



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ ÖZÜNÜN FARKLI DOZLARININ AKUSTİK TRAVMA
UYGULANAN RATLARIN KOKLEASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Saniye Merve ZEYBEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA, 2016



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ ÖZÜNÜN FARKLI DOZLARININ AKUSTİK TRAVMA
UYGULANAN RATLARIN KOKLEASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Saniye Merve ZEYBEK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selim Sermed ERBEK

ANKARA, 2016

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Saniye Merve Zeybek tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/10/2016

Tez Konusu: “Üzüm Çekirdeği Özünün Farklı Dozlarının Akustik Travma Uygulanan Ratların Kokleası Üzerine Etkilerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi”

TEZ DANIŞMANI: **Prof. Dr. Selim S. ERBEK**

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Adnan Fuat Büyüklü

Prof. Dr. Selim S. Erbek

Prof. Dr. Aydan Genç

Başkent Üniversitesi

Başkent Üniversitesi

Hacettepe Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun .05... / .10... / 2016 tarih ve ...154.... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

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

Bana kliniğinin her türlü imkanını sunan, bilimsel ve manevi desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz anabilim dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu'na

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam sürecinde tez danışmanlığımı üstlenen, tez konumun belirlenmesi, çalışmamın planlanması, gerçekleştirilmesi ve sonuçlandırılmasında bana yol gösteren değerli tez danışmanım, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz anabilim dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. S.Selim Erbek'e

Yüksek lisans eğitimimin başından itibaren bana sağladığı akademik bilgi ve klinik tecrübe katkılarından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Seyra Erbek'e ve Prof. Dr. Erol Belgin'e

Son olarak bu süreçte eğitimim için her türlü imkanı ve koşulu sağlayan annem Meryem Sinanoğlu ve babam A.Turan Sinanoğlu'na , hayat arkadaşım değerli eşim İ.Ethem Zeybek'e, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olarak bana destek olan Evrim Görüş, Nurcan Acar ve Anı Parabakan'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Saniye Merve ZEYBEK. Üzüm Çekirdeği Özünün Farklı Dozlarının Akustik Travma Uygulanan Ratların Kokleası Üzerine Etkilerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Tezi. 2016.

Bu çalışmadaki amacımız, oral üzüm çekirdeği özü kullanımının farklı dozlarının koklear tüylü hücrelere olan etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamız 24adet yaş ortalaması 12 ay ve ortalama ağırlıkları 300 gr olan Sprague Downey cinsi dişi rat üzerinde uygulanmıştır. Ratların genel anestezi altında otoskopik muayeneleri ve DPOAE testleri yapılarak akustik travma öncesi işitme eşikleri saptanmıştır. Ölçüm sonrasında ratlara sessiz kabinde 103 dB SPL şiddetinde beyaz bant gürültü serbest alanda 4 saat boyunca verilerek, akustik travma yaratıldı. Akustik travma sonrası ratlar her grupta 8 rat olmak üzere üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi, herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. İkinci gruptaki ratlara travma sonrası 2. saatte ve takiben 10 gün boyunca gavaj yolu ile, günde 1 kez 150 mg/kg/gün üzüm çekirdeği ekstresi verildi. Üçüncü gruptaki ratlara ise travma sonrası 2. saatte ve takiben 10 gün boyunca gavaj yolu ile, günde 1 kez 250 mg/kg/gün üzüm çekirdeği ekstresi verildi. Toplam akustik travma öncesi, akustik travma sonrası 1. ve 10.günler olmak üzere 3 kez DPOAE ölçümleri yapıldı.

Akustik travma öncesi ve travma sonrası ilk ölçümlerde DPOAE SNR değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Travma sonrası son ölçümlerde DPOAE SNR değerlerinin ilk değerlere yaklaştığı görülmüştür, fakat gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızın sonunda akustik travma modelimiz ile geçici işitme kaybı meydana gelmiş, üzüm çekirdeği ekstresinin tedavi edici etkisi gösterilememiştir.

Anahtar Sözcükler: akustik travma, üzüm çekirdeği ekstresi, DPOAE, SNR, antioksidan



ABSTRACT

The aim of this study is to research how different doses of oral use of grape seed extract effect cochlear hair cells.

Our experimental study was based on 24 Sprague Downey female rats with mean age 12 months and mean of weight 300 gr. Otoscopic examinations and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) tests were done under general anesthesia and hearing thresholds were obtained prior to acoustic trauma. Afterwards rats were exposed to white band noise of 4 kHz with an intensity level of 103 dB in a sound-proof testing booth. To create an acoustic trauma. After acoustic trauma, rats were divided into three groups; the control group (n:8), the study group 1 (n:8, grape seed extract, 150 mg/kg/day, 10 day), the study group 2 (n:8, grape seed extract, 250 mg/kg/day, 10 day). Grape seed extract was given by gavage. Totally three times DPOAE test result were measured; in pre trauma, post trauma day 1, 10.

Pre trauma and post trauma first day, there was significant statistically difference between the DPOAE SNR results two measurement ($p < 0,05$). Measurement of post trauma last day, DPOAE SNR results of the rats were similar to pre trauma measurement but there was no significant statistically difference between three groups ($p > 0,05$).

After the end of study, we didn't show that grape seed extract therapeutic effect against acoustic trauma cause of the lack of time acoustic trauma.

Key Words: Acoustic Trauma, grape seed extract, DPOAE, SNR, antioxidant

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 RAT KOKLEA ANATOMİSİ.....	4
2.2 İŞİTME FİZYOLOJİSİ.....	7
2.2.1 Ses Dalgası ve Özellikleri.....	7
2.2.2 İşitme.....	8
2.3 OTO AKUSTİK EMİSYONLAR.....	14
2.3.1 Otoakustik Emisyonların Temel Özellikleri.....	15
2.3.2 Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları.....	15
2.3.3 Otoakustik Emisyonun Sınıflandırılması.....	16
2.3.3.1 Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE).....	16
2.3.3.2 Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar.....	16
2.3.3.2.1 Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar.....	17
2.3.3.2.2 Transient Otoakustik Emisyonlar (TEOAE).....	17
2.3.3.2.3 Distorsiyon Otoakustik Emisyonlar (DPOAE).....	17
2.4 AKUSTİK TRAVMA.....	19
2.5. ANTİOKSİDANLAR VE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİ.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4.BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	33

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48



KISALTMALAR

GBİK	: Gürültüye bağılı işitme kaybı
DPOAE	: Distortionproduct (distorsiyon ürünü) otoakustikemiyon
OAE	: Otoakustik emisyon
DKK	: Dış kulak kanalı
SOAE	: Spontanotoakustikemiyonlar
TEOAE	: Transient evoked otoakustik emisyonlar
EP	: Endolenfatik potansiyel
KM	: Koklear mikrofonik
TSAP	: Tüm sinir aksiyon potansiyeli
ÜÇE	: Üzüm çekirdeğı ekstresi
ÜÇY	: Üzüm çekirdeğı yağı
ÜÇÖ	: Üzüm çekirdeğı özü
AİK	: Ani işitme kaybı
SNR	: Sinyal - gürültü oranı
mm	: milimetre
mm²	: milimetre kare
Hz	: Hertz
kHz	: Kilo Hertz
dB	: Desibel
SPL	: Sound Pressure Level
HL	: Hearing Level
RNS	: Reaktif Azot Türleri
RSS	: Reaktif Sülfür türleri
ROS	: Reaktif Oksijen türleri

YFİUBF : Yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri

KRG : Kore Kırmızı Ginseng



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sıçan orta kulağı lateralden, timpanik membran kaldırılmış olarak izleniyor	4
Şekil 2. Soldaki resim: Erişkin bir rat kokleası; Sağdaki resim: Rat kokleasının elektron mikroskopik görüntüsü	5
Şekil 3. Laboratuvar Hayvanlarının İşitme Aralıkları	6
Şekil 4. Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi.	10
Şekil 5. İlerleyen Dalga Modeli	11
Şekil 6. Saçlı Hücrelerde Transdüksiyon	13
Şekil 7. Gavaj Kanülü	27
Şekil 8. Madsen Capella 2(GN Otometrics, Danimarka) OAE ölçüm cihazı	28
Şekil 9. Prob yerleşimi	28
Şekil 10. Akustik travma öncesi örnek ölçüm ekran resmi	29
Şekil 11. Akustik travma sonrası örnek ölçüm ekran resmi	29
Grafik 1. Akustik travma öncesi ve sonrası ratlarda DPOAE değerleri	31
Grafik 2. Ratlarda ölçülen DPOAE değerlerinin ölçüm zamanlarına göre değişimi	32

TABLÖLAR

Tablo 1. Farklı akustik travma modelleri	36
---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde yükses sese maruziyet işitme kayıplarının en önemli nedenlerindendir ve her yıl tüm dünya genelinde 1.6 milyon yeni vaka görülmektedir (1). Bu konuyla ilgili birçok tedavi ve profilaksi yöntemleri denenmiş olsada, henüz etkili bir tedavi şekli bulunamamıştır. Bu nedenle akustik travmaya bağlı kalıcı işitme kayıplarının önlenmesine ve tedavisine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Akustik travmada gürültü mekanik etki ile işitme kaybına neden olmaktadır. Akustik travmanın etkisi ile Corti organı bazal membrandan ayrılır, bozulur ve yerini tek katlı yassı epitelyum tabakası alır (2). Akut akustik travmanın patogeneğinde mekanik travma ve biokimyasal hasar olduğu kabul edilmektedir. Histolojik olarak gürültüye maruz kalmış kokleada iki major morfolojik değişiklik saptanmıştır. Bunlar hücre kaybı ve stereocilia yaralanmasıdır (3). Bu nedenle yüksek sese maruz kalma sonucu gelişen akustik travmada sensörinöral işitme kaybının iç kulakta saçlı hücre hasarı ve hipoksi sonucu geliştiği ileri sürülmektedir (4,5).

Hipoksi sonucu aşırı aktiviteye bağlı olarak hasarlı hücrelerden açığa çıkan ve bozulmuş kan dolaşımı nedeniyle ortamda biriken reaktif oksijen metabolitlerinin hücre hasarını arttırdığı ve şiddetli gürültü sonrasında hücre hasarının gelişmesine neden olduğu ifade edilmektedir (6).

Hipoksinin ve buna bağlı olarak gelişen oksidatif stresin işitme kaybına yol açan gürültüye bağlı koklear zedelenmelerde temel rol oynadığı varsayılmaktadır (7). Yapılan çalışmalarda, gürültüye bağlı oluşan koklear zedelenmeye hipoksinin neden olduğu varsayımı, bu zedelenmenin profilaktik olarak iç kulak kan akımını arttıran ve/veya antioksidan ajanların kullanımı sonucu engellenebilmesi ile desteklenmektedir (8-18).

Gürültüye bağlı işitme kaybında; yüksek şiddetteki ses korti organının iç ve dış saçlı hücrelerine zarar verir. Erken evrelerde en fazla dış saçlı hücreler etkilenir (19-21). Otoakustik emisyon (OAE) prenöral seviyede koklea titreği tüylü

hücrelerinde üretilen düşük şiddetli, nonlinear akustik sinyallerdir ve koklear fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır (22). Bu çalışmada sonuçların kısa sürede alınabilmesi ve güncel literatürde kabul gören bir yöntem olmasından dolayı koklear fonksiyonların OAE ile değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle kokleada bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesidir. Ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması, hipoksinin ortadan kaldırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu nedenle tedavide H1-reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, vazodilatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen tedavisi ve antioksidanlar kullanılır. Literatürde akustik travmada N-asetilsistein, koenzim Q, E vitamini, C vitamini, A vitamini, magnezyum, idebenone, çörek otu yağı gibi antioksidanların rolü üzerine farklı çalışmalar mevcuttur (23-27).

Üzümün (*Vitis vinifera*) tıbbi ve besinsel değeri binlerce yıldır bilinmektedir. Bir üzüm genel olarak öz (%80-90), deri (%5-12), kök (%2-6) ve çekirdekten (%0-5) oluşur (28). Üzümdeki bileşikler antosyaninler, stilben türevleri, polifenoller ve flavonoidler olarak sınıflanabilir. Üzüm çekirdeğinin güçlü serbest radikal yakalama yeteneğini vardır (29,30).

ÜÇÖ superoksit, hidroksil ve peroksil radikallerini başarılı olarak yakalar (31). Bugüne kadar yapılan in vivo çalışmalarda ÜÇÖ'nün herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. ÜÇÖ uzun yıllardan beri Amerika ve Avrupa'da kullanılan bir besin takviyesidir ve FDA tarafından GRAS (Generally recognized as safe-Genel olarak güvenli kabul edilen) statüsüne konulmuştur (33).

Hayvanlarda akustik travma modelleri üzerinde uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır. Görüş ve ark. (32) akustik travma sonrasında üzüm çekirdeği yağının koklea üzerine olan etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada tedavi edici etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Yazarlar, bunun doz miktarıyla ilgili olabileceğini, daha fazla dozun daha etkili olabileceğini önermiştir.

Bu çalışmadaki amacımız, oral üzüm çekirdeği özü kullanımının farklı dozlarının koklear tüylü hücrelere olan etkilerinin araştırılmasıdır.



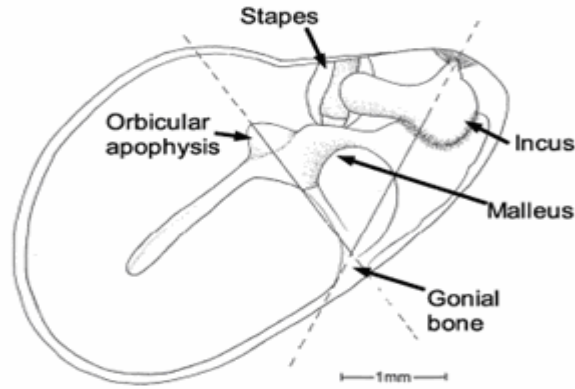
2. GENEL BİLGİLER

2.1 RAT KOKLEA ANATOMİSİ

Sıçan orta kulağı insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Tahmin edileceği üzere, sıçandaki kemikçikler insandakilere göre çok daha küçük olup yaklaşık çeyrek boydadır (33).

Sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer tarafından (1978) mikrotip organizasyon ortaya konularak tanımlanmıştır. Bu dizaynın iki ayırt edici özelliği vardır:

- 1) Malleus, gonial bone bölgesinde timpanik anulusa yapışıktır.
- 2) Malleus bası üzerinde orbiküler apofiz olarak adlandırılan geniş bir kütle vardır.



Şekil 1: Sıçan orta kulağı lateralinden, timpanik membran kaldırılmış olarak izleniyor.

İnsanlarda, timpanik membran alanı $\sim 66 \text{ mm}^2$ dir. Oysa sıçanlarda yalnızca $\sim 11 \text{ mm}^2$ dir (34).

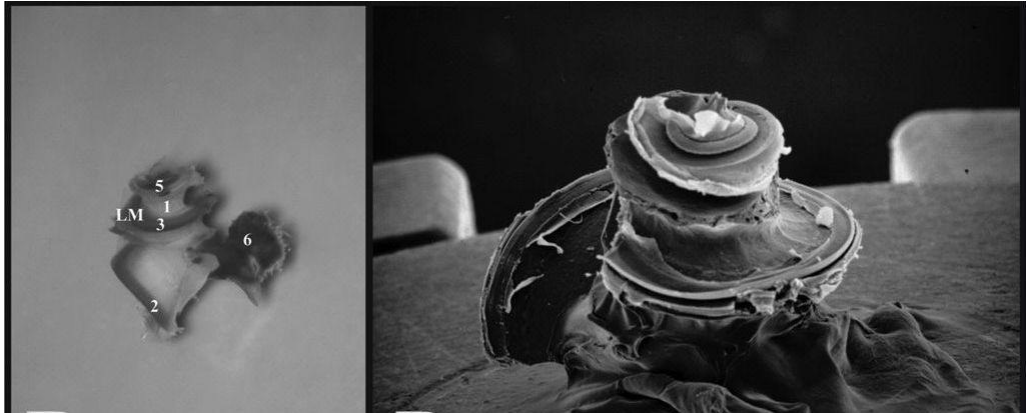
Pars tensa ve pars flaksidanın rölatif boyutları da tamamen farklıdır. İnsanlar, timpanik membranın total büyüklüğü ile kıyaslandığında çok küçük bir pars

flaksidaya sahip iken, sıçanlarda pars flaksida timpanik membranın 1/4 ila 1/3'ünü oluşturur.

Sıçan orta kulagının küçük bullası ve genellikle kapalı olan, horizontale yakın östaki tüpü (ÖT) vardır (35). Sıçan ÖT açılma basıncı insandakine benzerdir (36). ÖT iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpaniuma bağlıdır. Sıçan ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir (37). Sıçan orta kulağı temporal kemikte iyi korunmuştur. Timpanik membran muayenede rahatça görülebilir. Sıçan orta kulağının üç boyutlu yapısı insan orta kulağına benzer. Ancak mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur (38,39).

Sıçanlar ile insanlar arasındaki farklardan bir tanesi, sıçanlarda manubriumun rotasyon aksına paralele yakın yerleşmesidir.

