına katkıda bulunmaktadır. Yukarıda ifade edilen mekanik hasarların dışında kohlede sese maruziyet sonrasında metabolik yolla gelişen hasar da oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar sese maruziyet sonrası patolojik değişiklikler olduğunu göstermekle birlikte hücresel düzeyde tüylü hücre ölümüne neyin yol açtığı konusunda tartışmalar mevcuttur. Bugünkü bilgiler sese maruziyet sonrası metabolik yolla oluşan tüylü hücre ölümlerinin oksidatif strese bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar sese maruziyet sonrası kohlede serbest oksijen radikalleri (SOR) ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu (LPO) ve mikrodolaşım bozukluğu geliştiğini göstermiştir (2-8).

Akustik travma veya GBİK tedavisinde amaç kohlede bozulan mikrodolaşımın ve doku oksijenasyonunun ve buna bağlı gelişen serbest radikal hasarının düzeltilmesine yönelik olmalıdır. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedavide kortikosteroidler, vazodilatör ajanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen, kohlear apoptoz spesifik hücre sinyal inhibitörleri, LPO inhibitörleri ve antioksidanlar kullanılmıştır (7, 9-13).

Literatürde akustik travmada N-asetilsistein, koenzim Q, E vitamini, C vitamini, A vitamini, magnezyum, idebenone gibi antioksidanların rolü üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur (7, 9, 14, 15).

CAPE [Phenethyl 3-(3-4 dihydroxyphenyl) acrylate] bal arısının ürettiği yapıcı flavonoidlere benzeyen, propolis maddesinin aktif bir bileşenidir (16, 17). Genellikle 10 µmol/L konsantrasyonda in vitro koşullarda nötrofillerde ksantin dehidrogenaz/ksantin oksidaz sistemi tarafından meydana getirilen reaktif oksijen türlerinin hepsini bloke ettiği bildirilmiştir (18). Kafeik asit fenil esterinin (CAPE) antioksidan özelliği akciğer fibrozisi, lösemi, nefrotoksisite, miyokard iskemileri, serebral iskemi, miringoskleroz gibi birçok patolojilerin tedavisinde kullanılmıştır (19-25). Akustik travma veya GBİK tedavisinde CAPE tedavisinin etkinliğinin



araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda güçlü bir antioksidan olan CAPE' nin akustik travma üzerindeki etkinliği rat modelinde araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İç Kulak Embriyolojisi

Kulağın üç parçasından en önce gelişimini tamamlayan iç kulaktır. İç kulak 20. günde ektoderm yüzeyinde otik disk adı verilen bir alan olarak başlar. Rhombensefalunun her iki yanındaki ektodermden gelişir. Üçüncü haftanın sonunda embriyo 2-4 mm büyüklüğüne ulaştığında yüzeyel ektodermin kalınlaşması ile lamina otica ortaya çıkar. Lamina oticadaki derin hücrelerin gelişmesi ile bu yapı kısa bir sürede içe doğru çöker. Bu şekilde nöral oluk ve iki tarafında akustiko-fasiyal tümsek ortaya çıkar. Bunların birleşmesi ile iç kulak taslağı yüzey epitelden ayrılır ve bir vezikül haline alır. Otik vezikülün dorsomedial kısmından utrikulus, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus gelişir, ventral kısmından duktus kohlearis ve sakkulus gelişir. Fossa otica, otik vezikül haline geçerken bir kısım epitel hücresi ayrılarak statoakustik ganglionu oluşturur. Ektodermden gelişen membranöz labirent embriyo 8.8 mm olduğunda daha geniş arka kısım ile ince ön kısım, yani vestibüler ve kohlear taslaklar birbirinden ayrılır. Ventralde yer alan sakkulustan korti organı ve kohlea gelişir. Dorsalde kalan kısmından ise utriculus, kanalis semisirkularis, duktus endolenfaticus ve duktus utrikulosakkularis gelişir. Kohlear kanal 6. haftada mezenşim dokusunun içine girer, 7. haftada kohleanın birinci turu oluşur, 8. haftada 2+1/2 tur tamamlanmış olur. Daha sonra duktus kohlearisin skala vestibüli tarafında membrana vestibularis, skala timpani kısmından ise membrana bazilaris oluşur. Korti organı kohlear kanalın duvarındaki hücrelerden gelişir. Yirmiikinci haftada İTH, DTH gelişir (26).

### 2.2. İç Kulak Anatomisi

İç kulak; temporal kemiğin petroz parçası içinde yer alır. İşitme ve denge duyusu ile ilgili spesifik duyu hücrelerini içerir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak, kohlear ve vestibüler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır (26).

Kemik (osseöz) ve zar (membranöz) labirent olmak üzere morfolojik olarak ikiye ayrılır. Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur, içinde zar labirent bulunur. İçinde perilenf olarak isimlendirilen sıvı

bulunur. Kemik labirent 3 kısımdan oluşur; vestibül, yarım daire kanalları ve kohlea. Vestibül orta kulak medial duvarı ile internal akustik kanalın fundusu arasında yerleşir. Boyu yaklaşık 6 mm, çapı 3 mm civarındadır. Vestibülün medial duvarının posterior kısmında bir delik vardır burası vestibüler akuaduktusun başlangıcıdır. Vestibüler akuaduktus aracılığı ile kafa içiyle bağlantılıdır. Vestibül lateral duvarında oval pencere bulunur. Oval pencerenin üzeri stapes tabanı ve anuler ligamentle örtülmüştür. Yarım daire kanalları (semisirküler kanallar) süperior, posterior ve lateral olmak üzere üç tanedir ve birbirleri ile 100 derecelik açı yaparlar. Süperior semisirküler kanal petröz kemik uzun aksına transvers olarak bulunur ve internal akustik kanal ile 60 derecelik açı yapar. Posterior semisirküler kanal petröz kemiğin posterior yüzüne paralel planda yerleşim gösterir. Lateral semisirküler kanal attığın medial duvarında, aditus ad antrumda bir çıkıntı şeklinde kendini belli eder. Kemik kohlea vestibülün anteriorunda yerleşim gösterir. İnternal karotis arterin dirseğinden yaklaşık 2 mm uzaklıktadır. İnsanda 2.5 dönüşlük bir sarmal yapar. Modiolus denilen spongioz kemikten yapılmış bir eksen etrafında yerleşmiştir. Tabanına bazis kohlea, tepesine kupula kohlea denir. Kohlea içindeki spiral kanal içinde lamina spiralis ossea denen yarım kemik bölme vardır. Membranöz labirent endolenfatik sıvı içerir. Bu intrasellüler sıvı içeriğine benzer özelliktedir, yani  $K^+$  konsantrasyonu yüksek,  $Na^+$  konsantrasyonu düşüktür. Membranöz labirent üç yapı içerir: utrikulus ve sakkulus, membranöz semisirküler kanallar, kohlea. Utrikulus üzerinde semisirküler kanallarla açılan deliklerle, sakkulusa bağlayan duktus utrikulosakkularise ait delik bulunur. Utrikulusun duvarında horizontal planda, sakkulus duvarında ise vertikal planda denge duyusunu alan spesifik hücreler bulunur. Sakkulus üzerinde utrikulusa bağlayan duktus utrikulosakkularise ait bir delik ile duktus kohlearise bağlayan duktus reuniense ait delik bulunur. Membranöz semisirküler kanallar süperior, posterior ve lateral olmak üzere 3 tanedir ve her biri utrikulustan başlar ve utrikulusa döner. Şişkin olan kısımlarına ampulla denir. Bu bölgede krista ampullaris denen yerde rotatuar denge duyusunu algılayacak özel hücreler bulunur (26-28).

Kohlea; iki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklinde olan duktus kohlearisin tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır. Duktus kohlearis üçgen biçimindedir. Üçgenin

duvarlarını Reissner membranı, baziler membran ve kemik spiral lamina yapar. Duktus kohlearis osseoz spiral laminadan kohlear kanalın dış yüzüne diagonal olarak tek katlı hücrelerden oluşan Reisner membranı uzanır. Yine spiral laminadan kohlear kanalın dış yüzüne baziler membran denen yapı uzanır. İşitmenin duyuşsal ve destek hücreleri bu membran üzerindedir. Bu iki membran arasında kalan kısma skala media denir. Skala media helikotremada kör olarak sonlanır ve içinde endolenf bulunur. Reisner membranının üzerinde kalan kısma skala vestibüli denir. Baziler membranın altında kalan kısma ise skala timpani denir. Skala timpani oval pencere ile, skala vestibuli yuvarlak pencere ile ilişkidedir. Her ikiside perilenf içerir. Duktus kohlearisin dış yan duvarını bağ dokusu oluşturur. Vasküler bakımdan zengindir ve bu alana stria vaskularis denir. Üzerinde Na-K ATP'ase pompası bulunur ve endolenfin içeriğinin kontrolünde rol oynar. Skala medianın lateral duvarında belirgin kabarıklık yaptığı yere prominensia strialis denir. İşitme fonksiyonunda en önemli yapı olan korti organı bazal membran üzerinde bulunur. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektriki akımlara dönüştürür. Korti organında Claudius, Hensen, Deiters, pillar hücreleri, İTH, DTH ve tektoryal membran gibi yapılar bulunur (26-28).

### 2.3. İç Kulak Histolojisi

Kohleanın en önemli ve duyuşsal reseptör hücrelerinin lokalize olduğu yer olan duktus kohlearis Reisner membranı, lateral duvar ve baziler membran olmak 3 bölüme ayrılır. Reissner membranı, skala vestibuli ve skala mediayı birbirinden ayıran birer sıra hücre arasına yerleşmiş ince bir zardır. Endolenfe bakan hücreler küboid yapıda olup apikal mikrovilluslar içerirler. Perilenfe bakan hücreler ise gevşek biçimde birbirlerine bağlı skuamoz yapıya sahiptir (26).

Lateral duvar, duktus kohlearisin yan ve dış duvarını yapar. En dışta çoğunluğu tip 1 fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden stria vaskularis bulunur. Stria vaskularis endolenfteki yüksek potasyum, düşük sodyum iyon potansiyelini sağlayan marjinal hücreler, fagositoz yeteneği olan intermediate hücreler, epitel ve endotelin bazal membranının birleşmesinden oluşan ve molekül geçişine izin vermeyen bazal hücrelerden oluşur. Stria vaskularis ile bazal membran arasında iyon

iletken enzimler içeren çok sayıdaki tip 2 fibroblast hücrelerinden oluşmuş spiral prominens bulunur (26).

Baziler membran, kemik spiral laminanın lateral kenarından baziler kreste doğru uzanır. Ortalama 31.5 mm uzunluğundadır. Baziler membran ve kemik spiral lamina Claudius hücrelerini, Boettcher hücrelerini, Hensen hücrelerini, Deiters hücrelerini, Pillar hücrelerini, iç sınır hücrelerini, iç ve dış tüylü hücreleri içerir. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını yaparlar ve tektorial membran hücreleri ile devam ederler. İç falangeal hücreler, dış tarafta DTH'leri birbirinden ayırırken iç tarafta İTH iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç falangeal hücreler, İTH'lerle birlikte myelinsiz sinir liflerini çevrelerler (28).

#### 2.4. İşitme Fizyolojisi

Ses maddesel bir ortamdan dalgalar halinde ayrılan bir titreşim enerjisidir. Katı, sıvı ve gaz ortamdan geçtiği halde boşluktan geçmez. Katı ortamlarda en hızlı ve gaz ortamlarda en yavaş hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin arasındadır. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16- 20000 Hz arasındaki sesleri duyar. Yüksek frekanslı seslere tiz, alçak frekanslı seslere pes sesler denir. İnsan kulak her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri en geniş olarak 500-4000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti  $10^{-16}$  Watt/cm<sup>2</sup> = 0 dB olarak tanımlanır (29).

