



**T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOĞİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI OLUŞAN İŞİTME KAYBINDA
SENTETİK ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON TEDAVİSİNİN
KORUYUCULUK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ahmet MUTLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA 2017



**T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
ODYOLOĞİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**AKUSTİK TRAVMAYA BAĞLI OLUŞAN İŞİTME KAYBINDA
SENTETİK ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON TEDAVİSİNİN
KORUYUCULUK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ahmet MUTLU

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LEVENT N. ÖZLÜOĞLU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA 2017

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ahmet Mutlu tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/02/2017

Tez Konusu: “Akustik Travmaya Bağlı Oluşan İşitme Kaybında Sentetik Adrenokortikotropik Hormon Tedavisinin Koruyuculuk Etkisinin Araştırılması”

TEZ DANIŞMANI: **Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU**

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe Gül Güven

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Esra Yücel

Hacettepe Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 16... / 03.. / 2017 tarih ve 042. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 13 / 03 / 17

Öğrencinin Adı, Soyadı : Ahmet Mutlu

Öğrencinin Numarası : 21410261

Anabilim Dalı : Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Programı : Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı : Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu


Tez Başlığı : Akustik travmaya bağlı oluşan işitme kayıplarında sentetik adrenokortikotropik hormon tedavisinin koruyuculuk etkisinin araştırılması

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 38 sayfalık kısmına ilişkin, 02 / 03 / 17 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 8'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarına" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

Onay

15.03.2017
Başkent Üniversitesi Hastanesi
Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU
Dış. İst. No: 32231
Kulak Burun Boğaz Uzmanı

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad,

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim süresince engin deneyim ve bilgilerini bizlerle paylaşan, desteklerini hissetmekten onur duyduğum tez hocam Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu'na,

Yüksek lisans başlangıcından beri bizleri sonuna kadar destekleyen, daha iyi olmamız için bütün özveriyi gösteren Prof. Dr. Seyra Erbek'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile bizlere yeni ufuklar açan Prof. Dr. Ayşe Gül Güven ve Prof. Dr. Selim S. Erbek'e,

Beni bu uzun ve yorucu yolculuğa başlamam konusunda yüreklendiren kıymetli hocam Prof. Dr. Mete İşeri'ye,

Yüksek lisans eğitimi esnasında bana her konuda destek olan abim kadar yakın hissettiğim Doç. Dr. Murat Öztürk'e,

Birlikte güzel zaman geçirdiğimiz ve birbirimize her konuda destek olduğumuz dönem arkadaşlarıma,

Bu tez aşamasında değerli katkıları olan kıymetli akademisyenler, kayınpederim Prof. Dr. Sedat Kadanalı'ya, ve kayınvalidem Prof. Dr. Ayten Kadanalı'ya,

Ankara'ya gece gündüz yolculuklarla geçen eğitim süresince bana her türlü desteği veren biricik annem Prof. Dr. Birsen Mutlu, babam Prof. Dr. Nazım Mutlu, varlığıyla bana güç veren kardeşim Alper Mutlu'ya,

Hayatımın anlamı olan bir tanecik eşim Nihan Mutlu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Ahmet Mutlu

ÖZET

Ahmet Mutlu. Akustik travmaya bağlı oluşan işitme kaybında sentetik adrenokortikotropik hormon tedavisinin koruyuculuk etkisinin araştırılması. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Programı Yüksek Lisans Tezi, 2017

Giriş

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) hipofiz glandın ön lobunda üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. En önemli etkisi, adrenal korteksten kortikosteroid hormonların (glukokortikoid-kortizon ve mineralokortikoid- aldosteron) salgılanmasını uyarmasıdır. Bu çalışmada sentetik ACTH analoglarının (Synacthen®) akustik travmaya maruz bırakılmış ratlardaki koruyuculuk etkisinin deksametazonun koruyuculuk etkisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde (DA 16/47 proje nolu) etik kurul onayı alınarak yapılmıştır. 6 sıçandan oluşan 4 farklı grubun 10 kHz, 20 kHz, 32 kHz frekanslarında olmak üzere ABR ölçümleri yapılarak bazal işitme eşikleri belirlendikten sonra gruplardan 3 tanesine 105 dB beyaz gürültü ile 12 saatlik akustik travma verilmiştir. Bütün hayvanların ölçümleri akustik travma sonrası tekrarlandıktan sonra 7 gün süreyle akustik travma alan bir gruba (n:6) deksametazon, bir gruba (n:6) sentetik ACTH analogu, bir gruba (n:6) serum fizyolojik uygulanmıştır. Uygulama sonrası 7. ve 21 gün ABR ölçümleri tekrarlanarak işitme eşikleri belirlenmiştir. Elde edilen verilerin dağılımına uygun olarak istatistiksel yöntemler ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Kontrol grubu haricindeki bütün hayvanlar akustik travmadan benzer şekilde etkilendiği bulunmuştur. Steroid ve ACTH gruplarında serum fizyolojik verilen gruba göre 7. ve 21. günlerde yapılan ölçümlerinde bütün frekanslarda anlamlı olarak iyileşme izlenmiştir. Steroid ve ACTH grupları arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kontrol grubu haricindeki grupların işitme eşikleri bazal ölçümler ile aynı olmadıkları izlenmiştir.