Kokleanın eksenini daire tam olarak sagittal ve horizontal düzlemde yerleşmiştir. Koklea dönüş sayısı $2^{1/4}$ veya $2^{1/2}$ olarak belirlenmiştir. Koklear kanalın uzunluğu 12,16 mm'dir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir (40).

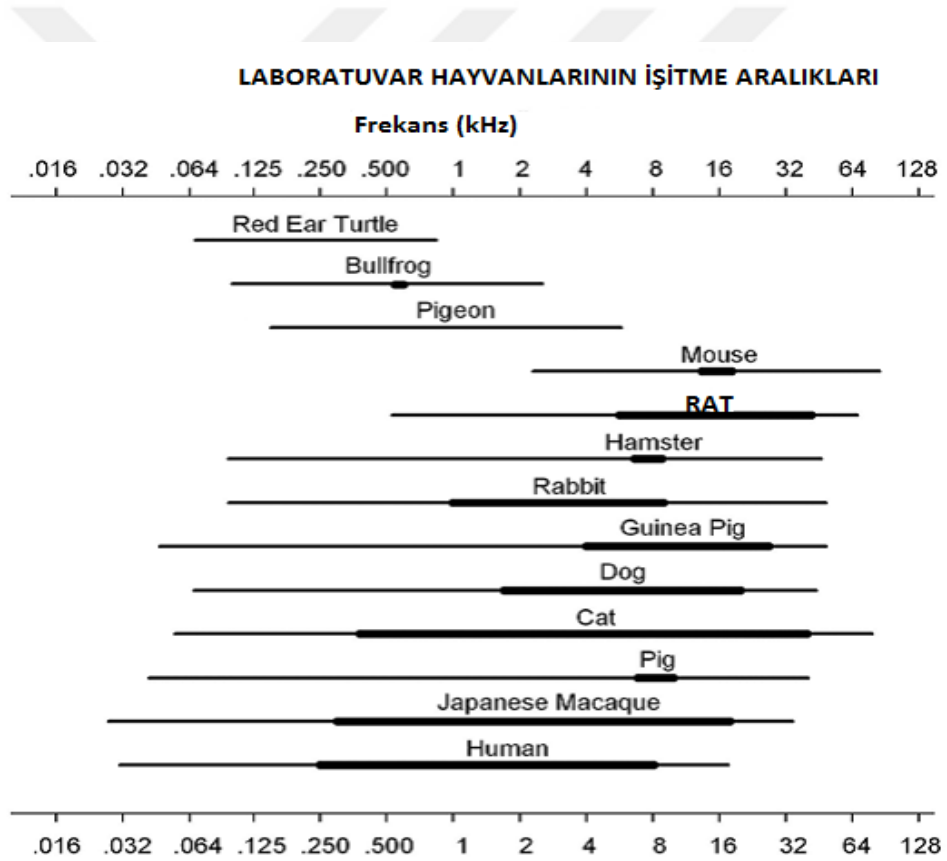


Şekil 2: Soldaki resim: Erişkin bir rat kokleası; Sağdaki resim: Rat kokleasının elektron mikroskopik görüntüsü (Albuquerque A.A.S.'nin (45) çalışmasından adapte edilmiştir).

İnsanlar 16 - 20.000 Hz arasındaki frekansa sahip ses dalgalarını duyarlar. Ratların işitme duyuları ise iyi gelişmiştir. Ratlarda işitme aralığı 70 dB'de 250 -

80.000 Hz aralığında değişmekle birlikte seslere en duyarlı aralık 8.000 ve 32.000 Hz'dir. Her ne kadar genç ve yaşlılarda işitme aralığı aynı olsa da 5 haftadan genç ratlar seslere karşı çok daha fazla duyarlıdırlar. Alçak frekanslı sesleri insandan daha az duyarken yüksek frekanslı sesleri ratlar daha iyi duymaktadır. Yavru ratlar soğuk ve açlık gibi stres durumlarında ultrasonik sesler çıkarırlar. Başparmağımızı işaret parmağımıza sürttüğümüzde oluşan ses bir tür ultrasonik sestir ve bu ses insanlar tarafından duyulamaz. Ergin ratlar kısa ve uzun dalgalı sesler üretir (41). Ratlar ultrasonik seslere duyarlıdırlar ve bizim duyamadığımız birçok sesi duyarlar (42).

Laboratuvar hayvanlarının işitme aralıkları şekil 2. 3'te gösterilmiştir (43).



Şekil 3: Laboratuvar Hayvanlarının İşitme Aralıkları

Ratların birçok fizyolojik ve farmakolojik çalışmada deney hayvanı olarak tercih edilmesinin nedeni çabuk üreyebilmesi, deney uygulamalarında kullanımının ve bakımının kolay olması ve kısa sürede genetik açıdan benzer nitelikte gruplar oluşturulabilmesidir. Gibbs ve ark. tarafından ratın genetik haritasının çıkarılmasıyla

birlikte genetik çalışmalarda da çok fazla tercih edilen bir laboratuvar hayvanı haline gelmiştir (44).

2.2 İŞİTME FİZYOLOJİSİ

2.2.1 Ses Dalgası ve Özellikleri

İşitmenin meydana gelebilmesi için ses kaynağına ihtiyaç vardır, aynı zamanda kaynak tarafından üretilen bu ses dalgalarını iletecek bir ortam ve bu dalgaları algılayacak olan bir reseptör organ (kulak) gereklidir (45).

Ses, maddesel bir ortamdan dalgalar halinde yayılan bir titreşim enerjisidir. Sesin yayıldığı ortam moleküllerin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olur. Yayıldığı ortamın yapısına göre ses dalgalarının hızı değişir. Katı, sıvı ve gaz ortamlardan ses dalgaları geçtiği halde boşluktan geçemez. Gaz ortamında en düşük hızla yayılırken katı ortamlarda en hızlı şekilde yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20 derecelik sıcaklıktaki bir hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ki ise hızı havadaki hızının 4 katıdır (1437 m/sn). Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur (45-50).

Sesin saniyedeki titreşim sayısı sesin frekansı olarak tanımlanır ve Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16-20000 Hz frekans aralığındaki sesleri duyar. İnsan kulağı her titreşimi ses olarak duymaz ve konuşma sesleri en geniş olarak 500-4000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği sesin fizik şiddetine bağlıdır ve desibel (dB) olarak ifade edilir. İnsan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20 dB'dir. Örneğin fısıltı sesinin şiddeti 3 dB, hafif konuşma sesi 40 dB, ortalama bir konuşma sesi 60 dB, yüksek sesle konuşma 80 dB, elektrik süpürgesi 90 dB, uçağın kalkışı 120- 140 dB, yakın mesafede silah patlama sesinin şiddeti 130 dB'dir.

Bir ses dalgasının “İnertia” ve “esneklik” olmak üzere iki özelliği vardır. Bu iki özelliğe örnek olarak diopozon verilebilir. Titreşildiği zaman deforme olurken esneklik özelliği sebebiyle de istirahat konumuna geri döner. Ancak “inertia” nedeniyle de ters yönde de hareket eder. Bu durum titreşim siklusu olarak tanımlanmaktadır (50).

Ses dalgaları yayılırken ortamın gösterdiği dirence akustik direnç ya da impedans denmektedir. İmpedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları bir ortamdan diğer ortama geçerken her iki ortamın impedansı birbirine ne kadar yakınsa yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur (50).

2.2.2 İşitme

İşitme, atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanıp beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreçtir (51-55).

İşitmenin fazlarını sıralayacak olursak (50):

a) İlk aşamada ses dalgaları atmosferden Corti organına iletilmektedir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin kendi enerjisi ile sağlanmaktadır. Bu faza iletim “*conduction*” fazı denir.

b) İkinci aşamada Corti organına iletilen ses enerjisi sinir enerjisine dönüştürülür. Bu aşamaya örnek olarak elektrik enerjisinin bir ampulde ışık enerjisine dönüşmesi verilebilir. Bu faza dönüşüm “*transdüksiyon*” fazı adı verilir.

c) İç ve dış saçlı hücrelerde meydana gelen elektriki akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Böylece sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Bu aşamada ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur. Bu faza nöral kodlama “*sinir şifresi*” fazı denir.

d) Birbirinden ayrı uyarılan bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Bu aşama sayesinde sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelmiş olur. Bu faza ise “cognition” veya “*association*” fazı denir.

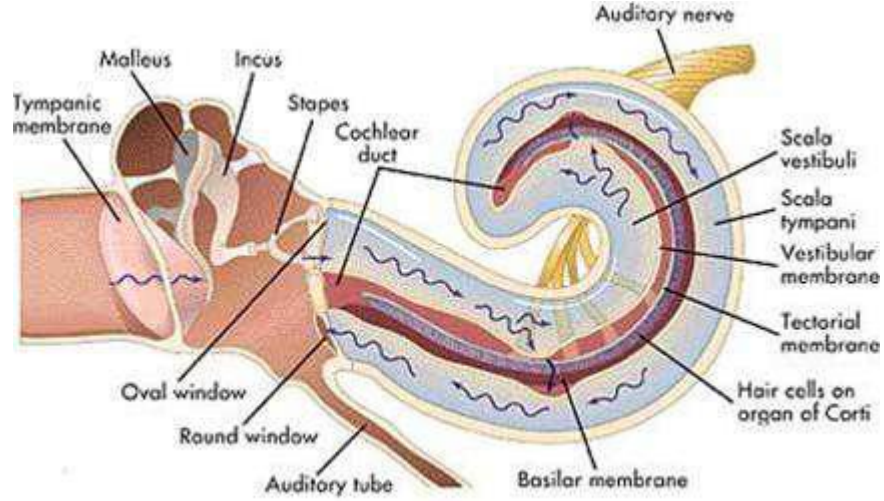
A) İletim (conduction) fazı:

Bu faz gerçekleştiği sırada başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgalarının başa çarpması sonucu yansıma yada az miktarda da olsa kırılma meydana gelir. Sesin geldiği yöne göre, bir tarafta ses dalgalarının basıncı artarken (ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında) diğer taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0.6 m/sn’lik bir fark vardır ve biz bu fark sayesinde sesin geliş yönünü ayırt edebiliriz (50).

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

Dış kulak yolunun tek görevi ses dalgalarını yönlendirmek değildir. Aynı zamanda ses şiddetini 15-20 dB arttırmaktadır. Bu özellik fiziki olarak quarter (çeyrek) rezonatör olarak tanımlanır.

Timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini orta kulak sağlamaktadır. Bu aşamanın gerçekleşmesi iki yolla olmaktadır; birinci yol ses dalgalarının kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile ikinci yol ise orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilemfe aktarılmasıdır. Bu iki iletim karşılaştırıldığında kulak zarı ve kemikçikler sistemi 30 dB daha şiddetli iletim sağlar (50).



Şekil 4: Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi

Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla olmaktadır (50).

1. Kulak zarının işitmede rol oynayan pars tensa kısmı, hem kemik anulus içine sıkıca yerleşmiştir hem de manubrium malleiye sıkı bir şekilde yapışmıştır. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez, ince olan orta kısımda titreşir ve titreşim enerjisi yarı sabit manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar.

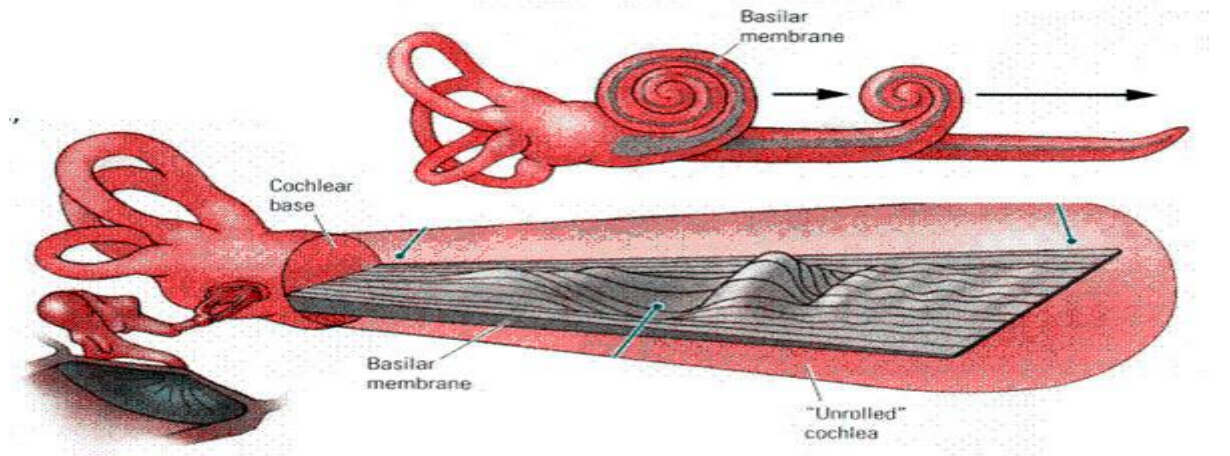
2. Kemikçikler bir kaldıraç gibi etki eder. Bu kaldıraçta, manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıraçın kollarını, malleus başı da destek noktasını oluşturur. Ses dalgası ile inkudo-malleolar kompleks tek bir ünite gibi hareket eder. Bu şekilde kulak zarını titreştiren ve manubrium üzerinde yoğunlaşan ses enerjisi inkudomalleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1.3 kat güçlenerek ulaşmış olur.

3. Kulak zarı ve stapes tabanındaki titreşim alanları arasında ki oran yaklaşık olarak $18/1$ ' dir. Kulak zarının en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünülürse efektif oran $14/1$ ' dir. Ses, kulak zarı ile stapes tabanının birbirine oranı ile orantılı olarak 14 kat güçlenerek iç kulağa geçer (45).

B) Dönüşüm (transduction) fazı:

1960 yılında Bekesy kobaylarda yaptığı çalışmada stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri ortaya koymuştur. Ses dalgalarının perilenfe geçtiği bu fazda perilenf hareketlenir ve bu hareketlenmeyle baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanan bu titreşim hareketine ilerleyen dalga “*travelling wave*” adı verilmektedir. Bazal membran bazal turdan apikal tura doğru genişlemektedir. Bazal turda baziller membran gerginken ve apikal tura doğru ilerledikçe gerginlik giderek azalır. Böylece ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy aynı zamanda baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığını ortaya koymuştur.

Sesin frekansına göre baziller membran amplitüdü değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır (50).



Sekil 5: ilerleyen Dalga Modeli

Corti organını oluşturan başlıca yapılar; iç ve dış saçlı hücreler, destek hücreleri, tektoryal membran, retiküler lamina, kutiküler tabaka kompleksidir. Kokleada yaklaşık 3500 iç saçlı hücre ve 13.000 dış saçlı hücre bulunmaktadır. Dış ve iç saçlı hücreler, ses enerjisinin yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Bu iki hücre yapıları bakımından birbirinden farklılıklar gösterir (45).

Transdüksiyon olayının meydana gelişi, 4 tane ekstrasellüler büyük elektrik potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu elektrik potansiyelleri sıralayacak olursak (50).

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

Endolenfatik Potansiyel (EP); Kokleadaki stria vasküleristen kaynaklanan 80-100 mv'luk bir doğru akım (DC) akımdır. Transdüksiyon olayının gerçekleşmesi için mutlaka gereklidir.

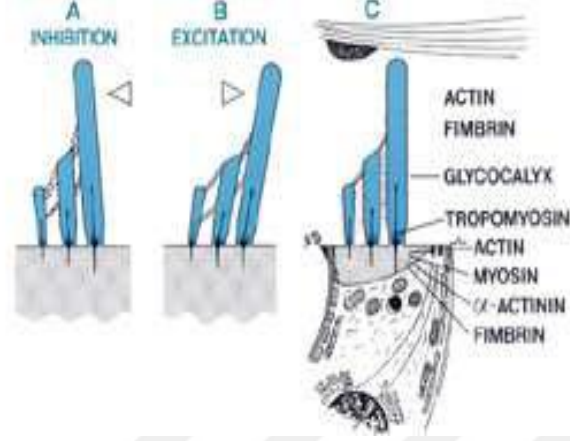
Koklear Mikrofonik (KM); Büyük oranda dış saçlı hücrelere ve bunların meydana getirdiği K⁺ iyonu akımına bağlı bir alternatif akımdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarınları ile direkt ilişkidir.

Sumasyon Potansiyeli (SM); Çoğunlukla saçlı hücrelerin içindeki elektrik potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış saçlı hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarımına, bunun frekansına ve uyarımın şiddetine bağlıdır.

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP); TSAP yada BAP (bileşik aksiyon potansiyeli) işitme siniri liflerinden ölçülür.

Saçlı hücre ve stereosilya kompleksinin transdüksiyon olayının meydana gelmesi için gerekli olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. İç saçlı hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Buna karşılık dış saçlı hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların hareketi ile açılan ya da kapanan, stereosilyaların tepelerinde bulunan spesifik olmayan iyon kanalları

mevcuttur. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve bu hareketin yönüne göre iyon kanalları açılır veya kapanır (50).



