

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI
İŞİTME KAYBI MODELİNDE LİKOPENİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET ARICI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI
İŞİTME KAYBI MODELİNDE LİKOPENİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET ARICI

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. M. CENK ECEVİT

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	II
RESİM LİSTESİ.....	III
GRAFİKLER.....	IV
ŞEKİL	V
KISALTMALAR.....	VI
EKLER.....	VII
1. ÖZET	1
2. SUMMARY.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER.....	5
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
6. BULGULAR	24
7. TARTIŞMA	32
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
9. KAYNAKLAR	37
10. EKLER	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Deney ve kontrol grupları AT öncesi İUBP bulguları.	24
Tablo 2: Deney ve kontrol grupları AT öncesi DÜOAE bulguları.	24
Tablo 3: Deney ve kontrol grupları AT sonrası ilk 24. saat İUBP bulguları.	25
Tablo 4: Deney ve kontrol grupları AT sonrası ilk 24. saat DÜOAE bulguları.....	25
Tablo 5: Bazal İUBP ile AT sonrası ilk 24. saat İUBP bulgularının karşılaştırılması.	26
Tablo 6: Bazal DPAOE ile AT sonrası ilk 24. saat DÜOAE bulgularının karşılaştırılması.	26
Tablo 7: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 10. gün İUBP bulguları.....	27
Tablo 8: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 10. gün DÜOAE bulguları.	27
Tablo 9: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 14. gün İUBP bulguları.....	28
Tablo 10: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 14. gün DÜOAE bulguları.....	28
Tablo 11: Kontrol Grubu DÜOAE amplitüdlerinin günlere göre karşılaştırılması (p değerleri).	29
Tablo 12: Deney Grubu DÜOAE amplitüdlerinin günlere göre karşılaştırılması (p değerleri).	29

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Sıçanların orta kulak kemikçikleri.	7
Resim 2: Orta kulağın medial yüzü.	8
Resim 3: Sıçanların işitme eşikleri.	9
Resim 4: Sıçanlarda emisyon ölçümü.	18
Resim 5: Sıçanlarda İUBP uygulanması.	19
Resim 6: Sıçanlarda akustik travma işlemi.	20
Resim 7: Sıçanlara gavaj yolu ile likopen verilmesi.	21

GRAFİKLER

Grafik 1: Deney grubunun günlere göre İUBP eşikleri. İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, ATS: Akustik travma sonrası.....	30
Grafik 2: Kontrol grubunun günlere göre İUBP eşikleri. İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.	30
Grafik 3: Kontrol grubunun günlere göre DÜOAE amplitüdləri. İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.	31
Grafik 4: Kontrol grubunun günlere göre DÜOAE amplitüdləri. DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi.	31

SEKİL

Şekil 1: Akış şeması.	23
-----------------------------------	----

KISALTMALAR

AT: Akustik Travma

ATS: Akustik Travma Sonrası

dB: Desibel

DTH: Dış Tüylü Hücre

DÜOAE: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

GBİK: Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

GEK: Geçici Eşik Kayması

Hz: Hertz

İTH: İç Tüylü Hücre

İUBP: İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Potansiyelleri

KBB: Kulak Burun Boğaz

KEK: Kalıcı Eşik Kayması

kHz: Kilohertz

SOR: Serbest Oksijen Radikalleri

SPL: Sound Pressure Level

SOD: Süperoksit dismutaz

NO: Nitrik oksit

HOCl: Hipoklorik asit

EKLER

Tablo 1: Kontrol grubu bazal ve AT sonrası ilk 24 saat İUBP değerleri.....	42
Tablo 2: Kontrol grubu AT sonrası 10. ve 14. gün İUBP değerleri	43
Tablo 3: Deney grubu bazal ve AT sonrası ilk 24 saat İUBP değerleri.....	44
Tablo 4: Deney grubu AT sonrası 10. ve 14. gün İUBP değerleri.	45
Tablo 5: Bazal DÜOAE.	46
Tablo 6: Akustik travma sonrası 0. gün DÜOAE.....	47
Tablo 7: Akustik travma sonrası 10. gün DÜOAE.....	48
Tablo 8: Akustik travma sonrası 14. gün DÜOAE.....	49
Tablo 9: Likopen ürün özellikleri	50
Tablo 10: Etik kurul onayı	52

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde bana yol gösteren, büyük destek ve katkı sağlayan danışman hocam Doç. Dr. Mustafa Cenk Ecevit'e teşekkür ederim.

Tez sürecimde bana katkı sağlayan Doç. Dr. Günay Kırkım'a, Uzm. Ody. Serpil Mungan Durankaya'ya, Uzm. Ody. Selhan Gürkan'a ve Uzm. Ody. Meryem Çalışır'a teşekkür ederim.

Akademik ve bilimsel gelişimimde çok değerli katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Semih Sütay'a, Prof. Dr. Enis Alpin Güneri'ye, Prof. Dr. Ahmet Ömer İkiz'e, Prof. Dr. Taner Kemal Erdağ'a, Yard. Doç. Dr. Ersoy Doğan'a ve Uzm. Dr. Yüksel Olgun'a teşekkür ederim.

Dr. MEHMET ARICI

ÖZET

SIÇANLARDA AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI İŞİTME KAYBI MODELİNDE LİKOPENİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

MEHMET ARICI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KULAK BURUN BOĞAZ ANA BİLİM DALI, İZMİR

AMAÇ

Bu çalışmada, sıçanlarda akustik travmaya bağlı gelişen işitme kaybı modelinde likopenin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Otomikroskopik kulak muayeneleri, distorsiyon ürünü otoakustik emisyonları (DÜOAE) ve işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) normal saptanan Wistar albino cinsi 14 sıçan deney ve kontrol grupları olmak üzere ikiye ayrılarak çalışmaya dâhil edildi. Tüm sıçanlara üç saat boyunca 4 kHz bandında 120 dB SPL şiddetinde gürültü verilerek akustik travma oluşturuldu ve 24. saatte yapılan DÜOAE ve İUBP ile işitme kaybının şiddeti belirlendi. Deney grubuna gavaj yolu ile 25 mg/kg likopen ve kontrol grubuna gavaj yolu ile 0,4 cc serum fizyolojik (etken maddenin yaklaşık hacmine eşdeğer) 14 gün boyunca günde bir kez verildi. Sıçanların akustik travma sonrası 10 ve 14. günlerde DÜOAE ve İUBP ile işitme fonksiyonları değerlendirildi.

BULGULAR

Onuncu ve 14. günlerde yapılan İUBP testlerinde deney grubunun dört, sekiz, 16 ve 32 kHz havayolu İUBP eşiklerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Her iki grup arasında 10 ve 14. günlerde otoakustik emisyonları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

SONUÇ

Çalışmamızda, likopenin akustik travmaya bağlı gelişen işitme kayıplarında işitme eşiklerinin düşürücü etkisi olduğu saptandı.

ANAHTAR KELİMELER

Akustik travma, İşitme kaybı, Likopen

ABSTRACT

PROTECTIVE EFFECTS OF LYCOPENE TREATMENT IN RAT MODEL OF HEARING LOSS INDUCED ACOUSTIC TRAUMA

MEHMET ARICI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KULAK BURUN BOĞAZ ANA BİLİM DALI, İZMİR

OBJECTIVE

The aim of this study was to investigate the possible protective effects of lycopene treatment on hearing threshold in rat model of hearing loss induced acoustic trauma.

MATERIAL AND METHODS

14 wistar albino rats with normal auto microscopic ear examination, DÜOAE and IUBP were divided into two as control and experiment group. All rats were exposed to 4 kHz 120 dB SPL noise for acoustic trauma and strength of trauma recorded with DÜOAE and IUBP that is performed at 24. hour. Experiment group were given 25 mg/kg lycopene control group were given 0.4 cc serum physiologic solution (equal volume of control group) with nasogastric tube for 14 days. Hearing function of rats were recorded with DÜOAE and IUBP at 10. and 14. day after acoustic trauma.

RESULTS

10. and 14. day 4, 8, 16, 32 kHz airway IUBP thresholds results of experiment group were lower compared to control group and was statistically significant ($p<0,05$). There is not statistical significance between kontrol and experiment grup 10. and 14. day DÜOAE amplitude results ($p>0,05$).

CONCLUSION

In our experiment we found that lycopene reduces hearing lose thresholds caused by acoustic trauma.

KEY WORDS

Acoustic trauma, Hearing loss, Lycopene

GİRİŞ VE AMAC

Sanayisi gelişmiş toplumlarda ve yüksek sesli ortamlarda kalan kişilerde gürültüye bağlı işitme kaybı, işitme kayıplarının önemli nedenlerinden biridir. Gürültüye bağlı işitme kayıplarının engellenmesinde güncel olarak işitmeyi koruma programları üzerinde durulmaktadır. Bu koruyucu önlemler; risk altındaki kişilerin belirlenmesi ve bu kişilere gürültülü ortamda yalıtıcı cihaz kullanılmasıdır (1,2). Koruyucu önlemler alınmasına rağmen, yüksek şiddetli seslerin iç kulakta yaptığı hasar kaçınılmazdır. Akustik uyarı sonrası gelişen bu hasar, işitme kayıplarına yol açmaktadır.

Akustik travma (AT) sonrası tüylü hücre ölümlerinin oksidatif strese bağlı olabileceği, kokleada serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluştuğu ve mikro dolaşımın bozulduğu gösterilmektedir. Oluşan SOR kokleadaki hücrelerin yapı ve işlev bozukluğuna neden olur (3-5). Bu nedenle AT sonrası oluşan serbest radikallerin ortamdaki uzaklaştırılması, bozulan mikro dolaşımı düzeltilmesi ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin verilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla AT sonrası oluşan işitme kayıplarında antioksidan ve vazodilatör etkileri olan ürünler araştırılmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda, AT'ye bağlı gelişmiş işitme kaybında resveratrol, N-asetilsistein, koenzim Q, E, C ve A vitaminleri gibi antioksidanlar, magnezyum gibi vazodilatör ve hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği araştırılmıştır (5-8, 68). Bildiğimiz kadarıyla, literatürde henüz AT'ye bağlı olmuş işitme kayıplarında, antioksidan bir madde olan likopen ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Karotenler içerisinde en güçlü antioksidatif etkiye sahip olan likopen bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından üretilmekte olup, Latince domates (*Solanum lycopersicum*) demektir (9,10). Likopen daha önceden sıçanlar üzerinde sisplatin ototoksitesinde kullanılmış ve istatistiksel olarak sisplatin ototoksitesinde koruyucu olduğu gösterilmiştir (11).

Bu çalışmada; sıçanlarda AT ile oluşturulmuş işitme kaybında, güçlü antioksidan etkisi olan likopenin erken dönemde verilmesinin etkinliği distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DÜOAE) testi ve işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) testi ile değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

İç kulak Anatomisi

Kemik labirent temporal kemiğin petröz parçası içinde yer almaktadır. İşitme ve denge duyusu ile ilgili spesifik duyu hücrelerini içerir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak, koklear ve vestibüler akuaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. Ön labirent (koklea), vestibül ve arka labirent (yarım daire kanalları) olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (12).

Kemik koklea vestibülün anteriorunda olup, internal karotis arterin dirseğinden yaklaşık 2 mm uzaklıktadır. İnsanda iki buçuk dönüşlük bir sarmal yapar. Zar labirent de kemik labirentin içinde yer alır, fakat kemik labirenti tamamen doldurmaz. Kemik ve zar labirent arasında Na^+ dan zengin perilenf bulunurken, zar labirentin içinde K^+ dan zengin endolenf bulunur. Kokleanın iki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklinde olan duktus koklearisin tepesinde bulunan kör ucuna “çekum kupulare”, taban kısmındaki kör ucuna ise “çekum vestibulare” denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır. Duktus koklearis üçgen biçimindedir. Üçgenin duvarlarını Reissner membranı, baziler membran ve kemik spiral lamina yapar. Reissner membranı içte spiral limbustan dışta stria vaskülarisin üst köşesindeki spiral ligamana uzanır. Reissner membranının, skala vestibüliye bakan tarafı yassı hücrelerden, skala mediaya bakan kısmı ise kübik hücrelerden oluşmuştur. Spiral laminadan koklear kanalın dış yüzüne baziler membran denen yapı uzanır. Bazalden apikale doğru genişliği artar. İşitmenin duysal ve destek hücreleri bu membran üzerindedir. Bu iki membran arasında kalan kısma “skala media” denir. Skala media helikotrema köşesinde sonlanır ve içinde endolenf bulunur. Reissner membranının üzerinde kalan kısma “skala vestibüli” denir. Baziler membranın altında kalan kısma ise “skala timpani” denir. Skala timpani oval pencere ile skala vestibüli yuvarlak pencere ile ilişkidir. Her ikisi de perilenf içerir. Duktus koklearisin dış yan duvarını bağ dokusu oluşturur. Duktus koklearis vasküler bakımdan zengindir ve bu alana “stria vaskülaris” denir. Üzerinde Na-K^+ ATPase pompası bulunur ve endolenfin içeriğinin kontrolünde rol oynar. Skala medianın lateral duvarda belirgin kabarıklık yaptığı yere “prominensia strialis” denir.

