

# Deneysel akustik travmada kafeik asit fenetil ester'inin işitme kaybı üzerine etkisi

Oğuz Erdoğan, Mustafa Tüz, Hasan Yasan, Giray Aynalı, Murat Yarıkaş.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi , Kulak Burun Boğaz AD, Isparta.

## Özet

**Amaç:** Çalışmamızda antioksidan ve antienflamatuvar etkisi olan kafeik asit fenetil ester'in (CAPE) akustik travmaya bağlı işitme kayıplarındaki etkisi araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada 20 adet sağlıklı ..... haftalık erkek rat kullanıldı. Çalışma öncesi deney hayvanlarının otoakustik emisyon ölçümleri yapıldı. Otoakustik emisyon ölçümleri yapılan tüm ratlar 40 dakika süre ile, 4 kHz frekansında 120 dB saf ton sese maruz bırakıldı. Deney hayvanlarının 24. saatte otoakustik emisyonları tekrar ölçülerek akustik travma oluştuğu tespit edildi. Akustik travma oluşturulan 20 rat, rastgele 10'arlı kontrol grubu ve kafeik asit fenetil ester grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kafeik asit fenetil ester'in çözeltisi % 10 etanol ile hazırlanarak CAPE grubuna kilogram başına 2 ml olacak şekilde travmadan 24 saat sonra 10 µmol/kg dozda i.p. verildi. Kontrol grubuna ise kafeik asit fenetil ester çözeltisi hazırlanmasında kullanılan % 10 etanol içeren serum fizyolojik, kilogram başına 2 ml olacak şekilde i.p uygulandı. Kafeik asit fenetil ester uygulamasının 1. gününde, 3. gününde, 5. gününde ve 7. gününde tüm ratların otoakustik emisyonları ölçüldü. **Bulgular:** Çalışmamızda uyguladığımız akustik travma modelinde istatistiksel olarak anlamlı akustik travma oluştuğu görüldü. Kafeik asit fenetil ester tedavisi sonrası 1., 3., 5. ve 7. gün emisyon ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. **Sonuç:** Akustik travmadan 24 saat sonra tek doz olarak uygulanan Kafeik asit fenetil ester tedavisinin akustik travmaya bağlı işitme kayıplarında etkili olmadığı gözlemlendi. Kafeik asit fenetil ester'in 24. saatte uygulanması gecikmiş bir uygulama olduğu düşünüldü. Akustik travma oluştuktan sonra uygulanan CAPE'nin gecikmiş süre nedeniyle tedavide etkinliğinin olmadığını söyleyebiliriz. Bu nedenle profilakside etkinliği için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akustik travma, kafeik asit fenetil ester, antioksidan

## Abstract

### The effect of caffeic acid phenethyl ester on experimental hearing loss caused by acoustic trauma

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

**Keywords:** Acoustic Trauma, Caffeic acid phenethyl ester, Antioxidant

**Yazışma Adresi:** Yrd. Doç. Dr. Giray AYNALI  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları  
AD, Isparta  
**Email :** giraynali@yahoo.com

Müracaat tarihi: 24.02.2011  
Kabul tarihi: 17.10.2011

## Giriş

Yüksek sese maruziyet sonrası metabolik yolla oluşan tüylü hücre ölümlerinin oksidatif strese bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sese maruziyet sonrası kohleada serbest oksijen radikalleri (SOR) ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu (LPO) ve mikrodolaşım bozukluğu geliştiğini göstermiştir (1-7).