İşitme; ses dalgalarının dış, orta, iç kulak ve kohlear sinir aracılığı ile beyin sapından geçip korteksteki işitme merkezi tarafından algılanmasıdır. İşitmenin meydana gelebilmesi için ses kaynağı, ses dalgalarını ileten uygun bir ortam ve bunları algılayan reseptör organına ihtiyaç vardır. Normal insan kulağının işitme seviyesi 0-120 dB arasındadır. En rahat işitme aralığı ise 50-70 dB arasındadır. Dış kulak yolunda başlayıp oval pencerede sonlanarak giden ses enerjisi akımına “hava yolu işitme” denir. Bu işitme ses uyarısına en büyük duyarlılık gösterecek anatomik ve fizyolojik özelliğe sahiptir. Bununla birlikte sağlam kohlea çevresindeki kemiklerin ses enerjisi akımıyla uyarılmasıyla işitme sağlanabilir ki buna “kemik yolu ile işitme” denir (29).

## 2.5. Kemik Yolu ile İşitme

Kemik yolu ile sesin perilenfe iletimi 3 yolla olmaktadır. Birinci yol; kafatasının blok olarak titreşmesi ve dolayısıyla da baziler membranın titreşmesidir. İkinci yol; osseotimpanik yol olarak adlandırılan DKY daki havanın titreşmesi ile orta kulak kemikçikleri titreşmeye başlar. Üçüncü yol; mandibula kondilinin titreşiminin DKY kıkırdağı aracılığı ile iç kulağa iletilmesi. Perilenf sıvılarına bir basınç vurgusu veya dalgası uygulamanın hidromekanik sonucu, tabandan apekse doğru korti organı boyunca ilerleyen dalga oluşumudur. İlerleyen dalganın tabandan apekse doğru ilerlemesinin sebebi kohlear bölünmenin kitlesi artarken baziler membranın sertliğinin longitudinal olarak tabandan apekse doğru azalmasıdır. Bazal membran, bazal turda genişliği 0.12 mm, apikal turda ise 0.5 mm'dir. Basınç değişikliği ile korti organının tabanındaki daha az hacimli ancak daha sert elemanlar, apeksteki daha esnek ve daha hacimli elemanlardan daha önce harekete geçerler. Sonuçta ortaya çıkan, az ya da çok bağımsız ancak düzenli, baziler membranın gevşek olarak birbiri ile eşleşik bölgeleri boyunca sıralı olarak ilerleyen tonotopik veya bölge-frekans haritası olarak adlandırılan frekans dağılımı gösteren bir ilerleyen dalgadır. İlerleyen dalga apekse doğru giderken, herhangi bir uyarı frekansında, önceleri daha hızlı iken, hızı azalır ve tedricen daha kısa dalga boyları oluşturur. Yayılan dalganın amplitüdü apekse doğru ilerledikçe artar, karakteristik yerde partiyon deplasmanı maksimum değere ulaşır. Bu yer tetikleyici akustik olayın vibratör frekansı ile intrensek rezonansın bulunduğu yerdir. Baziler membranın sertliği, stapesten uzaklaştıkça azalır ve bu nedenle stapesten uzaklaştıkça karakteristik lokalizasyon kohlear bölünmeyle belirlendiğinden, uzaklığın katsayısı ile orantılı olarak rezonans frekansında azalır. Böylece, tonotopik veya bölge-frekans haritası oluşur. Buna göre vibrasyon amplitüdündeki tepe, yüksek frekanslar için kohleanın bazalinde lokalize iken, daha düşük frekanslar için apikal bölgelerde bulunur. Korti organı kohlear yer ve karakteristik frekans arasındaki ilişkinin temelini sağlayan hidromekanik olaylar olsa da, duyuşal transdüksiyonun ana unsuru DTH'lerdir. Bunun nedeni DTH'lerin mekanik enerjiyi elektrik enerjisine dönüştüren bir mekanoreseptör olmasıdır. Baziler membran hareketi tüylü hücre hareketi ile de ilişkilidir. Her tüylü hücrenin amplitüdünün en fazla olduğu bir frekans vardır. Buna

o tüylü hücrenin karakteristik frekansı denir. Bu baziler membran amplitüdü içinde geçerlidir. DTH'ler frekans seçme özelliğine sahiptir (28).

Fizyolojik olarak önemli olmadığı düşünülen kemik yolu iletiminin odyolojik açıdan önemli bir değeri vardır. Çünkü bu işitme SNIK bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Odyometre ile bağlantılı olan ve bir baş bandının ucuna yerleştirilmiş olan kemik iletim vibratörü ile ölçüm yapılır. Vibratör pinnaya değmemeli ve en az 400 gr'lık bir güç uygulamalı. Kemik yolu işitmenin ölçülmesinde amaç işitme kaybının tipinin belirlenmesidir (29).

## **2.6. İşitmenin Değerlendirilmesi**

### **2.6.1. Saf Ses Odyometrisi**

Kişinin aktif işbirliğini gerektiren, sesli uyarana yanıt verilmesi ile sonuca ulaşılan subjektif bir işitme testidir. İşitme kaybı hakkında bilgi edinilmesi ve kulak patolojisinin tanısına katkı sağlaması dışında, işitme cihazı endikasyonuna karar verilmesinde kullanılmaktadır. Saf ses odyometrisi değişik frekanslarda ve şiddetlerde ses enerjisi üretebilen elektronik cihazlarla gerçekleştirilir. Rutin klinik ölçümlerde sözel iletişimdeki önemi nedeniyle 250-8000 Hz aralığındaki frekanslarda ölçüm yapılır (30).

Saf ses odyometrisi yöntemiyle elde edilebilen veriler

1. İşitme eşiklerinin saptanması
2. İşitme kaybı varsa hangi kulağı ilgilendirdiğinin anlaşılması
3. İşitme kaybının miktarının anlaşılması
4. İşitme kaybının tipinin belirlenmesi
5. İşitme kaybının hangi frekansları ilgilendirdiğinin saptanması
6. İşitme ile ilgili patolojinin yerleştiği bölgenin öngörülmesi
7. Rehabilitasyon gereksiniminin belirlenmesi (30).

### **2.6.2. İmpedans Odyometri (Timpanometri)**

İmpedans, bir sistemin kendisini harekete geçirmeye çalışan enerjiye gösterdiği direnç olarak tanımlanır. Orta kulak yapılarının (kulak zarı, kemikçikler) ses enerjisine gösterdikleri dirence akustik impedans denir. İmpedans odyometrisi ile kulak zarının durumu, kemikçik sistemi, orta kulak hava basıncı, orta kulakta efüzyon olup olmadığı ve stapes kası refleksi incelenir. Bu bilgiler objektiftir, hasta hekim işbirliğini gerektirmez (26, 30, 31).

### **2.6.3. Elektrokokleografi**

Kohleda gerçekleşen elektriksel aktivitenin ölçülmesi yöntemidir. Aktif elektrot dış kulak yoluna ya da transtimpanik olarak yuvarlak pencere nişinin önünde promontoryum üzerine yerleştirilerek ölçüm yapılır. Maske gerektirmeyen, anesteziden etkilenmeyen objektif bir yöntemdir. Elektrokokleografi anestezi gerekliliği ve transtimpanik yöntemin invazivliği nedeniyle fazla kullanım alanı bulamamıştır (26, 30, 31).

### **2.6.4. BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) İşitsel Beyinsapı Cevabı**

Tüylü hücreler tarafından meydana getirilen elektriksel aktivite sinir lifleri ile beyinsapı ve kortikal işitme merkezlerine kadar taşınır. Bu elektriksel aktivitenin saptanması ve kaydedilmesi işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyellerinin temelini oluşturur. İşitsel beyinsapı cevabı (İBC) işitme yolunun distal bölge aktivitesinin yüzey kaydıyla elde edilen ortalamasını gösteren objektif bir testtir. Yenidoğanlar dahil olmak üzere herkeste ölçüm yapılabilir. İBC ölçümü anestezi ya da sedasyon gibi hastaya ait faktörlerden etkilenmeyen objektif bir testtir (26, 30, 31).

### **2.6.5. Otoakustik Emisyonlar**

İç kulağın mekanik olarak aktif bir sistem olduğunu ilk ileri süren 1948 yılında Gold olmuştur. Ancak iç kulağın aktif bir sistem olduğunun gösterilmesi uyarılmış otoakustik emisyonların (OAE) Kemp tarafından bulunması ile mümkün olmuştur. Kemp 1976 yılında dış kulak yoluna koyduğu bir hoparlör aracılığı ile bir



"click" sinyali göndermiş, 5-15 milisaniye sonra daha düşük intansiteli ancak aynı frekansta bir sesi dış kulak yolundan kayıt etmiştir. 1979 yılında Kemp kulağa herhangi bir ses uyarını göndermeksizin iç kulağın spontan olarak ürettiği ses dalgalarını kayıt ederek spontan OAE'ların varlığını göstermiştir. Kemp aynı yıl, iç kulağa iki ayrı frekansta ses gönderip farklı frekansta bir ses kayıt ederek distortion product otoakustik emisyonları (DPOAE) tarif etmiştir (32).

OAE, insanların ve hayvanların dış kulak yolundan tespit edilebilen, kohlear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır (33). Bazal membran titreşimleri, uyarı şiddetindeki artışa paralel olarak orta kulaktaki lineer artışa karşın, non-lineer özellikler gösterir. Buna göre orta veya yüksek şiddette olan uyarılar, OAE amplitüdlerinde çok kısıtlı miktarda (non-lineer tarzda) artışa yol açar. OAE amplitüd gelişimi, çoğu kulakta düşük amplitüdü uyarılar için artan uyarı amplitüdü ile lineer artış gösterir. Ancak uyarı amplitüdü arttıkça, OAE oluşumunda non lineer olur. Bu da OAE'ların kohlear orjinli olduğunu destekler (34-36). OAE oluşumunda, DTH'lerin önemli rolleri mevcuttur. OAE'ler kohleada yer alan DTH'lerin baziler membranla hareketi ile uyarılması sonucu ortaya çıkan ve DTH bağımlı potansiyellerdir. Bu nedenle DTH'lerin her tür etkilenmelerine karşı oldukça hassastır. Kohlear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları ortaya çıkar. OAE'lar iki grupta tanımlanmaktadır (31, 33, 36, 37).

1- Spontan otoakustik emisyonlar

2- Uyarılmış otoakustik emisyonlar

#### **2.6.5.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar**

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), dışarıda akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan kohlear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar band sinyalleridir. SOAE'lar normal işiten kulakların % 40-50'sinde saptanabilen saf tonlardır (31, 38). En yüksek 1-2 kHz arasında alınmasına karşın diğer OAE'lar daha yüksek frekanslarda saptanabilmektedir (35). SOAE'nun varlığı, emisyonun görüldüğü frekans bölgesinde işitmenin normal sınırlarda olduğunu destekler. Ancak

sağlıklı bir popülasyonda, kulakların sadece bir kısmında spontan emisyon alındığı için klinik uygulamalarda fazla kullanılmamaktadır (38).