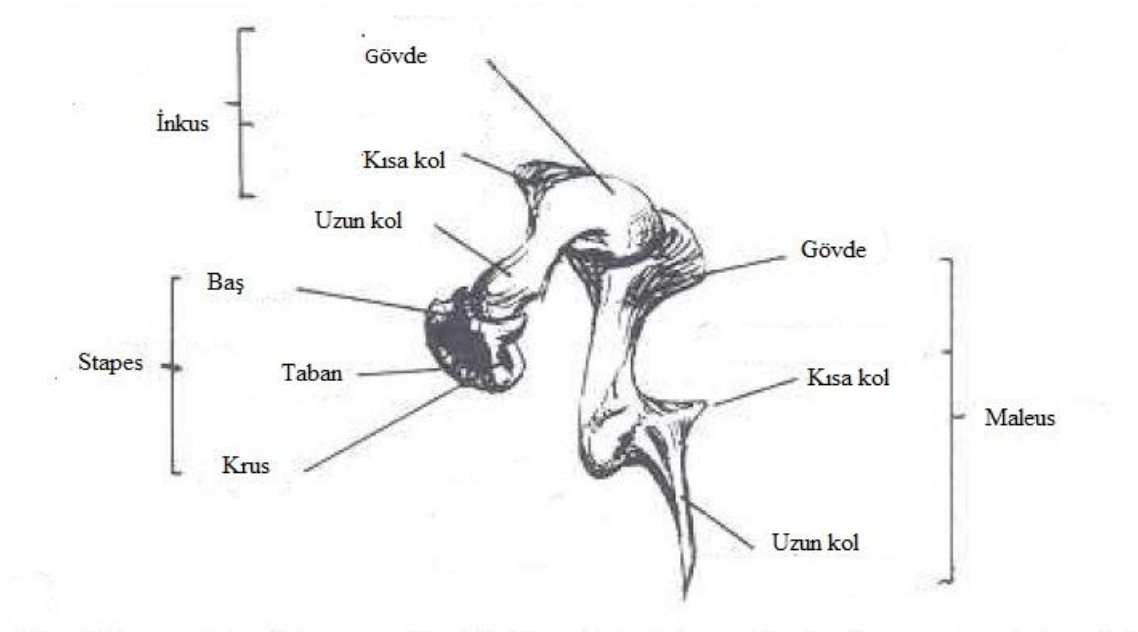
İşitme fonksiyonunda en önemli yapı olan korti organı bazal membran üzerinde bulunur. Perilenfte oluşan mekanik titreşimler korti organında sinir hücrelerini uyaran elektriksel aktiviteye dönüşür. Korti organında Claudius, Hensen, Deiters, pillar hücreleri, iç tüylü hücre (İTH), dış tüylü hücre (DTH) ve tektoryal membran gibi yapılar bulunur (12,13).

Korti organı dış tüylü ve iç tüylü hücre tabakalarından oluşur. Afferent sinirlerin %95'i iç tüylü hücrelerle sinaps yaparken, kalan %5'i dış tüylü hücrelerle sinaps yapar. Koklear afferentler ve dış tüylü hücreler gürültülü ortamda seslerin ayırt edilmesini sağlar. Üç dış tüylü, bir iç tüylü olmak üzere, hücreler koklea içinde frekanslarına göre dizilmiştir. Bazalde yüksek (tiz) frekanstaki sesler algılanırken, apekse doğru düşük (pes) frekanslardaki sesler algılanır (13).

İnsan Kulağı ile Sıçan Kulağı Arasındaki Anatomik Benzerlik ve Farklılıklar (14-17).

1. Sıçanlarda, insan orta kulağında bulunan tüm yapılar bulunmakla beraber, yerleşim ve büyüklük olarak farklılıklar vardır.
2. Sıçanların timpan membranları ince ve şeffaftır.
3. Sıçanlarda orta kulak kemikçiklerinin şekli insanlardaki ile aynı olup, yaklaşık dört kat daha küçüktür.
4. Sıçanların kemikçikleri daha çok epitimpanumda yerleşmiştir.
5. Sıçanlarda malleus yaklaşık 2,5 mm, inkus 1,5 mm ve stapes 1 mm uzunluğundadır (Resim 1).
6. İnsanlardaki mastoid hücreleri yerine sıçanlarda bulla bulunur.
7. Sıçanlarda stapes kası, stapes başı ile fasial kanal arasında uzanır. Tensor timpani ise maleus boynu ile tensor timpan kanalı arasında uzanır.
8. Sıçanların kulak zarı transkanal olarak disseksiyon yapılmadan görüş altına alınamaz.
9. Sıçanlarda fasiyal sinir insanlarda olduğu gibi dış kulak yolunun arkasında yerleşmiş olup, daha yüzeysel seyretmektedir.
10. Sıçanlarda internal karotid arter (stapedial) kokleanın ve bullanın arkasından her iki stapes bacağı arasında yukarı doğru seyreder (Resim 2).
11. Sıçanlarda yuvarlak pencere internal karotid arterin arkasında yerleşmiştir.

12. Sıçanlarda oval pencere internal karotid arterin hemen altında ve önünde yerleşmiştir.
13. İnsanlarda, kulak zarı yüzeyi ile stapesin tabanı arasındaki oran 14 iken, sıçanlarda 33,4'tür.
14. İnsanlarda, manibrium malei ile inkusun uzun kolu arasındaki oran 1,31 iken, sıçanlarda 3,21'dir.
15. Sıçanlarda skala timpaninin hacmi 1,04 μ l ve uzunluğu 7,24 mm; skala vestibülünün hacmi 1,59 μ l ve uzunluğu 6,32 mm; koklear endolenfin hacmi ise 0,39 μ l ve uzunluğu 10,42 mm olarak bulunmuştur.



Resim 1: Sıçanların orta kulak kemikçikleri (14).



Resim 2: Orta kulağın medial yüzü (14).

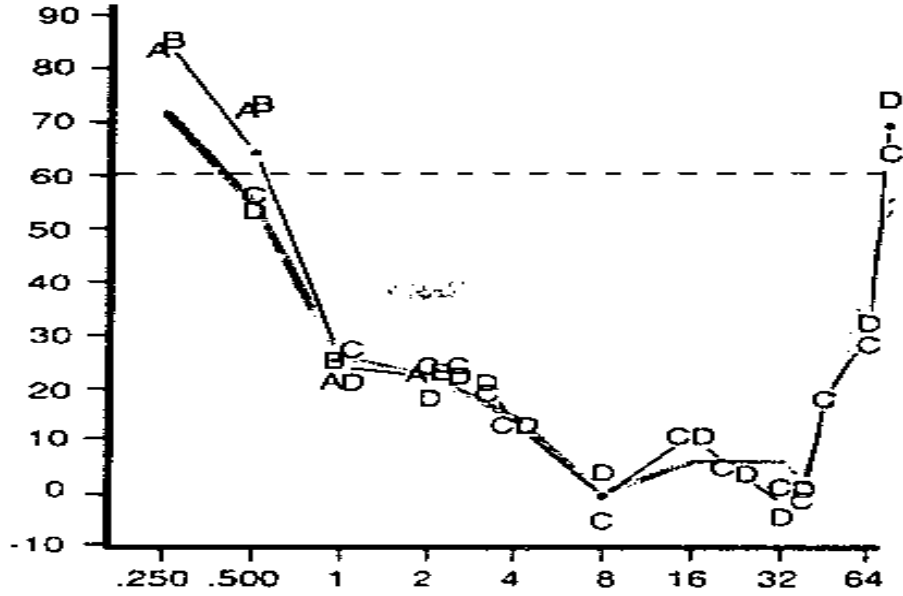
S: Stapes, IC: İnternal karotid arter, M: Maleus, I: İnkus, TT: Tensor timpani.

İşitme Fizyolojisi

Ses, maddesel bir ortamda dalgalar hâlinde yayılan bir titreşim enerjisidir. Titreşim sonucu ortamda bulunan moleküllerin sıkışıp gevşemesi ile ses dalgaları ortaya çıkar. Sesin yayılma hızı ortam yapısına göre artar veya azalır. Sesin yayılma hızı katı ortamlarda en fazla hıza sahip iken, gaz ortamlarda en yavaş hıza sahiptir. Ses boşlukta yayılmaz. Deniz seviyesinde hava sıcaklığının 20°C olduğu ortamda sesin yayılma hızı 344 m/sn olarak ölçülmüştür. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16-20.000 Hz arasındaki sesleri duyar. Günlük konuşma sesleri frekansı 500-4.000 Hz arasındadır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en düşük ses basınç şiddeti 10-16 Watt/cm² veya 0.000204 dyn/cm² olarak belirlenmiştir (12,18).

İşitme, dış ortamdan gelen ses dalgalarının dış, orta, iç kulak ve koklear sinir aracılığı ile beyin sapından geçip kortekste işitme merkezi tarafından karakter ve anlam olarak algılanmasıdır. Normal insan kulağının işitme seviyesi 0-120 dB arasındadır. En rahat işitme aralığı ise 50-70 dB'dir. Dış kulak yolunda başlayıp oval pencerede sonlanarak giden ses enerjisi akımına “havayolu ile işitme” denir. Bu işitme, ses uyarana en büyük duyarlılığı gösterecek anatomik ve fizyolojik özelliğe sahiptir. Bununla birlikte sağlam

koklea çevresindeki kemiklerin ses enerjisi akımıyla uyarılmasıyla işitme sağlanabilir ki, buna “kemik yolu ile işitme” denir (12,18,19).



Resim 3: Sıçanların işitme eşikleri (20).

(Dikey eksen, ses şiddeti DB; yatay eksen, frekans aralığı Hz)

Sıçanlar ile insanlar farklı işitme frekans aralığına sahiptir. Yapılan çalışmalarda, sıçanların 250-64.000 Hz aralığındaki seslere cevap verdiği gösterilmiştir (Resim 3). Düşük frekanslardan yüksek frekanslara çıkıldıkça işitme eşiklerinde hızlı bir düşme olur. Bu düşme 1 kHz'den 8 kHz'ye kadar azalarak devam eder. Sıçanlarda işitme eşiğinin pik yaptığı (en iyi duyduğu) frekans 8 kHz'dir. Sekiz kHz'den 32 kHz'ye kadar işitme eşiklerinde hafif yükselme olur. Fakat 32-38 kHz arasındaki seslere verilen tepkinin tekrar pik yaptığı izlenmiştir (20,21). Otuz sekiz kHz'den sonra işitme eşiklerinde tekrar yükselme başlar.

Akustik Travma

Akustik travma, sanayisi gelişmiş toplumlarda ve yüksek şiddetli sese maruz kalan kişilerde, gürültüye bağlı işitme kayıplarının önemli nedenlerinden biridir (1). Gürültü nedeni ile oluşan işitme kayıpları iletişim kurma problemlerine yol açarak insanların günlük yaşam kalitesinde düşmeye neden olabilmektedir (22). Sosyal olarak istenmeyen seslere “gürültü” denilmektedir. Fiziksel olarak bakıldığında, belirli bir şiddetin üzerine çıkan ve işitme fonksiyonlarına hasar verme potansiyeli olan seslere “gürültü” denir (12). Gürültüye bağlı işitme kayıplarının engellenmesinde güncel olarak işitmeyi koruma programları üzerinde durulmaktadır. Bu koruyucu önlemler; risk altındaki kişilerin belirlenmesi ve bu kişilere gürültülü ortamda yalıtıcı cihaz kullanandırılmasıdır (1,2,23). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yaklaşık 6-10 milyon kişinin gürültülü iş ortamında çalıştığı ve bu kişilerin onda biri kadarında gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) geliştiği bildirilmektedir (24,25). Ayrıca, ABD’de Emekli Asker İdaresi, emekli askerlere yıllık 300 milyon dolar maluliyet maaşı ödemekte ve tedavi harcaması yapmaktadır (22). Gürültüye bağlı işitme kaybı ülkemizde de en yaygın meslek hastalıkları arasında yer almaktadır (26).

İnsanlarda AT’ya bağlı işitme kaybı tüm frekanslarda olmakla beraber iyi işitilen frekanslarda bu kayıp daha çok hissedilir. İşitme kaybının geliştiği frekans, kendisini meydana getiren gürültü frekansının daha üstündeki frekanslarda ortaya çıkar. Akustik travma sonrası insanlarda meydana gelen işitme kayıpları 3-6 kHz aralığındadır. Bunun nedeni olarak; koklede bazal turun mekanik travmada daha fazla hasar görmesi, stapes refleksin 2 kHz’nin altındaki frekanslarda koruyucu etki göstermesi ve orta kulağın alçak frekanslarda lineer özellik gösterdiği yüksek frekanslarda lineer özelliğin kaybolması gösterilmektedir. Dış kulak yolunun rezonatör etkisi ile 3.800 Hz frekanstaki sesler 15 dB daha şiddetli kulak zarına iletilir. Bundan dolayı odyogramda 4 kHz’de çentik oluşmaktadır (12).

Genel olarak işitme kaybına neden olan akustik uyaranlar iki gruba ayrılmaktadır. Akustik travma olarak adlandırılan tip çok şiddetli kısa süreli bir sese maruz kalındığında oluşur ve ani işitme kaybı ile sonuçlanmaktadır. Diğer tip işitme kaybı ise GBİK olarak adlandırılır ve daha düşük şiddetteki seslere uzun süreli olarak maruz kalma sonucu oluşmaktadır (22).

Maruz kalınan ses seviyesine bağılı olarak kokleada geri dönüşlü ya da kalıcı hasar meydana gelebilir. Geçici eşik kayması (GEK) olarak ifade edilen geri dönüşlü kayıp, orta şiddetteki sesler ile meydana gelmektedir. Geçici eşik kayması ilişkili işitme problemleri insanlarda özellikle 3-6 kHz aralığındaki yüksek frekanslarda görülmektedir. Gürültünün şiddeti ve süresiyle doğru orantılı olarak, GEK dakikalar içinde düzelebileceğı gibi saatler ya da günler boyunca da sürebilmektedir. Ancak gürültü ile temasın devam etmesi hâlinde, kalıcı eşik kayması (KEK) olarak ifade edilen işitme kaybında kalıcı değışiklikler olabilmektedir. Kalıcı eşik kayması oluşumuna neden olan diğere bir durum ise ileri derecede şiddetli gürültüye maruz kalmaktır. Bu durumda GEK görülmeden direkt olarak KEK meydana gelebilmektedir (22).

Akustik aşırı uyarının neden olduğı KEK iki gruba ayrılır. AT olarak adlandırılan tip, çok şiddetli kısa süreli bir sese maruz kalındığında oluşur ve ani işitme kaybı ile sonuçlanır. Diğere tip işitme kaybı ise AT sonrası ikinci kez yüksek şiddetli sese maruz kalma sonucu ortaya çıkar (22,27). Akustik travmanın semptomları ve iyileşmesinin altında yatan anatomik süreçler hakkında bilinenler GBİK'ye göre daha fazladır. Bunun nedeni, AT modellerinin, kronik gürültü verilme modellerine göre daha kolay ve uygulanabilir olmasıdır.