Akustik travma veya gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) tedavisinde amaç kohleada bozulan mikrodolaşımın ve doku oksijenasyonunun ve buna bağlı gelişen serbest radikal hasarının düzeltilmesine yönelik olması düşünülmür. Bu şekilde, gelişen hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu amaçla, N-asetilsistein, koenzim Q, E vitamini, C vitamini, A vitamini, magnezyum, idebenone gibi antioksidanların ve hiperbarik oksijen tedavisinin akustik travma üzerine etkileri araştırılmıştır (6,8,11-13). Akustik travma veya GBİK tedavisinde CAPE [Phenethyl 3-(3-4 dihydroxyphenethyl) acrylate] etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda güçlü bir antioksidan olan CAPE'nin akustik travma üzerindeki etkinliği rat modelinde araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada ağırlıkları 210-230 gram arasında değişen 20 adet Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanıldı. Ratların dış kulak yolları, timpanik membranları ve orta kulaklarının sağlıklı oldukları otomikroskopik muayene ve timpanometri ile tespit edildi. Bu çalışma, boyunca tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 21/07/2009 tarih ve 03 nolu "uygun" kararı ile gerçekleştirildi. Çalışma boyunca "Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals" prensiplerine bağlı kalındı. Deney hayvanları deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21 santigrat derece sıcaklıkta, serbest gıda ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma öncesi deney hayvanlarına (n=20) intraperitoneal (i.p) olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve 10 mg/kg Ksilazin (Alsazin®) anestezisi verilerek ratların otoakustik emisyonları ölçüldü ve normal olarak bulundu. DPOAE ölçümleri Neuro-Audio marka

cihazla (Neurosoft Ltd, Rusya) yenidoğan probu kullanılarak yapıldı. Otoakustik emisyon ölçümleri yapılan tüm ratlar AC 40 model odyometri cihazı (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) kullanılarak 40 dakika süre ile, 4 kHz frekansında 120 dB saf ton sese maruz bırakıldı. Deney hayvanlarının 24. saatte otoakustik emisyonları tekrar ölçülerek akustik travma oluştuğu doğrulandı. Akustik travma oluşturulan 20 rat, rastgele 10'arlı kontrol grubu ve CAPE grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. CAPE (Sigma, Germany) çözeltisi % 10 etanol ile hazırlanarak CAPE grubuna kilogram başına 2 ml olacak şekilde 10 µmol/kg dozda i.p. verildi. Kontrol grubuna ise CAPE çözeltisi hazırlanmasında kullanılan % 10 etanol kilogram başına 2 ml olacak şekilde i.p uygulandı. CAPE uygulamasından sonra 1. günde 3. günde 5. günde ve 7. günde tüm ratların otoakustik emisyonları ölçülerek kaydedildi. CAPE grubuna ait testler ve değerler Şekil 1 de gösterilmiştir. Kontrol grubuna ait testler ve değerler Şekil 2 de gösterilmiştir. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) Neurosoft Neuro-Audio cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü. f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1.22 yakın değerler olacak şekilde tutuldu. Uyarın şiddeti f1 frekansı için L1, ve f2 frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 12 dB SPL (L1=67, L2=55) düzeyinde tutuldu. Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f1 ve f2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'lar dış kulak kanalındaki mikrofon ile 1.4, 2.2, 2.9, 3.6, 4.4, 5.7 ve 8.0 kHz frekanslarında kaydedildi. Seçilen frekanslar cihazın otomatik belirlediği frekanslar olup, daha anlaşılır olması amacıyla çalışmamızda sırasıyla 1, 2, 3, 3.5, 4, 6 ve 8 kHz olarak ticari odyometrelerde kullanılan frekanslar şeklinde ifade edildi. Otoskopik muayenesi yapılan ve olağan olan ratlar anestezisi altında sol kulakları yere bakacak pozisyona getirilerek uygun proba sağ kulaktan otoakustik emisyon ölçümü yapıldı. Otoakustik emisyon ölçümü yaklaşık 30 sn'de tamamlandı. İstatistiksel değerlendirme "Mann-Whitney U non-parametrik Test ve "Wilcoxon Signed Ranks Test" ile yapıldı. P değerleri 0,05'den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 adet ratın 40 dakika gürültüye maruz bırakıldıktan sonraki 24. saatte yapılan ölçümlerinde 3, 3.5, 4, 6 kHz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı akustik travmaya bağlı

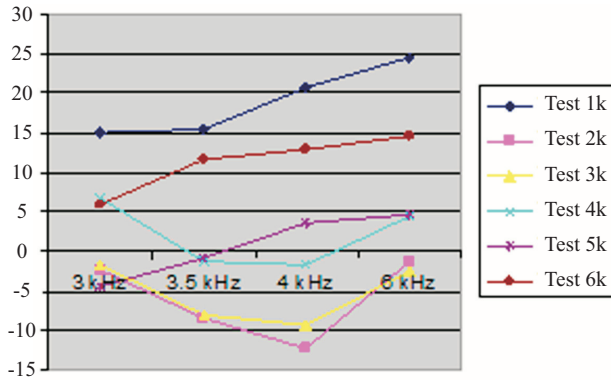
değişiklikler geliştiği görüldü. Üç kHz'e kadar olan frekanslarda ise akustik travma öncesi ve akustik travmadan 24 saat sonraki emisyon ölçümlerinde anlamlı fark gözlenmedi.