SOAE'lar diüurnal ritim gösterir. Sabahtan akşama kadar ortalama frekans azalması 3 Hz'i bulur. Bu diüurnal ritim, vücut ısısının sabah en düşük olması ve akşama doğru 1°C artması ile vücuttaki hormonal değişikliklere bağlanabilir. SOAE frekansı menstruasyondan önce en az iken, ovulasyon sonrasında en fazla hale gelirler. BOS basıncının yüksek olduğu yatar pozisyonda SOAE frekansının, dik oturur pozisyondakine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyin omurilik sıvısı basıncı, kohlear akuadukt yoluyla kohleadaki perilenfatik basıncı etkiler. Bu basınç değişikliği, SOAE'ların frekansını etkileyen önemli bir faktördür (33).

#### **2.6.5.2. Uyarılmış (Evoked) Otoakustik Emisyon**

Uyarılmış (evoked) otoakustik emisyonların (EOAE) 2 tipi vardır (31).

- a) Geçici uyarılmış OAE (TEOAE)
- b) Distorsiyon ürünü OAE (DPOAE)

#### **Geçici (Transient) Uyarılmış Otoakustik Emisyon**

Kohleada yer alan DTH'lerin baziler membran hareketi ile uyarılması sonucu ortaya çıkan ve DTH'lere bağlı potansiyellerdir. TEOAE, kısa "klik" gibi akustik uyarılarla elde edilir (39). Uyarının özelliği ise geçici olmasıdır. Ölçüm için genellikle 80 dB şiddetinde bir ses kaynağı ve 260 adet uyarı kullanılır. TEOAE'ların zayıf olması (30 dB'in altında ) ve uyarı şiddetindeki artışla non-lineer olarak gelişmesi nedeniyle, sinyallerin incelenmesinde non-lineer metod için yazılımlar kullanılır. Oluşan cevaplar uyarılara göre gecikerek ortaya çıktığı için, 20 milisaniyelik kayıt aralığının ilk 2 milisaniyesi sıfırlanarak çizdirilir. TEOAE'lar tüm kohleayı uyarın ve geniş band sinyal olan klik şeklindeki uyarıya cevap olarak meydana geldikleri için, frekanslar hakkında DPOAE'lar kadar spesifik bilgi verememektedir. TEOAE'lar işitmesi normal olan vakaların % 98-100'ünde vardır. İşitme kaybı 25-30 dB'i geçerse saptanamaz (33, 38, 40). Yaşlanma ve kişilerin işitme düzeyine bağlı olarak TEOAE cevabı istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmektedir. TEOAE, 60 yaşın üzerinde olan olguların yaklaşık % 35'inde saptanabilir (33, 38, 41).

### **Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon**

İç kulağın iki ayrı frekansta ses tonu ile uyarılması, iç kulakta yayılan bu iki dalganın birbirleri ile etkileşmesine ve iki dalganın birbirleri ile girişim gösterdiği ses tonlarında, daha düşük amplitüdü bir cevabın oluşmasına neden olur. Dış kulak yoluna kadar akseden ve hassas mikrofonlar aracılığı ile kayıt edilebilen bu sesler, gönderilen seslerin girişim ürünleridir ve Distortion Product (Bozuk Ürünler) olarak bilinirler.  $f_1$  ve  $f_2$  frekanslarına primer frekanslar denir. Diğer bir kombinasyon tonu düşük şiddette gönderilen frekansların algılanabildiği  $2f_1-f_2$  ile gösterilen kübik distorsiyon tonlarıdır.  $2f_1-f_2$ 'nin işitme sisteminde gönderilen sesin kübü ile orantılı bir ses komponentini içeren yansıma yarattığı kabul edilmektedir. İç kulağa  $f_1$  ve  $f_2$  olarak gösterilen iki ayrı frekanstaki seslerin arasındaki oranın 1.22 olduğu takdirde en yüksek amplitüdü emisyon alınacağı gösterilmiştir (32, 38, 42). Bu emisyonlar pek çok frekansta ortaya çıkmakla beraber en belirgin emisyon  $2f_1-f_2$  frekansı, DPOAE'ların bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır (37, 42-44). Oluşan DPOAE'nun amplitüdü, stimülasyonda kullanılan tonların şiddetleri ile yakın ilişki gösterir (32). DPOAE'nun teknik prosedürleri TEOAE'den çok daha komplekstir. Kulak yoluna iki ayrı frekansta ses vermek için iki minyatür hoparlör ve bir minyatür mikrofon konması gerekir (43). Uyaranların frekans ve şiddet oranları ölçümlerin sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara rağmen DPOAE'lar periferik işitme sistemi ile ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir. 1 kHz üzerindeki frekanslarda, saf ses odyogramla, DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stimülatör tonların  $f_2$  şiddetleri düşürülerek DPOAE amplitüdündeki değişiklikler kaydedilir. Bu durum bize cevapların non-lineer olduğunu yani kohleadan kaynaklandığını, enstrumantasyon artefaktı olmadığını kanıtlar (37, 43). 1 kHz altındaki frekanslarda kohleanın cevaplarını kaydetmede TEOAE daha başarılıdır. DPOAE sinyal çıkarma özelliği 4-5 kHz üzerindeki frekanslarda, TEOAE'dan daha üstündür ve konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı için belirleme yaparken önemlidir. DPOAE'ların yüksek hassasiyeti ve iyi frekans özelliği normal duyma fonksiyonu olanları, DTH'nin ciddi lezyonu olan olgulardan ayırmaya imkân verir. DTH lezyonu ciddi olduğunda, özellikle düşük frekanslar için DPOAE, 50 dB üzerinde duyma seviyesi değişimi olanları ayırmaya izin verir (45). Kemirgenlerde iki tonla uyaran verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur (42).

### 2.6.6. Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları

1. Non-invaziv: Anestezi gerektirmeyen ağrısız yöntem olması
2. Pasif kooperasyon gereksinimi: Çocuk ve mental retarde hastalarda kolaylıkla kullanılması
3. Duyarlı bir test olması
4. Kohlea için spesifik: DTH'leri değerlendirmesi
5. Kısa test zamanı: Geniş hasta grubu taranması (26, 37, 44, 46, 47).

### 2.6.7. Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları

1. İşitme kaybının belirlenmesi için:
  - Yenidoğan, süt çocuğu ve çocuklar (tarama amacı ile)
  - Davranış odyometresinde zor karar verilen olgularda, psikojenik işitme kayıplarında
  - Erişkinlerde
2. Kohlea fonksiyonunun monitörizasyonunda:
  - Ototoksisite: Aminoglikozidler, Cisplatin, diüretikler vs.
  - GBİK, presbiakuzide erken tanı
  - Ani işitme kaybı
3. Odyolojik ayırıcı tanı: Kohlear lezyonların ayırıcı tanısında (26).

### 2.6.8. OAE Ölçüm Tekniği

OAE'ların elde edilmesi için dış kulak yolu, orta kulak ve kohleanın normal olması gerekmektedir. OAE'ların objektif ve non-invaziv olmasının yanı sıra kısa sürede yapılabilmesi odyolojide kullanımını arttırmıştır. Ölçüm sırasında sadece pasif kooperasyona ihtiyaç vardır. OAE ölçümü için, öncelikle otoskopik muayene yapılarak dış kulak yolu ve kulak zarının normal olup olmadığına bakılmalıdır. Dış kulak yolunu tıkaçıcı lezyonlar ve orta kulak patolojilerine bağlı olarak gelişen orta kulakta ki basınç değişiklikleri, OAE cevabını büyük ölçüde etkilemektedir (48).

## 2.7. Akustik Travma ve Oksidatif Stres

### 2.7.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Yeryüzünde hayatın doğuşuna serbest radikallerin neden olduğuna inanılmakla birlikte, bu bileşiklerin aynı zamanda hemen hemen tüm canlılarda yaşam süresince oluşan hasarın ve ölümün temel nedeni olarak da kabul edilmektedir (49). Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, hücre metabolizmasındaki tepkimeler esnasında ortaya çıkan ve diğer biyolojik materyaller ile tepkimeye girme eğilimi olan atom veya moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlar lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve DNA'ya karşı aşırı reaktiftirler. Serbest radikallerin hedefi olan membran yapısında bulunan fosfolipidler, glikolipidler, doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri oksidan ajanların arttığı ve antioksidan ajanların azaldığı veya yetersiz kaldığı durumlarda oluşan oksidatif strese maruz kalırlar. Sonuçta ortaya çıkan serbest radikaller hücrel hasar meydana getirirler. Öte yandan serbest radikaller fizyolojik şartlarda oluşabildiği gibi, hipoksi, inflamasyon, ısı, yoğun egzersiz, iyonize radyasyon, iskemi, travma, fotokimyasal hava kirliliği, intoksikasyon ve benzeri durumlar gibi fizyolojik olmayan şartlarda da oluşabilir (50).

İnsan vücudundaki tüm hücrelere kolaylıkla girebilen ve en çok kullanılma özelliğine sahip moleküler oksijen ( $O_2$ ), yapı itibariyle radikal olmaya çok uygundur. Fizyolojik şartlarda SOR, hücrede mitokondrial respirasyon, hücrenin sinyal iletim sistemi ve bakteri fagositozu gibi görevler için gereklidir. Serbest radikaller karaciğerde detoksifikasyon işlemi için kullanılmaktadır. Nötrofiller de zararlı patojenleri yok etmek için serbest radikalleri üretirler. Polimorfonükleer lökositlerin aktive olması yoluyla ortaya çıkan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentaz ve miyeloperoksidaz gibi enzimler, Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), Nitrik oksit (NO) ve hipoklorik asit (HOCl) gibi reaktif ürünleri ile "solunum patlaması" adı verilen oksijen tüketiminin hızla arttığı bir süreç gelişir (51). Oluşan bu serbest radikaller ortamda bulunan diğer atom veya moleküllerle bir atomun alınması ya da eklenmesi şeklinde olan tepkimelere girerler (50). Bu elektron alışverişi sonucu serbest radikaller, diğer atom veya moleküllerin kimyasal yapılarını değiştirip onları kararsız (reaktif) bir atom haline getirme

eğilimindedirler. Okside edici radikaller, hücre membranlarında bol miktarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde de (PAYA) kolaylıkla hasar oluştururlar. Oluşan hasar sonucunda membranın yapısı ve fonksiyonları büyük ölçüde bozulur. PAYA'da oluşan oksidatif hasar LPO olarak bilinmektedir (52, 53). Lipid molekülünde iki doymamış bağ arasında yerleşmiş olan bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması ile başlayan kompleks olay LPO'dur. LPO bir kez oluştuktan sonra hücrede kendi kendine devam eden zincir tepkimeler başlar (3). LPO sonucu oluşan lipid peroksil radikalleri (LOO<sup>•</sup>) bir sonraki PAYA'yı okside eder ve yeni zincirleme tepkimeleri başlatırlar (3). Devam eden tepkimeler sonucunda lipid hidroperoksitler (LOOH) ve bunların da devam eden parçalanması ile daha şiddetli radikal özelliği olan türlere özellikle de rölatif olarak daha kararlı hal alan malondialdehit (MDA) dönüşürler (52, 54, 55). Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda SOR'un arttığını gösterir. MDA oluştuğu ortamda diffüze olarak ya hücrenin dış ortamına ya da iç kısmına gidip hasar oluşturabilir (56).

Diyabet mellitus, kanser gelişimi, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etiyolojisinde ve ilerlemesinde SOR'un rol oynadığı gösterilmiştir (57, 58). Vücutta oluşan SOR ile antioksidan savunma sistemi denge halindedir. SOR üretiminin artması veya antioksidan savunmanın azalması durumunda biyomoleküllerin yapısal ve fonksiyonel yapılarında değişikliklere yol açar ve oksidatif stres oluşur.