Ultrastrüktürel seviyede stereosilyalardaki kısıalma ya da köklerinde kırılma şeklindeki değışimler, sırasıyla GEK ve KEK oluşumuna yol açan, muhtemelen başlatan patolojik olaylardır (28-30). Yeni bulgular, saçlı hücrelerin 48 saatlik bir sürede tepeden tabana kadar ultrastrüktürlerini yeniden oluşturabilme yeteneğine sahip olduklarını gösterilmektedir (31). Bununla birlikte, gürültüye maruz kalma devam ederken kendini tamir etme mekanizmasını aşacak kadar ciddi bir hasar oluşursa, direkt mekanik ayrılma, muhtemelen koklear kanalın yapısal çatısındaki küçük parçalanmalardan endolenf ve perilenfin toksik karışımına neden olarak bu saçlı hücre ve bunlara uyan sinir liflerinin kaybını içeren sekonder etkilere yol açmaktadır (32).

Akustik travma sonrası hem mekanik hem de biyokimyasal değışiklikler ortaya çıkmaktadır. Kokleada gürültü sonrası ilk hasar DTH'lerde meydana gelmektedir (19). Yüz otuz dB SPL şiddetinde olan AT'lerin mekanik hasara neden olduğı düşünülmektedir (33). Hücre kaybının olması ve stereosilyaların zarar görmesi histolojik değışiklikler arasındadır (34). Silyalar arasındaki veya silyalar ile tüylü hücreler arasındaki bağlantının kopması sonrası geri dönüşümsüz hasar meydana gelmektedir (19). Yüksek sese maruz kalma

sonrası iç kulakta tüylü hücre hasarı ve hipoksiye bağlı sensörinöral işitme kaybı geliştiği ön plana çıkmaktadır (35,36). Hipoksi geliştikten sonra hücre aktivitesine bağlı ortaya çıkan reaktif oksijen metabolitlerinin, bozulmuş kan dolaşımı nedeni ile uzaklaştırılamadığı ve bu metabolitlerin ortamda çoğalmasıyla hücre hasarının artırdığı bildirilmektedir (37,38). Artmış reaktif oksijen metabolitleri hücre zarına, hücre DNA'sına ve fosfolipidlere zarar verebilmektedir (19).

Akustik travmanın direkt etkisi ile oluşan serbest radikaller, AT sonrası 7-10 güne kadar sebat etmektedir. Akustik travma sonrası kokleada bozulmuş kan dolaşımıyla artan mitokondriyal aktivite sonucu SOR'lerin oluştuğu bildirilmektedir. Akustik travma sonrası süperoksit anyonun stria vasküleriste, hidroksil radikallerin kokleada arttığı gösterilmiştir (39).

Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir (40). Dış orbital eşlenmemiş hâlde bulunan elektronlar; hücrede bulunan karbonhidratlara, proteinlere, lipidlere ve DNA'ya karşı aşırı reaktiftirler. Sonuç olarak ortamda antioksidanların azalması, serbest radikallerin artması ve dolayısıyla hücre hasarı ile sonuçlanmaktadır (23).

Serbest oksijen radikalleri normal şartlarda mitokondriyal solunum, hücrenin sinyal iletimi ve bakteri fagositozu için gereklidir (41). Zararlı patojenleri ortadan kaldırmak için nötrofiller de serbest radikalleri üretirler. Aktive olan polimorfonükleer lökositlerden NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit (NO) sentaz ve miyeloperoksidaz gibi enzimler ortaya çıkar. Süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), NO ve hipoklorik asit (HOCl) gibi reaktif ürünleri ile "solunum patlaması" adı verilen oksijen tüketiminin hızla arttığı bir süreç gelişmektedir (41). Ortaya çıkan serbest radikaller ortamda bulunan diğer atom veya moleküllerle elektron alıp vererek tepkimeye girerler (23). Serbest radikallerin elektron alışverişi; diğer atom veya moleküllerin kimyasal yapılarını değiştirip onların kararsız bir atom ya da molekül olma eğilimini artırır. Okside özelliği olan radikaller hücre membranında bulunan poliansatüre yağ asitlerinde hasar oluşturarak membranın yapısını ve fonksiyonlarını büyük ölçüde bozarlar (42,43). Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali

meydana gelmektedir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksit radikalini oluşturur. Lipid peroksit radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşmaktadır. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilmektedir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün, aldehid grubundan malondialdehiddir. Günümüzde diabetes mellitus, kanser gelişimi, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etiyolojisinde ve ilerlemesinde SOR'lerin rol oynadığı bildirilmektedir (41,44).

Serbest Oksijen Radikallerinin İn Vivo Ortamda Kaynakları (45)

I . Normal biyolojik işlemler

1. Oksijenli solunum
2. Katabolik ve anabolik işlemler

II. Oksidatif stres yapıcı durumlar

1. İskemi-hemoraji-travma-radyoaktivite-intoksikasyon
2. Ksenobiyotik maddelerin etkisi
 - a) İn hale edilenler
 - b) Alışkanlık yapan maddeler
 - c) İlaçlar
3. Oksidan enzimler
 - a) Ksantin oksidaz
 - b) İndolamin dioksijenaz
 - c) Triptofan dioksijenaz
 - d) Galaktoz oksidaz
 - e) Siklooksijenaz
 - f) Lipooksijenaz
 - g) Monoamino oksidaz
4. Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
5. Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma
(nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, endotelial hücreler)
6. Uzun süreli metabolik hastalıklar
7. Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

III. Yaşlanma süreci

Likopen

Likopen, pro-vitamin A aktivitesi olmayan bir antioksidan karotendir (9). Karotenler içerisinde en güçlü antioksidatif etkiye sahip olan likopen, bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından üretilmektedir. Likopen en fazla domateste (*Solanum lycopersicum*) bulunmaktadır (9,11). Ayrıca, karpuz ve pembe greyfurt gibi diğer meyve ve sebzelerde de bulunur. Barsakta emilebilen karotenoid olan likopen, plazmada da en fazla bulunan karotendir. İnsanlar tarafından sentezlenmediğinden dolayı dışarıdan besin olarak

alınmaktadır. Dışarıdan alınan likopenin en az %85'i domates ve domates ürünlerinden temin edilmektedir (46-49).

Likopen tüm karotenoidlerde olduğu gibi asiklik $C_{40}H_{56}$ yapısından türemiştir. Likopen, 11 adet çift ve iki adet tekli bağ içeren düz zincirden oluşmaktadır. Alfa karoten zincirinin sonunda açık bir beta halkası bulunur. Kimyasal reaksiyonlarda yüksek veya düşük enerjide bu bağlar trans formundan mono veya poli cis izomerizasyonuna maruz kalabilir. Likopen genellikle all-trans ve 5-cis, 9-cis, 13-cis ve 15-cis izomeri formu ile tanınmaktadır (50).

Karotenoidlerin antioksidan özellikleri, onların kimyasal yapılarının tekli ve konjuge çift bağlı bir sistemle 40 C (karbon) ünitenin kuyruk kuyruğa bağlanması ile şekillenen tetraterpen yapısında uzamalarının bir sonucudur. Bu yapının sağladığı radikal toplama özelliği, çoğu araştırmada bazı kanser tipleri, kalp rahatsızlıkları ve dejeneratif göz hastalıklarında koruyucu etkisinin tespitiyle ortaya konmuştur (51,52).

Lipofilik bir madde olan likopen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yapılarında yer alırken; yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)lerin yapılarında bulunmaz (49,53,54).

Domates; domates suyu, sos, salça veya ketçap şeklinde işlendiği zaman likopenin kimyasal yapısı ısıya bağlı olarak değişmekte, bu da vücut tarafından daha kolay emilmesini sağlamaktadır. Gıdalar işlendiği zaman genelde besin kalitesinin azaldığı düşünülür (55,56). İşleme sırasında likopenin biyoyararlılığının ve besin kalitesinin arttığı bildirilmektedir (56,57). Buna neden olarak, hafif ısı ile işlem etkisi veya domatesin hücre yapısının enzimatik olarak parçalanması gösterilmektedir. Ayrıca, besin yolu ile alınan bileşenler, vitaminler, mineraller ve diğer karotenoidlerin likopenin biyoyararlılığını olumsuz etkilediği bilinmektedir (55). Buna göre işlenmiş ya da pişirilmiş domates ürünlerindeki likopenin biyoyararlılığı, ham domates ürünlerinden daha fazladır (55,56, 58). İşlenmiş ve ısıtılmış domatestes cis izomeri fazla iken, ham domatestes trans izomeri daha fazladır (59,60).

Gıdalardan alınan likopenin %10-30'u emilir. Domatesin işlenmiş hâli olan likopenin cis formu absorpsiyonda önemlidir. Likopen plazmada yarılanma ömrü en uzun olan (iki üç gün) karotenoiddir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, serumda ve dokularda trans formunun cis formuna dönüşmektedir. Vücutta testis, ovaryum, karaciğer,

adrenal bezler ve meme dokusunda diğ er organ ve dokulara oranla daha fazla likopen depolanmaktadır (57,61,62).

Likopen içeren karotenoidlerin barsak mukoza yüzeyinden absorpsiyonu, lipid miselleri ile birleşerek pasif difüzyon şeklinde olmaktadır. Likopen  ilomikron yapılara dâhil edilerek karaciğere taşınmak üzere lenfatik sisteme bırakılır. En fazla hepatositler ve az miktarda dalakta birikir (51,63).

Likopen, diğ er karotenlere göre in vitro olarak en fazla radikal toplama aktivitesine sahiptir (53). Antioksidan etkinlik olarak likopen> -tokoferol> -karoten> -kriptoksantin>zeaksantin=  -karoten>lutein  eklinindedir (64). Bilindiğı gibi, AT sonrası SOR  r nleri ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda da hücresel düzeyde hasar oluşmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, antioksidan etkinliğı güçlü olan likopen kullanıldı.

GEREC VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz (KBB) Hastalıkları Anabilim Dalı, KBB Anabilim Dalı İşitme Konuşma Denge Ünitesi Birimi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma Eylül 2014-Kasım 2014 tarihleri arasında yapıldı.

Deney Hayvanları ve Gruplar

Bu çalışmada, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 14 adet Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanların dış kulak yolları, timpanik membranları ve orta kulaklarının sağlıklı olduğu otomikroskopik muayene ile tespit edildi. Çalışma öncesi emisyon alınamayan ve İUBP'de işitme kaybı saptanan sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma boyunca tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde Deneysel Etik Komitesinden izin alınarak gerçekleştirilen bu çalışmada, deney hayvanları, deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21⁰C sıcaklıkta, serbest yemek, su alabildikleri ortamda izlendi.

İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi ve İUBP; AT öncesinde, sonrasında 24 saat içinde ve likopen uygulamasının 10 ve 14. günlerinde uygulandı. Testler, sıçanlar ksilazin (10 mg/kg) ve ketamin (40 mg/kg) anestezisi altında iken gerçekleştirildi. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testinde tüm frekanslarda yanıt elde edilen ve İUBP testinde işitme eşikleri 15 dB SPL ve altında elde edilen sıçanlar araştırmaya dâhil edildi. Test süresince sıçanların hipotermiye girmelerini önlemek amacıyla spot ışığı kullanıldı, gözlerinin kurumaması için aralıklarla gözlerine serum fizyolojik damlatıldı.

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi

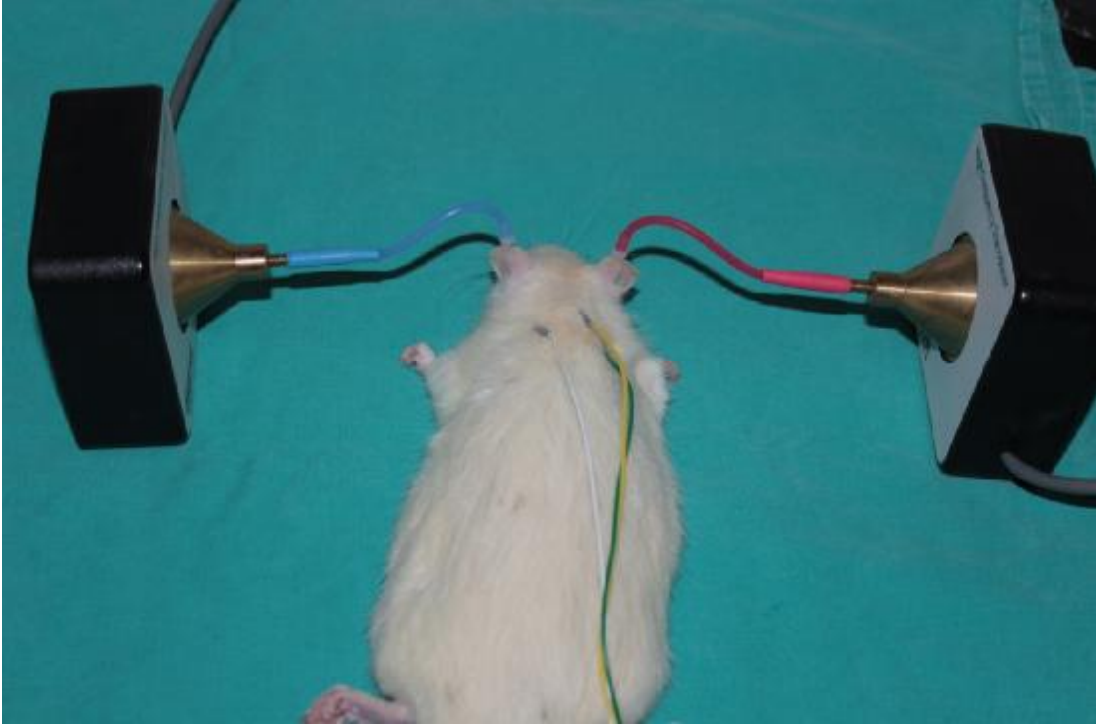
Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testleri “Otodynamics ILO-V6 Cochlear Emission Analyzer”, 5.61 (Otodynamics, Londra) kullanılarak yapıldı. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi sessiz odada gerçekleştirildi. Ortam gürültüsü 30 dB SPL (A)’nın altında idi. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi için f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1,22 olacak şekilde ayarlandı. L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL ($L_1 = 75$ dB SPL; $L_2 = 65$ dB SPL) şiddetinde tutuldu. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar, $2f_1-f_2$ frekansında ölçüldü ve emisyonlar f_1 ve f_2 ’nin geometrik ortalamalarında 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000 ve 8.000 Hz’deki sinyal-gürültü oranları kaydedildi (Resim 4).