3 kHz'de CAPE grubunda 3. ve 7. günde anlamlı düzelme oldu. Diğer günlerde anlamlı bir fark tespit edilmedi. Kontrol grubunda benzer şekilde 3 kHz de 3. ve 7. günde anlamlı düzelme görüldü. CAPE grubunda 3.5 kHz'de 3. 5. ve 7. günlerde anlamlı düzelme görüldü. Kontrol grubunda da benzer şekilde 3.5 kHz'de 3, 5 ve 7. günlerde anlamlı düzelme tespit edildi.

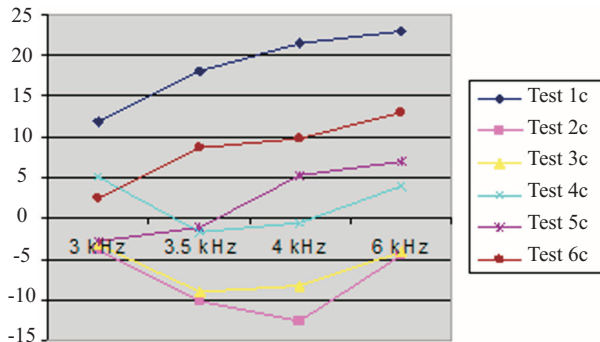
4 kHz'de hem CAPE grubu hemde kontrol grubunda tüm günlerde anlamlı düzelme oldu.

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

CAPE ve kontrol grubu günlere göre kıyaslandığında frekanslar arasında anlamlı fark görülmedi (Şekil 1,2 ve tablo 1-6).



Şekil 1. CAPE grubunun günlere göre emisyon ölçüm grafiği Test 1k; akustik travma öncesi, Test 2k; akustik travmadan 1 gün sonra, DPOAE ölçümü ve akustik travma uygulanan, Test 3k; CAPE tedavisinin 1. günü, Test 4k; CAPE tedavisinin 3. günü, Test 5k; CAPE tedavisinin 5. günü, Test 6k; CAPE tedavisinin 7. günü DPOAE ölçümleri.



Grafik . Kontrol grubunun günlere göre emisyon ölçüm grafiği Test 1c; akustik travma öncesi, Test 2c; akustik travmadan 1 gün sonra DPOAE ölçülüp ve akustik travma uygulanan, Test 3c; % 10'luk etanol tedavisinin 1. günü, Test 4c; % 10'luk etanol tedavisinin 3. günü, Test 5c; % 10'luk etanol tedavisinin 5. günü, Test 6c; % 10'luk etanol tedavisinin 7. günü DPOAE ölçüm sonuçları.

Tablo 1. CAPE grubunun frekanslara göre AT öncesi AT'dan 24 saat sonrası karşılaştırılması

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

Tablo 2. Kontrol grubunun frekanslara göre AT öncesi AT'dan 24 saat sonrası karşılaştırılması

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

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

| CAPE tedavisi sonrası 3 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması |                    |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 3 kHz                                                                                  | 1.gün              | 3.gün               | 5.gün               | 7.gün               |
| CAPE                                                                                   | -1,7               | 1.1                 | -4.4                | 5.9                 |
| Kontrol                                                                                | -3.1               | -0.7                | -2.8                | 2.5                 |
| P                                                                                      | P>0.05<br>(P=0.79) | P>0.05<br>(P=0.481) | P>0.05<br>(P=0.739) | P>0.05<br>(P=0.143) |
| SS                                                                                     | SS=0.920           | SS=7.647            | SS=0.146            | SS=2.214            |