### **2.7.2. Serbest Oksijen Radikal Kaynakları**

SOR'un iki önemli kaynağı bulunmaktadır:

#### **A) Endojen kaynaklar**

- Yaşlanma
- Peroksizomlarda var olan enzimler
- Nükleus membran ve endoplazmik retikulumda bulunan elektron transport sistemleri (sitokrom p-450)
- Mitokondriumda bulunan elektron transport sistemi

- İskemi, travma, intoksikasyon gibi durumların sonucu oluşan oksidatif stres
- Ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, adenozin deaminaz, hemoglobin gibi enzimler ve proteinler
- Katekolaminler, tioller, tetrahidroproteinler, hidrokinonlar gibi küçük moleküllerin otooksidasyonu
- Makrofaj ve diğer fagositik hücrelerin aktivasyonu ile meydana gelen solunum patlaması adı verilen oksijen tüketiminin hızla artması
- NADPH oksidaz, lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz içeren plazma membranı enzimleri ve lipid peroksidasyonu (3, 19, 50, 59-62).

#### B) Ekzojen kaynaklar

- İyonize ve non-iyonize radyasyon
- Metal iyonları
- Ksenobiyotikler: Hiperoksi, hava kirliliği, anestezi maddeleri, pestisitler, solventler, aromatik hidrokarbonlar ve sigara dumanı
- Bağışıklık yapan maddeler: Alkol, uyuşturucu maddeler
- Stres: Stres durumunda vücutta katekolamin düzeyi artar ve artan katekolamin oksidasyonu ile radikal üretimi de artar
- Yiyeceklerde bulunan çeşitli katkı maddeleri
- Egzersiz
- Cisplatin, doksorubisin, metotreksat, bleomisin, siklosporin gibi antineoplastik ilaçlar (49, 50, 63-69).

### 2.7.3. Enzimatik ve Non-enzimatik Antioksidan Sistemler

#### 2.7.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve SOD belli başlı antioksidan enzimlerdir (70).

### **Glutasyon Peroksidaz**

Yapısında selenyum metalini bulundurur. Bu nedenle metalloenzim grubunda değerlendirilir. İn vitro ortamda GSH'ı GSSG'ye çevrilir. Bu tepkimede H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi yüksek özgülük ile katalizleyerek detoksifiye eder (71).

### **Katalaz**

CAT enzimi glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Ortamda oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi okside edici enzimlerin etkisiyle direkt olarak suya dönüştürür (72)

### **Süperoksit Dismutaz**

SOD, O<sub>2</sub><sup>-</sup>'i, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e dismutasyonunu katalizleyen enzim grubudur.

SOD enzimi bu tepkimeyi katalize ettiğinde hız normale göre 4 kat artar. Radikallere karşı hücreyi koruyan savunma mekanizmaları arasında SOD enzimi ilk görevi üstlenir (73)

### **Nonenzimatik Antioksidanlar**

**E Vitamini:** Lipid peroksidlerini inaktive eder. Ayrıca lipid peroksid zincirini kırar ve LPO tepkimelerini durdurur (74).

**C Vitamini:** Hücre dışı sıvılarda bulunur. O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve OH<sup>-</sup>'leri direkt olarak temizleyebilmektedir (7).

**Seruloplazmin:** O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve OH<sup>-</sup>'leri temizler (55).

**Transferin:** Dolaşımda serbest halde bulunan demiri bağlar (75).

**Ürik asit:** Normal plazma konsantrasyonlarında O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> ve peroksil radikallerini temizlemektedir (76, 77).

**Albümin:** Geçiş metallerini bağlar, LOOH ve hipoklorit (HOCl) toplayıcısıdır (76, 77).

**Bilirubin:** Serbest radikalleri tutar, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve OH<sup>-</sup> toplar (76, 77).

**Piruvat:** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tutucusudur, güçlü bir antioksidandır (71).

**Taurin:** LPO inhibe eder. Antioksidan etkisinin olduğu gösterilmiştir. (70).



**$\beta$ -Karoten:** A vitamininin öncüsüdür ve membranlarda bulunur. Serbest radikal temizleyicisidir. Peroksitlere doğrudan etki ederek peroksitleri inaktif hale getirir (69).

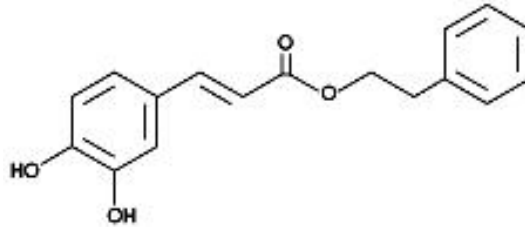
**Melatonin:** Melatoninin güçlü bir antioksidan olduğu ve dokularda LPO sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (70).

**Glutasyon:** Glutasyon, oksidatif stresin ölçümünde kullanılan önemli bir antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle tepkimeye giren glutasyon; hücreleri oksidatif hasara karşı korur (70).

#### 2.7.4. CAPE'nin Yapısı ve Özellikleri

CAPE [Phenethyl 3-(3,4-dihydroxyphenyl) acrylate] immünomodülatuar ve immünostimülator etkisi daha önce gösterilmiş olan bal arısının ürettiği yapıcı flavonoidlere benzeyen, propolis maddesinin aktif bir bileşenidir (16). CAPE'nin hepatotoksiteden koruyucu, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antibakteriyel immünomodülatör, nöroprotektif ve sitostatik etkileri olduğu bilinmektedir (17, 23, 78, 79).

Diğer propolis bileşenlerine göre araşidonik asit kaskadını güçlü şekilde modüle ettiğinden antiinflamatuvar etkisi daha belirgindir. CAPE'nin iki halkasal yapısı vardır. Bu halkasal yapıdan bir tanesi, CAPE molekülünün neredeyse tüm kimyasal özelliklerini gösteren ve fonksiyonel iki OH grubu taşır (Şekil 1) (80). Bu OH grupları, elektronları aktif bir şekilde alıp verir ve bu sayede oksitleyici ve redükleyici özellik gösterir. Aromatik ve alifatik yapıda çok uzun karbon grupları taşımasına bağlı olarak lipofilik özelliğe sahiptir (16, 18, 81, 82).



**Şekil 1.** Kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in kimyasal yapısı (80).

### 2.7.5. CAPE'nin Antioksidan Etkisi

Genellikle 10 µmol/L konsantrasyonda in vitro koşullarda nütrofillerde ksantin dehidrogenaz/ksantin oksidaz sistemi tarafından meydana getirilen reaktif oksijen türlerininin hepsini bloke ettiği bildirilmiştir (18). CAPE, linoleik asit ve araşidonik asitin 5'-lipooksijenaz enzimi tarafından oluşturulan oksijenasyonunu inhibe eder (16).

Yılmaz ve ark. streptozosin ile ratlarda diyabetik örnek oluşturduğu bir çalışmada, ratların karaciğer dokusunda MDA seviyeleri, SOD ve CAT enzim aktivitelerini incelemişlerdir. Streptozosinin oluşturduğu hasar üzerine CAPE'nin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Diyabetik yapılan ratların karaciğer dokusunda MDA seviyesinin ve SOD, CAT enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu bulmuşlardır. Streptozosin+CAPE grubunda MDA seviyelerinin ve SOD, CAT enzim aktivitelerinin kontrol grubuyla benzer olduğunu görmüşlerdir. Yazarlar, diyabetik yapılan ratların karaciğer dokusunda oluşan oksidatif hasarı CAPE'nin önlediğini savunmuşlardır (83).

Gökalp ve ark. izoniazid ile ratların eritrositlerinde oksidatif hasar oluşturarak CAPE'nin bu hasarı önleme konusundaki etkinliğini araştırmışlardır. Ratların eritrositlerinde MDA seviyeleri, GSH-Px, SOD ve CAT enzim aktivitelerini incelemişlerdir. İzoniazid grubunda eritrositlerde MDA seviyesinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu bulmuşlardır. İzoniazid+CAPE grubunda ise MDA seviyesinin kontrol grubuyla benzer olduğunu görmüşlerdir. Yazarlar SOD enzim aktivitesini izoniazid grubunda anlamlı artmış bulmuşlardır. İzoniazid+CAPE grubunda ise SOD enzim aktivitesinde artış olmamasını, CAPE'nin ksantin oksidaz enzimi inhibisyonu yolu ile SOR'ları temizlemesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerinin izoniazid grubunda azalmış olarak tespit edilmesinin artmış oksidatif stresi desteklediğini savunmuşlardır. İzoniazid+CAPE grubunda GSH-Px seviyesinin izoniazid grubundan yüksek tespit edilmesini CAPE'nin antioksidan enzim sistemi üzerine regülatör etkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar izoniazid ile ratların eritrositlerinde oluşan oksidatif hasarı CAPE'nin önleyebileceğini savunmuşlardır (84).

Propolis bileşenlerinden biri olan galanginin ve CAPE'nin antioksidan etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki bileşenin de ortamdaki O<sub>2</sub> radikallerini ve ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerini temizlediği gösterilmiştir. Ayrıca CAPE'nin oksijen radikallerini ve ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan SOR'ları galanginden daha belirgin temizleyici etkisinin olduğu da bildirilmiştir. CAPE'nin ortamdaki MDA seviyesini galanginden daha belirgin azalttığı bildirilmiştir (81).

Çalışmamızda CAPE'nin akustik travma üzerine etkileri rat modelinde araştırdı.

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışmada ağırlıkları 210-230 gram arasında değişen 20 adet Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanıldı. Ratların dış kulak yolları, timpanik membranları ve orta kulaklarının sağlıklı oldukları otomikroskopik muayene ve timpanometri ile tespit edildi. Bu çalışma, boyunca tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Bu çalışma **SDÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde** Deneysel Etik Komitesinden izin alınarak gerçekleştirildi. Deney hayvanları deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma öncesi deney hayvanlarına (n=20) intraperitoneal (i.p) olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve 10 mg/kg Ksilazin (Alsazin®) anestezisi verilerek ratların otakustik emisyonları ölçüldü, emisyon alınamayan 3 rat çalışma dışı bırakılarak, oto akustik emisyonu normal olan 3 yeni rat çalışmaya dahil edilerek deney hayvanı sayısı 20'ye tamamlandı. DPOAE ölçümleri Neuro-Audio marka cihazla (Neurosoft Ltd, Rusya) yenidoğan probu kullanılarak yapıldı. Otoakustik emisyon ölçümleri yapılan tüm ratlar AC 40 model odyometri cihazı (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) kullanılarak 40 dakika süre ile, 4 kHz frekansında 120 dB saf ton sese maruz bırakıldı. Deney hayvanlarının 24. saatte otoakustik emisyonları tekrar ölçülerek akustik travma oluşturulduğu görüldü. Akustik travma oluşturulan 20 rat, rastgele 10'arlı kontrol grubu ve CAPE grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. CAPE (Sigma, Germany) çözeltisi % 10 etanol ile hazırlanarak CAPE grubuna kilogram başına 2 ml olacak şekilde 10 µmol/kg dozda i.p. verildi. Kontrol grubuna ise CAPE çözeltisi hazırlanmasında kullanılan % 10 etanol kilogram başına 2 ml olacak şekilde i.p uygulandı. CAPE uygulamasından sonra 1. günde 3. günde 5. günde ve 7. günde tüm ratların otoakustik emisyonları ölçüldü.

Test 1c, akustik travma öncesi DPOAE ölçümü ve akustik travma uygulaması

Test 2c, akustik travmadan 1 gün sonra DPOAE ölçümü takiben CAPE uygulaması

Test 3c, CAPE tedavisinin 1. günü DPOAE ölçümü

Test 4c, CAPE tedavisinin 3. günü DPOAE ölçümü

Test 5c, CAPE tedavisinin 5. günü DPOAE ölçümü

Test 6c, CAPE tedavisinin 7. günü DPOAE ölçümü (Tablo 1)

CAPE grubuna ait testler ve değerler Tablo 1 ve Grafik 1 de gösterilmiştir.