Resim 4: Sıçanlarda emisyon ölçümü.

İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Potansiyelleri Testi

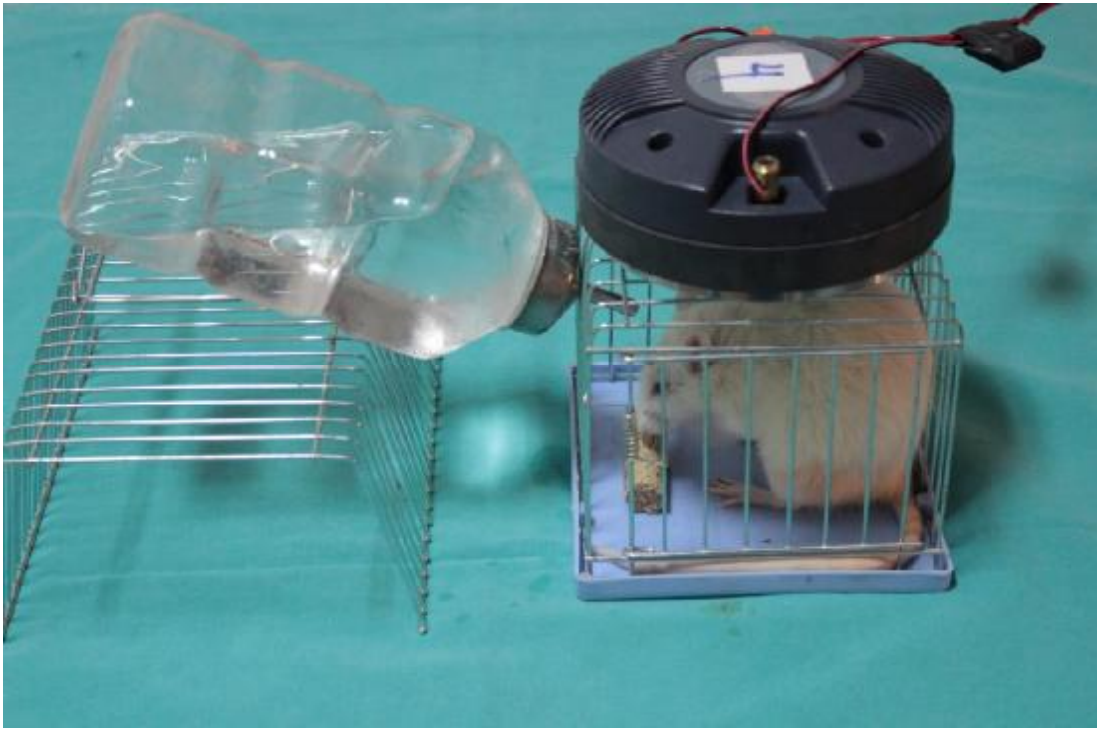
Tüm İUBP testlerinde Intelligent Hearing Systems (IHS, Miami, FL) cihazı Smart-EP 10 versiyon kullanıldı. Cihazın kalibrasyonu IHS Corp. tarafından gerçekleştirildi. Uyarın olarak 21,1/sn tekrarlama sıklığında, alterne polaritede 4, 8, 16 ve 32 kHz'de, Blackman zarfıyla iniş-çıkış süresi 1.000 ms olan ton burst uyarın kullanıldı. 70 dB SPL şiddetinden başlanarak yanıt elde edildiğinde azaltma, yanıt elde edilmediğinde artırma yöntemiyle eşik belirlendi. Eşik üstü seviyelerde uyarın şiddeti 10 dB, eşiğe yaklaştıkça 5 dB azaltılırken, yanıt elde edilmediğinde uyarın 5 dB artırıldı. Elektrotlarla toplanan biyoelektriksel yanıtlar 100-3.000 Hz bant geçirgen filtreden geçirilerek 31,3 ms örnekleme hızında analogdan dijitale çevrildi. Bin yirmi dört ortalama sayısı ile kayıtlanan dalgalar, eşik bulunduğu son şiddet düzeyine kadar art arda ikişer kez kaydedildi. Kayıt sırasında subdermal iğne elektrotlar kullanıldı. Aktif elektrot vertexe, referans elektrot test kulağına, toprak elektrot ise karşı kulağın ventrolateraline (kulak altı) yerleştirildi. Elektrot dirençlerinin 1 kohm'nin altında tutulmasına dikkat edildi. Uyarının sunumunda 4.000 Hz ölçümünde Intelligent Hearing Systems ER3A insert earphone (300 ohm), yüksek frekans (8.000 Hz-32.000 Hz) ölçümünde ise Intelligent Hearing Systems yüksek frekans kulaklık kullanıldı. Her iki kulak ayrı ayrı test edildi (Resim 5).



Resim 5: Sıçanlarda İUBP uygulanması.

Gürültü Protokolü

Gürültü verme işlemi için her bir sıçan, genişliği 14x14 cm, yüksekliği 12 cm, duvarları ve tepesi tel, tabanı plastik bir kafese yerleştirildi. Akustik travma için alt ve üst sınır frekansları 2.840 Hz ve 5.680 Hz olan 4 kHz oktav bant gürültü kullanıldı. Gürültü bir bilgisayar aracılığı ile üretildi. Üretilen sinyal König PRO-2008S amplifikatör ile güçlendirilerek Spekon CT-51AS tweeter hoparlör ile sunuldu. Hoparlör, kafes tabanını ortalayacak şekilde kafesin üstüne monte edildi. Gürültü şiddeti, ses düzeyi ölçer (sound level meter) mikrofonu kafes tabanının orta noktasına yerleştirilerek yapılan ölçümlerde 120 dB SPL olacak şekilde kalibre edildi. Her bir hayvan üç saat süre ile gürültüye maruz bırakıldı. Akustik travma verilme sürecinde sıçanların suya ve yeme serbestçe ulaşmaları sağlandı (Resim 6).



Resim 6: Sıçanlarda akustik travma işlemi.

Tedavi Protokolü

Deney grubundaki sıçanlara, AT sonrası ilk İUBP yapıldıktan sonra, 14 gün boyunca 25 mg/kg/gün likopen gavaj yolu ile verildi (11) (Resim 7). Bu gruptaki sıçanlara (%10 FS DSM, Redivivo TM, Code 7803) Nutritional Products firmasından temin edildi. Kontrol grubuna gavaj yolu ile 0,4 cc serum fizyolojik (etken maddenin yaklaşık hacmine eşdeğer) verildi.



Resim 7: Sıçanlara gavaj yolu ile likopen verilmesi.

Çalışma Protokolü

GRUP-1 (n= 7): Sıçanların suya serbestçe ulaşmaları sağlandı.

Çalışmanın 0. günü: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi ve İUBP testi ile işitme fonksiyonları değerlendirildi. Daha sonra üç saat boyunca 120 dB SPL olacak şekilde her bir sıçana ayrı kafeste AT verildi. Akustik travma sonrası ilk 24 saat içinde DÜOAE ve İUBP testi ile işitme fonksiyonları değerlendirildi.

Çalışmanın 1-14. günleri: AT sonrası işitme fonksiyonları değerlendirilen sıçanlara gavaj ile SF verildi.

Çalışmanın 10 ve 14. günlerinde: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ve İUBP testi ile işitme fonksiyonları tekrar değerlendirildi.

GRUP-2 (n= 7): Sıçanların suya serbestçe ulaşmaları sağlandı.

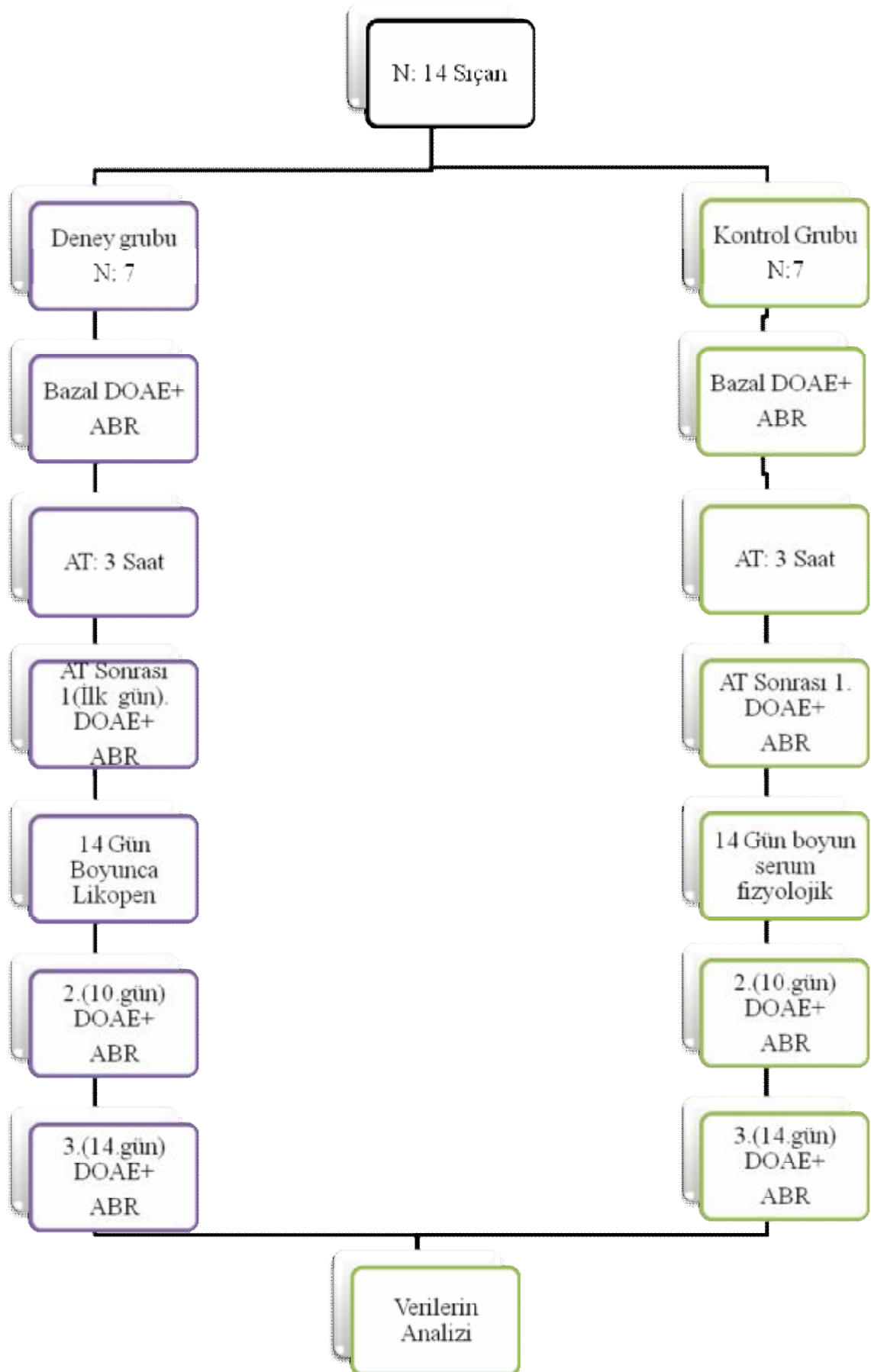
Çalışmanın 0. günü: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ve İUBP testi ile işitme fonksiyonları değerlendirildi. Daha sonra üç saat boyunca 120 dB SPL olacak şekilde her bir sıçana ayrı kafeste AT verildi. Akustik travma sonrası ilk 24 saat içinde DÜOAE ve İUBP testi ile işitme fonksiyonları değerlendirildi.

Çalışmanın 1-14. günleri: Akustik travma sonrası işitme fonksiyonları değerlendirilen sıçanlara 14 gün boyunca gavaj ile likopen verildi.

Çalışmanın 10. ve 14. günlerinde: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ve İUBP testi ile işitme fonksiyonları tekrar değerlendirildi (Şekil 1).

Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler için Windows istatistik programı SPSS 15.0 versiyonu kullanılmıştır. Veriler yüzde dağılım, ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama±standart sapma biçiminde özetlenmiştir. İki grubun sayılabilen değişkenleri ki-kare testi ile ölçülebilen değişkenleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca, grup içi karşılaştırmada Wilcoxon testi kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.



Şekil 1: Akış şeması.

BULGULAR

Akustik travma öncesi yapılan işitme değerlendirmesinde, deney grubu (likopen alan sıçanlar) ile kontrol grubu (serum fizyolojik alan sıçanlar) havayolu eşiklerinin ortalamasında ve otoakustik emisyonlar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1, 2).

Tablo 1: Deney ve kontrol grupları AT öncesi İUBP bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
İUBP 4 kHz	5-15	12,50	3,798	5-15	10,71	3,315	0,178
İUBP 8 kHz	5-15	12,86	3,780	5-15	11,07	3,496	0,126
İUBP 16 kHz	5-15	10,00	3,922	5-15	10,36	3,650	0,839
İUBP 32 kHz	5-15	10,71	3,852	5-15	11,43	3,631	0,667

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.