Tablo 4. CAPE tedavisi sonrası 3.5 kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması

| CAPE tedavisi sonrası 3.5 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması |                     |                     |                     |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 3.5 kHz                                                                                  | 1.gün               | 3.gün               | 5.gün               | 7.gün               |
| CAPE                                                                                     | -8.1                | -1.3                | -0.9                | 11.7                |
| Kontrol                                                                                  | -9.0                | -1.6                | -1.1                | 8.6                 |
| P                                                                                        | P>0.05<br>(P=0.442) | P>0.05<br>(P=0.796) | P>0.05<br>(P=0.684) | P>0.05<br>(P=0.190) |
| SS                                                                                       | SS=0.590            | 0.071               | SS=0.175            | SS=1.788            |

Tablo 5. CAPE tedavisi sonrası 4kHz'de CAPE ve kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması.

| 4 kHz   | CAPE tedavisi sonrası 4 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması |                                 |                                 |                                 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|         | 1.gün                                                                                  | 3.gün                           | 5.gün                           | 7.gün                           |
| CAPE    | -9.4                                                                                   | -1.69                           | 3.5                             | 12.9                            |
| Kontrol | -8.3                                                                                   | -0.6                            | 5.3                             | 9.7                             |
| P       | P>0.05<br>(P=0.383)<br>SS=0.762                                                        | P>0.05<br>(P=0.684)<br>SS=0.208 | P>0.05<br>(P=0.684)<br>SS=0.171 | P>0.05<br>(P=0.247)<br>SS=1.426 |

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

| 6 kHz   | CAPE tedavisi sonrası 6 kHz'de CAPE ve Kontrol grubunun günlere göre karşılaştırılması |                                 |                                 |                                 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|         | 1.gün                                                                                  | 3.gün                           | 5.gün                           | 7.gün                           |
| CAPE    | -2.6                                                                                   | 4.4                             | 4.6                             | 14.5                            |
| Kontrol | -4.2                                                                                   | 3.9                             | 6.9                             | 13.0                            |
| P       | P>0.05<br>(P=0.481)<br>SS=0.519                                                        | P>0.05<br>(P=0.853)<br>SS=0.052 | P>0.05<br>(P=0.436)<br>SS=0.705 | P>0.05<br>(P=0.631)<br>SS=0.245 |

## Tartışma

Akustik travma sonrasında oluşan işitme kaybının ve diğer semptomların önlenmesinde veya tedavisinde henüz etkinliği ispatlanmış bir ajan ya da yöntem bulunmamıştır. Bunun en önemli nedeni oluşum mekanizmasının tam aydınlatılmamış olmasıdır. 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. Akustik travmada işitme kayıpları en iyi işitilen frekanslarda ortaya çıkar. Bunlar 3-6 KHz'lerdir. Akustik travma dış kulak yolunu rezonatör etkisi, stapez refleksinin 2000 Hz frekansa kadar olan sesler için geçerli olması, iç kulak bazal turunun mekanik travmaya daha kolay maruz kalması, orta kulağın alçak frekanslarda lineer özellik gösterip, yüksek frekanslarda lineer özelliğin kaybolması gibi nedenlerden dolayı en çok 3-6 kHz arasında görülür. Bu etkenler en çok 3.8 kHz'de daha belirgindir (18). Yapılan deneysel çalışmalarda oluşturulan akustik travma modellerinde çoğu zaman kullanılan adlandırma akustik travma ya da GBİK tanımına uymamaktadır. Ayrıca "deneysel akustik travma modeli" oluşturma konusunda görüşbirliği yoktur. Benzer çalışmalarda "akustik travma", "GBİK", "akut