Test 1k, akustik travma öncesi DPOAE ölçümü ve akustik travma uygulanması

Test 2k, akustik travmadan 1 gün sonra DPOAE ölçümü takiben %10 etanol uygulaması

Test 3k, % 10'luk etanol tedavisinin 1. günü DPOAE ölçümü

Test 4k, % 10'luk etanol tedavisinin 3. günü DPOAE ölçümü

Test 5k, % 10'luk etanol tedavisinin 5. günü DPOAE ölçümü

Test 6k, % 10'luk etanol tedavisinin 7. günü DPOAE ölçümü (Tablo 1)

Kontrol grubuna ait testler ve değerler Tablo 2 ve Grafik 2 de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** CAPE ve kontrol grubuna ait test tablosu (AT: Akustik Travma)

Başlangıç	AT	AT sonrası 1.Gün	Ölçümün hemen sonrası (AT sonrası 1.gün)	AT sonrası 2.Gün CAPE- Etanol 1. günü	AT sonrası 4.Gün CAPE- Etanol 3. günü	AT sonrası 6. Gün CAPE- Etanol 5. günü	AT sonrası 8. Gün CAPE- Etanol 7. günü
Test 1c	AT	Test 2c	CAPE uygulaması	Test 3c	Test 4c	Test 5c	Test 6c
Test 1k	AT	Test 2k	Etanol	Test 3k	Test 4k	Test 5 k	Test 6k

### 3.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyonlar

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ( $2f_1-f_2$  kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) Neurosoft Neuro-Audio cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü.  $f_2$  ve  $f_1$  frekansları arasındaki oran ( $f_2/f_1$ ) 1.22 yakın değerler olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti  $f_1$  frekansı için L1 ve  $f_2$  frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 12 dB SPL (L1=67, L2=55) düzeyinde tutuldu (38). Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın ( $f_1$  ve  $f_2$ ) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'lar dış kulak kanalındaki mikrofon ile 1.4, 2.2, 2.9, 3.6, 4.4, 5.7 ve 8.0 kHz frekanslarında kaydedildi. Seçilen frekanslar cihazın otomatik belirlediği frekanslar olup, daha anlaşılır olması amacıyla çalışmamızda sırasıyla 1, 2, 3, 3.5, 4, 6 ve 8 kHz olarak ticari odyometrelerde kullanılan frekanslar şeklinde ifade edildi. Otoskopik muayenesi yapılan ve olağan olan ratlar anestezi altında sol kulakları yere bakacak pozisyona getirilerek uygun proba sağ kulaktan otoakustik emisyon ölçümü yapıldı. (Resim 1,2) Otoakustik emisyon ölçümü yaklaşık 30 sn'de tamamlandı. Ölçümler gürültü düzeyinin 40 dB'i geçmediği özel odada yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme "Mann-Whitney U non-parametrik Test" ve "Wilcoxon Signed Ranks Test" ile yapıldı. P değerleri 0,05'den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.



**Resim 1.** Ratlarda OAE Uygulaması



**Resim 2.** Ratlarda OAE Uygulaması

#### 4. BULGULAR

Yirmidördüncü saatte tüm ratlarda 3, 3.5, 4, 6 kHz frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı akustik travma geliştiği görüldü ( $p<0,05$ ), (Tablo 3,4). Üç kHz'e kadar olan frekanslarda ise akustik travma öncesi ve akustik travmadan 24 saat sonraki emisyon ölçümlerinde anlamlı fark gözlenmedi.

3 kHz'de CAPE grubunda 3. ve 7. günde anlamlı düzelme oldu. Diğer günlerde anlamlı bir fark tespit edilmedi. Kontrol grubunda benzer şekilde 3 kHz de 3. ve 7. günde anlamlı düzelme görüldü.

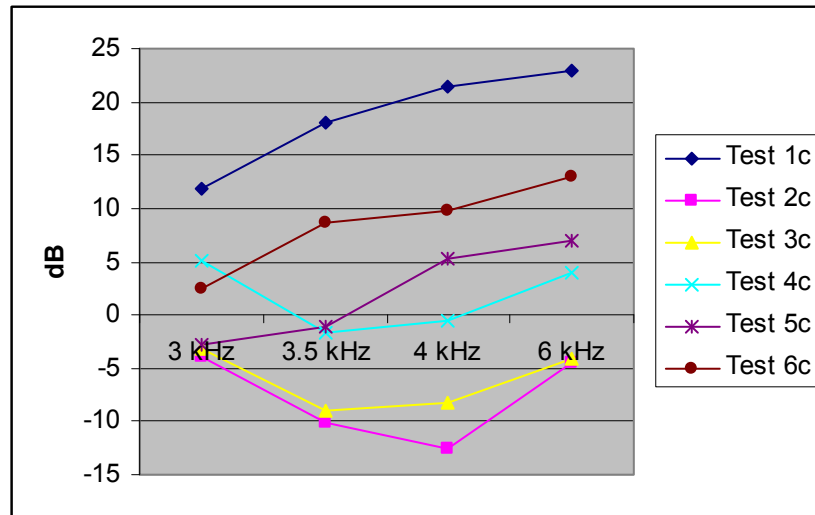
3.5 kHz'de 3. 5. ve 7. günlerde anlamlı düzelme görüldü. Kontrol grubunda da benzer şekilde 3.5 kHz'de 3, 5 ve 7. günlerde anlamlı düzelme tespit edildi.

4 kHz'de hem CAPE grubu hemde kontrol grubunda tüm günlerde anlamlı düzelme oldu.

6 kHz'de CAPE grubunda 3, 5 ve 7. günlerde anlamlı düzelme oldu. Kontrol grubunda ise 5 ve 7. günde anlamlı düzelme görüldü.

CAPE ve kontrol grubu günlere göre kıyaslandığında frekanslar arasında arasında anlamlı fark görülmedi. (Tablo 5-8)

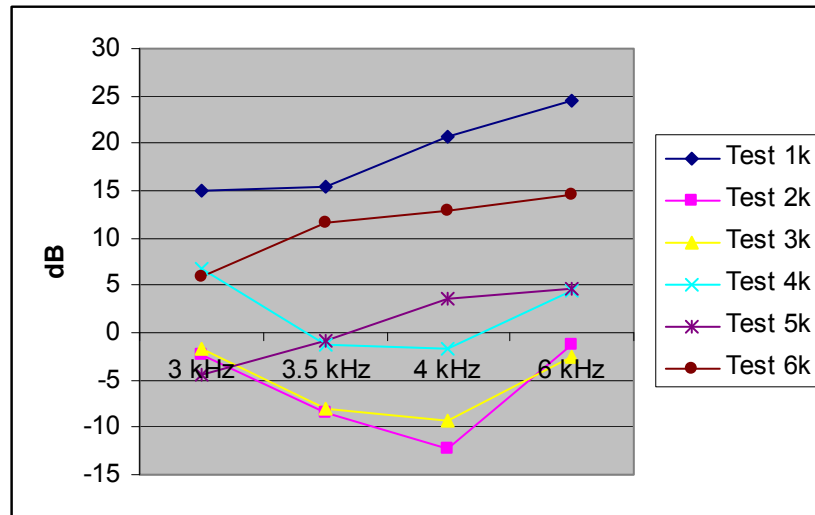




**Grafik 1.** CAPE grubunun günlere göre emisyon ölçüm grafiği

**Tablo 2.** CAPE grubunun günlere göre emisyon ölçüm değerleri

	3 kHz	3.5 kHz	4 kHz	6 kHz
Test 1c	11,8	18,0	21,5	23,0
Test 2c	-3,9	-10,1	-12,6	-4,5
Test 3c	-3,1	-9,0	-8,3	-4,2
Test 4c	5,1	-1,6	-0,6	3,9
Test 5c	-2,8	-1,1	5,3	6,9
Test 6c	2,5	8,6	9,7	13,0



**Grafik 2.** Kontrol grubunun günlere göre emisyon ölçüm grafiği

**Tablo 3.** Kontrol grubunun günlere göre emisyon ölçüm değerleri

	3 kHz	3.5 kHz	4 kHz	6 kHz
Test 1k	14,9	15,4	20,8	24,6
Test 2k	-2,3	-8,5	-12,3	-1,3
Test 3k	-1,7	-8,1	-9,4	-2,6
Test 4k	6,8	-1,3	-1,6	4,4
Test 5k	-4,4	-0,9	3,5	4,6
Test 6k	5,9	11,7	12,9	14,5

**Tablo 4.** CAPE grubunun frekanslara göre AT öncesi AT'dan 24 saat sonrası karşılaştırılması

	CAPE grubunun frekanslara göre AT öncesi AT'dan 24 saat sonrası karşılaştırılması		
	AT öncesi	AT sonrası	P
3 kHz	11.8	-3.9	0.005
3.5 kHz	18.0	-10.1	0.005
4 kHz	21.5	-12.6	0.005
6 kHz	23.0	-4.5	0.005

**Tablo 5.** Kontrol grubunun frekanslara göre AT öncesi AT'dan 24 saat sonrası karşılaştırılması

	Kontrol grubunun AT öncesi ve AT'dan 24 saat sonrası frekanslara göre karşılaştırılması		
	AT öncesi	AT sonrası	P
3 kHz	14.9	-2.3	0.005
3.5 kHz	15.4	-8.5	0.005
4 kHz	20.8	-10.3	0.005
6 kHz	24.6	-1.3	0.005

**Tablo 6.** CAPE tedavisi sonrası 3 kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması

3 kHz	CAPE tedavisi sonrası 2.9 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması			
	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün
CAPE	-1,7	1.1	-4.4	5.9
Kontrol	-3.1	-0.7	-2.8	2.5
P	P>0.05 (P=0.79)	P>0.05 (P=0.481)	P>0.05 (P=0.739)	P>0.05 (P=0.143)

**Tablo 7.** CAPE tedavisi sonrası 3.5 kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması

3.5 kHz	CAPE tedavisi sonrası 3.6 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması			
	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün
CAPE	-8.1	-1.3	-0.9	11.7
Kontrol	-9.0	-1.6	-1.1	8.6
P	P>0.05 (P=0.442)	P>0.05 (P=0.796)	P>0.05 (P=0.684)	P>0.05 (P=0.190)

**Tablo 8.** CAPE tedavisi sonrası 4kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması

4 kHz	CAPE tedavisi sonrası 4.4 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması			
	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün
CAPE	-9.4	-1.69	3.5	12.9
Kontrol	-8.3	-0.6	5.3	9.7
P	P>0.05 (P=0.383)	P>0.05 (P=0.684)	P>0.05 (P=0.684)	P>0.05 (P=0.247)

**Tablo 9.** CAPE tedavisi sonrası 6 kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması

5.7 kHz	CAPE tedavisi sonrası 5.7 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması			
	1.gün	3.gün	5.gün	7.gün
CAPE	-2.6	4.4	4.6	14.5
Kontrol	-4.2	3.9	6.9	13.0
P	P>0.05 (P=0.481)	P>0.05 (P=0.853)	P>0.05 (P=0.436)	P>0.05 (P=0.631)

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akustik travma sonrasında oluşan işitme kaybının ve diğer semptomların önlenmesinde veya tedavisinde henüz etkinliği ispatlanmış bir ajan ya da yöntem bulunamamıştır. Bunun en önemli nedeni oluşum mekanizmasının tam aydınlatılmamış olmasıdır. Tek, çok yüksek tonda (150 dB) bir sese çok kısa bir süre maruz kalmak işitme kaybı oluşturabildiği gibi, farklı ton ve süredeki sesler de akustik travma oluşturabilir.