Tablo 2: Deney ve kontrol grupları AT öncesi DÜOAE bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
1 kHz	0-9,2	1,52	2,82	0-3,3	0,28	0,88	0,427
1,5 kHz	0-21,1	4,69	7,03	0-18	3,21	4,98	0,910
2 kHz	0-21,9	8,48	7,83	0-21,6	9,31	7,10	0,946
3 kHz	10,5-32,4	21,14	5,86	0-27,6	17,75	8,42	0,427
4 kHz	6,0-41,6	24,74	10,36	9,8-34,2	22,04	7,34	0,352
6 kHz	10,0-54,3	37,67	13,08	27-46,7	38,70	6,05	0,734
8 kHz	7,9-51	37,27	12,69	32-52	41,20	6,90	0,635

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi

Akustik travma maruz kalma sonrası hem deney hem de kontrol grubunda işitme kaybı oluştu. Akustik travma sonrasında öncesine göre işitme eşiklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Sadece 1 kHz’de bakılan emisyonlarda bazal değer ile AT sonrası arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Her iki grup arasında AT maruz kalma sonrası (ilk 24 saatte yapılan işitme eşikleri değerlendirilmesinde) hem İUBP’de hem de DÜOAE’lerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3, 4).

Tablo 3: Deney ve kontrol grupları AT sonrası ilk 24. saat İUBP bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
İUBP 4 kHz	30-75	58,21	11,703	35-80	62,50	15,032	0,285
İUBP 8 kHz	60-90	71,79	8,903	55-90	76,07	9,643	0,194
İUBP 16 kHz	40-90	61,79	15,014	60-85	70,71	7,300	0,069
İUBP 32 kHz	45-95	62,50	16,496	50-85	69,29	9,778	0,069

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.

Tablo 4: Deney ve kontrol grupları AT sonrası ilk 24. saat DÜOAE bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
1 kHz	0-0	0	0	0-0	0	0	1
1,5 kHz	0-0	0	0	0-0	0	0	1
2 kHz	0-5	0,98	1,79	0-0	0	0	0,210
3 kHz	0-2,9	0,40	1,02	0-3,7	0,26	0,99	0,804
4 kHz	0-4,7	0,69	1,47	0-0,6	0,04	0,16	0,329
6 kHz	0-2,3	0,32	0,82	0-15,2	1,94	4,71	0,734
8 kHz	0-4,9	0,35	1,31	0-4,7	0,62	1,59	0,804

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi.

Her iki grupta AT sonrası ilk 24 saatte yapılan İUBP’lerde, bazal İUBP’lerine göre havayolu eşiklerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 5). Her iki grupta AT sonrası ilk 24 saatte DÜOAE, bazal DÜOAE’ye göre amplitüdlerdeki düşme istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 6). Bir kHz hariç ($p>0,05$).

Tablo 5: Bazal İUBP ile AT sonrası ilk 24. saat İUBP bulgularının karşılaştırılması

	Bazal İUBP			ATS İLK 24 SAAT İUBP			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
İUBP 4 kHz	5-15	11,60	3,614	30-80	60,36	13,39	0, 000
İUBP 8 kHz	5-15	11,96	3,687	55-90	73,93	9,365	0, 000
İUBP 16 kHz	5-15	10,18	3,722	40-90	66,25	12,44	0, 000
İUBP 32 kHz	5-15	11,07	3,691	45-95	65,89	13,74	0, 000

* Wilcoxon testi, AT: Akustik travma, İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.

Tablo 6: Bazal DÜOAE ile AT sonrası ilk 24. saat DÜOAE bulgularının karşılaştırılması

	Bazal DÜOAE			ATS İLK 24 SAAT DÜOAE			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
1 kHz	0-9,2	0,900	2,14	0-0	0	0	0,066
1,5 kHz	0-21,1	3,950	6,02	0-0	0	0	0,027
2 kHz	0-21,9	8,893	7,34	0-5,0	0,489	1,33	0,010
3 kHz	0-32,4	19,443	7,32	0-3,7	0,332	0,98	0,001
4 kHz	6-41,6	23,389	8,91	0-4,7	0,364	1,07	0,001
6 kHz	10-54,3	38,186	10,01	0-15,2	1,129	3,42	0,001
8 kHz	7,9-52	39,286	10,22	0-4,9	0,486	1,43	0,001

* Wilcoxon testi, AT: Akustik travma, DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi

Akustik travmanın 10. gününde yapılan işitme eşikleri değerlendirmesinde deney grubu ile kontrol grubu arasında İUBP'ler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 7). Fakat 10.günde yapılan otoakustik emisyonlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 7: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 10. gün İUBP bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
İUBP 4 kHz	20-65	43,21	13,244	25-75	55,00	17,097	0,039
İUBP 8 kHz	20-80	54,29	17,525	20-100	71,79	22,669	0,012
İUBP 16 kHz	15-60	44,64	16,227	35-80	63,93	13,035	0,001
İUBP 32 kHz	10-70	37,14	16,019	25-80	54,29	19,400	0,021

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.

Tablo 8: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 10. gün DÜOAE bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			p*
	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	Min-Mak dB SPL	Ort dB SPL	SD	
1 kHz	0-1,7	0,12	0,45	0-2,5	0,18	0,67	0,982
1,5 kHz	0-4,1	0,44	1,18	0-11,4	1,99	3,86	0,454
2 kHz	0-6,7	0,82	1,99	0-24,4	4,19	8,09	0,427
3 kHz	0-19,9	2,62	6,17	0-14,7	3,72	5,60	0,734
4 kHz	0-25,5	2,92	7,09	0-17,7	2,79	4,99	0,329
6 kHz	0-23	5,99	8,22	0-35,2	8,85	13,06	0,701
8 kHz	0-24	5,08	7,71	0-34	6,96	11,62	0,804

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi.

Akustik travmanın 14. gününde yapılan işitme eşikleri değerlendirmesinde, deney grubu ile kontrol grubu arasında İUBP'ler arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 9). Fakat 14. günde yapılan otoakustik emisyonlarda, 6 ve 8 kHz hariç gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 9: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 14. gün İUBP bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			
	Min-Mak	Ort dB	SD	Min-Mak	Ort dB	SD	p*
	dB SPL	SPL		dB SPL	SPL		
İUBP 4 kHz	20-65	37,86	15,155	25-75	58,21	15,518	0,002
İUBP 8 kHz	20-80	52,14	19,485	20-95	71,79	22,753	0,008
İUBP 16 kHz	10-75	40,00	17,974	40-80	67,86	10,324	0,00
İUBP 32 kHz	10-60	32,14	16,019	20-90	54,29	22,089	0,008

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.

Tablo 10: Deney ve kontrol grupları AT sonrası 14. gün DÜOAE bulguları

	Deney Grubu			Kontrol Grubu			p*
	Min-Mak	Ort	SD	Min-Mak	Ort	SD	
	dB SPL	dB SPL		dB SPL	dB SPL		
1 kHz	0-0,1	0,01	0,03	0-1,3	0,09	0,35	0,982
1,5 kHz	0-18,4	3,21	6,11	0-20,6	2,11	5,57	0,511
2 kHz	0-22,6	4,56	7,22	0-19,9	3,16	6,54	0,541
3 kHz	0-20,7	6,10	8,36	0-14,7	2,89	5,00	0,482
4 kHz	0-24,6	5,89	8,33	0-17,7	1,50	4,72	0,137
6 kHz	0-42,7	12,74	13,65	0-35,2	3,80	9,63	0,031
8 kHz	0-43,2	15,16	14,48	0-29	3,80	8,35	0,039

* Mann Whitney U Testi, AT: Akustik travma, DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi.

Kontrol grubunda AT sonrası ilk 24 saatteki DÜOAE amplitüdlerindeki düşme bir kHz hariç istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Onuncu gün ölçülen DÜOAE amplitüdlerinin, AT sonrası ilk 24 saatte ölçülen DÜOAE amplitüdlere göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu aradaki fark 1.000 ve 1.500 Hz hariç istatistiksel olarak anlamlı saptandı. On dördüncü günde ölçülen DÜOAE amplitüdlere AT sonrası ilk 24. saatte ölçülen DÜOAE amplitüdlere göre yüksek saptandı. Aradaki fark üç kHz hariç istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Kontrol Grubu DÜOAE amplitüdlerinin günlere göre karşılaştırılması (p* değerleri).

	0-1.Gün	0-10. Gün	0-14. Gün	1-10. Gün	1-14. Gün	10-14. Gün
1 kHz	0,180	0,593	0,593	0,317	0,317	0,046
1.5 kHz	0,012	0,483	0,293	0,068	0,109	0,893
2 kHz	0,003	0,050	0,016	0,043	0,068	0,465
3 kHz	0,001	0,001	0,001	0,043	0,043	0,465
4 kHz	0,001	0,001	0,001	0,043	0,109	0,080
6 kHz	0,001	0,001	0,001	0,018	0,345	0,043
8 kHz	0,001	0,001	0,001	0,028	0,144	0,075

* Wilcoxon testi, DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi.

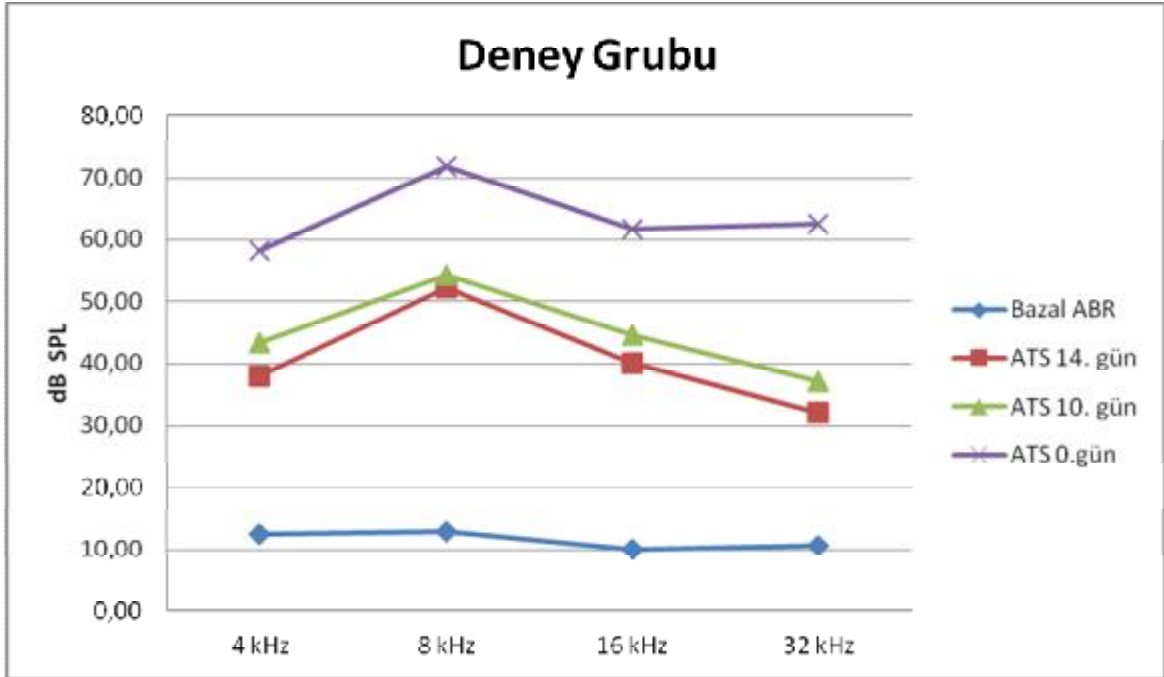
Deney grubunda AT sonrası ilk 24 saatteki DÜOAE amplitüdlerindeki düşme bir kHz hariç istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Onuncu gün ölçülen DÜOAE amplitüdlerinin, AT sonrası ilk 24 saatte ölçülen DÜOAE amplitüdlere göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu aradaki fark 6 ve 8 kHz’de istatistiksel olarak anlamlı saptandı. On dördüncü günde ölçülen DÜOAE amplitüdlere, AT sonrası ilk 24. saatte ölçülen DÜOAE amplitüdlere göre yüksek saptandı. Aradaki fark bir ve iki kHz hariç istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Deney Grubu DÜOAE amplitüdlerinin günlere göre karşılaştırılması (p* değerleri)

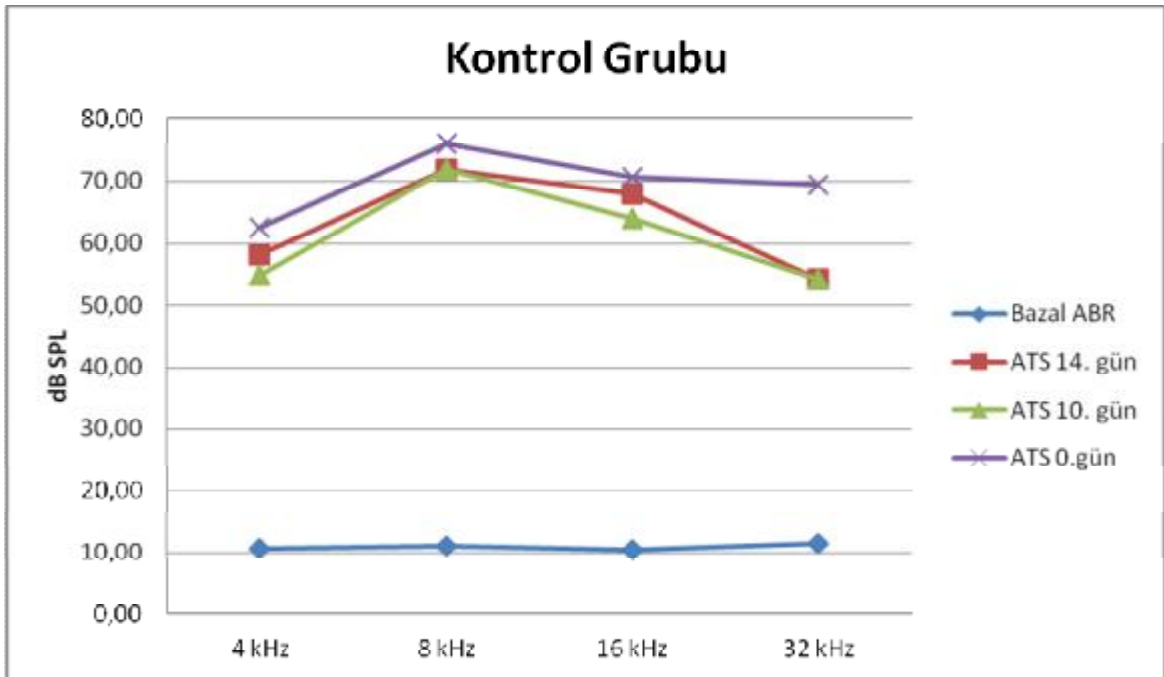
	0-1.Gün	0-10. Gün	0-14. Gün	1-10. Gün	1-14. Gün	10-14. Gün
1 kHz	0,066	0,078	0,078	0,317	0,180	0,080
1.5 kHz	0,027	0,042	0,078	0,180	0,043	0,116
2 kHz	0,010	0,006	0,198	0,686	0,093	0,093
3 kHz	0,001	0,001	0,001	0,225	0,042	0,128
4 kHz	0,001	0,001	0,003	0,463	0,038	0,091
6 kHz	0,001	0,002	0,005	0,028	0,005	0,017
8 kHz	0,001	0,002	0,004	0,043	0,008	0,008

*Wilcoxon testi, DÜOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi.