Şekil 6 : Saçlı Hücrelerde Transdüksiyon

Endolenf içinde +80 mv'luk bir EP mevcutken iç saçlı hücrelerde -45 mv, dış saçlı hücrelerde ise -70 mv negatif elektriki yük bulunmaktadır. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru oluşan K⁺ iyonları akımı elektriki bir polarizasyon ortaya çıkarır. Bunun sonucunda baziller membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Böylece mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra saçlı hücrelerde elektriki akıma dönüştürülür (49,56-59).

C. Sinir şifresi (nöral kodlama):

İç ve dış saçlı hücrelerde meydana gelen elektrikselsel akım, kendi ile ilgili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti Organı'nda kodlanmış olur.

İnsanlarda işitme siniri 30000 liften oluşmaktadır. Bu liflerin %90-95'i myelinli, bipolar ve iç tüy hücrelerinde sonlanan tip I nöron şeklindedir. Buna karşılık %5-10'u myelinsiz, unipolar ve dış tüy hücrelerinde sonlanan tip II nöron şeklindedir. Her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır (49,60,61).

D. Algı (*cognition*)- birleştirme (*association*) fazı

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları koklear siniri oluşturarak ponstaki koklear nükleuslara ulaşırlar. Koklear nükleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nükleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarı dorsal nükleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giderler. İnférieur kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nükleus aracılığıyla kortekste bulunan işitme merkezine gelirler. İşitme merkezi temporal lobdaki Silvyan fissüründe yerleşmiştir(49). Sonuçta kokleadan gelen sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelir (49,62).

2.3 OTO AKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyon (OAE) prenöral seviyede koklea saçlı hücrelerinde üretilen düşük şiddetli, nonlineer akustik sinyallerdir. Otoakustik emisyonun varlığı 1948 yılında Gold tarafından ortaya konulmasına rağmen, ilk defa 1978 yılında David Kemp insan dış kulağına yerleştirdiği mikrofon yardımı ile kulakta meydana gelen akustik sinyallerin varlığını kanıtlamıştır (63). Dış saçlı hücrelerin titreşimi kokleadaki bir uyarı ile başlamaktadır ve bu uyarı iç kulaktan itibaren sırasıyla stapes tabanına, kemikçik zincire ve kulak zarı yolu ile dış kulak yoluna geçmektedir. Burada da kayıt edilebilen bu uyarı normal ses iletiminin tersi yönünde olmaktadır (64).

Kulağa ses uyarısının gelmesiyle birlikte iç kulak sıvılarında ve Corti organında hareket meydana gelir. Corti organının titreşimi hücrelerin tüysü uzantılarındaki bükülmeleri hareketlendirir. Bunun sonucunda da dış saçlı hücreler ve iç saçlı hücreler içerisinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. Corti organının vibrasyonu dış saçlı hücrelerin hareketiyle oluşan titreşimin etkisiyle artar ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır. Bu olay “koklear amplifikasyon” olarak tanımlanır (22). Motor sistem dış saçlı hücreler

ve Corti organının vibrasyonundan oluşurken, duyuşsal sistem iç saçlı hücreler ve primer afferent işitme siniri nöronlarını içermektedir. Kokleanın lezyonları bu ayırım uyarınca motor, duyuşsal ya da miks olarak sınıflandırılabilir. Koklea kökenli otoakustik emisyonlar dış saçlı hücrelerin aktivitesine bağılı olarak oluşurlar ve bu nedenle sadece kokleanın motor fonksiyonları hakkında bilgi verirler.

Duyu hücrelerinin silyaları tektoryal membran ile temas halindedir. Dış tüylü hücreler tektoriyal membranın direkt etkisi ile uyarılırken iç tüylü hücreler sıvı hareketi ile daha fazla uyarılmaktadır. Bu nedenden dolayı akustik travma meydana geldiğinde dış tüylü hücreler iç tüylü hücrelere göre daha çabuk ve sık etkilenirler (65).

2.3.1 Otoakustik Emisyonların Temel Özellikleri

OAE, sinyal işitme sinirine ulaşmadan meydana geldiğinden nöral aktivite öncesinde oluşmaktadır bu yüzden sinaptik transmisyonla bağılantısı yoktur. Yani OAE'lar normal kokleanın normal düzenini ve hassasiyetini oluşturan fizyolojik process ile ilgilidir. İşitme kaybının varlığına karşı hassastır. OAE; ototoksik ilaçlar, yoğun gürültü ve hipoksi gibi koklea'nın özellikle de dış saçlı hücrelerin bütünlüğünü etkileyen problemlere karşı duyarlıdır. Non invaziv bir testtir, test sırasında anesteziye ihtiyaç duyulmamaktadır. Test sırasında uygulanan kişiyle kooperasyon gerekmediğinden çocuk ve mental retarde hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Bu nedenle geniş hasta gruplarında tarama testi olarak tercih edilmektedir (66).

2.3.2 Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları

Kullanım alanları işitme kaybı taramaları (yenidoğan ve infantlarda işitme alanı taraması), retrokoklear lezyonlar, orta kulak patolojileri, ototoksiste, gürültüye

bağlı işitme kaybı, endolenfatik hidrops, fonksiyonel işitme kaybı olarak sıralanabilir.

2.3.3 Otoakustik Emisyonun Sınıflandırılması

Otoakustik emisyonlar genel olarak spontan ve uyarılmış emisyon olarak iki gruba ayrılırlar.

2.3.3.1 Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE)

Dışarıdan herhangi bir uyarın verilmeksizin dış kulak yolundan kaydedilebilen, dışuk seviyeli akustik sinyallere spontan otoakustik emisyonlar adı verilmektedir. Normal işitmeye sahip insanların %50-70'inde spontan emisyon bulunabilmektedir. Bu emisyonların frekansı aralığı 500-6000 Hz arasında değişmektedir. İşitmesi normale yakın olan insanlarda spontan otoakustik emisyon mevcutken , emisyonun olmaması işitmenin olmadığı anlamına gelmez. SOAE'lar 30-40 dB işitme kaybı olanlarda elde edilememektedir (66).

2.3.3.2 Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

Uyarılmış otoakustik emisyonlar stimulasyon sonucu kulaktan dışarıya yayılan sesler olarak tanımlanmaktadır. Uyarılmış otoakustik emisyonlar kendi içinde üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar :

- Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon
- Transient Otoakustik Emisyon (TEOAE)
- Distorsiyon Otoakustik Emisyonlar (DPOAE)

2.3.3.2.1 Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar

Saf ses uyarılar verilererek koklea uyarıldığı ve cevapların alındığı uyarılmış oto akustik emisyon türüdür. Kokleada düşük seviyedeki ve sabit ton akustik stimülasyon ile uyarın frekansında elde edilen akustik enerjileri tanımlar. Uyarının sürekli olarak verildiği anda cevaplar elde edilir. Bu sebepten dolayı elde edilen cevabı uyarandan ayırmak için özel düzeneklere ihtiyaç duyulmaktadır. Teknik zorluklarından dolayı klinikte uygulama olarak pek yer almamaktadır (67).

2.3.3.2.2 Transient Otoakustik Emisyonlar (TEOAE)

Kemp'in tanımlamış olduğu orijinal emisyonlardır. Klik veya tone-burst gibi kısa akustik uyarının ardından ortaya çıkmaktadır ve frekansa özel bir cevaptır. Kısa süreli akustik uyarının verilmesinin ardından 4-20 ms içinde kaydedilmektedir. TEOAE, kokleanın geniş bir frekans aralığı boyunca çok kısa fakat güçlü bir dar band uyarı ile simultane biçimde bilgi sağlamaktadır. Sıklıkla 700-4000 Hz frekans aralığında seçilir. Akustik stimulus verildikten sonra cevap olarak kokleadaki dış saçlı hücrelerin elektromotil aktivitelerini gösterir. Klinik kullanımı yaygın olan emisyon türüdür. Normal işitmeye sahip olan hemen hemen normal koklear fonksiyonlara sahip tüm kulaklarda oluşmaktadır. Sensörinöral işitme kayıplarında bu emisyonlar etkilenmektedir (68).

2.3.3.2.3 Distorsiyon Otoakustik Emisyonlar (DPOAE)

Primer ses adı verilen iki eş zamanlı saf-ses sinyale cevap olarak koklea tarafından ortaya çıkarılan cevaplar DPOAE olarak tanımlanmaktadır. İki uyarın sese verilen kokleanın normal nonlineer cevabının bir sonucu olarak koklea, farklı bir frekansta kendisine ait başka bir ses meydana getirmesinden kaynaklı distortion product ismi seçilmiştir. f_1 ve f_2 olarak adlandırılan primer ses uyarınlar, dış uyarın olarak gönderilirken; bir taraftan $2f_1-f_2$, $3f_1-f_2$, $2f_2-f_1$ gibi iç uyarınlar

üretilmektedir. 2f1-f2 uyarımı DPOAE'nun primer seslere karşı maksimum cevap veren koklear bölgesinde ortaya çıkmaktadır ve kokleanın bu bölgesindeki dış saçlı hücrelerin fonksiyonunu en iyi şekilde yansıtmaktadır (69).

Normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarısının kokleada farklı iki ilerleyen dalga oluşturarak, bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasıyla DPOAE oluşmaktadır. Bu özellik sayesinde DPOAE cevaplarıyla kokleadan frekansa özgü bilgi alımı sağlanmış olur. DPOAE cevapları klinikte (f1 ve f2) sırasıyla 65 ve 55 dB SPL şiddetinde farklı frekanslardaki bir çift saf sesin verilmesiyle kaydedilir ve saf ses frekanslarının oranı $(f2/f1)1.2/1$ olarak ayarlanmaktadır (70).

En önemli avantajı 0.5-8 kHz arasında ölçüm yapılabilmesidir (69). Orta kulak fonksiyonları normal olan bir hastada klinik olarak anlamlı DPOAE yanıtının alınamaması odyometrik işitme eşiğinin 30-35 dB'in üzerine olduğunu gösterir (67).

Normal işitmeye sahip olan insanların %90'ında bu cevaplar oluşmaktadır (71). TEOAE'nin aksine 40 dB'den daha fazla sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda da DPOAE cevapları görülebilmektedir (72-75).

Ototoksik ilaçlar, akustik travma gibi iç kulağı zedeleyen durumlarda DPOAE diğer otoakustik emisyon türlerine göre daha geç ve daha zor etkilenmektedir (76).

DPOAE ile işitme kaybının derecesi ve odyometrik konfigürasyon ile ilgili tahminde bulunulabilir (76,77).

4 kHz üzerinde olan ölçümde DPOAE TEOAE'ye göre daha kullanışlıdır (78). DPOAE ölçümlerinde TEOAE ölçümlerinden farklı bir prob kullanılmaktadır. Bu probta iki küçük hoparlör (her iki uyarın için ayrı ayrı) ve bir mikrofon bulunmaktadır. Verilen her iki uyarının şiddeti de 60 dB üstündedir.

DPOAE işitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan non-invasiv, hızlı ve ucuz bir ölçüm yöntemidir (79). Ayrıca DPOAE'lerin değişkenliği günler ve haftalar sonra yapılan ölçümlerle araştırılmış ve 5 ila 9 dB arasında farklılık olabileceği görülmüştür (80). Kemirgenlerde iki tonla uyaran verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşmaktadır (64,81,82). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 2f1-f2 frekansı koklear monitörizasyonda daha büyük hassasiyet sağlar (83).

2.4 AKUSTİK TRAVMA

Endüstriyel toplumlarda başta olmak üzere yükses sese maruz kalmak işitme kayıplarının en önemli nedenlerindedir ve her yıl tüm dünya genelinde 1.6 milyon yeni vaka görülmektedir.

Aşırı yükseklikteki sesler ve bundan meydana gelen işitme kayıpları iki gruba ayrılarak incelenir (84-87):

- **Akustik travma:** Ani ve yüksek şiddetteki gürültüye maruz kalmaktan kaynaklı o anda oluşan geçici veya kalıcı işitme kaybıdır. Örnek olarak silah atışı sırasında ani gürültüye maruz kalma verilebilir. Akustik travma sonrasında kokleadaki tüm yapılar etkilenebilirken en hassas ve çok zarar gören yapı korti organı olmaktadır. Mekanik travma sonrasında geçici eşik değişikliği oluşabileceği gibi kalıcı eşik değişikliği de oluşabilir (84). Akustik travma ile meydana gelen işitme kayıpları gürültüye bağlı işitme kayıplarından daha şiddetlidir (50).

- **Gürültüye bağlı işitme kayıpları:** Uzun süreli belli bir şiddetin üzerindeki gürültülü ortamlarda çalışan kişilerde görülen iç kulak tipi işitme kayıplarıdır. Meslek hastalığı olarak kabul edilebilirler (67).

İlk olarak De Kleyn 1945 yılında ani işitme kaybı tanımlamasını yapmıştır. Yapmış olduğu bu tanımlamada; İşitmenin, 3 gün içinde birbirini takip eden 3 odyometrik frekansta 30 dB den fazla düşmesini kriter olarak belirlemiştir (88).

Dünyada insidansı 100 000 de 5-20 olarak belirlenmiş olsa da gerçek insidans, işitmenin spontan olarak düzelebileceğinden dolayı daha yüksektir (89). İşitme kaybı genellikle % 2 vaka haricinde unilateral olarak görülmektedir (90).

Akustik travmada işitme kaybının nedeni gürültünün mekanik etkisidir. Akustik travmanın etkisi ile Corti organı bazal membrandan ayrılır ve bozulur. Bunun yerini de tek katlı yassı epitelyum tabakası alır. Akustik travmada önemli kriterler; sesin şiddeti ve bireyin sese maruz kaldığı süredir. Eşik kaymasının sürekli ya da geçici olması ve eşik kaymasının derecesi; etkisi altında kalınan gürültünün düzeyine, gürültünün frekans dağılımına, kişinin bu gürültünün etkisinde kaldığı süreye ve kişisel duyarlılığa bağlıdır (2).

Akut akustik travmanın patogenezinde mekanik travma ve biokimyasal hasar olduğu kabul edilmektedir. Gürültüye maruz kalmış kokleada histolojik olarak yapılan çalışmalar sonucunda iki major morfolojik değişiklik bulunmuştur. Bunlar hücre kaybı ve stereocilia yaralanmasıdır (3). Bu nedenle yüksek sese maruz kalma sonucu gelişen akustik travmada sensörinöral işitme kaybının iç kulakta saçlı hücre hasarı ve hipoksi sonucu geliştiği ileri sürülmektedir (4,5).

Hipoksi sonucu aşırı aktiviteye bağlı olarak hasarlı hücrelerden açığa çıkan ve bozulmuş kan dolaşımı nedeniyle ortamda biriken reaktif oksijen metabolitlerinin hücre hasarını arttırdığı ve şiddetli gürültü sonrasında hücre hasarının gelişmesine neden olduğu ifade edilmektedir (6). Mediatorlerin etkileri sonucunda postravmatik koklear iskemi artmakta ve hipoksi progressif bir özellik kazanmaktadır (4-6).

Akustik travmaya yol açan yüksek şiddetli ses ilk önce ve ağırlıklı olarak yüksek frekanslarda zarar verdiği için yüksek frekans işitme kaybına neden olur. Bir süre yüksek şiddete maruz kalındığında geçici olarak bir işitme kaybı hissedilebilir ancak bir süre sonra normal sınırlara döner. Eğer şiddetli sese maruziyet süresi uzarsa bu geçici işitme kaybı kalıcı hale döner. Hastada akustik travmanın derecesine göre işitme azlığı, söylenenleri anlamama, tinnitus şikayetleri olabilir (91).

Akustik travma tedavisinde amaç öncelikle kokleada bozulan mikrosirkülasyonun ve doku oksijenasyonunun düzeltilmesidir. Böylece ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması, hipoksinin ortadan kaldırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması sağlanmış olur. Bu nedenle tedavide H1-reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, vazodilatatör ajanlar, antikoagülanlar, volüm genişleticiler, hiperbarik oksijen tedavisi kullanılır.

Literatür tarandığında, akustik travma modeli olarak çalışmalarda farklı süre, şiddet ve yöntemler ile birbirinden farklı travma modelleri oluşturulduğu görülmüştür. Çalışmalarda ki farklı akustik travma modellerinden dolayı sonuçların karşılaştırılmasında zorluklar yaşanmakta ve ideal bir travma modeli oluşturulamamaktadır. Çalışmalar göz önüne alındığında akustik travma modelinde; gürültünün geniş bant olması (0–12 kHz), akustik travmanın tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olması, gürültü sonrası otoakustik emisyon kaybının gözlenmesi, verilen gürültünün kalıcı işitme kaybı yapması, işitme kaybının kendiliğinden düzelebilir olması ve mümkün olan en düşük gürültü seviyesinin en düşük süre ile uygulanabilir olması gerekmektedir.

2.5. ANTIOKSİDANLAR VE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİ

Tüm aerobik organizmaların hücrel metabolik süreçlerinin sonucunda canlı dokularda toksik özellikte serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Bu serbest radikal maddelerin en önemlileri süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit radikalleridir (92).