Sonuç

Akustik travmaya karşı sistemik ACTH analoglarının uygulamasının etkin olduğu izlenmiş olup, literatürde önerilen sistemik steroid etkinliğine benzer etki gösterdiği belirlenmiştir. ACTH analogları, insanlar ile yapılacak ileri araştırmalar sonucunda steroidlere alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gürültü, Akustik travma, steroid, adrenokortikotropik hormon (ACTH), akustik beyin sapı cevabı (ABR)

ABSTRACT

Ahmet Mutlu. Investigating The Protective Effect of Adrenocorticotrophic Hormon treatment Against the Acoustic Trauma. Baskent University Institute of Health Sciences Department of Ear nose Throat Audiology and Speech Voice Disorders Master Thesis, 2016.

Introduction

Adrenocorticotrophic hormon (ACTH) is polypeptid hormon which is secreted from anterior pituitary gland. The main aim of this hormone is to stimulate the secretion of corticosteroid hormones from the adrenal glands. In this study, we aimed to compare the protective effects of the ACTH and dexamethasone against the acoustic trauma.

Material and Methods

This study is claimed in the Baskent University Medical Faculty animal lab under the local ethic statement (DA16/47). Hearing thresholds and wave latancies are detected for 3 different frequencies (10 kHz, 20 kHz, 32 kHz) with auditory brainstem response test (ABR) in 4 groups which constituted with randomized selected 6 rats. 3 groups received acoustic trauma (105 dB white noise, 12 hours) and all of the rats are assessed immediately for the threshold shifting. One group (n:6) received dexamethasone (2 mg/kg/day im), one group (n:6) received ACTH (0,4 mg/kg/day im), one group (n:6) received saline (0,2 ml/day im) for seven days. ABR test were revised in 7. and 21. of acoustic trauma.

Results

All of the groups (except the control group) were similarly effected from the acoustic trauma. Steroid and ACTH groups show significantly better hearing outcomes than the saline group on 7th and 21st days after the acoustic. The results between the steroid and ACTH analogs did not differ significantly. None of the related intervention groups reached the basal hearing thresholds.

Conclusion

It is found in the study, both systemic steroids and ACTH analogs exert a therapeutic effect on acoustic trauma. ACTH analogs may an alternative treatment for the systemic steroids after the further investments on human.

Keywords: Noise, acoustic trauma, steroid, adrenocorticotrophic hormon (ACTH), acoustic brainstem responses (ABR)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ONAY SAYFASI	III
ORJİNALLİK RAPORU	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER	X
TABLOLAR	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Ses Dalgaları ve Özellikleri	2
2.2. Ratlarda İşitme	2
2.3. İşitme Değerlendirilmesi	3
2.3.1. İşitsel beyinsapı odyometrisi (ABR) ve ratlarda ABR ölçümü	4
2.4. Gürültüye bağlı işitme kaybı ve Akustik Travma	6
2.5. Kortikosteroidler	8
2.6. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) ve Sentetik Analogu	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Deney Hayvanları	12
3.2. Çalışma Protokolü	13
3.3. İşitme Değerlendirmesi	14
3.4. İstatistiksel Yöntem	15
4. BULGULAR	16
4.1. 10 kHz ABR eşik ölçüm değerleri	17
4.2. 10 kHz ABR latans ölçüm değerleri	19
4.3. 20 kHz ABR eşik ölçüm değerleri	21
4.4. 20 kHz ABR latans ölçüm değerleri	23
4.5. 32 kHz ABR eşik ölçüm değerleri	25
4.6. 32 kHz ABR latans ölçüm değerleri	27
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

KBB	Kulak burun boğaz
Ant	Anterior
dB	Desibel
cps	cycle per second
Hz	Hertz
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
SNİK	Sensörinöral işitme kaybı
OAE	Otoakustik Emisyonlar
SOR	serbest oksijen radikalleri
ABR	İşitsel beyinsapı odyometrisi (Auditory Brain-stem Response
Audiometry)	
post	posterior
POMC	Proopiomelanokortin
CRH	kortikotropin releasing hormon
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
GR	glukokortikoid reseptörü
Pa	Pascal
SPL	Sound Pressure Level
lat	lateral
inf	inferior
GED	Geçici eşik değişikliği
KED	Kalıcı eşik değişikliği
AT	Akustik Travma
GBİK	gürültüye bağlı işitme kayıpları
msn	milisaniye
MC	melanokortin
Std Dev	standart deviasyon
post7	Akustik travma sonrası 7. gün
post21	Akustik travma sonrası 21. gün