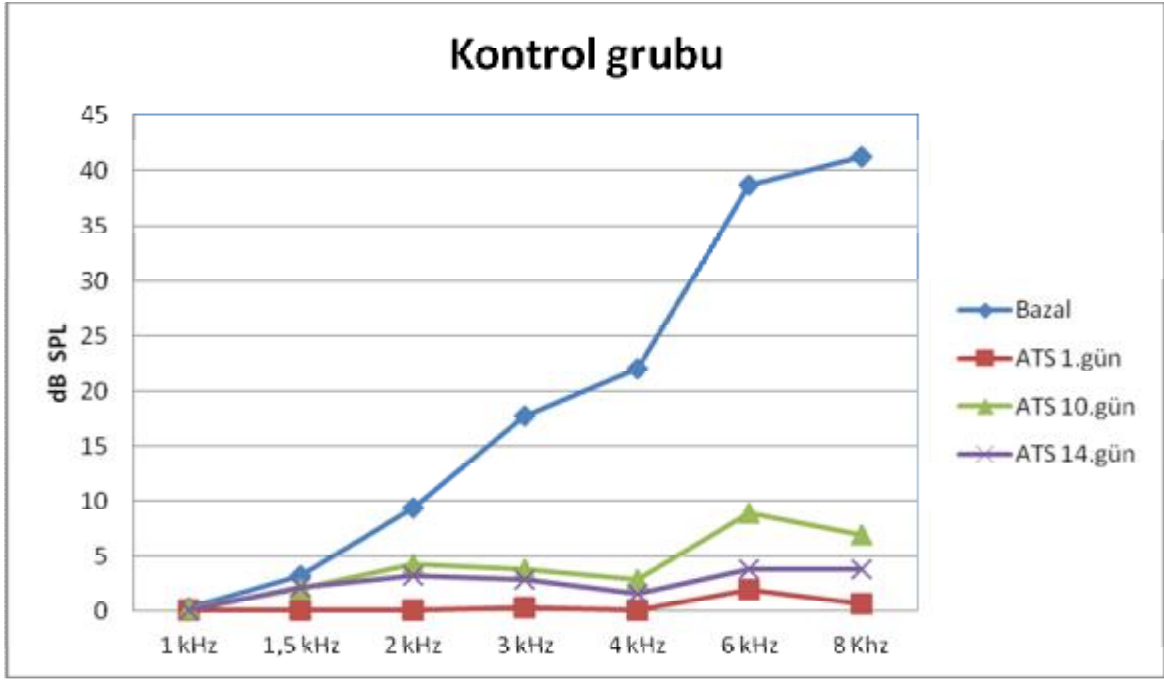
Her iki grubun günlere göre ortalama emisyon amplitüdlere ve havayolu eşikleri grafiklerde görülmektedir (Grafik 1, 2, 3 ve 4).



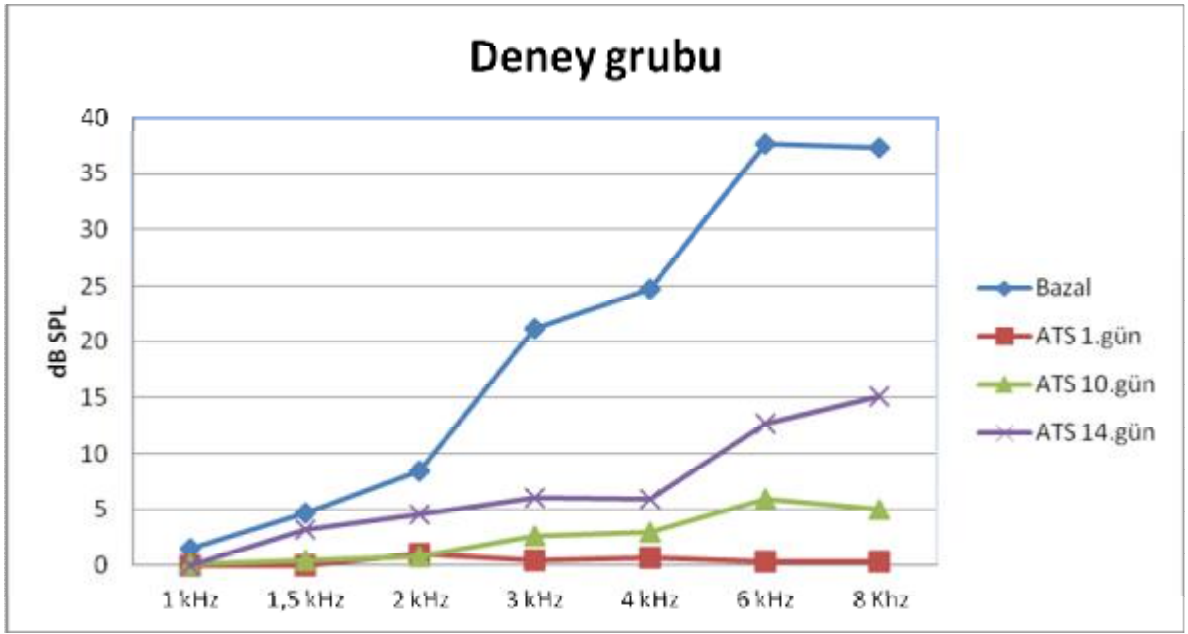
Grafik 1: Deney grubunun günlere göre İUBP eşikleri. İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri, ATS: Akustik travma sonrası.



Grafik 2: Kontrol grubunun günlere göre İUBP eşikleri. İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.



Grafik 3: Kontrol grubunun günlere göre DŮOAE amplitüdleri. İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri.



Grafik 4: Kontrol grubunun günlere göre DŮOAE amplitüdleri. DŮOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, deney grubu sıçanlarda AT sonrası erken dönemde antioksidan etkinliği olan likopenin işitme eşikleri üzerinde iyileştirici etkisi bulundu.

Akustik travma sonrası tedavinin 10. gününde likopen alan grup ile serum fizyolojik alan grup arasında İUBP arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Sıçanlarda likopenin sisplatin ototoksitesisi üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; bir gruba sadece sisplatin, diğer gruba ise sisplatin ile beraber likopen verilmiştir. On beşinci gün DÜOAE yanıtlar karşılaştırılmıştır. Sisplatin ile beraber likopen alan grubun DÜOAE amplitüdleri, sadece sisplatin alan gruba göre daha yüksek alınmıştır. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (11).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, AT sonrası hidroksil radikallerin düzeyine bakılmış, AT sonrası ilk bir iki saatte hidroksil radikallerin AT almayan farelere göre dört kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65). Likopenin hidroksil radikalleri üzerindeki antioksidan etkinliği gösterilmiştir (66). Kobaylarda yapılan bir başka çalışmada, AT sonrası erken dönemde süperoksit anyonu (O²⁻) seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Süperoksit anyonuna karşı en güçlü koruyuculuğu bilinen biyolojik yapı karotenlerdir. Özellikle likopen diğer karotenlere göre daha ön plana çıkmaktadır (67). Kobaylarda 4 kHz frekansta 120 dB şiddetindeki saf ton sesi beş saat uygulayarak oluşturdukları AT'de A, C, E vitaminleri ve magnezyumun antioksidan özelliği araştırılmıştır. A, C, E vitaminleri ve magnezyum sülfatın birlikte verildiği grupta; magnezyum sülfat ve vitaminlerin tek başına kullanıldığı gruba göre işitmede anlamlı düzelme olduğu izlenmiştir (5).

Bu çalışmada, AT'den hemen sonra (ilk 24 saat) işitme eşikleri değerlendirilmediğinden; gruplar arası AT sonrası oluşan işitme kaybının eşikleri bilinmemektedir. Antioksidan olan resveratrolün AT üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, sıçanlar 4.500-9.000 Hz dar bandında 105 dB şiddetinde 24 saat boyunca gürültüye maruz bırakılmıştır. AT sonrası (0, 7 ve 28. günlerde) yapılan İUBP'lerde resveratrol (AT öncesi üç hafta ve AT sonrası dört hafta boyunca her gün) uygulanan grup ile kontrol grubu arasında sıfırıncı günde (6, 9 ve 12 kHz) ve 28. günde (6 ve 9 kHz) işitme eşiklerinde anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (68). Akustik travmadan hemen sonra hem DÜOAE hem de İUBP testi işitme kaybı eşikleri tespit edilmiş olup, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. Çalışmamızda likopen tek başına kullanılmış ve AT sonrası işitme kaybı üzerinde olumlu etkileri saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda,

likopenin karotenler arasında en güçlü antioksidan etkinliği gösterilmiştir (9). Deney grubu ile kontrol grubu arasında AT sonrası 10. gün DÜOAE yanıtları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akustik travmanın hemen sonrası bir iki saat içinde SOR'ların oluştuğu gösterilmiştir (65). Çalışmamızda AT sonrasında ilk 24 saatte İUBP yapıldı ve daha sonrasında likopen tedavisi verildi. Antioksidan olan likopenin AT sonrası hemen verilmesinin ya da profilaktik verilmesinin daha efektif olacağı düşünüldü.

Akustik travmanın kokleada oluşturduğu hasar veriliş şekline bağlıdır. Verilen sesin şiddeti, süresi, frekans aralığı, aralıklı veya sürekli olması, oluşacak olan işitme kaybının miktarını belirler. Çalışmamızda; 120 dB SPL şiddetinde, 2.840–5.680 Hz aralığında, 4 kHz oktav bant gürültü tek seferde üç saat süre ile uygulanarak AT modeli oluşturuldu. Attias ve ark., sıçanlara 115 dB SPL şiddetinde iki saat boyunca düşük frekansta gürültü vermişlerdir. Araştırmacılar, istatistiksel olarak meydana gelen eşik kaymasını anlamlı bulmuşlar, oluşan işitme kaybının iki hafta sonra düzeldiğini bildirmişlerdir (69).

Bununla birlikte, literatürde standardize edilmiş tek bir AT modeli yoktur. Örneğin; Le Prell ve ark., beş saat boyunca 4 kHz oktav bandında 120 dB SPL şiddetinde sıçanlara gürültü vermişler ve akustik travmanın 10. gününde bakılan havayolu eşiklerinde eşik kaymasını oluşturduklarını belirtmişlerdir (5). Başka bir çalışmada, çinçillalara 105 dB SPL merkez frekansı 4 kHz olan oktav bantta 6 saat boyunca gürültü verilmiştir (70). Araştırmacılar, gürültü sonrası ilk 24 saatte yapılan İUBP'de havayolu eşiklerinde yükselme olduğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Eşik kaymasının en fazla 4 kHz'de olduğunu belirtmişlerdir. Kahraman ve ark. çalışmalarında sıçanlara bir saat boyunca 1-12 kHz aralığında 110 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü vermişlerdir (71). Kobaylarda yapılan çalışmada; sedasyon altında 6 kHz'de 100-130 dB SPL şiddetinde 15 dakika boyunca gürültü verilmiştir (72).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda kolay uygulanabilirliği açısından her bir sıçan ayrı kafeslerde üç saat boyunca 120 dB SPL şiddetinde gürültüye maruz bırakılarak AT modeli oluşturuldu. Çalışmada, AT sonrası yapılan havayolu eşiklerinin değerlendirmesinde; 4 kHz'de 48,5 dB, 8 kHz'de 61,96 dB, 16 kHz'de 56,07 dB, 32 kHz'de 54,82 dB eşik kayması saptandı. Akustik travma sonrası her iki grupta tüm frekanslarda (bir kHz hariç) DÜOAE amplitüdlerinde yanıtlarda düşme saptandı. Bu sonuç; çalışmada sıçanlara verilen gürültünün şiddetinin, süresinin ve band aralığının uygun bir AT modeli olduğunu göstermektedir.