akustik travma" ya da "impuls noise trauma" gibi farklı isimler benzer çalışmalarda kullanılmıştır (8,9,11,19,21). Örneğin Fetoni ve ark. yaptıkları bir çalışmada 6 kHz frekans, 120 dB şiddetindeki saf sesi 40 dakika uygulamışlar ve bunu "akustik travma" olarak belirtmişlerdir (8). Yine Fetoni ve ark. 1 yıl sonra yaptıkları çalışmada 6 kHz frekans, 120 dB saf sesi 30 dakika uygulamışlar ve bu uygulamayı "GBİK" olarak belirtmişlerdir (11). Kuokkanen ve ark. 162 dB şiddetinde ses kullanarak yaptıkları başka bir çalışmalarında "akut akustik travma" ismini kullanmışlardır (20). Abamrane ve ark benzer şekilde tüfek ile oluşturdukları 170 dB şiddetinde ses kullanarak yaptıkları çalışmalarında "akustik travma" terimini kullanmışlardır (21). Bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere ses maruziyeti sonrası gelişen işitme kayıplarının deneysel çalışmalarında gerek uygulanacak ses şiddeti ve frekansı gerekse sese maruziyet süresi üzerinde farklı görüşler mevcuttur. Bu görüşler ışığında çalışmamızda 4 kHz frekansda saf ton ses kullanıldı. Uygulanacak ses şiddeti ve süresi hususunda literatür de görüşbirliği olmaması nedeniyle çalışmamızda, kolay uygulanabilir, daha az travmatik ve tekrar edilebilir olma özelliğindeki 120 dB şiddetinde ses 40 dakika uygulandı. Çalışmamızda akustik travma öncesi emisyon ölçümleri ile akustik travmadan 24 saat sonraki emisyon ölçümleri karşılaştırıldığında her iki grupta akustik travma olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) Bu durum kullandığımız akustik travma oluşturma metodunun etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda 1 ve 2kHz frekanslarında akustik travmaya bağlı olarak emisyonlarda bir değişiklik tespit edilmedi. Bu durum da akustik travmanın en çok 3kHz ve üzeri frekanslarda etkili olduğunu teyid etmektedir. Akustik travmada işitme kaybı, mekanik ve metabolik olmak üzere 2 ana mekanizma ile olmaktadır. Metabolik hasar için de birbiri ile iç içe geçmiş 3 mekanizmadan söz edilmektedir. Birincisi serbest radikal hasarı, ikincisi lipid peroksidasyonu ve üçüncüsü kohlear iskemidir (2). Mekanik hasarda en çok dış tüylü (DTH) ve iç tüylü hücreler (İTH) etkilenir. İşitme kaybının sebebi steriosilyaların kaybı, birbirleriyle yapışmaları, kırılmaları, tektorial membrandan ayrılmasıdır. Her ne kadar primer olarak DTH'ler etkilense de yüksek ses İTH'lerde de hasara yol açar (1-7). Kohleada sese bağlı hasar oluşumunda bir diğer mekanizma ise metabolik hasardır. Yapılan çalışmalar sese maruziyet sonrası kohleada serbest oksijen radikalleri (SOR), lipid peroksidasyonu ve

mikrodolaşım bozukluğu geliştiğini göstermiştir (1-7). SOR; süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^-$ ), peroksinitrat vb radikallere verilen genel isimdir. Sese bağlı biyokimyasal hasar mekanizmalarından olan serbest radikal hasarı kesin ispatlanamamış olmakla birlikte yapılan çalışmalarda serbest radikal hasarını destekleyen önemli bulgular mevcuttur. Bu bulgular: (1) yoğun gürültü sonrası stria vaskülariste süperoksit anyon radikalinin artması, (2) gürültü sonrası kohleada hidroksil radikal seviyesinde artış, (3) endojen antioksidan olan glutatyonda artma (4) bazı antioksidan uygulamaların gürültüye bağlı işitme kayıplarında etkili olabilmesidir (2). Kohleada artmış SOR'un kaynağı tartışma konusudur. Mitokondri içinde aerobik solunumun bir parçası olan elektron transport zinciri (ETZ) süperoksitlerin ana kaynağıdır. DTH'ler hareketli olduklarından enerjiye oldukça fazla ihtiyaç duyarlar ve yüksek düzeydeki ses maruziyeti mitokondride aerobik solunum sonrası yoğun enerji ihtiyacını doğurur. Ses maruziyeti sonrası ETZ yoğun miktarda oksijen kullanır ve yoğun miktarda süperoksit anyonu ortaya çıkarır. Bu süperoksit anyonu diğer moleküllerle etkileşime girerek kohleada diğer SOR oluşumuna neden olur (2). İskemi kohlear kan akımını azaltmakta ve bunun sonucunda mitokondrideki fosforilasyon sürecinin yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu yetersizlik süperoksit salınımında artışa neden olmaktadır. İskemi sonrası kan akımı tekrar başladığında oksijen miktarı tekrar artar bu da süperoksit oluşumunda daha fazla artışa neden olmaktadır. Bu SOR ve kohlear kan arasında bir kısır döngüye neden olmaktadır (1-7). Benzer şekilde akustik travma sonrası oluşan serbest radikaller sonucu ortaya çıkan 8-isoprostin  $F_{2\alpha}$  vazokonstrüksiyona neden olarak kan akımını azaltır. Azalan kan akımı süperoksit salınımına neden olur. Bu kısır döngü hasar oluşumu mekanizmasında yer alır (7).