Serbest radikalleri tanımlayacak olursak; dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektrona sahip olan, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküllerdir (93). Serbest radikaller iki yolla oluşmaktadır (a) radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektronun çıkmasıyla, (b) radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektronun ilavesiyle oluşurlar (94). Serbest radikaller arasında reaktif oksijen türleri (ROS) oksijen kaynaklıdır ve oksijenin

reaktif formlarını içerirler (95). Reaktif azot türleri (RNS) ve reaktif sülfür türleri (RSS) gibi serbest radikal türleri de mevcuttur. RNS ve RSS gibi türler ROS ile reaksiyon sonucunda oluşurlar veya ROS üretimini artırır (96). Bütün aerobik organizmalar tarafından metabolik süreçlerin sonucunda ROS ve RNS serbest radikalleri üretilmektedir (94,97).

Bağışıklık olaylarında ROS'lar görev almaktadır özellikle de fagositoz esnasında antijenlere etki ederler (93,98,99). İnflamasyon durumunda ROS'ların sorumluluğu daha da artmaktadır. ROS'lar hücrel sinyallerde veya hücrelerin biyogenezinde önemli bir rol oynarlar, çünkü hücre habercileri olarak etki ederler veya oksidasyon-redüksiyon (redoks) durumunu düzenlerler (98,100,101).

Enzim aktivasyonundan, ilaçların detoksifikasyonundan veya glikojen birikiminin kolaylaştırılmasında ROS'lar görev almaktadır (93). ROS'lar aynı zamanda kas kasılmasında görev almaktadır.

ROS'ların yararlı etkilerinin dışında zararlı etkileri de vardır çünkü etkileşime girdikleri maddelerin şeklini ve yapısını değiştirebilirler (102-104).

Serbest radikaller lipidlerde, proteinlerde ve DNA'da hasara neden olurlar, prokarsenojenlerin aktivasyonunda, hücrel ve antioksidan savunma sistemlerinin zayıflamasında, sülfidrillerin tükenmesinde, kalsiyum dengesinin bozulmasında, gen ekspresyonunda değişikliklerde ve anormal proteinlerin oluşumunda ve birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynarlar (105). Birçok hastalıktan ROS'ların ve oksidatif stresin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresi tanımlayacak olursak serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma arasında hücrel hasarla sonuçlanan bir dengesizlik olarak tanımlayabiliriz. (106). Oksidatif stres, normal antioksidan kapasite ve fonksiyonda artan ROS üretimi ile, normal ROS üretiminde azalan antioksidan kapasite ile, her ikisinin kombinasyonunda veya farklı antioksidan elemanlardaki bir dengesizlikten dolayı gerçekleşebilir (107).

Oksidatif stresin şiddetini daha az aktif radikal oluşturarak veya serbest radikal zincir reaksiyonunun proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve DNA üzerine hasarını azaltmak suretiyle bastırmaya yardımcı olan maddelere antioksidan adı verilmektedir (108). Bir antioksidanın faydalı olma potansiyeli değerlendirilirken şu özellikleri göz önüne alınır:

1. Emilimi ve vücut tarafından kullanılabilirliği
2. Etkin dozu, güvenliği ve toksisitesi
3. Hücrelere, dokulara ve ekstraselüler sıvılara dağılımı
4. Serbest radikalleri kovabilme yeteneği
5. Metal bağlama aktivitesi
6. Gen ekspresyonuna etkisi
7. Hücresel antioksidanlarla ve antioksidan enzimlerle olan ilişkisi
8. Kanserojen metabolitleri detoksifiye etme yeteneği (105).

Fizyolojik koşullarda, hücreler oluşan serbest radikal ürünleri ve peroksitler gibi moleküllerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur. Bu sistemler şu şekilde sınıflandırılabilir:

A. Enzimatik Antioksidanlar: Süperoksit Dismutaz (SOD), katalaz (CAT), selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) (109).

B. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar: vitamin E, vitamin C, vitamin A (a-karoten), fenolik bileşikler, selenyum, transferin ve laktoferrindir (110-112).

Genel olarak hücre içinde enzimatik antioksidanlar sorumluyken, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir.

Benzenin hidroksi türevleri olan sekonder metabolitler fenolik bileşikler olarak adlandırılmaktadır ve bitkilerde fazla miktarda bulunmaktadır. Fenollerin antioksidant etkileri de benzen halkasında hidroksi gruplarının bulunmasından kaynaklanmaktadır. Fenolik bileşikler iki gruba ayrılmaktadır; bunlar: fenolik asitler ve flavonoidlerdir. Flavonoidler, bitkisel çayların, meyve ve sebzelerin doğal

yapılarında bulunan polifenolik antioksidanlardır. Fenolik bileşiklerin bir kısmı meyve ve sebzelerin lezzetinin oluşmasında, özellikle ağızda acılık ve burukluk gibi iki önemli tat unsurunun oluşmasında etkilidirler. Bir kısmı ise meyve ve sebzelerin sarı, sarı-esmer, kırmızı-mavi tonlardaki renklerinin oluşmasını sağlamaktadırlar (112,113).

Üzümün (*Vitis vinifera*) tıbbi ve besinsel değeri çok uzun süredir bilinmektedir. Bir üzümün içeriği genel olarak; öz (%80–90), deri (%5–12), kök (%2–6) ve çekirdekten (% 0–5) oluşur (28). Üzümdeki ana bileşikler antosyaninler, stilben türevleri, polifenoller ve flavonoidler olarak sayılabilir.

Üzüm çekirdeği, üzümün ağırlığının küçük bir kısmını oluşturduğu halde ekstrakte edilebilen fenollerin üçte ikisini içerir. En fazla fenol içeriğine sahip olan kısım çekirdektir ve ağırlığının % 5-8'i kadar fenol içerebilir (28). Flavonoid içeriğini; üzümün yetiştiği bölgenin iklimi, üzüm kabuğunun kalınlığı, üzümün hasat zamanı gibi faktörler etkiler (114).

Üzüm çekirdekleri şarap ve üzüm suyu endüstrisinin artık ürünleridir. Üzüm çekirdeği özütü hazırlamak için önce çekirdekler etrafındaki dokularından arındırılıp 1 hafta boyunca gölgede kurutulur. Sonra 0,4 mm'den daha ince tozlar haline gelinceye kadar öğütülür. Bu tozlar oda sıcaklığında 72 saat boyunca %75 etanol ile ıslatıp yumuşatılır. Etanol buharlaştıktan sonra geriye liyofilize toz şeklindeki ÜÇÖ kalır (115). Uzun yıllar boyunca değişik coğrafyalarda kullanılan üzüm çekirdeği özütünün statüsü FDA tarafından GRAS (generally regarded as safe) olarak tanımlanmıştır. Tavsiye edilen dozu günde 100 ile 300 mg olarak kabul edilmiştir.

Üzüm çekirdeği ve kabuğundaki ana fenolik bileşikler proantosyanidinlerdir (116). Proantosyanidinler güneş ışığından vücudu korumaya, görmeyi geliştirmeye, eklemlerde, arterlerde ve kalp gibi vücut dokularında esnekliği geliştirmeye, kapiller, arter ve venleri güçlendirerek kan dolaşımına yardım eder. Proantosyanidinlerin serbest radikalleri yakalayıp antioksidan etki yaratmalarının yanında vazodilatatör,

antikarsinojenik, antialerjik, antiinflamatuvar, antibakteriyel, kardioprotektif, immünstimulan, antiviral ve östrojenik etkileri de vardır (28,117-120).

Proantosyanidinler ayrıca fosfolipaz A2, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe eder. Proantosyanidinler lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu azaltarak antioksidan savunmayı güçlendirirler (121).

Üzüm çekirdeğinin güçlü serbest radikal yakalama yeteneğini vardır (29,30). ÜÇÖ superoksit, hidroksil ve peroksil radikallerini başarılı olarak yakalar (31). Bu işi E ve C vitamininden daha iyi yapar (122). Hatta üzümdeki proantosyanidinlerin antioksidan gücü E vitamininden 20, C vitamininden ise 50 kat güçlüdür (123-125).

ÜÇÖ superoksitleri yakalamada hidroksil radikallerine göre daha başarılıdır ve E vitamini ile kombine edildiği zaman daha çok radikal yakalar (126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (DA16/38) alındıktan sonra Ankara Başkent Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyuldu. Çalışmaya başlamadan önce güç analizi planlaması istatistiksel bir yazılım kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmamıza 24 adet sağlıklı, 12 aylık ve ortalama 350 gram ağırlığında, sağlıklı Spraquey Downey erkek rat dahil edildi. Tüm ratlar; aynı oda içerisinde ve eşit koşullarda 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta, 20-22°C sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri, arka plan gürültü seviyesinin 50 dB SPL'nin altında olduğu kafeslerin içerisinde barındırıldı.

Tüm ratların otoskopik muayeneleri genel anestezi altında yapıp, deney öncesinde dış kulak yolundaki debris ve buşonlar temizlendi. Genel anestezi, ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60 mg/kg intraperitoneal ve xylazine HCl (Rompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal (ip) verilerek sağlandı. Birkaç uygulama hariç genel olarak ek anesteziye ihtiyaç duyulmadı.

Akustik travmaya maruz kalmadan önce tüm ratların DPOAE ölçümleri yapıldı. Aynı deneğin her iki kulağında elde edilen emisyon sonuçları birbirinden bağımsız olcağı için, tüm deneklerin her iki kulağına birden test uygulandı. DPOAE ölçümleri sonuçları incelenerek, sinyal gürültü oranı (SNR) 3 dB'nin üzerinde olan ratlardan 24 tanesi çalışmaya dahil edildi.

Denekler 60 dB SPL gürültü izolasyonu sağlanan kabinde 8'erli üç grup halinde yerleştirildi. Ratlar serbest alanda 4 saat boyunca 103 dB SPL şiddetinde beyaz gürültüye (white noise) maruz bırakılarak akustik travma oluşturuldu. Gürültü *Interacoustics* AC 40 model odyometre cihazından *Interacoustics* AP 70 model yükselticiye, oradan da iki adet hoparlöre aktarıldı.

Akustik travma oluşturan 24 adet rat, her grupta 8 rat olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışma sonrası tüm ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

1. grup (Üzüm Çekirdeği Özü 150 mg/kg/gün): Bu gruptaki 8 ratın her birine akustik travma sonrası 2. saatte ve takiben 10 gün boyunca gavaj yolu ile, günde 1 kez 150 mg/kg/gün üzüm çekirdeği özü verildi. Akustik travma öncesi, akustik travma sonrasında 1.ve 10 günler olmak üzere toplam 3 kez DPOAE ölçümleri yapıldı.

2. grup (Üzüm Çekirdeği Özü 250 mg/kg/gün): Bu gruptaki 8 ratın her birine akustik travma sonrası 2. saatte ve takiben 10 gün boyunca günde 1 kez gavaj yolu ile 250 mg/kg/gün üzüm çekirdeği özü verildi. Akustik travma öncesi, akustik travma sonrasında 1. ve 10. günler olmak üzere toplam 3 kez DPOAE ölçümleri yapıldı.



Şekil 7 : Gavaj Kanülü

3. grup (Kontrol Grubu): Bu gruptaki ratların hiç birine herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Doğal yolla beslenmesi sağlandı. Akustik travma öncesi, akustik travma sonrasında 1. ve 10. günler olmak üzere ratlar üzerinde toplam 3 kez DPOAE ölçümleri yapıldı.

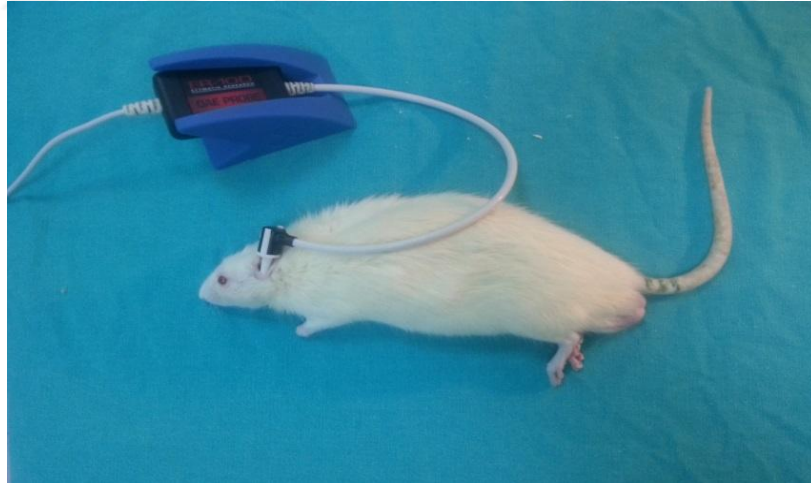
DPOAE (Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon) Testi Uygulanması

Ratlara belirtilen dozlarda anestezi verilerek uyutuldu. Test için bekleme süresince tüm ratların ısıtıcı altında vücut sıcaklıkları korundu. Testler *Madsen Capella 2 (GN Otometrics, Danimarka)* OAE ölçüm cihazı kullanılarak yapıldı. Prob olarak yenidoğan probu kullanıldı.



Şekil 8 : Madsen Capella 2(GN Otometrics, Danimarka) OAE ölçüm cihazı

Tüm grupların DPOAE ölçümleri eş zamanlı olarak gerçekleştirildi. İlk önce ratların kafası yere yatay pozisyona getirilerek ölçüm için uygun pozisyona ayarlandı. Ölçüm yapılacak kulağın dış kulak kanalına prob doğru bir şekilde yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olup olmadığı test edilip ölçüme başlandı.

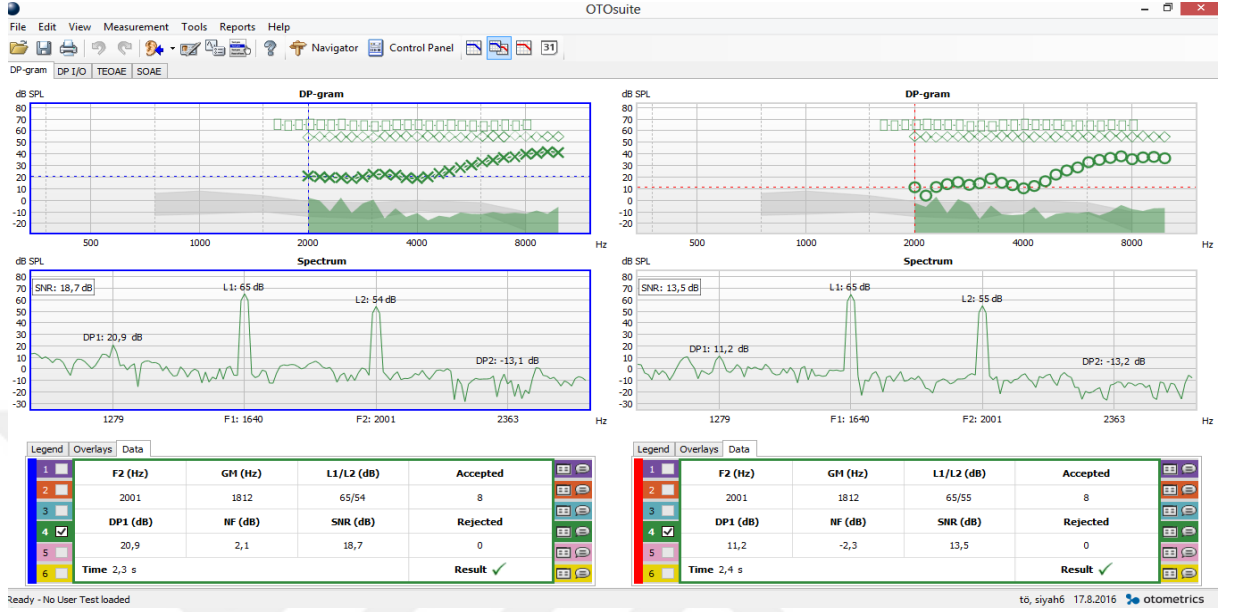


Şekil 9 : Prob yerleşimi

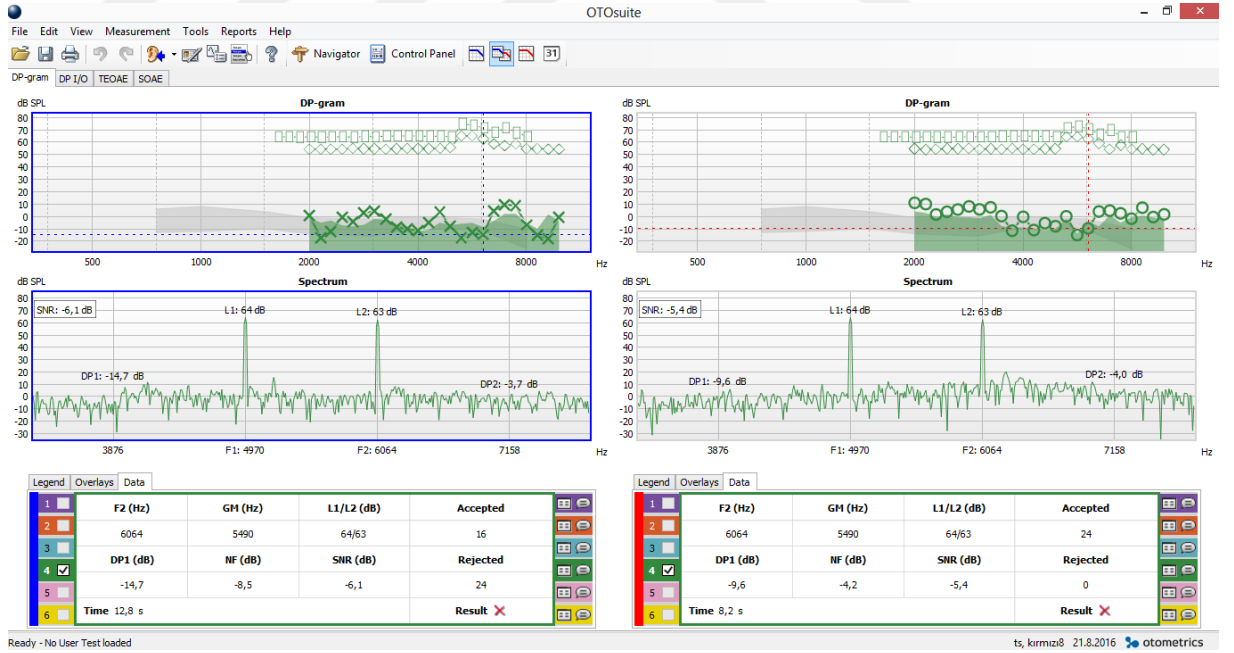
Ölçüm parametreleri

f2 ve f1 frekansları arasındaki oran ($f2/f1$) 1.22 olacak şekilde tutuldu. L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1 = 65 dB SPL, L2 = 55 dB SPL) düzeyinde tutuldu. DPOAE'lar, $2f1-f2$ frekansında ölçüldü. DPOAE ölçümleri sonucu, 2002,

4004, 6064, 7998 ve 9854 Hz frekanslarında oluşan sinyal gürültü oranları (SNR) kaydedildi. Elde edilen SNR'lerden her bir rat için iki kulaktaki toplam 10 değerin ortalaması alınarak bir amplitüd değeri saptandı.