Her iki grupta AT öncesi daha çok 1.000 Hz’de olmak üzere 1.500 Hz DÜOAE testinde düşük amplitüdler alındı. Akustik travma sonrası ilk 24 saatte yapılan DÜOAE testindeki bir kHz’de amplitüdlerdeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, bir kHz’de sıçanlarda işitme fonksiyonlarının iyi olmadığını göstermektedir. Akustik travma ile iyi işitilen frekanslarda etkilenme olmaktadır (12). Çalışmamızda 4, 6 ve 8 kHz’de tüm kulaklarda emisyon elde edildi. Daha önce sıçanlar üzerinde yapılan DÜOAE ölçümleri ve sıçanların işitme fizyolojisi bilgilerimiz ile uyumlu olarak, bu çalışmanın bulguları da sıçanların düşük frekanslı sesleri duymadığını desteklemektedir (73). Sıçanlar üzerinde yapılacak çalışmalarda, düşük frekanslarda (1.000-1.500-2.000 Hz) DÜOAE ölçümleri yapılmasının uygun olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, tedavinin 10 ve 14. günlerinde yapılan işitme değerlendirmesinde iki grup arasında İUBP’lerde anlamlı farklılık saptanırken, DÜOAE amplitüdlerinde (6 ve 8 kHz hariç) anlamlı farklılık saptanmadı. Otoakustik emisyon ölçümlerinin en önemli yanı; DTH’lerin biyomekanik aktivitesinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan objektif bir test olduğu gösterilmiştir. Akustik travma ile kokleada en çok DTH’lerde hasar olduğu gösterilmiştir (74,75). İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri testi ile DTH’ler, İTH’ler ve işitme siniri fonksiyonlarının değerlendirildiği gösterilmiştir (76). Sıçanlar yüksek frekanslı seslere daha duyarlıdır. Çalışmamızda yüksek frekans (8, 16 ve 32 kHz) İUBP kullanıldı. Fakat emisyon ölçümlerinde en yüksek 6 ve 8 kHz frekanslarında bakıldı. Çalışmamızda İUBP ile DÜOAE sonuçları arasındaki uyumsuzluğun bu nedenlere bağlı olduğu düşünüldü. Akustik travma ile olan GEK değerlendirmesinde DÜOAE amplitüdlere avantaj sağlarken kalıcı eşik kaymaları takiplerinde bu avantajın belirgin olmadığı gösterilmiştir (77). Akustik travmanın süresinde uzama neticesinde İUBP havayolu eşiklerinde sürekli artış izlenirken, DÜOAE amplitüdlerindeki azalma belli zamandan sonra sabit kaldığı gösterilmiştir (77). Akustik travma sonrası oluşan işitme kayıplarının takibinde İUBP testinin daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Hem deney grubunda hem de kontrol grubunda 10 ile 14. günlerde elde edilen işitme eşikleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Koenzim Q10 ile yapılan antioksidan çalışmasında; sıçanlar 10 gün boyunca, her gün 60 dakikalığına gürültüye maruz bırakılmıştır. Gürültünün üç gün öncesi ve 10 gün sonrasına kadar koenzim Q10 tedavisi alan grupta, almayan gruba göre işitme eşiklerinde anlamlı fark izlenmiştir (78). Çalışmada, bizim çalışmamızda kullanılan yüksek frekanslı İUBP testi kullanılmıştır. Bu

Çalışmada, hem kontrol hem de deney grubunda AT sonrası 10. gün ile 30 gün işitme değerlendirmelerinde anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Gürültü sonrası ortaya çıkacak mekanik ve metabolik sonuçlar gürültüden hemen sonra veya gürültünün 30. gününe kadar ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, gürültü sonrası işitme eşiklerinde kaymanın üç hafta kadar devam etmesi kalıcı eşik kayması olarak kabul edilmiştir (79). Akustik travmanın hemen sonrasında, bir iki saat ve gün içinde SOR'nin yükseldiği gösterilmiştir (3,65). Yapılan son çalışmalarda, gürültüye maruz kaldıktan 7-10 gün sonra ikinci kez SOR'nin yükseldiği gösterilmiştir (80). Çalışmada AT sonrası, tedavi süresinin kısa olması nedeni ile 14. günde işitme fonksiyonları değerlendirildi. Her iki grupta da 10 ve 14. günlerde yapılan İUBP eşiklerinde ve DOAE amplitüdleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu bilgilerle bir değerlendirme yapıldığında, eşik kaymasının 10 ve 14. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması nedeni ile 10. gün sonunda oluşan eşik kayması KEK olarak kabul edildi.

Akustik travma sonrası kalıcı eşik kaymasının tam olarak ne zaman geliştiğinin tespit edilebilmesi için işitme fonksiyonlarının daha sık ve geç dönemleri kapsayacak şekilde değerlendirilmesi daha yararlı olacaktır.

Likopenin AT'ye bağlı işitme kaybı üzerindeki koruyucu doz aralığı bilinmemektedir. Bu çalışmada alınan sonuçlar, kullanılan likopenin farklı dozaj ve şekillerde uygulanmasıyla farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir.

İşitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde her ne kadar DOAE ve İUBP testleri değerli olsa da benzer çalışmalarda histopatolojik verilerle desteklenmelidir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Üç saat boyunca 120 dB SPL şiddetinde verilen gürültünün tüm sıçanlarda eşik kaymasına ve emisyonların kaybolmasına neden olduğu saptandı. Bu model ile AT oluşturulmuş sıçanlarda, gavaj yolu ile verilen likopenin İUBP eşiklerini düşürücü etkisinin olduğu gösterildi. Elde edilen bulgular, likopenin AT sonrası kullanılabilecek yeni alternatif bir ilaç özelliği taşıyabileceğini düşündürmektedir. İleriye dönük olarak likopenin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri üzerine yapılacak tamamlayıcı çalışmaların planlanması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dobie RA. Prevention of noise-induced hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121(4):385-91.
2. Lusk SL. Noise exposures. Effects on hearing and prevention of noise induced hearing loss. AAOHN J 1997;45(8):397-408; quiz 409-10.
3. 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 Suppl 1995;519:87-92.
4. Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. Brain Res 2000;878(1-2):163-73.
5. 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(9):1454-63.
6. Cakir BO, Ercan I, Civelek S, Korpınar 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.
7. Fetoni AR, Ralli M, Sergi B, Parrilla C, Troiani D, Paludetti G. Protective effects of N-acetylcysteine on noise-induced hearing loss in guinea pigs. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009;29(2):70-5.
8. Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H. Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs. Acta Otolaryngol. 2008 Oct;128(10):1071-6.
9. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys. 1989 Nov 1;274(2):532-8.
10. Nguyen ML, Schwartz SJ. Lycopene: chemical and biological properties. Food Technol 1999;53(2):38-45.
11. Ozkiris M, Kapusuz Z, Karacavus S, Saydam L. The effects of lycopene on cisplatin-induced ototoxicity. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Nov;270(12):3027-33.
12. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. ss. 3-21, 49-56.
13. İkiz ZA, S., Vestibülokoklear Sinir Anatomisi. In: Çelik O, editör. Otoloji ve Nöro-otoloji. İstanbul: Elit Ofset Matbaacılık; 2013. ss.41-8.
14. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Nov;117(5):438-47.
15. Walker WF, Homberger DG. Ear. Anatomy and Dissection of the Rat. 3rded. New York, USA: W.H. Freeman & Co; 1997. ss. 96-7.
16. Thorne M, Salt AN, DeMott JE, Henson MM, Henson OW Jr, Gewalt SL. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. Laryngoscope 1999;109(10):1661-8.
17. Sichel JY, Plotnik M, Cherny L, Sohmer H, Elidan J. Surgical anatomy of the ear of the fat sand rat. J Otolaryngol 1999;28(4):217-22.
18. Şerbetçioğlu B. İşitme Fizyolojisi. Koç C, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. 2 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2013. ss. 65-72.
19. Çelik. O. Yüksek ses enerjisine bağlı işitme kayıpları. In: A. BY, editor. Otoloji ve Nörotoloji. Cilt 2. İstanbul: Duplicate matbaa; 2013. ss: 721-32.

20. Kelly JB, Masterton B. Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol* 1977;91(4):930-6.
21. Heffner HE, Heffner RS, Contos C, Ott T. Audiogram of the hooded Norway rat. *Hear Res* 1994;73(2):244-7.
22. Brenda LLM GK. Noise-induced hearing loss. In: Cummings J, ed. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4th ed. Baltimor, Maryland: Mosby. 2005; p. **2906-25** Güneş Tıp Kitapevleri, cilt 4, Çeviri Koç C.: Elsevier Mosby; 2007. ss: 2906-25.
23. Cavdar C, Camsari T, Semin I, Gonenc S, Acikgoz O. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31(4):371-5.
24. Phaneuf R, Hetu R. An epidemiological perspective of the causes of hearing loss among industrial workers. *J Otolaryngol* 1990;19(1):31-40.
25. Meyerhoff WL, Cooper JC. Tinnitus. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, eds. *Otolaryngology*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p.1169-79.
26. Şenkal ÖA, Aydın E. Havacılıkta İşitme ve Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları. *KBB ve BBC Dergisi* 21 (2):47-54.
27. Daniel E. Noise and hearing loss: a review. *J Sch Health* 2007;77(5):225-31.
28. Liberman MC. Chronic ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res* 1987;26(1):65-88.
29. Liberman MC, Dodds LW. Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res* 1987;26(1):45-64.
30. Clark JA, Pickles JO. The effects of moderate and low levels of acoustic overstimulation on stereocilia and their tip links in the guinea pig. *Hear Res* 1996;99(1-2):119-28.
31. Schneider ME, Belyantseva IA, Azevedo RB, Kachar B. Rapid renewal of auditory hair bundles. *Nature* 2002;418(6900):837-8.
32. Ahmad M, Bohne BA, Harding GW. An in vivo tracer study of noise-induced damage to the reticular lamina. *Hear Res* 2003;175(1-2):82-100.
33. Henderson D, Hamernik RP. Impulse noise: critical review. *J Acoust Soc Am* 1986;80(2):569-84.
34. Sato H, Takahashi H, Honjo I. Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(5):531-3.
35. Sennaroglu 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* 1999;113(3):217-21.
36. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2001;22(4):475-9.
37. Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 1998;19(2):230-5.
38. Sennaroglu L, Ozkul A, Gedikoglu G, Turan E. Effect of intratympanic steroid application on the development of experimental cholesteatoma. *Laryngoscope* 1998;108(4 Pt 1):543-7.

39. 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* 1995;252(8):504-8.
40. Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs*. 1991;42(4):569-605.
41. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004;142(2):231-55.
42. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115(2):81-103.
43. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984;1(8391):1396-7.
44. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21(1):24-8.
45. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26(5):351-7.
46. Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Rissanen TH. Carotenoids and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1265-71.
47. Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. Lycopene Content of Tomato Products: Its Stability, Bioavailability and In Vivo Antioxidant Properties. *J Med Food* 2001;4(1):9-15.
48. Narisawa T, Fukaura Y, Hasebe M, Nomura S, Oshima S, Sakamoto H, et al. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats by lycopene and tomato juice rich in lycopene. *Jpn J Cancer Res* 1998;89(10):1003-8.
49. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998;56(2 Pt 1):35-51.
50. Isaacson T, Ronen G, Zamir D, Hirschberg J. Cloning of tangerine from tomato reveals a carotenoid isomerase essential for the production of beta-carotene and xanthophylls in plants. *Plant Cell* 2002;14(2):333-42.
51. Bramley PM. Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry* 2000;54(3):233-6.
52. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996;336(1):1-9.
53. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122(11):2161-6.
54. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Williams AW, Moore BJ, et al. cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(10):823-33.
55. Hadley CW, Miller EC, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomatoes, lycopene, and prostate cancer: progress and promise. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):869-80.
56. Canene-Adams K, Campbell JK, Zaripheh S, Jeffery EH, Erdman JW, Jr. The tomato as a functional food. *J Nutr* 2005;135(5):1226-30.
57. Gärtner C, **Stahl W**, **Sies H**. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997;66(1):116-22.

58. Cooper DA, Webb DR, Peters JC. Evaluation of the potential for olestra to affect the availability of dietary phytochemicals. *J Nutr* 1997;127(8 Suppl):1699S-1709S.
59. Schieber A, Carle R. Occurrence of carotenoid cis-isomers in food: technological, analytical, and nutritional implications. *Trends Food Sci Technol* 2005;16(9):416-22.
60. Unlu NZ, Bohn T, Clinton SK, Schwartz SJ. Carotenoid absorption from salad and salsa by humans is enhanced by the addition of avocado or avocado oil. *J Nutr* 2005;135(3):431-6.
61. Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):845-51.
62. Omoni AO, Aluko RE. The anti-carcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: a review. *Trends Food Sci Technol* 2005;16(8):344-50.
63. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yilmaz S, Ceribaşı AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol* 2006;21(1):42-7.
64. Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Lett* 1998;427(2):305-8.
65. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurotol* 1999;4(5):229-36.
66. Prasad AK, Mishra PC. Modeling the mechanism of action of lycopene as a hydroxyl radical scavenger. *J Mol Model* 2014;20(5):2233.
67. Stahl W, Sies H. Physical quenching of singlet oxygen and cis-trans isomerization of carotenoids. *Ann N Y Acad Sci* 1993;691:10-9.
68. Seidman M, Babu S, Tang W, Naem E, Quirk WS. Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(5):463-70.
69. Attias J, Sohmer H, Gold S, Haran I, Shahar A. Noise and hypoxia induced temporary threshold shifts in rats studied by IUBP. *Hear Res* 1990;45(3):247-52.
70. Campbell K, Claussen A, Meech R, Verhulst S, Fox D, Hughes L. D-methionine (D-met) significantly rescues noise-induced hearing loss: timing studies. *Hear Res* 2011;282(1-2):138-44.
71. Kahraman E, Ata N, Incesulu A, Bal C. The Role of Different Agents in the Prevention of the Negative Effects of Immediate Hyperbaric Oxygen Therapy in Acute Acoustic Trauma. *Int Adv Otol* 2012; 8(2) 158-65.
72. Puel JL, Ruel J, Gervais d'Aldin C, Pujol R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* 1998;9(9):2109-14.
73. Popelar J, Groh D, Mazelova J, Syka J. Cochlear function in young and adult Fischer 344 rats. *Hear Res* 2003;186(1-2):75-84.
74. Lopez-Gonzalez MA, Guerrero JM, Rojas F, Delgado F. Ototoxicity caused by cisplatin is ameliorated by melatonin and other antioxidants. *J Pineal Res* 2000;28(2):73-80.
75. Puel JL, Bobbin RP, Fallon M. The active process is affected first by intense sound exposure. *Hear Res* 1988;37(1):53-63.
76. Takeno S, Harrison RV, Ibrahim D, Wake M, Mount RJ. Cochlear function after selective inner hair cell degeneration induced by carboplatin. *Hear Res* 1994;75(1-2):93-102.