Bir başka metabolik hasar mekanizması olduğu düşünülen lipid peroksidasyonu serbest radikallerin lipid molekülü yıkması ile oluşan kimyasal bir süreçtir. Lipidler hücre membranının ana molekülüdür. Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin rol aldığı hücre membran yıkımına neden olabilecek bir seri reaksiyonu kapsar. Bu reaksiyonlar kendi kendine aralıksız devam eder. Serbest radikal ve ses maruziyeti bittikten sonrada hücre hasarının devam etmesi bunun kanıtıdır (1-2). Tüylü hücreleri korumak amaçlı lipid peroksidasyonunu inhibe etmek için farmakolojik ajanlar denenmiştir. Bir başka çalışmada sese maruziyet öncesi ve sese maruziyet süresince ratlara

“lazaroid” (lipid peroksidasyon inhibitörü) enjekte etmişlerdir Enjekte edilen ratlar daha düşük geçici eşik değişiklikleri göstermiştir. Sonuçlar lipid peroksidasyonunun sese bağlı işitme kaybında etkin bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (2). Akustik travma tedavisinde mutlak etkili bir yöntem henüz tanımlanmamıştır. Ancak, metabolik hasarla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (9,12,22,26). Choi Chul-Hee ve ark. guinea piglerde 4-hidroksi phenethyl N-tert-butyl nitron, N-asetilsistein ve asetil L-karnitin gibi antioksidanların akustik travmada etkili olduğunu deneysel çalışmalarında göstermişlerdir (9). Fetoni ve ark. ise 6 kHz'de frekensda 120 dB saf ton sesi 40 dakika uygulayarak guinea piglerde oluşturdukları akustik travmada E vitamini ile sentetik koenzim-Q olan idebenone kullanmışlar, idebenone + E vitamini grubunda işitmenin anlamlı olarak düzeldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada yapılan elektron mikroskopik çalışmada E vitamini ve idebenone grubunda DTH kaybının daha az olduğu görülmüştür (8). Çalışmamızda kullandığımız, antioksidan özelliği birçok çalışmada gösterilmiş ancak akustik travmada kullanılmamış olan CAPE; bal arısının ürettiği yapıcı flavonoidlere benzeyen propolis maddesinin aktif bir bileşeni olup güçlü bir antioksidandır. On  $\mu\text{mol/kg}$  konsantrasyonda reaktif oksijen türlerini bloke ettiği gösterilmiştir (15-17). Literatürde CAPE'nin akustik travma üzerine etkinliğini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Biz de çalışmamızda akustik travmaya maruz kalmış bir hastanın hekime yaklaşık 24 saat sonra başvurduğunu düşünerek CAPE tedavisini akustik travmadan 24 saat sonra 10  $\mu\text{mol/kg}$  dozda tek doz olarak planladık. Ancak Yamane ve ark. 120-125 dB şiddetindeki konser sonrası süperoksit anyonunun strial kapiller boyunca stria vaskülariste arttığını, 6 saat sonra ise süperoksit anyonunun büyük oranda gerilediğini göstermişlerdir (1).