Akustik travmada işitme kayıpları en iyi işitilen frekanslarda ortaya çıkar. Bunlar 3-6 KHz' lerdir. Akustik travma dış kulak yolunu rezonatör etkisi, stapes refleksinin 2000 Hz frekansa kadar olan sesler için geçerli olması, iç kulak bazal turunun mekanik travmaya daha kolay maruz kalması, orta kulağın alçak frekanslarda lineer özellik gösterdiği yüksek frekanslarda lineer özelliğın kaybolması gibi nedenlerden dolayı en çok 3-6 kHz arasında görülür. Bu etkenler en çok 3.8 kHz'de daha belirgindir (26).

Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan akustik travma modellerinde çoğu zaman kullanılan terminoloji akustik travma ya da GBİK tanımına uymamaktadır. Ayrıca "akustik travma hayvan modeli" oluşturma konusunda görüşbirliği yoktur. Benzer çalışmalarda "akustik travma", "GBİK", "akut akustik travma" ya da "impuls noise trauma" gibi farklı isimler benzer çalışmalarda kullanılmıştır (9, 10, 14, 85-87). Örneğın Fetoni ve ark. yaptıkları bir çalışmada 6 kHz frekans, 120 dB şiddetindeki saf sesi 40 dakika uygulamışlar ve bunu "akustik travma" olarak belirtmişlerdir (9). Yine Fetoni ve ark. 1 yıl sonra yaptıkları çalışmada 6 kHz frekans, 120 dB saf sesi 30 dakika uygulamışlar ve bu uygulamayı "GBİK" olarak belirtmişlerdir (14). Kuokkanen ve ark. saldırı tüfeğı ile oluşturdukları 162 dB şiddetinde ses kullanarak yaptıkları başka bir çalışmalarında "akut akustik travma" ismini kullanmışlardır. Abaamrane ve ark benzer şekilde tüfek ile oluşturdukları 170 dB şiddetinde ses kullanarak yaptıkları çalışmalarında "akustik travma" terimini kullanmışlardır (86, 87). Choi ve ark. 105 dB şiddetindeki, 4 kHz saf sesi 6 saat uygulayarak oluşturdukları işitme kaybını "akut akustik travma" olarak belirtmişlerdir (10). Duan ve ark. ise 160 dB şiddetindeki saf sesi her biri milisaniyeler süren 50 impuls şeklinde uygulamış ve bunu "impuls noise trauma" olarak tanımlamıştır (85). Bu

çalışmalardan anlaşılacağı üzere ses maruziyeti sonrası gelişen işitme kayıplarının hayvan modeli çalışmalarında gerek uygulanacak ses şiddeti ve frekansı gerekse sese maruziyet süresi üzerinde değişik görüşler mevcuttur. Bu görüşler ışığında çalışmamızda 4 kHz frekansda saf ton ses kullanıldı. Uygulanacak ses şiddeti ve süresi hususunda literatür de görüşbirliği olmaması nedeniyle çalışmamızda, kolay uygulanabilir, daha az travmatik ve tekrar edilebilir olma özelliğindeki 120 dB şiddetinde ses 40 dakika uygulandı. Çalışmamızda akustik travma öncesi emisyon ölçümleri ile akustik travmadan 24 saat sonraki emisyon ölçümleri karşılaştırıldığında her iki grupta akustik travma olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Bu durum kullandığımız akustik travma oluşturma metodunun etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda 1 ve 2kHz frekanslarında akustik travmaya bağlı olarak emisyonlarda bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bu durum da akustik travmanın en çok 3kHz ve üzeri frekanslarda etkili olduğunu teyid etmektedir (26).

Akustik travmada işitme kaybı 2 ana mekanizma ile olmaktadır. Mekanik, metabolik veya biyokimyasal. Metabolik hasar için de birbiri ile iç içe geçmiş 3 mekanizmadan sözedilmektedir. Birincisi serbest radikal hasarı, ikincisi lipid peroksidasyonu ve üçüncüsü kohlear iskemi (3).

Mekanik hasarda en çok dış tüylü (DTH) ve iç tüylü hücreler (İTH) etkilenir. İşitme kaybının sebebi stereosilyaların kaybı, birbirleriyle yapışmaları, kırılmaları, tektorial membrandan ayrılmasıdır. Her ne kadar primer olarak DTH'ler etkilensede yüksek ses İTH'lerde de hasara yol açar. İTH yüksek sese maruziyet sırasında oldukça aktiftirler ve yüksek ses 8. sinir ile yaptıkları sinaptik aralığa yoğun glutamat salınımına neden olur. Glutamat İTH ve 8. sinirin oluşturduğu sinapsta eksitator nörotransmitter olarak görev yapar. Yüksek ses aynı zamanda 8. sinir aferent fibrillerinde şişme ve yırtılmaya glutamat eksitoksisitesi mekanizması ile neden olur. Ayrıca Pillar hücrelerde meydana gelen hasar yüksek seviyeli ve sürekli seste görülür. Pillar hücre kaybı neticede DTH kaybına katkıda bulunmaktadır (2-8).

Kohleada sese bağlı hasar oluşumunda bir diğer mekanizma ise metabolik hasardır. Yapılan çalışmalar sese maruziyet sonrası kohleada serbest oksijen radikalleri (SOR), lipid peroksidasyonu ve mikrodolaşım bozukluğu geliştiğini göstermiştir (2-6). SOR; süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^\cdot$ ), peroksinitrat vb radikallere verilen genel isimdir. Sese bağlı biyokimyasal hasar mekanizmalarından

olan serbest radikal hasarı kesin ispatlanamamış olmakla birlikte yapılan çalışmalarda serbest radikal hasarını destekleyen önemli bulgular mevcuttur. Bu bulgular: (1) yoğun gürültü sonrası stria vasküleriste süperoksit anyon radikalinin artması, (2) gürültü sonrası kohleada hidrosil radikal seviyesinde artış, (3) endojen antioksidan olan glutatyonda artma (4) bazı antioksidan uygulamaların gürültüye bağlı işitme kayıplarında etkili olabilmesi (3). Kohleada artmış SOR orijini halen tartışma konusudur. Mitokondri içinde aerobik solunumun bir parçası olan elektron transport zinciri (ETZ) süperoksitlerin ana kaynağıdır. ETZ elektronların bir taşıyıcıdan diğer taşıyıcıya hareketi ile oluşan ve ATP sentezlenmesine neden olan bir grup reaksiyonu kapsar. Elektronların bir taşıyıcıdan diğerine taşınması süperoksitin ara bir molekül olarak oluşmasına neden olur. Eğer mitokondri hücresel enerji üretmek için çok daha fazla oksijen kullanırsa daha fazla süperoksit anyonu ortaya çıkar. DTH'ler bu bağlamda hareketli olduklarından enerjiye oldukça fazla ihtiyaç duyarlar ve yüksek düzeydeki ses maruziyeti mitokondride aerobik solunum sonrası yoğun enerji ihtiyacını doğurur. Ses maruziyeti sonrası ETZ yoğun miktarda oksijen kullanır ve yoğun miktarda süperoksit anyonu ortaya çıkarır. Bu süperoksit anyonu diğer moleküllerle etkileşime girerek kohleada diğer SOR oluşumuna neden olur (3). İskemi kohlear kan akımını azaltmakta ve bunun sonucunda mitokondrideki fosforilasyon sürecinin yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu yetersizlik süperoksit salınımında artışa neden olmaktadır. İskemi sonrası kan akımı tekrar başladığında oksijen miktarı tekrar artar bu da süperoksit oluşumunda daha fazla artışa neden olmaktadır. Bu SOR ve kohlear kan arasında bir kısır döngüye neden olmaktadır (2-8). Benzer şekilde akustik travma sonrası oluşan serbest radikaller sonucu ortaya çıkan 8-isoprostin  $F_{2\alpha}$  vazokonstrüksiyona neden olarak kan akımını azaltır. Azalan kan akımı süperoksit salınımına neden olur. Bu kısır döngü hasar oluşumu mekanizmasında yer alır (7). Yamane ve ark. stria vaskülarisin marjinal hücreleri boyunca olan ilk süperoksit depolanmalarını mitokondrinin oksijensiz ortamda yüklenmesine bağlamışlar ve bu oksijen eksikliğinin kohlear kan akımındaki azalmaya veya iskemiye bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (2). Fakat akustik travmada kan akımındaki dramatik düşüşün sebebi yinede tam açıklığa kavuşmamıştır. Yamane ve ark. çalışmaları sese maruziyet sonrası SOR'un hasara etkisine yöneliktir, fakat bunların yaklaşımları SOR'un dış tüylü hücreye direkt

lokalize olduğunu ispatlayamamışlardır (2). 110 dB şiddetinde geniş band sese yapılan bir çalışmada hidroksil radikalinde artış saptanmıştır (3).

Bir başka metabolik hasar mekanizması olduğu düşünülen lipid peroksidasyonu serbest radikallerin lipid molekülü yıkması ile oluşan kimyasal bir süreçtir. Lipidler hücre membranının ana molekülüdür. Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin rol aldığı hücre membran yıkımına neden olabilecek bir seri reaksiyonu kapsar. Bu reaksiyonlar kendi kendine aralıksız devam eder. Serbest radikal ve ses maruziyeti bittikten sonrada hücre hasarının devam etmesi bunun kanıtıdır (2, 3). Çinçilyalarla yapılan çalışmada sese maruziyetten yarım saat sonra corti organını dichlorofluorescein (DCF) ile boyayarak lipid peroksidasyonu gösterilmiştir (3). Ohinata, Miller, Altschuler 115 dB şiddetinde 4 kHz oktav band sesinde artmış lipid peroksidasyon bulgusuna rastlamışlardır (4). Ohinata ve ark. sese maruziyet sonrası yakın zamanlı bir çalışmada kohleada lipid peroksidasyon artışı gözlemlemişlerdir (6). Bu nedenle tüylü hücreleri korumak amaçlı lipid peroksidasyonunu inhibe etmek için farmakolojik ajanlar denenmiştir. Bir başka çalışmada sese maruziyet öncesi sese maruziyet süresince ratlara “lazaroid” (lipid peroksidasyon inhibitörü) enjekte etmişlerdir. Enjekte edilen ratlar daha düşük geçici eşik değişiklikleri göstermiştir. Sonuçlar lipid peroksidasyonunun sese bağlı işitme kaybında etkin bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (3).

Akustik travmada mekanik hasarı önleyecek bir yöntem ya da ajan yoktur ancak metabolik hasar için çok sayıda çalışmada çok sayıda ajan öne sürülmektedir (7, 10, 15, 88). Takemoto ve ark. 4 kHz frekansında 130 dB şiddetinde saf ton sesi 3 saat guinea piglere uyguladıktan sonra antioksidan olan “edaravon” kullanmışlar ve histolojik olarak kohleayı serbest oksijen radikallerinden koruduğunu göstermişlerdir (88). Choi Chul-Hee ve ark. guinea piglerde 4-hidroksi phenyl N-tert-butylnitron, N-asetilsistein ve asetil L-karnitin gibi antioksidanların akustik travmada etkili olduğunu deneysel çalışmalarında göstermişlerdir (10). Hirose Y. ve ark. akustik travma oluşturdukları ratlarda koenzim-Q'nun antioksidan özelliğini çalışmışlar ve koenzim-Q'nun dış tüylü hücreleri serbest radikal hasarından koruyucu özelliğini elektron mikroskopik olarak göstermişlerdir (89). Le Prell ve ark. guinea piglere 4 kHz frekansda 120 dB şiddetindeki saf ton sesi 5 saat uygulayarak oluşturdukları akustik travmada A, C, E vitamini ve magnezyumun antioksidan özelliğini



araştırmışlar ve A, C, E ve magnezyumun kombine edilerek verildiği grupta işitmede belirgin düzelme olduğunu göstermişlerdir (7). Fetoni ve ark. ise 6 kHz'de frekensda 120 dB saf ton sesi 40 dakika uygulayarak guinea piglerde oluşturdukları akustik travmada E vitamini ile sentetik koenzim-Q olan idebenone kullanmışlar, idebenone + E vitamini grubunda işitmenin anlamlı olarak düzeldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada yapılan elektron mikroskopik çalışmada E vitamini ve idebenone grubunda DTH kaybının daha az olduğu görülmüştür (9). Kil ve ark. sese maruziyet sonrası bir antioksidan olan "ebselen"ın stria vaskülariste glutasyon peroksidazı inhibe ettiğini elektronmikroskopik olarak göstermişlerdir (89).