Şekil 10: Akustik travma öncesi örnek ölçüm ekran resmi



Şekil 11 : Akustik travma sonrası örnek ölçüm ekran resmi

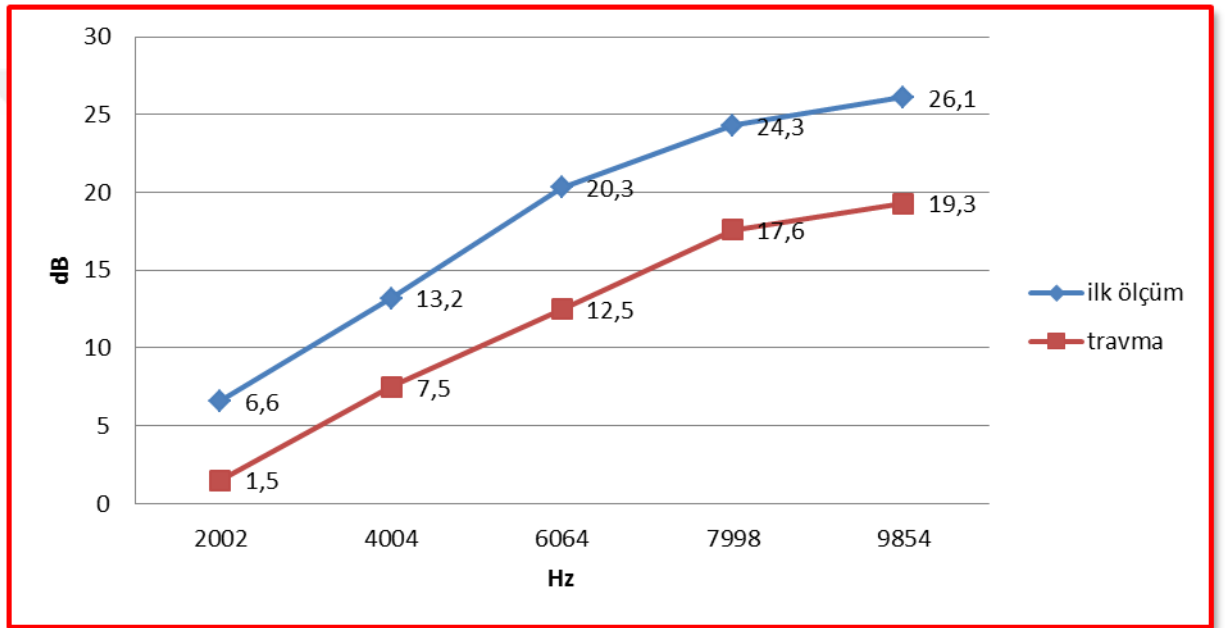
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 20.0 istatistiksel değerlendirme programında, istatistiksel çalışmalar yapıldı. Sürekli değişken sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sayısal verilerin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Akustik travma öncesi ilk ölçüm ile travma sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



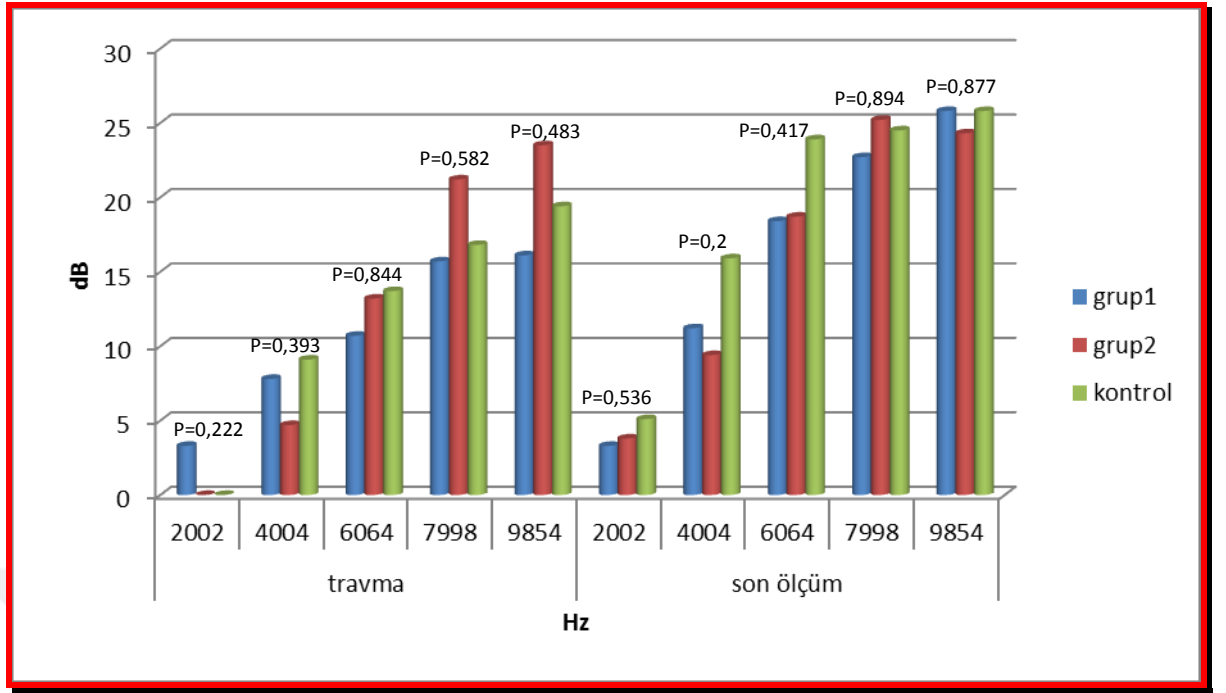
4.BULGULAR

Çalışmada 24 (48 kulak) ratın DPOAE ölçümleri yapılarak değerlendirmeye alındı. İlk ölçümlerde gruplar arasında SNR değerleri istatistiksel farklılık göstermiyordu ($p>0,05$). Grafik 1 akustik travma öncesi ve sonrası tüm ratların frekanslara göre DPOAE SNR değerlerini (dB) göstermektedir. Akustik travma sonrası bütün frekanslarda DPOAE SNR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlandı ($p<0,05$).



Grafik 1. Akustik travma öncesi ve sonrası ratlarda DPOAE değerleri

Grafik 2 travma sonrası ve son ölçümlerin frekanslara göre gruplar arası karşılaştırılmasını göstermektedir. Grafik 2'nin sol tarafında izlendiği gibi, akustik travma sonrası da gruplar arasında istatistiksel farklılık izlenmedi. Akustik travma sonrası 10. gün bütün gruplarda ölçülen SNR değerlerinde artış izlendi. SNR değerleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Grafik 2).



Grafik 2. Ratlarda ölçülen DPOAE değerlerinin ölçüm zamanlarına göre değişimi

5. TARTIŞMA

İşitme kaybının en önemli nedenlerinden biri yüksek ses maruziyetidir. Yüksek sese maruziyet sonrası metabolik yolla oluşan tüylü hücre ölümlerinin oksidatif strese bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sese maruziyet sonrası kokleada serbest oksijen radikalleri ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve mikrodolaşım bozukluğu geliştiğini göstermiştir (1-7). Literatür incelendiğinde akustik travmanın tedavisinde son dönemlerde antioksidan ajanlara yoğunlaşıldığı görülmektedir. Bir çok antioksidanın akustik travmaya bağlı koklear hasar üzerine etkisi araştırılmıştır fakat üzüm çekirdeği ekstresi ile yapılan yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Görüş ve ark ÜÇY uygulanan grupta koklear hasar üzerine iyileştirici ve hasarı sınırlayıcı bir etki sağlamadığını bulmuşlardır. Bunun nedeninin de akustik travma modeli veya dozdan kaynaklı olabileceğini savunmuşlardır. Bizim de çalışmamızda Görüş ve ark. yapmış oldukları çalışma referans alınarak, farklı akustik travma modeli sonrası ÜÇE'nin daha önceki yayınlardan elde edilen farklı dozlarının akustik travma sonrasında koklear tüylü hücrelere olan etkisi araştırılmıştır. Travma sonrası 10.günde DPOAE SNR değerlerinde düzelme olduğu ve bunun gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır.

ABD verilerine göre, günümüzde yetişkinlerde görülen en önemli işitme kaybı nedeni gürültüye bağlı işitme kaybıdır (127). Yapılan araştırmalar da modern bir şehir yaşantısında bireylerin genellikle 75 dB(A) SPL üzerinde ve zaman zaman da 80 dB(A) SPL'i dahi geçen gürültüye maruz kaldığını göstermektedir (128).

Bilimsel çalışmalara göre erişkinlerde 75 dB SPL'den yüksek şiddetteki seslere 10-15 yıl maruz kalınması zaman içinde GBİK'ye yol açmaktadır. Ancak; pek çok ülkenin mevzuatı ve hatta DSÖ ve ASHA'ya göre işitme kaybına yol açacak kronik gürültü seviyesinin alt sınırı 85 dB(A) SPL olarak kabul edilmiştir (127-132).

Bir kez bile maruz kalındığında işitme kaybı yapabilecek gürültü seviyesi ise 115 dB SPL ve üzeridir. Yapılan çalışmalarda 115 dB SPL'in altındaki gürültüye bir

kez maruz kalındığında da işitme seviyesinde düşüş olabileceği gösterilmiştir; ama bu düşüş –genelde- kalıcı olmaz ve iyileşir (20,127-130, 133). Tek ve 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 (133).

Günümüze kadar yapılan deneysel çalışmalarda ratlara uygulanan akustik travma modellerinde, tercih edilen model çoğu zaman akustik travma ya da GBİK tanımına uymamaktadır. Ayrıca deneysel akustik travma modeli oluşturma konusunda görüşbirliği yoktur. Yapılan benzer çalışmalarda akustik travma, GBİK, akut akustik travma ya da “impuls noise trauma” gibi farklı terimler kullanılmıştır (24,25,134-136).

Lee ve ark. (137) 2016 yılında yaptıkları çalışmada akustik travma yaratmak için 1 kHz ile 6kHz aralığındaki(116 dB SPL) dar bant gürültüyü altı saat boyunca uygulamıştır ve bunu ‘akut akustik travma’ olarak tanımlamıştır.

Fei ve ark. (138) genç ratlarda düşük demir diyeti ile ilgili yaptıkları çalışmada gürültüye bağlı işitme kaybı oluşturmak için 100 dB SPL beyaz gürültüyü ratlara iki saat boyunca vermişlerdir .

Manohar ve ark. (139) gürültüye bağlı işitme kaybı oluşturmak için ratları iki saat boyunca 12 kHz, 126 dB SPL dar bant gürültüye maruz bırakmışlardır.

Yang ve ark. (140) ise akustik travma yaratmak için, ratlara 0,8-20 kHz, 120 dB SPL gürültüyü 2 saat boyunca vermiştir.

Möhrle ve ark. (141) 2016 yılında yaptıkları çalışmada akustik travma modeli olarak iki saat süreyle uygulanan 8-16 kHz, 100 dB SPL orta genişbant gürültüyü (moderate broadband sound) tercih etmiştir.

Duan ve ark.(135) ise 160 dB SPL şiddetindeki saf sesi her biri milisaniyeler süren 50 impuls şeklinde uygulamış ve bunu “*impulse noise trauma*” olarak tanımlamıştır.

Abaamrane ve ark. (136) uzun süre uygulanan magnezyumun etkisini araştırdıkları çalışmada akustik travma oluşturmak için tüfek ile oluşturdukları 170 dB SPL şiddetindeki sesi kullanmışlardır.

Stewart ve ark. (142) yüksek şiddetteki gürültünün vestibular sistem üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada akustik travma oluşturmak için, ratlara 0-24 kHz, 116 dB SPL genişbant beyaz gürültüyü insert kulaklık ile üç saat boyunca izofluran anestezi altında kesintisiz vermiştir.

Özdemir ve ark. (143) gürültüye bağlı işitme kaybı meydana getirmek için 1-12 kHz arasında beyaz gürültü kullanmışlardır ve gürültüyü insert kulaklık yolu ile 25 dakika süre ile uygulamışlardır.

Şahin ve ark. (50) ani işitme kayıplarının önlenmesinde trimetazidinin rolünü araştırdıkları çalışmada; 110 dB beyaz gürültüyü 24 saat boyunca kesintisiz olarak vermişlerdir.

Attias ve ark. (144) 1990 yılında yaptıkları çalışmada, 2 saat boyunca 115 dB SPL gürültü kullanmışlardır. Çalışmanın sonunda düşük frekanslı gürültünün kalıcı işitme kaybına neden olmadığını ve gürültüye bağlı işitme kaybının iki hafta sonunda tamamıyla düzeldiğini bildirmiştir.

Tablo 1 de literatürde yer alan bazı akustik travma modelleri verilmiştir.

Yazarlar	Şiddeti (dB SPL)	Frekansı (kHz)	Gürültü çeşidi	Travma süresi
Lee ve ark. (2016)	116	1-6	Dar bant gürültü	6 saat
Fei ve ark. (2016)	100		Beyaz gürültü	2 saat
Manohar ve ark. (2016)	126	12	Dar bant gürültü	2 saat
Yang ve ark. (2016)	120	0,8-20		2 saat
Möhrle ve ark.(2016)	100	8-16	Orta geniş bant	2 saat
Duan ve ark. (2004)	160	-	-	1msn (50 impuls)
Stewart ve ark. (2016)	116	0-24	Geniş bant beyaz gürültü	3 saat
Şahin ve ark. (2005)	110		Beyaz gürültü	24 saat
Attias ve ark. (1990)	115			2 saat
Çulhaoğlu ve ark.(2015)	107	4	Beyaz gürültü	12 saat
Uysal ve ark. (2015)	103	4	Beyaz gürültü	12 saat
Fetoni ve ark. (2008)	120	6	Saf ses	40 dakika
Görüş ve ark. (2015)	103	4	Beyaz gürültü	12 saat
Choi ve ark. (2008)	105	4	Saf ses	6 saat
Min Ah ve ark. (2015)	110		Beyaz gürültü	1 saat
Can ve ark. (2009)	110	1-12	Beyaz gürültü	24 saat

Tablo 1: Farklı akustik travma modelleri

Bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere ses maruziyeti sonrası gelişen işitme kayıplarının deneysel çalışmalarında hem uygulanacak ses şiddeti ve frekansı hem de sese maruziyet süresi üzerinde farklı görüşler mevcuttur. Bizim çalışmamızda akustik travma modelini belirlemek için kliniğimizde daha önce bu konuda yapılan çalışmalar referans alınmıştır (27, 32, 146).

Görüş ve ark. (32) kliniğimizde yapmış oldukları üzüm çekireği yağının işitme üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada 12 saatlik bir akustik travma modeli tercih etmişlerdir ve çalışmanın sonucunun anlamlı bulunmamasının sebebinin travma süresinin uzun olmasından kaynaklanabileceğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da akustik travma modelimiz yazarın bu görüşünden dolayı 4 saat 103 dB SPL şiddet beyaz gürültü olarak belirlenmiştir, fakat travma sonrası yapılan ilk ölçümde DPOAE SNR değerlerinde anlamlı bir düşüş olup işitme kaybı meydana geldiği halde travma sonrası yapılan son ölçümlerde DPOAE SNR değerlerinin üç grupta da travma öncesi ilk değerlere yaklaştığı görülmüştür. Bu da bize seçtiğimiz akustik travma modelinin geri dönüşlü bir işitme kaybı meydana getirdiğini ancak ÜÇE'nin tedavi edici etkisini araştırmak için yeterli olmadığını göstermiştir.