Bizim çalışmamızda CAPE tedavisi sonrası 1., 3., 5. ve 7. gün emisyon ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Bir başka deyişle, CAPE uygulaması akustik travma sonrasında işitmede düzelme oluşturmamıştır. Bu durum şu şekilde yorumlanmıştır: Oksijen radikalleri çok erken dönemde ilk yarım saatte oluşmaya başlamakta ve 6. saatten sonra hızla düşüşe geçmektedir (1). Akustik travma sonrası 24. saatte CAPE uyguladığımız ratlarda 6.saatten sonra SOR seviyesi normal seviyelerine düşmektedir. Ortamda SOR olmadığından CAPE ye bağlı antioksidan etkinin görülmesi de söz konusu olmamıştır. Bir başka deyişle, CAPE nin 24. saatte

uygulanması gecikmiş bir uygulamadır. Profilaktik amaçlı olarak akustik travma öncesi veya travma sonrası birkaç saat içinde CAPE uygulanabilirse belki SOR un yüksek seyrettiği dönemde etkili olabilir, ancak bu durum pratikte pek mümkün değildir. Çünkü bu tür hastaların hemen hepsi olaydan en erken 1 gün sonra tıbbi yardım arayışına girmekte ve hekime başvurmaktadırlar. Akustik travmada ilk ve en çok etkilenen frekans olan 4 kHz'de her ne kadar kontrol ve CAPE grubu arasında anlamlı fark olmasa da düzelmenin görüldüğü ilk frekans olarak tespit edildi. Bu frekans akustik travma sonrası 1. günden itibaren hızla düzelmiştir. 3, 5 ve 6 kHz nispeten daha az etkilenen frekanslar olup 3. günden itibaren düzelme göstermişlerdir.

### Sonuç

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

### Kaynaklar

1. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Konishi K, Iguchi H, Nakagawa T, et al. The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. *Acta Otolaryngol Supp* 1995;519:87-92.
2. Henderson D, Bielefeld EC, Haris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hearing* 2006;27:1-19.
3. Ohinata Y, Miller JM, Altschuler R. A, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res* 2000a;878:163-73.
4. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller J. M. Glutathione limits noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2000b;146:28-34
5. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res* 2003;966:265-73.
6. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med* 2007;42:1454-63
7. Nuttal AL. Sound-induced cochlear ischemia/hypoxia as a mechanism of hearing loss. *Noise Health* 1999;5:17-31.
8. Fetoni AR, Ferraresi A, Greca CL, Rizzo D, Sergi B, Tringali G, et al. Antioxidant protection against acoustic trauma by coadministration of idebenone and vitamin E. 2008;19(3):277-81.
9. Choi CH, Chen K, Vasquez-Weldon A, Jackson RL, Floyd RA, Kopke RD. Effectiveness of 4-hydroxyphenethyl N-tert-butyl nitron (4-OHPBN) alone and in combination with other antioxidant drugs in the treatment of acute acoustic trauma in chinchilla. *Free Radic Biol Med* 2008;44(9):1772-84
10. Çakir BO, Ercan I, Civelek S, Körpınar S, Toklu AS, Gedik O, et al. Negative effect of immediate hyperbaric oxygen therapy in acute acoustic trauma. *Otol Neurotol* 2006 ;27(4):478-83
11. Fetoni AR, M Ralli, B Sergi, C Parrilla, D Troiani, G Paludetti. Protective effects of N-acetylcysteine on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otorhinolaryngol* 2009; 29(2):70-5.
12. 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. 2008;128(10):1071-6.
13. Özkarakaş H. [Ani İdyopatik, Gürültüye Bağlı Sensörinöral İşitme Kayıpları Ve Tinnitus Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yeri]. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2010;3(1):29-35.
14. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, et al. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. 2002; 731:53-6.
15. Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett* 1993; 329: 21-4.
16. Okutan H, Özcelik N, Yılmaz HR, Uz E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clin Biochem* 2005;38(2):191-6.
17. Altuğ ME, Serarslan Y, Bal R, Konaş T, Ekici F, Melek IM, et al. Caffeic acid phenethyl ester protects rabbit brains against permanent focal ischemia by antioxidant action: a biochemical and planimetric study. 2008 27;1201:135-42.
18. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998; 3-21, 49-56, 143-95
19. Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear Res* 2004;192(1-2):1-9.
20. Kuokkanen J, Aarnisalo AA, Ylikoski J. Efficiency of hyperbaric oxygen therapy in experimental acute acoustic trauma from firearms. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:132-4.
21. Abamrane L, Raffina F, Galb M, Avanc P, Sendowska I. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. *Hear Res* 2008; 247 (2):137-45.
22. Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. The clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. *Eur J Pharmacol* 2004; 487(1-3):113-6.