Çalışmamızda kullandığımız, antioksidan özelliği birçok çalışmada gösterilmiş ancak akustik travmada kullanılmamış olan CAPE; bal arısının ürettiği yapıcı flavonoidlere benzeyen propolis maddesinin aktif bir bileşeni olup güçlü bir antioksidandır (17, 23, 24, 90). 10 µmol/L konsantrasyonda reaktif oksijen türlerini bloke ettiği gösterilmiştir (18). CAPE'nin antioksidan özelliği lityum toksisitesi, akciğer fibrozisi, testis kanseri, nefrotoksisite, diyabetik kalp iskemilerinde, beyin iskemilerinde, karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir. (17, 23, 24, 91-94). Literatürde CAPE'nin akustik travma üzerine etkinliğini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Biz de çalışmamızda akustik travmaya maruz kalmış bir hastanın hekime yaklaşık 24 saat sonra başvurduğunu düşünerek CAPE tedavisini akustik travmadan 24 saat sonra 10 µmol/L dozda tek doz olarak planladık. Ancak Yamane ve ark. 120-125 dB şiddetindeki konser sonrası süperoksit anyonunun strial kapiller boyunca stria vaskülariste arttığını, 6 saat sonra ise süperoksit anyonunun büyük oranda gerilediğini göstermişlerdir (2). Çakır ve ark gürültüye maruziyet sonrasında ilk bir saat içinde SOR seviyesinde önemli bir artış olduğunu ifade etmişler, uyguladıkları HBO bu dönemde SOR seviyesini daha fazla arttırdığından dolayı işitmeyi olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (13)

Bizim çalışmamızda CAPE tedavisi sonrası 1., 3., 5. ve 7. gün emisyon ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Bir başka deyişle, CAPE uygulaması akustik travma sonrasında işitmede düzelme oluşturmamıştır. Bu durum şu şekilde yorumlanmıştır: Oksijen radikalleri çok erken dönemde ilk yarım saatte oluşmaya başlamakta ve 6. saatten sonra hızla düşüşe geçmektedir (2). Akustik travma sonrası 24. saatte CAPE uyguladığımız ratlarda

6.saatten sonra SOR seviyesi normal seviyelerine düşmektedir. Ortamda SOR olmadığından CAPE ye bağlı antioksidan etkinin görülmesi de söz konusu olmamıştır. Bir başka deyişle, CAPE nin 24. saatte uygulanması gecikmiş bir uygulamadır. Profilaktik amaçlı olarak akustik travma öncesi veya travma sonrası birkaç saat içinde CAPE uygulanabilirse belki SOR un yüksek seyrettiği dönemde etkili olabilir, ancak bu durum pratikte pek mümkün değildir. Çünkü bu tür hastaların hemen hepsi olaydan en erken 1 gün sonra tıbbi yardım arayışına girmekte ve hekime başvurumaktadırlar. Öte yandan bazı çalışmalarda mükerrer dozlarda antioksidan uygulanmış, ancak maruziyet sonrası serbest radikallerin 6 saat içinde önemli oranda azaldığını düşünülerek çalışmamızda CAPE mükerrer dozlarda uygulanmadı (2). Akustik travmada ilk ve en çok etkilenen frekans olan 4 kHz’de her ne kadar kontrol ve CAPE grubu arasında anlamlı fark olmasa da düzelmenin görüldüğü ilk frekans olarak tespit edildi. Bu frekans akustik travma sonrası 1. günden itibaren hızla düzelmiştir. 3, 5 ve 6 kHz nispeten daha az etkilenen frekanslar olup 3. günden itibaren düzelme göstermişlerdir. Üç kHz’de CAPE ve kontrol grubunun 1, 3, 5 ve 7. gündeki otoakustik emisyon ölçümleri akustik travma sonrası ölçümlere göre karşılaştırıldığında 3. ve 7. günde anlamlı düzelme oldu ancak 5. günde düzelme olmadığı görüldü. Bu durumun cihaz kalibrasyon hatasına veya hatalı ölçüme bağlı olduğu düşünüldü. Çünkü bu frekansta, 3. günden itibaren düzelme olduğu görüldü ve 7. günde de düzelmenin devam ettiği tespit edilmiştir.

#### Sonuçlar

1. -Dört kHz frekansında 120 dB sesin 40 dakika uygulanması ile akustik travma oluşmaktadır.
2. -Akustik travmadan 24 saat sonra uygulanan CAPE’nin tedavide etkinliği yoktur.
3. -CAPE’nin akustik travma tedavisinde ve proflaksisinde etkinliğini göstermek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Akustik Travmada Kafeik Asit Fenil Esteri Tedavisinin İşitme Kaybı Üzerine Etkisi (Hayvan Modeli)**

Akustik travma sonrasında oluşan işitme kaybının önlenmesinde veya tedavisinde henüz etkinliği ispatlanmış bir ajan ya da yöntem bulunamamıştır. Bununla birlikte antioksidanlar gibi çok çeşitli ajanlar bu amaçla kullanılmıştır. Çalışmamızda antioksidan olan kafeik asit fenil esterinin akustik travmaya bağlı işitme kayıplarındaki etkisi araştırıldı. Çalışmamızda 20 rat kullanıldı. Çalışma öncesi deney hayvanlarının otoakustik emisyon ölçümleri yapıldı. Otoakustik emisyon ölçümleri yapılan tüm ratlar 40 dakika süre ile, 4 kHz frekansında 120 dB saf ton sese maruz bırakıldı. Deney hayvanlarının 24. saatte otoakustik emisyonları tekrar ölçülerek akustik travma oluştuğu tespit edildi. Akustik travma oluşturulan 20 rat, rastgele 10'arlı kontrol grubu ve kafeik asit fenil ester grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kafeik asit fenil esterinin çözeltisi % 10 etanol ile hazırlanarak kafeik asit fenil ester grubuna kilogram başına 2 ml olacak şekilde 10 µmol/kg dozda i.p. verildi. Kontrol grubuna ise kafeik asit fenil ester çözeltisi hazırlanmasında kullanılan % 10 etanol kilogram başına 2 ml olacak şekilde i.p uygulandı. Kafeik asit fenil ester tedavisi akustik travmadan 24 saat sonra uygulandı. Kafeik asit fenil ester uygulamasından sonra 1. günde 3. günde 5. günde ve 7. günde tüm ratların otoakustik emisyonları ölçüldü. Çalışmamızda uyguladığımız akustik travma modelinde istatistiksel olarak anlamlı akustik travma oluştuğu görüldü. Kafeik asit fenil ester tedavisi sonrası 1., 3., 5. ve 7. gün emisyon ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Akustik travmadan 24 saat sonra tek doz olarak uygulanan Kafeik asit fenil ester tedavisinin akustik travmaya bağlı işitme kayıplarında etkili olmadığı düşünüldü. Kafeik asit fenil esterinin 24. saatte uygulanması gecikmiş bir uygulamadır. Akustik travma oluştuktan sonra uygulanan kafeik asit fenil esterinin tedavide etkinliği yoktur. Ancak proflakside etkinliği için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akustik travma, CAPE, Antioksidan

## SUMMARY

### **The Effect of Caffeic Acid Phenyl Ester on Hearing Loss Caused by Acoustic Trauma (Experimental Study)**

There is no proved agents and method in the treatment and prevention of hearing loss following acoustic trauma. However, lots of agents such as antioxidants have been tried so far. In our study, the effect of antioxidant caffeic acid phenyl ester was investigated. Twenty rats were included in this study. Otoacoustic emissions were measured at the beginning of study. Then, all the rats were exposed to sound at 4 kHz frequency and 120 dB intensity. The model of acoustic trauma was proved by measuring otoacoustic emissions following 24 hours of trauma. Twenty rats with acoustic trauma were divided into 2 groups; as 10 rats in control group and 10 rats in caffeic acid phenyl ester group. The solution of caffeic acid phenyl ester was prepared with 10 percent ethanol, then, 10  $\mu\text{mol/kg}$  dosage was injected intraperitoneally (as 2 ml/kg). Control group animals were injected 2 ml/kg ethanol (10%) which was used in the preparation of caffeic acid phenyl ester solution. Caffeic acid phenyl ester was administered 24 h after acoustic trauma. The consecutive otoacoustic measurements of all rats were carried out of 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days of caffeic acid phenyl ester administration. The formation of acoustic trauma model was also proved statistically. There was no statistically significant difference between study and control groups according to the otoacoustic emission measurements at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days after from caffeic acid phenyl ester administration. Management with caffeic acid phenyl ester 24 h after the acoustic trauma seem to have no an effect on the management of hearing loss caused by acoustic trauma. Caffeic acid phenyl ester administration at 24<sup>th</sup> hour of acoustic trauma is delayed application. Caffeic acid phenyl ester has no effect on the treatment of evolved acoustic trauma. However, is necessary further study to investigate prophylactic effect of caffeic acid.

**Keywords:** Acoustic Trauma, CAPE, Antioxidants

## KAYNAKLAR

1. Lonsbory-Martin BL, Martin GK. Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Cummings CW. Cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007;2906-25
2. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Konishi K, Iguchi H, Nakagawa T, et al. The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. *Acta Oto-laryngol Supp* 1995;519, 87–92
3. Henderson D, Eric C, Bielefeld, Kelly Carney Harris, Bo HH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear & Hearing* 2006;27,1–19
4. Ohinata Y, Miller J. M, Altschuler R. A, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res* 2000a; 878 163–73
5. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller J. M. Glutathione limits noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2000b; 146, 28–34
6. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res* 2003;966, 265–73
7. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol & Med* 2007; 1454–63
8. Nuttal AL. Sound-induced cochlear ischemia/hypoxia as a mechanism of hearing loss. *Noise & Health* 1999; 5, 17-31
9. Fetoni AR, Ferraresi A, Greca CL, Rizzo D, Sergi B, Tringali G, et al. Antioxidant protection against acoustic trauma by coadministration of idebenone and vitamin E. *Neuroreport* 2008;19(3):277-81
10. Choi CH, Chen K, Vasquez-Weldon A, Jackson RL, Floyd RA, Kopke RD. Effectiveness of 4-hydroxy phenyl N-tert-butyl nitron (4-OHPBN) alone and in combination with other antioxidant drugs in the treatment of acute acoustic trauma in chinchilla. *Free Radic Biol Med* 2008;44(9):1772-84
11. Takahashi K, Kusakari J, Kimura S, Wada T, Hara A. The effect of methylprednisolone on acoustic trauma. *Acta Otolaryngol* 1996;116(2):209-12
12. Coleman JK, Quirk WS, Dengerink HA, Wright JW. Pentoxifylline increases cochlear blood flow while decreasing blood pressure in guinea pigs. *Hear Res* 1990;47(1-2):169-74
13. Çakir BO, Ercan I, Civelek S, Körpınar S, Toklu AS, Gedik O, et al. Negative effect of immediate hyperbaric oxygen therapy in acute acoustic trauma. *Otol Neurotol* 2006 ;27(4):478-83
14. Fetoni AR, M Ralli, B Sergi, C Parrilla, D Troiani, G Paludetti. Protective effects of N-acetylcysteine on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otorhinolaryngol* 2009; 29(2): 70–5

15. Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H. Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2008;128(10):1071-6
16. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, et al. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 2002; 731:53-6
17. Uz E, Söğüt S, Şahin S, Var A, Özyurt H, Güleç M, et al. The protective role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on testicular tissue after testicular torsion and detorsion. *World J Urol* 2002;20(4):264-70
18. Sud'ma GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett* 1993; 329: 21-4
19. Uz E, Öktem F, Yılmaz HR, Uzar E, Özgüner F. The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitric oxide in rat kidneys subjected to methotrexate: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005;277(1-2):165-70
20. Chen YJ, Shiao MS, Wang SY. The antioxidant caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis associated with selective scavenging of hydrogen peroxide in human leukemic HL-60 cells. *Anticancer Drugs* 2001;12(2):143-9
21. Song JJ, Kwon SK, Cho CG, Park SW. The effect of caffeic acid phenethyl ester on the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(8):1287-91
22. Okutan H, Özcelik N, Yılmaz HR, Uz E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clin Biochem* 2005;38(2):191-6
23. Altuğ ME, Serarslan Y, Bal R, Kontaş T, Ekici F, Melek IM, et al. Caffeic acid phenethyl ester protects rabbit brains against permanent focal ischemia by antioxidant action: a biochemical and planimetric study. *Brain Res* 2008 27;1201:135-42
24. Öktem F, Özgüner F, Sulak O, Olgar S, Aktürk O, Yılmaz HR, et al. Lithium-induced renal toxicity in rats: protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005;277(1-2):109-15
25. Özeren M, Sucu N, Tamer L, Aytaçoğlu B, Bayrı O, Döndaş A, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) supplemented St. Thomas' hospital cardioplegic solution improves the antioxidant defense system of rat myocardium during ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res* 2005;52(3):258-63
26. Akyıldız AN. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Cilt 1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998; 3-21, 49-56, 143-95
27. Aslan A. *Kulak Anatomisi. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları*. Koç C. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 45-62
28. Peter AS, Patrizia M. *Kohlear Anatomi ve Santral İşitme Yolları. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Cummings CW. Cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007;3373-98

29. Belgin E. İşitme Fizyolojisi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. Koç C. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 63-72
30. Çelik O, Şerbetçioğlu B. Otoloji ve Nörootolojide Öykü, Muayene ve Değerlendirme. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş boyun Cerrahisi. Çelik O. Cilt 2, 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007; 1-35
31. Aydan G, Belgin E. Temel Odyoloji. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. Koç C. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 73-88
32. Dağlı AŞ. Distortion product otoakustik emisyonlar (Uyarı/cevap eğrileri). K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 1996; 4 : 2-140-2
33. Özturan O, Lew H, Jerger J. Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. KBB ihtisas Dergisi 1994; 2:194-205
34. Kemp DT. Otoacoustic emissions, travelling waves and cochlear mechanisms. Hear Res 1986; 22: 94-104
35. Oysu Ç, Külekçi M, Kavak L. Kontralateral akustik uyarının spontan otoakustik emisyonlar üzerine etkileri. Turk Arch ORL 2001; 39(2): 96-101
36. Hatzopoulos S, Petruccelli J, Laurell G, Finesso M, Martini A. Evaluation of anesthesia effects in a rat animal model using otoacoustic emission protocols. Hear Res 2002;170(1-2):12-21
37. Lonsbory-Martin BL, Martin G. A review of otoacoustic emissions. J Acoust Soc Am 1991; 89:2027-67
38. Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: Normativ Findings. Ear Hear 1990; 11: 106-20
39. Ferber-Viart C, Preckel MP, Dubreuil C, Banssillon V, Duclaux R. Effect of anesthesia on transient evoked otoacoustic emissions in humans: a comparison between propofol and isoflurane. Hear Res 1998;121(1-2):53-61
40. Genç GA, Ertürk BB, Belgin E. Yenidoğan işitme taraması: Başlangıçtan günümüze. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 109-18
41. Gates GA, Mills D, Nam BH, D'Agostino R, Rubel EW. Effects of age on the distortion product otoacoustic emission growth functions. Hear Res 2002;163(1-2):53-60
42. Kemp DT, Brown MB. Ear canal acoustic and round window electrical correlates of  $2f_1-f_2$  distortion generated in the cochlea. Hear Res 1984; 13:39-46
43. Lonsbory-Martin BL, Harris FB, Stagner BB, Hawkins MD; Martin GK. Distortion product otoacoustic emissions in human. II. relations to acoustic immitance and stimulus frequency and spontaneous emissions in normally hearing subjects. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990; 99: 15–29
44. Neely ST, Johnson TA, Kopun J, Dierking DM, Gorga MP. Distortion-product otoacoustic emission input/output characteristics in normal-hearing and hearing-impaired human ears. J Acoust Soc Am 2009;126(2):728-38

45. Bonfils P, Avan P, Francois M, Trotoux J, Narcy P. Distortion-product otoacoustic emissions in neonates: normative data. *Acta Otolaryngol* 1992;112(5):739-44
46. Apaydın F, Ege Y, Günhan Ö, Bilgen V. Otoakustik emisyonlarda ilk uygulamalarımız. *Türk Otolaringoloji Arsivi* 1995; 33: 267-72
47. Fabiani M. Evoked otoacoustic emissions in the study of adult sensorineural hearing loss. *Br J Audiol* 1993;27(2):131-7
48. Erdem T, Apaydın F, Miman MC, Aydın GK. Effüzyonlu otitis media takibinde otoakustik emisyonlar. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1998; 6 (2): 47-50
49. Çelik A, Varol R, Onat T, Dağdelen Y, Tugay F. Akut egzersizin futbolcularda antioksidan sistem parametrelerine etkisi. *Spor metre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2007; V (4) 167-172
50. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4: 92-5
51. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142(2):231-55
52. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115(2):81-103
53. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984;1(8391):1396-7
54. Atanasu V, Manolescu B, Stoian I. Hcpidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007; 78: 1-10
55. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84
56. Şimşek F. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu. *T Klin J Peditr* 1999; 8:42-7
57. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004;142(2):231-55
58. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21(1):24-8 (Review)
59. Olinski R, Siomek A, Rozalski R, Gackowski D, Foksinski M, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Tudek B. Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochim Pol* 2007;54(1):11-26
60. Jezek P, Hlavatá L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(12):2478-503



61. Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med.* 1994; 121(9):684-97 (Review)
62. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120(9):771-83
63. Pagano G. Redox-modulated xenobiotic action and ROS formation: a mirror or a window? *Hum Exp Toxicol* 2002; 21(2):77-81
64. Sasaki Y. Does oxidative stress participate in the development of hepatocellular carcinoma? *J Gastroenterol* 2006 ;41(12):1135-48
65. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 277-84
66. Choe E, Min DB. Chemistry and reactions of reactive oxygen species in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 1-22
67. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189: 41-54
68. Belviranlı M, Gökbel H. Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *Eur J Gen Med* 2006; 3(3): 126-131
69. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidant therapies during chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003;88: 434-9
70. Aydoğdu N, Erbaş H, Kaymak K. Taurin. Melatonin ve N-Asetilsisteinin kadmiyuma bağlı akciğer hasarındaki antioksidan etkileri. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2007;24(1):43-48
71. Akdoğan M, Akkuş S, Akkuş F, Koyu A. Romatoid artrit ve osteoartrozlu hastalarda eritrosit süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzim düzeyleri. *Van Tıp Dergisi* Cilt:5, 1998: (2) 66-71
72. Dat J, Vandenaabeele S, Vranová E, Van Montagu M, Inzé D, Van Breusegem F. Dual action of the active oxygen species during plant stress responses. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(5):779-95
73. Uysal N, Gönenç S, Sönmez A, Aksu İ, Topçu A, Kayatekin BM, Açıkgöz O. Adölesan sıçan beyinde antioksidan enzim aktivite ve lipid peroksidasyon düzeyleri. *Ege Tıp Dergisi* 2005; 44 ( 2 ) : 75-9
74. Güleç M, Gürel A, Armutçu F. Vitamin E protects against oxidative damage caused by formaldehyde in the liver and plasma of rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2006; 290: 61–7
75. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 1989; 82(12): 747–52 (Review)

76. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-9
77. Ayçiçek A, Erel O, Kocuyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005;164: 775-778
78. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 2002; 73: 1-6
79. Almajano MP, Carbó R, Delgado ME, Gordon MH. Effect of pH on the antimicrobial activity and oxidative stability of oil-in-water emulsions containing caffeic acid. *J Food Sci* 2007;72(5): 258-63
80. Wang X, Bowman PD, Kerwin SM, Stavchansky S. Stability of caffeic acid phenethyl ester and its fluorinated derivative in rat plasma. *Biomed Chromatogr* 2007; 21:343-50
81. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* 2002; 73(1): 21-9
82. Natarajan K, Singh S, Burke TR Jr, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(17):9090-5
83. Yılmaz HR, Uz E, Yücel N, Altuntaş I, Özçelik N. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Mol Toxicol* 2004;18(4):234-8.
84. Gökalp O, Uz E, Çiçek E, Yılmaz HR, Özer MK, Altunbaş A, et al. Ameliorating role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against isoniazid-induced oxidative damage in red blood cells. *Mol Cell Biochem* 2006; 290(1-2):55-9
85. Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear Res* 2004;192(1-2):1-9
86. Kuokkanen J, Aarnisalo AA, Ylikoski J. Efficiency of hyperbaric oxygen therapy in experimental acute acoustic trauma from firearms. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:132-4
87. Abaamrane L, Raffina F, Galb M, Avanc P, Sendowskia I. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. *Hear Res* 2008; 247 (2):137-45
88. Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. The clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. *Eur J Pharmacol* 2004; 487(1-3):113-6.
89. Kil J, Pierce C, Tran H, Gu R, Lynch ED. Ebselen treatment reduces noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase. *Hear Res* 2007; 226(1-2):44-51

90. Özgüner F, Öktem F, Armağan A, Yılmaz R, Koyu A, Demirel R, et al. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on mobile phone-induced renal impairment in rat. *Mol Cell Biochem* 2005; 276 (1-2): 31-7
91. Özyurt B, Özyurt H, Atış Ö, Yılmaz HR, Söğüt S. Deneysel olarak oluşturulan akciğer fibrozisinde E vitamini ve kafeik asit fenetil esterinin akciğer dokusundaki bazı metabolik enzimlere etkisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4(3): 14-8
92. Armağan A, Uzar E, Uz E, Yılmaz HR, Kutluhan S, Koyuncuoğlu HR, et al. Caffeic acid phenethyl ester modulates methotrexate-induced oxidative stress in testes of rat. *Hum Exp Toxicol* 2008; 27(7): 547-52
93. Özen S, Akyol O, Iraz M, Söğüt S, Özüğurlu F, Özyurt H, et al. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Appl Toxicol* 2004; 24(1): 27-35
94. Parlakpınar H, Özer MK, Uçar M, Gaffaroğlu M, Vardı N, Koç M, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *Cell Biochem Funct.* 2006; 24(4):363-7