77. Fraenkel R, Freeman S, Sohmer H. Use of IUBP threshold and OAEs in detection of noise induced hearing loss. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003;14(2):95-118.
78. Fetoni AR, De Bartolo P, Eramo SL, Rolesi R, Paciello F, Bergamini C, et al. Noise-induced hearing loss (NIHL) as a target of oxidative stress-mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense. *J Neurosci* 2013;33(9):4011-23.
79. Choi CH, Du X, Floyd RA, Kopke RD. Therapeutic effects of orally administrated antioxidant drugs on acute noise-induced hearing loss. *Free Radic Res* 2014;48(3):264-72.
80. Choi CH, Chen K, Du X, Floyd RA, Kopke RD. Effects of delayed and extended antioxidant treatment on acute acoustic trauma. *Free Radic Res* 2011;45(10):1162-72.

EKLER

Tablo 1: Kontrol grubu bazal ve AT sonrası ilk 24 saat İUBP değerleri

		Bazal(AT öncesi) İUBP				AT sonrası 1. İUBP(ilk 24 saat)			
Kontrol G.		4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz
K1	Sağ	15	15	15	15	70	70	70	90
K1	Sol	15	15	15	15	65	65	70	90
K2	Sağ	15	15	10	10	80	75	70	70
K2	Sol	15	10	5	5	80	35	75	80
K3	Sağ	15	15	10	15	65	25	25	85
K3	Sol	15	10	10	15	65	65	55	75
K4	Sağ	10	15	15	10	65	60	65	70
K4	Sol	15	15	15	10	55	25	35	80
K5	Sağ	5	15	5	5	35	60	60	75
K5	Sol	5	15	10	10	35	65	60	55
K6	Sağ	15	15	5	10	80	65	65	80
K6	Sol	15	15	10	15	75	65	70	70
K7	Sağ	10	5	5	10	55	35	35	65
K7	Sol	10	5	10	5	50	60	60	80

Tablo 2: Kontrol grubu AT sonrası 10. Ve 14. Gün İUBP değerleri

		AT sonrası 2. İUBP(10. gün)				AT sonrası 3. İUBP(14. gün)			
Kontrol G.		4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz
K1	Sağ	85	95	75	70	75	70	70	75
K1	Sol	90	85	75	70	80	80	60	90
K2	Sağ	75	75	70	60	55	70	25	25
K2	Sol	99	95	75	55	60	70	60	50
K3	Sağ	45	60	70	35	70	70	60	55
K3	Sol	80	75	65	70	65	60	25	25
K4	Sağ	85	80	80	80	75	85	70	60
K4	Sol	35	20	65	60	70	55	35	30
K5	Sağ	75	80	65	70	70	65	50	55
K5	Sol	85	85	60	75	75	75	80	75
K6	Sağ	70	70	85	65	70	80	75	75
K6	Sol	75	80	75	75	75	75	55	55
K7	Sağ	20	25	60	40	40	50	25	20
K7	Sol	85	80	70	70	70	65	70	70

Tablo 3: Deney grubu bazal ve AT sonrası ilk 24 saat İUBP değerleri

Deney G.		Bazal(AT öncesi) İUBP				AT sonrası 1. İUBP(ilk 24 saat)			
		4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz
D1	Sağ	5	10	5	10	60	50	25	70
D1	Sol	5	5	5	5	50	50	20	70
D2	Sağ	10	15	10	15	30	25	25	65
D2	Sol	10	15	10	5	65	60	65	80
D3	Sağ	10	10	10	15	70	40	40	70
D3	Sol	10	10	10	10	60	40	40	80
D4	Sağ	15	10	5	10	60	65	60	80
D4	Sol	15	15	10	15	60	55	55	90
D5	Sağ	15	10	15	10	50	40	30	60
D5	Sol	10	10	10	10	55	55	50	65
D6	Sağ	10	10	10	10	70	35	30	60
D6	Sol	10	5	15	15	75	40	45	80
D7	Sağ	10	15	15	15	65	30	25	70
D7	Sol	15	15	15	15	45	20	20	65

Tablo 4: Deney grubu AT sonrası 10. Ve 14. Gün İUBP değerleri

		AT sonrası 2. İUBP(10. gün)				AT sonrası 3. İUBP(14. gün)			
Deney G.		4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz	4 kHz	8 kHz	16 kHz	32 kHz
D1	Sağ	70	65	70	60	55	65	55	25
D1	Sol	60	50	70	50	45	60	45	45
D2	Sağ	45	40	55	20	25	45	35	50
D2	Sol	75	80	70	55	60	50	25	25
D3	Sağ	70	70	40	40	35	60	40	60
D3	Sol	60	70	60	45	35	65	25	25
D4	Sağ	80	80	90	60	75	95	50	45
D4	Sol	55	55	70	45	40	95	25	20
D5	Sağ	55	50	55	55	30	65	50	30
D5	Sol	55	35	65	55	45	45	30	25
D6	Sağ	40	45	60	55	50	60	40	25
D6	Sol	50	50	80	55	45	75	70	55
D7	Sağ	25	20	40	15	10	50	10	10
D7	Sol	20	20	40	15	10	45	20	10

Tablo 5: Bazal DÜOAE

		Bazal DÜOAE						
		1 Khz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
K1	Sağ	,0	,0	,0	6,4	15,1	27,0	40,0
	Sol	,0	,0	3,1	21,6	24,7	43,4	52,0
K2	Sağ	,0	,0	,0	8,2	15,6	29,0	32,0
	Sol	,0	,0	,0	11,1	22,8	36,4	39,0
K3	Sağ	,0	3,2	5,8	17,9	16,9	34,7	32,0
	Sol	,0	,8	14,9	23,3	28,9	46,1	47,0
K4	Sağ	,0	,0	3,4	,0	9,8	35,0	32,0
	Sol	,0	4,6	15,8	19,7	17,9	40,0	39,0
K5	Sağ	,0	3,6	13,3	27,6	34,2	44,6	40,0
	Sol	,6	18,0	13,4	22,0	21,5	36,2	36,0
K6	Sağ	,0	,8	14,1	24,2	27,1	42,1	52,0
	Sol	3,3	7,5	21,6	24,6	27,7	42,5	44,0
K7	Sağ	,0	,0	10,3	15,1	14,4	38,1	44,0
	Sol	,0	6,4	14,6	26,8	32,0	46,7	47,8
D1	Sağ	,0	10,0	7,2	23,7	28,6	43,7	47,0
	Sol	,0	,7	3,4	10,5	8,4	24,4	46,0
D2	Sağ	3,4	13,2	14,6	21,2	25,1	51,0	46,0
	Sol	9,2	21,1	13,8	24,0	32,3	45,3	43,0
D3	Sağ	5,3	,0	17,9	26,1	34,0	43,5	43,0
	Sol	,0	,0	,1	13,1	19,9	30,1	34,0
D4	Sağ	3,4	13,2	14,6	21,2	25,1	51,0	46,0
	Sol	,0	7,5	21,9	32,4	41,6	54,3	51,0
D5	Sağ	,0	,0	,0	11,5	6,0	22,1	7,9
	Sol	,0	,0	,0	22,4	27,7	43,3	35,0
D6	Sağ	,0	,0	2,6	22,7	35,2	47,3	46,0
	Sol	,0	,0	5,8	22,3	22,2	31,1	29,0
D7	Sağ	,0	,0	16,8	22,4	28,6	30,3	32,3
	Sol	,0	,0	,0	22,5	11,6	10,0	15,6

Tablo 6: Akustik travma sonrası 0. Gün DÜOAE

		Akustik travma sonrası 0. Gün DÜOAE						
		1 KHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
K1	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K2	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K3	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	10,4	4,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	1,5	,0
K4	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K5	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K6	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K7	Sağ	,0	,0	,0	3,7	,6	15,2	4,7
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D1	Sağ	,0	,0	4,7	2,7	3,1	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D2	Sağ	,0	,0	2,1	2,9	4,7	2,2	,0
	Sol	,0	,0	1,9	,0	,0	,0	4,9
D3	Sağ	,0	,0	,0	,0	1,7	,0	,0
	Sol	,0	,0	5,0	,0	,1	2,3	,0
D4	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D5	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D6	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D7	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0

Tablo 7:Akustik travma sonrası 10. Gün DÜOAE

		Akustik travma sonrası 10. Gün DÜOAE						
		1 KHz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
K1	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K2	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K3	Sağ	,0	2,4	5,6	10,8	6,9	29,7	16,7
	Sol	,0	,0	,0	,0	4,8	10,4	10,7
K4	Sağ	,0	,0	,0	,0	3,7	,0	,6
	Sol	,0	4,4	20,8	13,5	5,9	29,8	34,0
K5	Sağ	,0	11,4	5,8	6,0	,0	1,1	,0
	Sol	,0	,0	24,4	7,1	,0	,0	,0
K6	Sağ	,0	9,7	,0	,0	,0	4,4	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	13,3	6,4
K7	Sağ	,0	,0	2,0	14,7	17,7	35,2	29,0
	Sol	2,5	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D1	Sağ	1,7	2,0	6,7	13,7	6,3	5,6	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D2	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	8,3	13,0
	Sol	,0	,0	,0	,6	,0	16,2	11,0
D3	Sağ	,0	4,1	,0	,0	,0	12,6	11,1
	Sol	,0	,0	,9	,0	,0	,0	,0
D4	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D5	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D6	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D7	Sağ	,0	,0	3,9	19,9	25,5	23,0	12,0
	Sol	,0	,0	,0	2,5	9,1	18,2	24,0

Tablo 8: Akustik travma sonrası 14. Gün DÜOAE

		Akustik travma sonrası 14. Gün DÜOAE						
		1 Khz	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
K1	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K2	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K3	Sağ	,0	,0	,0	2,8	,0	1,5	3,9
	Sol	1,3	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K4	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,0	,0	6,3	3,0	,7	12,1	15,0
K5	Sağ	,0	20,6	19,9	12,2	,0	,0	,0
	Sol	,0	5,0	16,0	7,8	2,6	,0	,0
K6	Sağ	,0	4,0	,0	,0	,0	4,4	5,3
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
K7	Sağ	,0	,0	2,0	14,7	17,7	35,2	29,0
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D1	Sağ	,0	5,5	9,6	,0	7,0	8,9	5,9
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D2	Sağ	,0	,0	,0	,0	5,3	15,4	17,4
	Sol	,0	18,4	22,6	20,7	9,9	29,1	29,4
D3	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	8,3	14,3
	Sol	,0	,2	,0	,0	,0	,0	,0
D4	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
	Sol	,1	15,1	9,1	15,2	,9	10,2	24,1
D5	Sağ	,0	,0	,2	2,9	,0	2,3	,0
	Sol	,0	5,8	15,3	19,5	16,6	28,4	32,4
D6	Sağ	,0	,0	,0	,0	,0	7,2	21,5
	Sol	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
D7	Sağ	,0	,0	,0	10,8	18,2	25,9	24,0
	Sol	,0	,0	7,0	16,3	24,6	42,7	43,2

Product Information

Product Data Sheet

redivivo™ (lycopene) 10% FS

Description

redivivo™ (lycopene) 10% FS is a viscous oil, containing micronized crystals of Lycopene dispersed in Corn Oil.

dl- α -Tocopherol is added as an antioxidant.

Product identification

Product code: 50 0020 3

Chemical name: ψ,ψ -carotene; 2,6,10,14,19, 23,27, 31-octamethyl-2,6,8,10,12,14,16,18, 20,22, 24,26,30- dotriacontatridecaene

Synonyms: lycopene

CAS No.: 502-65-8

EINECS No.: 207-949-1

Empirical formula: $C_{40}H_{56}$

Molecular mass: 536.88 g/mol



Specifications

Appearance:	viscous oil
Colour:	dark red
Light absorption (in n-hexane):	
• Maximum absorption at	468-472 nm
Lycopene content:	min. 10%

Stability and storage

redivivo™ (lycopene) 10% FS is sensitive to air, heat and light. The product may be stored for 36 months from the date of manufacture in the unopened original container and at a temperature below 15°C. The 'best use before' date is printed on the label. Keep container tightly closed.

Before each use, heat the closed container in a water bath at 40°C under gentle shaking or stirring. Once opened, use contents quickly.

Solubility

redivivo™ (lycopene) 10% FS is slightly soluble in oils and fats.

Uses

For soft gelatin capsules.

For fortification of foods and beverages.

Product Information

Product Data Sheet

redivivo™ (lycopene) 10% FS

Safety

This product is safe for the intended use. Avoid ingestion or direct contact by applying suitable protective measures and personal hygiene.

For full safety information and necessary precautions, please refer to the respective DSM Material Safety Data Sheet.

Legal notice

The information given in this publication is based on our current knowledge and experience, and may be used at your discretion and risk. It does not relieve you from carrying out your own precautions and tests. We do not assume any liability in connection with your product or its use. You must comply with all applicable laws and regulations, and observe all third party rights.

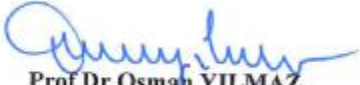
Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 01/12/2014

Toplantı Tarihi : 17 Haziran 2014

Sayın, Doç.Dr.Mustafa Cenk ECEVİT
KBB Anabilim Dalı

37/2014 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz "Sıçanlarda akustik travmaya bağlı işitme kaybı modelinde likopenin (lycopene) etkisinin araştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.


Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı


Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye

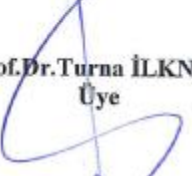
Prof.Dr.Tolga Fikri KÖROĞLU
Üye(Topl.Katılamadı)


Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye

Prof.Dr.Hüseyin BASKIN
Üye

Prof.Dr.Gülgün OKTAY
Üye

Prof.Dr.Safiye AKTAS
Üye

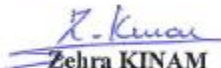

Prof.Dr.Turna İLKNUR
Üye

Prof.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye (Araştırmacı -Topl.Katılamadı)

Doç.Dr.Tüphan ERTAY
Üye


Doç.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU
Üye


Doç.Dr.Nermin Nüket GÖÇMEN MAS
Üye
(topl.katılamadı)

Yard.Doç.Dr.Orhan KALEMCI
Üye



Zehra KINAM
Üye

Vet.Hekim Adnan SERPEN
Üye


NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.