Enerjisinin çoğu tek oktav bandede olan dar band gürültülerde, daha çok lokalize hasarlar meydana gelir. Aynı durum saf sesler içinde geçerlidir. Tüm frekanslarda eşit miktarda ses şiddeti içeren geniş band gürültülerde (white noise) tüm koklea boyunca hasar meydana gelir. Bu yüzden çalışmamızda dar band gürültü yerine beyaz gürültü tercih edilmiştir (146).

Otoakustik emisyonlar dış saçlı hücrelerde üretilmektedir. Ototoksik ilaçlar, hipoksi ve akustik travma ile dış saçlı hücrelerde oluşan bir tahribatta otoakustik emisyonların üretimi engellenecektir. Otoakustik emisyon ölçümlerinin klinikte ve çalışmalarda tercih edilmesinin bir çok sebebi vardır. Bu avantajları; klinik kullanımda invaziv olmaması, ağrısız olması, anestezi gerektirmemesi, hastanın genel durumundan bağımsız olup çocuk (özellikle yenidoğanlarda koklear fonksiyonları ölçmek açısından faydalıdır) ve mental retarde hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, objektif bir test olması, hassas bir ölçüm olması, sonucun kesin olması ve test süresinin kısa olması şeklinde sıralanabilir (61,67,147,148).

Deneyisel çalışmalarda akustik travma oluşturulduktan sonra işitmeyi değerlendirmek için ABR, TEOAE VE DPOAE test bataryaları tercih edilmektedir. İç kulak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem TEOAE ve DPOAE'dir (149). DPOAE, yüksek frekans seçiciliğinden dolayı TEOAE'ye göre daha üstündür (150,151). Ayrıca 4 kHz üzerindeki ölçümlerde TEOAE'ye göre daha kullanışlıdır (78).

İyi bir sedasyon ve probun sağlam yerleştirilmesiyle aynı uyarı verilerek oluşturulan distorsiyon farklı zamanlarda yapılan kayıtlarda ± 5 dB'lik bir fark yaratabilir (152).

Kim ve ark. 1996 yılında yaptıkları çalışmada DPOAE seviyesini saf ses duyma eşiğine karşı değerlendirmişlerdir. Testin duyarlılığının, özgünlüğünü ve tahmini yeterliliğini 6000 ve 4000 Hz'de %85–89, 2000 Hz'de %82–83 ve 1000 Hz'de %78–79 olarak bulmuşlardır. Koklear fonksiyonların değerlendirmesinde

DPOAE'nun yararlı frekans özelliği olan objektif bir test olabileceğini bildirmişlerdir (153).

Yukarıda bahsettiğimiz bütün bu olumlu özellikleri göz önünde bulundurarak, bizim çalışmamızda üzüm çekirdeği ekstresinin farklı dozlarının işitme üzerine olan etkilerini araştırmak için DPOAE test bataryasının kullanılması tercih edilmiştir.

Farklı zamanlarda yapılan iki farklı ölçümde DPOAE ve gürültü eşiği değişecektir. Bazı çalışmalarda DPOAE sonuçlarını analiz ederken DPOAE amplitüdü tercih edilse de 'Signal to Noise Ratio' (SNR) oranı DPOAE cevaplarını değerlendirmek için DPOAE amplitüdlere göre daha güvenilirdir (154). SNR, kokleadan alınan sinyalin, ölçüm sırasında kayıt edilen internal gürültüye oranı olarak tanımlanır. Bizim çalışmamızda, farklı zamanlarda olmak üzere üç ölçüm yapılacağından ve daha güvenli olmasından kaynaklı SNR oranı esas alınmıştır (152,155).

Ratlarda otoakustik emisyon ölçümü yaparken karşılaşılan en önemli sorunun dış kulak yolunun çok dar olması ve bu nedenle probun yerleştirilmesinde zorlukla karşılaşılmıştır. Bizim çalışmamızda da bu sebeplerden dolayı yenidoğan probu tercih edilmiştir fakat yenidoğan probu tercih etmemize rağmen probun yerleştirilmesinin ardından yanıtları alabilmek için birkaç kez probun pozisyonunun değiştirilmesi gerekebilir. Bu işlemde kaynaklı dış kulak yolunda ödem, enfeksiyon, kanamaya sekonder pıhtı ve serümen artışı oluşabilir. Tüm bu nedenler çalışma sırasında OAE yanıtlarının alınmasında sorunlara neden olabilir (156).

OAE'lar kokleadan kaynaklanıp kemik zincir, kulak zarı ve dış kulak yolu tarafından iletilen vibratuar enerjidir. OAE'lar koklear dalgaların güçlü doğal bir yan ürünü olması sebebiyle, kulak zarı hareketi ile birlikte tüm orta kulak kemikçik zincirin, oval pencere ve stapesin normal hareketini gösterir (157,158). Orta kulaktaki negatif ve pozitif basınç değişikliklerinde otoakustik emisyon amplitüt ve dalga tekrarlanabilirliği oranlarında belirgin farklılıklar oluşur. Bu sebeple herhangi bir nedenle otoakustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu mutlaka

değerlendirilmelidir (159). Bizim çalışmamızda da bu durum göz önünde bulundurulduğundan OAE ölçümü yapmadan önce ratlara otoskopik muayene yapılmıştır.

Gürültü, kalıcı tip işitme kaybına yol açan en önemli kazanılmış işitme kaybı nedenidir. Gürültü kaynağının azaltılması veya kişisel korunma materyalleri kullanılması gibi GBİK'i azaltmaya yönelik yöntemler bulunmasına rağmen GBİK gelişen olguların sayıca fazlalığı, bu yöntemlerin etkinliği ve verimliliğini sorgulatmaktadır. Konuyla ilgili literatür incelendiğinde GBİK'nin mekanizmasının anlaşılması ve iç kulağı gürültüden koruyabilecek ajanların belirlenmesi konularında yoğun araştırmalar olsa da, literatürde henüz verimliliği yüksek veya ortak kabul görmüş bir yönteme rastlanmamıştır.

Gürültüye bağlı işitme kaybı önemli bir klinik sorundur (160). Gürültü maruziyetiyle kokleada hipoksi, ATP oluşum ve kullanım oranının hücresel artışı, koklear kan akımı ve oksijende azalma ortaya çıkar, vazokonstrüksiyon gelişir, mikrosirkülasyon bozulur. Yapılan çalışmalarda aynı zamanda serbest radikallerin de bu durumda rolü bulunduğu tespit edilmiştir (94).

Serbest radikaller arasında ROS oksijen kaynaklıdır ve oksijenin reaktif formlarını içerirler (95). Reaktif azot türleri (RNS) ve reaktif sülfür türleri (RSS) gibi serbest radikal türleri de mevcuttur. Bu türler ROS ile reaksiyon sonucunda oluşurlar veya ROS üretimini artırırılar (96). ROS ve RNS, bütün aerobik organizmalar tarafından metabolik süreçlerin sonucu olarak üretilen serbest radikal ürünleridir (94,97).

Bu yüzden gürültü maruziyeti sonrasında hasarı indirgemek için ROS oluşumu engellenerek, koklear kan akışı sürdürülmeye yönlendirilebilir. Böylece hücrenin normal fizyolojik durumunda tamamen olmasa da korunma sağlanmış olur (96).

Gürültünün serbest radikal oluşumunu uyardığı, hidroksil radikallerinin 1-2 saat gürültüye maruziyette 4 katı kadar artış gösterdiği bilinmektedir. Benzer olarak süper oksit ve reaksiyon ürünleri de gürültü maruziyetinden 2 saat sonra belirgin bir artış göstermektedir (161,162). Ohlemiller ve ark. (162) oksidatif stresin erken dönemde başladığı ve zamanla ileri boyuta geldiğini ilk ortaya koyanlardandır.

Saçlı hücre ölümünün gürültü sonrası 14 gün gibi bir zamanda tamamlanıyor olması da serbest radikallerin hasarının zaman içerisinde oluştuğunu açıklayabilir (163). Gürültü maruziyetinden 15-30 dakika sonra lipit peroksidasyonu ve peroksinitrit oluşumu (7,164) 1.-5. saatler arasında lipit peroksidasyon ürünleri seviyesinde artış olmaktadır (165).

Yamashita ve ark. kobaylarda 5 saat 120 dB SPL gürültü maruziyeti sonrası, serbest radikallerin gecikmeli üretimini araştırdıkları çalışmalarında, gecikmeli ROS üretiminin bir sonucu olarak ROS ve RNS süpürücülerinin GBİK'nı azalttığını, sadece gürültü maruziyeti öncesi değil, gürültü sonrası 1 ve 3. günlerde de tedaviye başlamanın önemli olduğunu bildirmişlerdir. Tedavinin 5 gün gecikmeli olmasının ise gürültü hasarına etki etmediğini savunmuşlardır. ROS ve RNS ürünlerinin Corti hücreleri içinde gürültüden 7-10 gün sonra en üst seviyeye ulaştığını ve bu doğrultuda saçlı hücre ölümünün de bir süreç gerektirdiğini bildirmişlerdir (166). Bizim çalışmamızda da tedavi gruplarında ÜÇE uygulaması gürültü maruziyetinden 2 saat sonra başlatılmıştır.

Normal şartlarda dolaşımda bulunan serbest radikallerin zararlı etkileri, vücutta mevcut olan antioksidan savunma sistemleri ile ortadan kaldırılmaktadır. Antioksidan aktivitede 5 temel mekanizma tanımlanmıştır: (1) serbest radikal kovucu aktivite, (2) geçiş metallerinin yakalanması, (3) enzimlerin inhibisyonu, (4) enzim-mimerik aktivite ve (5) singlet oksijenin bastırılması. Bunlardan ilk üç mekanizmaya proantosiyanidinler de katılır. Proantosiyanidinler ve metabolizma ürünleri yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir (167).

Banarjee ve ark. (168) yaptıkları çalışmada çeşitli antioksidan sistemlerin eksikliğinin veya olmamasının serbest radikallerin toksik etkisinin ortaya çıktığı ve oksidatif doku hasarını şiddetlendirdiği, bazı antioksidanların takviyesinin ise farklı sonuçlar verdiğini savunmuştur.

Çulhaoğlu ve ark. (27) 4 kHz 107 dB SPL şiddetinde 12 saat boyunca gürültü verilerek oluşturulan akustik travma rat modelinde, akustik travma sonrası üç gün çörek otu yağı uygulamışlardır. Çörek otu yağı kullanımının etkisini elektrofizyolojik yöntem olan ABR ile değerlendirdikleri bu çalışmada, çörek otu yağı kullanımının akustik travma sonrası işitme eşiklerine koruyucu yönde etki oluşturduğunu saptamışlardır.

Durankaya ve ark. (169) gürültüye bağlı işitme kaybında Kore Kırmızı Ginseng'in (KRG) etkisini araştırdıkları çalışmada ratları 120 dB SPL şiddetinde, 4 kHz oktav bantta 5 saat gürültüye maruz bırakarak akustik travma yaratmışlardır. Travma sonrası 10 gün süreyle uyguladıkları KRG'nin etkilerini 4,8,12,16,32 kHz'de yüksek frekans işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (YFİUBP) ve DPOAE testi ile değerlendirmişler ve KRG'nin gürültüye bağlı işitme kaybında gürültü sonrasında kullanılabilir yararlı bir antioksidan olabileceğini bulmuşlardır.

Evin ve ark. (170) 120 dB SPL şiddetinde 4 kHz oktav bantta 4 saat gürültü vererek oluşturdukları akustik travma rat modeli oluşturup, curcuma Longa (Curcumin) 'in koruyucu etkinliğini araştırmıştır. Curcumin'i 10 gün boyunca uygulayıp gürültü sonrası 1, 7 ve 10. günlerde YFİUBP testi kullanılarak işitme değerlendirilmesi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre Curcumin GBİK'de koruyucu olarak kullanılabilir yararlı bir antioksidan olabileceğini saptamışlardır.

Altaş ve ark. (171) kronik hemodiyaliz hastalarında oluşan işitme kaybı ile antioksidanlar arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada; kronik böbrek yetmezliğine bağlı işitme kaybının etyolojisinde antioksidan savunma mekanizmasındaki zayıflamanın rol oynayabileceği ve bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliği kanısına varmıştır.

Son zamanlarda kullanılan bitkisel ilaçların üretimi ve kullanımı önem kazanmış ve artmıştır. Özellikle antioksidan özelliği olan besinlerle yapılan çalışmalar gittikçe çoğalmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki, üzüm ürünleri diğer meyvelerden çok daha yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir (23).

Üzüm çekirdeği ekstraktında; fenolik asitler (p-kumarik, sinnamik, kafeik, gentsik, ferulik, ve vanilik asit), trihidroksi stilbenler (resveratrol ve polidatin), flavonoidler (kateşin, epikateşin, kuersetin) bulunmaktadır (172). (+)-Kateşin, (-)-epikateşin ve bunların galatlarından oluşan, oligomerik ve polimerik flavan-3-ol üniteleri proantosiyadinler olarak adlandırılmaktadır. Proantosiyadinlerin serbest oksijen radikallerine ve oksidatif strese karşı biyolojik, farmakolojik ve teröpatik etkileri bulunmaktadır (173,174). Düşük konsantrasyonlarda substrat oksidasyonunu ya da serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif hasarı geciktirmesi, otooksidasyonu önlemesi ve hidrojen bağlama özelliği sayesinde serbest radikallerin toplanmasına yardımcı olması proantosiyadinlerin güçlü bir antioksidan olduğunun göstergesidir (175).

Bagchi ve ark. (105) küçük molekülü proantosiyadinler antioksidan salınımını kontrol ettiğini ve diğer suda çözünen antioksidanlardan mekanik açıdan farklı olarak plazma ve dokularda 7-10 gün arasında kalıp antioksidan özelliklerini gösterdiğini savunmuşlardır.

Bir antioksidanın serbest radikal kovucu aktivitesinin temel mekanizması, serbest radikal türlerine bir elektron vererek redoks geçişini sağlamasıdır. Cos ve ark. yaptıkları çalışmada ÜÇÖ'nün yüksek serbest radikal kovucu etkisi nispeten yüksek konsantrasyonda prosiyanidin içeriği ile ilişkili olduğunu buldular (167).

Bors ve ark. (176) elektron spin rezonans tekniği kullanılarak yaptıkları bir çalışmada proantosiyadinlerin çok güçlü antioksidan aktiviteye sahip oldukları göstermiştir. Aynı zamanda Baydar ve ark. (177) nın yaptığı çalışmada ÜÇÖ'nün yüksek antioksidan aktivitesinin çekirdek ekstresindeki yüksek fenolik içerik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bagchi ve ark. ÜÇE'nin, E vitamini ve C vitamininin süperoksit anyonu ve hidroksil radikaline karşı etkilerini in vitro olarak değişik konsantrasyonlarda değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda süperoksit anyonu ve hidroksil radikaline 50 mg/L ÜÇE'sinin E vitaminine kıyasla sırasıyla % 84 ve % 98, 100 mg/L ÜÇE'sinin C vitaminine kıyasla sırasıyla % 439 ve % 575 daha fazla serbest radikal kovucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (178).

Sato ve ark. (179) yaptığı çalışmada ise ÜÇE'sinin süperior peroksil radikalini kovma yeteneğinin troloksa kıyasla daha fazla olduğu ortaya konulmuştur.

Bagchi ve ark. (180) farelerde yapılan bir in vivo çalışmada 20, 50 ve 100 mg/kg ÜÇE uygulamasının peritoneal makrofaj hücrelerinde, beyin ve karaciğer dokularında 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)'nın neden olduğu lipid peroksidasyonunda ve DNA fragmentasyonunda doza bağlı olarak önemli ölçüde azalmaya neden olduğunu gözlemlemiştir. Bu sonuçlarla, ÜÇE'nin hedef organlarda biyoyararlanımının olduğunu, ROS ve serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonu ve DNA hasarına karşı E ve C vitamini ve beta-karotene kıyasla önemli ölçüde daha fazla koruma sağladığı gösterilmiştir.

Yukarıdaki çalışmalara bakıldığında bir çok antioksidanın gürültüye bağlı işitme kaybına etkisi araştırılmıştır ve olumlu sonuçlar bulunmuştur. Antioksidanlar içinde ise ÜÇE'sinin güçlü bir antioksidan olduğu, birçok antioksidana kıyasla daha fazla koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda ÜÇE'sinin içeriğinde ki proantosiyaadinlerin güçlü bir serbest radikal kovucu olduğu da çalışmalarla desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda da bu yüzden antioksidan olarak ÜÇE kullanılması tercih edilmiştir.

Majeed ve ark. (181), STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlara 30 gün süreyle her bir rat için 20mg/250 gr üzüm çekirdeği ekstraktı vermişler ve antihiperglisemik etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda üzüm çekirdeğinde bulunan kuersetin ve resveratrol gibi bileşiklerin hücrel antioksidan savunmayı arttırıp, serbest radikallerin olumsuz etkilerini engellediği sonucuna varmışlardır.

Taşcıoğlu ve ark. (182) sıçan testis dokusunda kadmiyum ile oluşturulan hasar üzerine üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerini araştırmışlardır. Denekleri rastgele dört gruba ayırmışlardır. Grup I; (n=6) kontrol grubu, grup II; (n=6) 2,5 mg/kg (intraperitoneal) kadmiyum uygulanan sıçanlar, grup III; (n=6) 2,5 mg/kg kadmiyum + 100 mg/kg üzüm çekirdeği ekstresi (intraġastrik), grup IV; (n=6) 100 mg/kg üzüm çekirdeği ekstresi (intraġastrik) uygulanarak oluşturulmuştur. Üzüm çekirdeği ekstresi uygulamasının 8. gününde 2. ve 3. gruplara kadmiyum uygulandı ve uygulamadan 48 saat sonra deneklere dekapite edilerek testis dokuları alınmıştır. Sonuç olarak kadmiyum uygulaması testis dokusunda çok ciddi histopatolojik değişiklikler oluşturmakta olduğu ve koruyucu amaçlı verilen üzüm çekirdeği ekstresinin bu hasarı engellediği belirlenmiştir.

Mahmoud ve ark. (183), yaptığı çalışmada ovalbumin ile akciğer dokusunda astım modeli oluşturmuştur. Ovalbumin uygulaması sonucunda akciğer dokusunda alveol boyutlarında küçülme, alveolar duvar kalınlığında artma, kan damarlarında konjesyon ve hücrel infiltrasyon alanları tespit etmiştir. Tedavi amaçlı verdiği üzüm çekirdeği ekstresinin ise tüm bu hasarları iyileştirdiğini belirlemiştir.

Başka bir çalışmada, şehirli ve ark. (184), karaciğerde oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı ve bu hasara Üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerini araştırmışlardır. İskemi-reperfüzyon grubunda, ciddi sinüsoidal konjesyon ve hemoraji, santral vanda dilatasyon, subendotelial ödem ve dejenere olmuş perinükleer vakuolizasyonlu hepatositler gözlemlenmiş. Üzüm çekirdeği ekstresi uygulamasıyla histolojisi iyi korunmuş karaciğer parankimini tespit etmişlerdir.

Üzüm çekirdeği ekstresinin oksidatif hasara bağlı hastalıklarda yapılmış çok sayıda çalışması mevcuttur. Yukarıdaki çalışmalarda da güçlü antioksidan etkisi olan ÜÇE'nin farklı hastalıklarda olumlu sonuçları gösterilmiştir. Gürültüye bağlı işitme kayıplarında antioksidan kullanımı ve ÜÇE'nin oksidatif hasara karşı kullanımıyla ilgili araştırmalar, çalışmamızda ÜÇE'nin akustik travma sonucu iç kulakta meydana gelen oksidatif hasara karşı olumlu sonuçlar verebileceğini düşündürmüştür.

Görüş ve ark. (32) akustik travma oluşturdukları ratlarda ÜÇY'nin akustik travma sonrası koklear hasar üzerine koruyucu etkisi olmadığını görmüşlerdir. Çalışmalarında doz ayarlaması yaparken, koklear hasar veya iç kulak hastalıkları üzerine ÜÇY kullanımına ilişkin literatürdeki ilk çalışma olduğu için, farklı hastalıklarda kullanılmış ÜÇY dozları değerlendirilerek, 150 mg/kg/gün olarak belirlemişlerdir. Ancak ilaçların farklı hastalıklarda farklı dozlarda etkili olabileceği göz önüne alındığında, uyguladıkları ÜÇY dozunun eksik veya fazla gelmiş olabileceğini savunmuşlardır. Aynı zamanda seçtikleri akustik travma modelinde 12 saat süre ile gürültü maruziyetinin kokleada geri dönüşsüz hasar bırakmış olabileceğini de düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda da yazarın bu düşünceleri göz önünde bulundurularak akustik travma süresi 4 saat olarak alınmış olup doz miktarını grup I 150 mg/kg/gün , grup II'e ise 250 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir fakat travma sonrası 10. günde DPOAE SNR ölçümlerinin tüm gruplarda ilk ölçümlere yaklaşmasından dolayı dozlar arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu çalışmada, ilk defa akustik travma sonrası işitme kaybında ÜÇE'nin tedavi edici etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak gürültü maruziyeti sonrası gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu da bize ÜÇE'nin akustik travma sonrası işitme kaybı üzerinde tedavi edici bir etkisinin olmadığını düşündürmüştür. Travma sonrası ölçümlerde ratların akustik travmaya uğradığı görülürken, travma sonrası son ölçümlerde DPOAE SNR değerlerinin ilk ölçümdeki değerlere yaklaştığı görülmektedir. Bu sonuçlar bize 103 dB SPL şiddetindeki 4 saatlik bir akustik travma modelinin ratlarda geri dönüşlü bir işitme kaybı yarattığını düşündürmüştür. Bu sebepten dolayı ÜÇE'den beklediğimiz olumlu sonucu alamamış olabiliriz. Çalışmamızın eksik yanları, çalışma koşullarının yeterli olmaması ve yöntemi belirlemek için literatürde bu konuyla ilgili yeteri kadar bilgi olmamasıdır. Bu da bize çalışmamızda ÜÇE'nin tedavi edici etkisiyle ilgili olumlu bir sonuç alamamızın nedeninin bu sebeplerden kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Rat sayısının daha fazla olduğu ve akustik travma modelinin daha uzun tutulduğu aynı dozlarda yeni bir

Çalışma yapılması durumunda ÜÇE'nin tedavi edici etkisiyle ilgili çok daha iyi sonuçlar alınabileceğini dūřunmektayız.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm ratlarda akustik travma modeli oluşturulmuştur.
2. Akustik travma sonrası bütün frekanslarda DPOAE SNR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlanmıştır ($p<0,05$).
3. Travma sonrası son ölçümlerde gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
4. 103 dB SPL şiddetinde 4 saatlik bir akustik travma modelinin geri dönüşlü bir işitme kaybı yarattığı gözlemlenmiştir.
5. Akustik travma sonrası 10 gün süreyle uygulanan ÜÇE'nin travma sonrası koklear hasara karşı koruyucu etkisi gösterilememiştir.
6. Akustik travma sonrası geçici işitme kaybı olduğundan dolayı ÜÇE'nin farklı dozlardaki kullanımının etkisi karşılaştırılamamıştır.
7. Çalışmamızda akustik travma modelimizin yetersiz olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ÜÇE'nin tedavi edici etkisini araştırmak için farklı akustik travma modellerinin kullanıldığı hayvan deneyleri yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss, *Drug Discov Today* 10(19):1291-8, 2005.
2. Şenkal Ö.A. Derecesine ve Lokalizasyonuna Göre İşitme Kayıpları. *Temel Odyoloji* (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitapevi.301-322,2015.
3. Sato H, Takahashi H, Honjo I. Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114(5):531-533,1988.
4. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Target topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 22(4):4759,2001.
5. Senneroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, Gursel B, Ozkan S. Transtympanic dexamethasone application in Meniere's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J Laryngol Otol* 113(3):217-221,1999.
6. Senneroglu L, Ozkul A, Gedikoglu G, Turan E. Effect of intratympanic steroid application on the development of experimental cholesteotoma. *Laryngoscope* 108:543-547,1998
7. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss, *Ear Hear* 27(1): 1-19, 2006.
8. Kopke RD, Coleman JK, Liu J, Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss, *Laryngoscope* 112: 1515–1532, 2002.
9. Kopke RD, Weisskopf PA, Boone JL, Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla, *Hear Res.*, 149:138–146, 2000.
10. Franze A, Sequino L, Saulino C, Effect over time of allopurinol on noise-induced hearing loss in guinea pigs, *Int Audiol*, 42: 227-234, 2003.
11. Hoshino T, Tabuchi K, Hirose Y, The non-steroidal anti-inflammatory drugs protect mouse cochlea against acoustic injury, *Tohoku J Exp Med.*, 216:53-9, 2008.
12. Coleman JK, Kopke RD, Liu J, Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine, *Hear Res.*, 226: 104-113, 2007.

13. Kopke R, Bielefeld E, Liu J, Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants, *Acta Otolaryngol.*, 125: 235-243, 2005.
14. Yamashita D, Jiang HY, Le Prell CG, Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss, *Neuroscience* 134: 633-42, 2005.
15. Hamernik RP, Qiu W, Davis B. The effectiveness of N-acetyl-Lcysteine (L-NAC) in the prevention of severe noise-induced hearing loss, *Hear Res.*, 239: 99-106, 2008.
16. Samson J, Wiktorek-Smagur A, Politanski P, Noise-induced time-dependent changes in oxidative stress in the mouse cochlea and attenuation by Dmethionine, *Neuroscience*, 152:146-150, 2008.
17. Yamasoba T, Nuttall AL, Haris C, Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss, *Brain Res.*, 784: 82-90, 1998.
18. McFadden SL, Ohlemiller KK, Ding D, The influence of superoxide dismutase and glutathione peroxidase deficiencies on noise-induced hearing loss in mice, *Noise Health*, 3:49-64, 2001.
19. Brenda LLM, Glen KM, Noise-induced hearing loss, (Cummings CW, ed). *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 4. baskı, Philadelphia, Elsevier Mosby, 2906-2925, 2005.
20. Daniel E, Noise and hearing loss, a review. *J Sch Health*, 77: 225-31, 2007.
21. Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW, Mechanisms of hair cell death and protection, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 13: 343-8, 2005.
22. Brownell WE, Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear* 11:82-92, 1990
23. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM, Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma, *Free Radic Biol & Med.*, 1454–63, 2007.
24. Fetoni AR, Ferraresi A, Greca CL, Antioxidant protection against acoustic trauma by coadministration of idebenone and vitamin E, *Neuroreport*, 19(3):277-81, 2008.
25. Fetoni AR, M Ralli, B Sergi, C Parrilla, D Troiani, G Paludetti. Protective effects of Nacetylcysteine on noise-induced hearing loss in guinea pigs, *Acta Otorhinolaryngol*, 29(2): 70–5, 2009.

26. 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* 128(10):1071-6, 2008.
27. Çulhaoğlu B, Ratlarda akustik travma sonrası çörek otu yağı uygulamasının elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması, Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2015.
28. Kar P, Laight D, Shaw KM, Cummings MH. Flavonoid-rich grapeseed extracts: a new approach in high cardiovascular risk patients? *Int J Clin Pract.* 60(11): 1484–92, 2006.
29. Pataki T, Bak I, Kovacs P, Bagchi D, Das DK, Tosaki A. Grape seed proanthocyanidins improved cardiac recovery during reperfusion after ischemia in isolated rat hearts. *Am J Clin Nutr .* 75: 894–99, 2002.
30. Ricardo da Silva MJ, Darmon N, Fernandez Y, Mitjavilat S. Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *J Agr Food Chem* 39: 1549-52, 1991.
31. Wang CZ, Mehendale SR, Yuan CS. Commonly used antioxidant botanicals: Active constituents and their potential role in cardiovascular illness. *Am J Chinese Med,* 35(4): 543–58, 2007.
32. Görüş E, Üzüm Çekirdeği Yağı ve Dekametazon'un Akustik Travma Uygulanan Ratların Kokleası Üzerine Etkilerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2016.
33. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 117:438–47, 1997.
34. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anat Rec,* 239: 475–84, 1994.
35. Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol;* 91: 82–89 , 1982.

36. Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiol Scand* , 118: 337–41, 1983.
37. Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 126(Suppl): 2–15, 1986.
38. Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy of the laboratory rat*. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1976.
39. Hellström S, Salen B, Stenfors L-E. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. *Acta Anat* ,112: 346–52, 1982.
40. Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy of the laboratory rat*. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1976.
41. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-559.pdf> Erişim Tarihi:17.01.2013
42. Kelly JB, Masterton B. Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol*, 91(4):930-6, 1977.
43. http://psychology.utoledo.edu/images/users/74/21.JAALAS_Revised.pdf Erişim Tarihi:17.01.2013
44. Gibbs RA, Weinstock GM, Metzker ML, Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*, 428(6982):493-521, 2004.
45. Belgin E, Şahlı S, Temel odyoloji. Ankara, Güneş kitapevi. 19-25, 2015.
46. Van ligtenberg, C.L. Wanink A. *Basic udiology*, 6th Edition 1982.
47. Yost, W.A. *Fundamental of hearing*. 4th Edition, San Diego: Academic Press,2000
48. PJ. A. *Physiology of the auditory system.*, 2. ed. St. Louis Missouri: Mosby YearBook Inc; p. 2566-603, 1993.
49. Akyıldız N. *İşitme Fizyolojisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi* Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1.cillt: 22-128, 1998.
50. Şahin A. M. Akustik travmaya bağlı gelişen ani işitme kayıplarının önlenmesinde trimetazidin'in rolü,Tez çalışması, İstanbul Üniversitesi, Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I.Kulak-Burun-Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Kliniği,2005

51. Abbas PJ. Physiology of the auditory system. In: Otolaryngology Head and Neck Surgery. Ed: Cummings CW, Mosby Year Book Inc, 2nd ed, St. Louis Missouri, pp 2566-2603, 1993.
52. Esmer N, Kulak anatomisi ve fizyolojisi. In: Klinik odyoloji. Ankara, pp 15-43, 1995.
53. Terzioğlu M, akar L. İşitme duyusu. In: Fizyoloji ders kitabı ;430-453, 1989.
54. Wright A. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Scott-Brown's Otolaryngology. Ed: Wright D, 5 th ed.;1-46,1998.
55. Zientalska E, Mosynski B, Kapisszewska D. The results of sudden deafness treatment. Otolaryngol Pol; 52(6);707-712, 1998.
56. Ballenger JJ., Snow JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi, 879-900, 2000.
57. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, Vol 4. Physiology of the Auditory System. 2831- 2875, 1994.
58. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. Volume 1 Dynamic Properties of the Fluids 206-217, 1991.
59. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. Volume 1 Electrophysiology of the Peripheral Auditory System 219-253, 1991.
60. Abbas PJ, Miller CA, Physiology of the auditory system. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; p.2831-74, 1998
61. Lonsbury-Martin BL, Martin GK; Coats AC, Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea & Febiger, pp. 948-1005, 1991
62. Moore DR. Anatomy and physiology of binaural hearing. Audiology 30: 125-134. 1991.

63. Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. *Journal of Acoustic Society of America*; 64(5): 1386-1391, 1978.
64. Horner KC, Lenoir M, Bock GR. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Hearing- Impaired Mutant Mice. *Journal of Acoustic Society of America*; 78(5): 1603-1611, 1985.
65. Stavroulaki ve ark. , Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulo D, ve ark. Otoacoustic emissions-an approach for monitaring aminoglycoside-induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 50: 177-184, 1999.
66. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, 63-71, 2004.
67. Akyıldız N. Kulak Hastalıklar ve Mikrocerrahisi 1.Baskı, Ankara, 76-128, 1998.
68. How J, Lutman ME. Transient evoked otoacoustic emission input-output function variation in a large sample of neonates and implications for hearing screening. *Int J Audiol*, 46(11): 670-9, 2007.
69. Mills DM, Feeney MP, Drake EJ, ve ark. Developing standards for distortion product otoacoustic emission measurements. *J Acoust Soc Am*; 122(4) : 2203-14, 2007.
70. Korres GS, Balatsouras DG, Tzagaroulakis A, ve ark. Distortion product otoacoustic emissions in an industrial setting. *Noise Health*, 11(43):103-10, 2009.
71. Haguenaer J.P., The activity of trimetazidine in the primary treatment of Meniere's Disease and vertigo of vascular origin. *Praticien*,360,65-68,1980.
72. Moulin A, Bera JC, Collet L. Distortion Product Otoacoustic Emissions and Sensorineural Hearing Loss. *Audiology*; 33: 305, 1994.
73. Norton SJ. Cochlear Function and Otoacoustic Emissions. *Semin. Hearing*;13: 1-14326, 1992.
74. Probst R., Lonsbury BL., Martin M., Martin GK. A Rewiew of Otoacoustic Emissions. *Jou. Acous. Som*; 89: 2027-2067, 1991.
75. Whitehead ML, Lonsburry-Martin BL. Relevance of Animal Models to the Clinical Applications of Otoacoustic Emissions. *Semin Hear*, 13: 81-100, 1992.

76. Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Henley CM. Differential Effects of Sodium Salicylate on the Distinct Classes of otoacoustic Emissions in Rabbit and in Monkey. *Ass. Res. Otolaryngol. Abst*; 3-67, 1991.
77. Martin GK, Lonsbury-Martin BL, Probst R. Spontaneous Otoacoustic Emissions in a Non-Human Primate. I. Basic Features and Relations to other Emissions. *Hear. Res*; 33: 49-68, 1988.
78. Nakamura M., Yamasoba T., Kaga K. Changes in Otoacoustic Emissions in Patient with Idiopathic Sudden Deafness. *Audiology*; 36:121-135, 1997.
79. Kim S, Frisina DR, Frisina RD: Effects of age on Contralateral suppression of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Human listeners With Normal Hearing. *Audiology Neurootol*, 7:348-357, 2002.
80. Mazelova J, Popelar J, Syka J: Auditory Function in Presbycusis: Peripheral vs Central Changes. *Exp Gerontol*, 38:87-94, 2003.
81. Kemp DT, Brown AM. Ear Canal Acoustic and Round Window Electrical Correlates of 2f1-f2 Generated in the Cochlea. *Hear Res*, 13: 39-46, 1984.
82. Whitehead M, Lonsbury-Martin G, Martin G. Evidence for Two Discrete Sources of 2f1-f2 Distortion product Otoacoustic Emission in rabbit. I. Differential Dependence on Stimulus Parameters. *J Acoust Soc Am*, 91:1587-1607, 1992.
83. Schloth E, Zwicker E. Mechanical and Acoustical Influences on Spontaneous Otoacoustic Emissions. *Hear Res*, 11: 285-295, 1983.
84. Erdoğan A.A, Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları, *Temel Odyoloji*, (Belgin E, ed), Ankara, Güneş Kitapevi, 383-404, 2015.
85. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks-SCENIHR. Potential health risks of exposure to noise from personal music players and mobile phones including a music playing function. 2008.
86. Niskar AS. Kieszak SM. Holmes AE. Esteban E. Rubin C. Brody DJ. Estimated prevalence of noise-induced hearing threshold shifts among children 6 to 19 years of age: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994. United States. *Pediatrics* : 108:40-3, 2001.
87. Leigh J. Macaskill P. Kuosma E. Mandryk J. Global burden of disease and injury due to occupational factors. *Epidemiology* 10: 626-631, 1999.

88. A. De Kleyn. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal persons. *Acta Otolaryngol*, (32):407–29, 1994.
89. Simmons FB. Sudden idiopathic sensori-neural hearing loss: some observations. *Laryngoscope*, 83(8):1221–7, 1973.
90. Huy PTB, Sauvaget E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss is not an otologic emergency. *Otol Neurotol*, 26(5):896–902, 2005.
91. Uzer T.Ş. Akustik travmada pentoksifilin-steroid kombine tedavisinin işitme kaybı üzerine etkisi (Hayvan modeli). Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak- Burun- Boğaz ve Baş – Boyun Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2005.
92. Gencer, S., Fakoemülsifikasyon cerrahisinde serbest radikal hasarına karşı intraoperatif askorbik asit kullanımı, Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2004.
93. Jenkins RR. Free radical chemistry. Relationship to exercise. *Sports Med*, 5:156-70, 1988.
94. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press New York, 534-7, 2000.
95. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med*, 36:327-58, 2006.
96. Giles GI, Jacob C. Reactive sulfur species: an emerging concept in oxidative stress. *Biol Chem*, 383:375-88, 2002.
97. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189:41-54, 2003.
98. Rimbach G, Höhler D, Fischer A, Roy S, Virgili F, Pallauf J, Packer L. Methods to assess free radicals and oxidative stress in biological systems. *Arch Tierernahr*, 52:203-22, 1999.
99. Fehrenbach E, Northoff H. Free radicals, exercise, apoptosis, and heat shock proteins. *Exerc Immunol Rev*, 7:66-89, 2001.
100. Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J.*, 10:709- 20, 1996.
101. Reid MB. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol*, 90:724-31, 2001.

102. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.*, 25:218-24, 1993.
103. Cooper CE, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans.*, 30:280-5, 2002.
104. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*, 63:1035-42, 2000.
105. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, 148:187-97, 2000.
106. Jenkins RR. Exercise and oxidative stress methodology: a critique. *Am J Clin Nutr*, 72:670-4, 2000.
107. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Prac*, 2:278-91, 2003.
108. Dekkers JC, van Doornen LJ, Kemper HC. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med*, 21:213-38, 1996
109. Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free Radic Res*, 33:819-30, 2000.
110. Berköz, M. ve ark., Akut lösemilerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitesi, *Erciyes Tıp Dergisi*, 30(3), 157-162, 2008.
111. McElroy J.S., Kopsell D.A., Physiological role of carotenoids and other antioxidants in plants and application to turfgrass stress management, *New Zealand Journal of Crop and Horticultural Science*, 37, 327-333, 2009.
112. Sivritepe N., Doğada oksidatif stres; asma, üzüm ve şarapta antioksidantlar. *Anadolu, J. of AARI*, 11(2) 180-135, 2001.
113. Nizamlıoğlu N.M, Nas S., Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri, *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 20-35, 2010.
114. Rapport L, Lockwood B. Proanthocyanidins and grape seed extract. *Pharm J*, 266:581-4, 2001.
115. Farboud Y, Sarkaki A, Badavi M. Preventive effect of grape seed hydroalcoholic extract on dementia type of Alzheimer's disease in aged male rats. *International journal of pharmacology*, (5)4: 257-62, 2009.

116. Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li HB. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci*, 11: 622-46, 2010.
117. Ahn SH, Kim HJ, Jeong I Hong YJ, Kim M-J, Rhie D-J, et al. Grape seed proanthocyanidin extract inhibits glutamate-induced cell death through inhibition of calcium signals and nitric oxide formation in cultured rat hippocampal neurons. *BMC Neurosci*, 12(78): 1-12, 2011.
118. Zhao G, Gao H, Qiu J, Lu W, Wei X. The molecular mechanism of protective effects of grape seed proanthocyanidin extract on reperfusion arrhythmias in rats in vivo. *Biol Pharm Bull*, 33(5): 759-67, 2010.
119. Prasain JK, Carlson SH, Wyss JM. Flavonoids and age related disease: Risk, benefits and critical windows. *Maturitas*, 66(2): 163-71, 2010.
120. Kaur M, Velmurugan B, Rajamanickam S, Agarwal R, Agarwal C. Gallic Acid, an active constituent of grape seed extract, exhibits anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-tumorigenic effects against prostate carcinoma xenograft growth in nude mice. *Pharm Res*, 26(9): 2133-40, 2009.
121. Devi SA, Jolitha AB, Ishii N. Grape Seed Proanthocyanidin Extract (GSPE) and antioxidant defense in the brain of adult rats. *Med Sci Monitor*, 12(4): 124-29, 2006.
122. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radical Bio Med*, 27(9/10): 916-21, 1999.
123. Bagchi M, Milnes M, Williams C, Balmoori J, Xumei Y, Stohs S, Bagchi D.. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal injury in rats, and the protective ability of a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Nutr Res*, 19(8): 1189-99, 1999.
124. Aldinia G, Carinia M, Piccolia A, Rossonib G, Facino RM. Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardioprotection. *Life Sci*, 73: 2883-98, 2003.
125. Balu M, Sangeetha P, Haripriya D, Panneerselvam C. Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neurosci Lett*, 383: 295-300, 2005.

126. Yamaguchi F, Yoshimura Y, Nakazawa H, Ariga T. Free radical scavenging activity of grape seed extract and antioxidants by electron spin resonance spectrometry in an H₂O₂/NaOH/DMSO system. *J Agr Food Chem*, 47: 2544-48, 1999.
127. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Indust Med*. 48 (6):446-58, 2005.
128. Rabinowith PM. The public health significance of noise-induced hearing loss. In: Le Prell CG, Henderson D, Fay RR, Pooper AN, eds. *Noise-Induced Hearing Loss Scientific Advances*. New York: Springer, 13-25, 2012.
129. Flamme GA, Stephenson MR, Deiters K, Tatro A, VanGessel D, Geda K, et al. Typical noise exposure in daily life. *Int J Audiol*, 51 Suppl 1:S3-11, 2012.
130. Concha-Barrientos M, Campbell-Lendrum D, Steenland K. Occupational noise : assessing the burden of disease from work-related hearing impairment at national and local levels. Geneva, World Health Organization, 2004. (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 9).
131. Kageyama T. Loudness in listening to music with portable headphone stereos. *Percept Mot Skills*, 88 (2):423, 1999.
132. American Speech and Hearing Association. *Audiology Information Series- Home, Community, and Recreational Noise*. ASHA 7976- Y24, 2011.
133. Hu B. Noise-induced structural damage to the cochlea. In: Le Prell CG, Henderson D, Fay RR, Pooper AN, eds. *Noise-Induced Hearing Loss Scientific Advances*. New York: Springer, 57-86, 2012.
134. Choi CH, Chen K, Vasquez-Weldon A, Jackson RL, Floyd RA, Kopke RD. Effectiveness of 4-hydroxy phenethyl 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*, 44(9):1772-84, 2008.
135. 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*, 192(1-2):1-9, 2004.

136. 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*, 247 (2):137-45, 2008.
137. Lee JH, Chang SY, Moy WJ, Oh C, Kim SH, Rhee CK, Ahn JC, Chung PS, Jung JY, Lee MY. Simultaneous bilateral laser therapy accelerates recovery after noise-induced hearing loss in a rat model. *PeerJ*. 21(4): e2252, 2016
138. Yu F, Hao S, Yang B, Zhao Y, Yang J. Low Iron Diet Increases Susceptibility to Noise-Induced Hearing Loss in Young Rats. *Nutrients*.8(8):456, 2016
139. Manohar S, Dahar K, Adler HJ, Dalian D, Salvi R. Noise-induced hearing loss: Neuropathic pain via Ntrk1 signaling. *Mol Cell Neurosci*. 75:101-112, 2016
140. Schormans Y, Ashley L., Marei Typlt, Brian L. Allman. Crossmodal plasticity in auditory, visual and multisensory cortical areas following noise-induced hearing loss in adulthood. *Hearing Research*, 2016
141. Möhrle D, Ni K, Varakina K, Bing D, Lee S.C, Zimmermann U, Rüttiger L. Loss of auditory sensitivity from inner hair cell synaptopathy can be centrally compensated in the young but not old brain. *Neurobiology of Aging*. 44:173-184, 2016
142. Stewart C, Yu Y, Huang J, Maklad A, Tang X, Allison J, Mustain W, Zhou W, Zhu H. Effects of high intensity noise on the vestibular system in rats. *Hear Res*. 335:118-27, 2016
143. Özdemir E, Akustik travmaya bağlı işitme kaybında transtimpanik steroid tedavi etkinliğinin araştırılması, Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, 2009.
144. Özdemir E, Akustik travmaya bağlı işitme kaybında transtimpanik steroid tedavi etkinliğinin araştırılması, Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, 2009.
145. Uysal G, Ratlarda akustik travma sonrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2015.
146. Ward, W.D, Paparella M.M, Shumrick D.A, Gluckman J.L, Meyerhoff W.L, Philadelphia W.B. Noise-Induced hearing damage. *Otolaryngology*.3(2)1639-1652,1991.

147. Apaydın F, Ege Y, Günhan Ö, Bilgen V. Otoakustik emisyonlarda ilk uygulamalarımız. *Türk Otolaringoloji Arsivi*, 33: 267–72, 1995.
148. Fabiani M. Evoked Otoacoustic Emissions in the study of adult sensorineural hearing loss. *Br J Audiol*, 27: 131–37, 1993.
149. Uzun C., Koten M., Adalı M.K., Method of measuring transient evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 7:97-105, 2000.
150. Lonsbury-Martin B.L, Martin G.K., Evoked otoacoustic emissions as objective screeners for ototoxicity. *Semin Hear*, 22:377-92, 2001.
151. Kakigi A, Hirakawa H, Harel N, Mount R, Harrison R. Comparison of distortion-product and transient evoked otoacoustic emissions with ABR threshold shift in chinchillas with ototoxic damage. *Auris Nasus Larynx*, 25(3):223-32, 1998.
152. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic Distortion Products can be Used to Monitor the Effects of Chronic Gentamycine Treatment. *Hear. Res.*42:143-156, 1989.
153. Kim DO, Paparello J, Jung MD, Smurzynski J, Sun X. Distortion product otoacoustic emission test of sensorineural hearing loss: Performance regarding sensitivity, specificity and receiver operating characteristics. *Acta Otolaryngol*, 116: 3–11, 1996.
154. Freitas M. Silva V, Brito G. Distortion-product otoacoustic emissions and auditory brainstem responses sensitivity assessment in cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 75(4):476-84, 2009.
155. Hatzopoulos S, Stefano DM, Campbell KCM, Falgione D, Ricci D, Rosignoli M. Cisplatin Ototoxicity in the Sprague Dawley Rat Evaluated by Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Audiology*, 40: 253-264, 2001.
156. Bayır Ö. Castellani solüsyonunun kobaylarda ototoksik etkisinin otoakustik emisyon ve beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri ile değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, 2010.

157. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK, Luebke AE. _sitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Senocak D, çev.ed. Otolaringoloji Baş Boyun cerrahisi. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 879–929, 1996.
158. Rahko T, Kumpulainen P, Ihalainen H, Ojala E, Aumala O. A new analysis method for the evaluation of transiently evoked otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol, Suppl* 529:66–68, 1997.
159. Owens JJ, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Otoacoustic emissions in children with normal ears, middle ear dysfunction, and ventilating tubes. *Am J Otol*, 14: 34–40, 1993.
160. Miller J. M, Yamashita D, Minami S, Yamasoba T, Le Prell C. G, Mechanisms and prevention of noise-induced hearing loss, *Otol. Jpn.*, 16:139–153, 2006.
161. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Iguchi H, Nakagawa T, Kojima A, Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 252:504–508, 1995.
162. Ohlemiller K K, Wright J. S, Dugan L. L, Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure, *Audiol. Neurootol.*, 4:229–236, 1999.
163. Bohne B. A, Harding G. W, Nordmann A. S, Tseng C. J, Liang G. E, Bahadori R. S, Survival-fixation of the cochlea: a technique for following time-dependent degeneration and repair in noise-exposed chinchillas, *Hear. Res.*, 134:163–178, 1999.
164. Nicotera T. M, Henderson, D, Zheng X. Y, Ding D. L, McFadden S. L, Reactive oxygen species, apoptosis, and necrosis in noise-exposed cochleas of chinchillas, *Abstr. Assoc. Res. Otolaryngol.*, 22:159, 1999.
165. Ohinata Y, Miller J. M, Altschuler R. A, Schacht J, Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea, *Brain Res.*, 878:163–173, 2000.
166. Yamashita D, Jiang H, Schacht J, Miller J. M, Delayed production of free radicals following noise exposure, *Brain Res.*, 1019:201–209, 2004.

167. Cos P, De Bruyne T, Hermans N, Apers S, Berghe DV, Vlietinck AJ. Proanthocyanidins in health care: current and new trends. *Curr Med Chem.*11:1345-59, 2004.
168. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Mol Cell Biochem*, 253:307-12, 2003.
169. Durankaya M.S, Gürültüye bağlı işitme kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in etkisinin araştırılması, Doktora tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı , Odyoloji Bilim Dalı, İzmir, 2015.
170. Evin H, Gürültüye bağlı işitme kaybı etyolojisinde curcuma longa (curcumin)'in etkisinin araştırılması, Yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı , Odyoloji Bilim Dalı, İzmir, 2015.
171. Altaş E, Çetinkaya R, Kızıltunç A, Tonbul H.Z, Üçüncü H, Çapoğlu İ. Kronik hemodiyaliz hastalarında işitme kaybı ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 2:97-101,1998.
172. Takahashi T, Koboyashi A. Proanthocyanidin-containing composition. United Patent Office. 6,506,419. 2003.
173. Shahidi F, Wanasundara P.K. Phenolic antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 32(1):67-103, 1992.
174. Javanovic S.V, Steenken S, Tosic M, Marjanovic B, Simic M.G. Flavonoids as antioxidants. *J Am Chem Soc.* 116:4846-4851, 1994.
175. Udaya F.S, Wanasundara N, Amarowicz R. Naturel antioxidants from low pungency mustard flour. *Food Research International.* 27(5):489-493,1994.
176. Bors W, Michel C, Stettmaier K. Electron paramagnetic resonance studies of radical species of proanthocyanidins and gallate esters. *Arch Biochem Biophys*, 374:347-55, 2000.
177. Baydar NG, Özkan G, Yaşar S. Evaluation of the antiradical and antioxidant potential of grape extracts. *Food Control*, 18:1131-6, 2007.

178. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Tran MX, Stohs SJ. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 95:179-89, 1997.
179. Sato M, Maulik G, Ray PS, Bagchi D, Das DK. Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidin against ischemic reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*, 31:1289-97, 1999.
180. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Bagchi DJ, Balmoori J, Stohs SJ. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice. *Gen Pharmacol*, 30:771-6, 1988a.
181. Majeed Dr, Khitam H.M, Rashad J.S, Ghadhban F. Role of grape seed extract as anti hyperglycemia and antioxidant in experimental diabetic rats. *Journal of Mission Researches*.4:8, 2008.
182. Taşcıoğlu S., Sıçan testis dokusunda kadmiyum ile oluşturulan hasar üzerine üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerinin araştırılması. Yüksek lisans tezi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. 2012.
183. Bijak M, Kolodziejczyk-Czepas J, Ponczek MB, Saluk J, et al. Protective effects of grape seed extract against oxidative and nitrative damage of plasma proteins. *Int J Biol Macromol*, 51:183-187, 2012.
184. Sehirli O, Özel Y, Dulundu E, et al. Grape seed extract treatment reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Phytother Res*, 22: 43-8, 2008.