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. İnsanlar ile laboratuvar hayvanlarının işitme aralıklarının karşılaştırılması

Şekil 2.2. Ratlarda ABR eşik değerlendirmesinde kullanılan dalga örnekleri

Şekil 2.3. Sprague-Dawley ABR dalga örneği

Şekil 3.1. ABR ölçümü esnasında problemlerin ve elektrodların görünümü

Şekil 3.2. ACTH grubundan bir rata ait 10 kHz frekansında ölçülmüş sağ (20 dB) ve sol (20 dB) ABR dalga örnekleri

Şekil 4.1. ACTH grubunda bulunan bir rata ait sol kulaktan 10 kHz de yapılan ABR dalga örnekleri

Şekil 4.2. 10 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

Şekil 4.3. 10 kHz frekansında ABR latans değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

Şekil 4.4. 20 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

Şekil 4.5. 20 kHz frekansında ABR latans değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

Şekil 4.6. 32 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

Şekil 4.7. 32 kHz frekansında ABR latans değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

TABLÖLAR

Tablo 2.1. İnsanlar ve ratlardaki ABR dalgalarının anatomik lokalizasyonların karşılaştırılması

Tablo 3.1. Deney grupları ve yapılan uygulamalar

Tablo 3.2. Araştırma protokolü takip şeması

Tablo 4.1. 10 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin ölçüm sonuçları

Tablo 4.2. 10 kHz frekansında ABR eşik latans değerlerinin ölçüm sonuçları

Tablo 4.3. 20 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin ölçüm sonuçları

Tablo 4.4. 20 kHz frekansında ABR eşik latans değerlerinin ölçüm sonuçları

Tablo 4.5. 32 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin ölçüm sonuçları

Tablo 4.6. 32 kHz frekansında ABR eşik latans değerlerinin ölçüm sonuçları

1. GİRİŞ

Gürültüye ya da akustik travmaya bağlı işitme kayıpları günümüzde oldukça sık karşılaşılan bir klinik durum haline almış olup KBB hekim ve odyoloji pratiğinde sıklıkla takip edilmektedir. Gürültüye maruziyetten kaçınma ya da korunma öncelik sahip olsa da kaçınılamadığı durumlarda (bomba patlaması, silah sesleri, konserde hoparlöre yakın konumda bulunma vb.) geçici ya da kalıcı işitme kayıpları izlenmektedir.

İşitme kayıplarının kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte baziler membranın şiddetli titreşime maruz kalarak koklear kan akımında bozulmalar, tektoriyal membranda ayrışma, hücreler arası gap junctionlarda dejenerasyona bağlı olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca bu mekanik etkilerin yanı sıra hücre içi Na^+ - K^+ - Cl^- ve Ca^{2+} iyon dengelerinde bozulmalar, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1b, IL-6) salgılanması apoptozisi hızlandırabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda sistemik uygulanan steroidlerin gürültüye bağlı gelişen işitme kayıplarında koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etki sistemik verilen steroidlerin stria vaskularis üzerinden scala mediaya geçtiği ve antiinflamatuvar süreci azaltarak dış tüylü hücreleri koruduğu gösterilmiştir.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) hipofiz glandin ön lobunda üretilen polipeptid yapıda bir hormon olup görevi adrenal korteksten kortikosteroid hormonların (glukokortikoid-kortizon ve mineralokortikoid- aldosteron) salgılanmasını uyarmaktır. Tetracosactide (Synacthen®) bir sentetik ACTH analogu olup endojen kortikosteroid salınımını stimule etmektedir.

Bu çalışmada akustik travmaya maruz bırakılmış ratlarda sentetik ACTH analogu (Synacthen®) ve sentetik kortikosteroidler ile işitme sistemine olan koruyuculuk etkisinin elektrofizyolojik ölçümleri incelenerek karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ses Dalgası ve Özellikleri

Ses bir titreşim enerjisi olup içinde bulunduğu ortam moleküllerine uyguladığı basınç ile ardışık sıkışma (compression) ve gevşeme (rarefraction) ile yayılma gösterir. Ortam katılığı arttıkça yayılma hızı artarken yoğunluğun azaldığı ortamlarda daha yavaş yayılır. Ses dalgaları havada optimal koşullarda 340 m/sn hızla yayılır (1).

Frekans, sesin bir saniyede yaptığı titreşim miktarıdır ve birim olarak cps (cycle per second) veya Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 20 – 20000 Hz aralarında seslere duyarlıdır. Sesin bulunduğu ortam moleküllerine uyguladığı basınç sesin şiddetini oluşturur ve basınç birimi pascal (Pa) dır. Sesin basınç şiddeti seviyesi (Sound Pressure Level, SPL) ise ses basıncının logaritmik bir ölçüttür ve birimi desibel (dB) dir (1).

Ses dalgalarının yayılmasına ortam tarafından gösterilen dirence akustik direnç ya da empedans denilir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılı olup, ses dalgaları ortam değiştirirken iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.

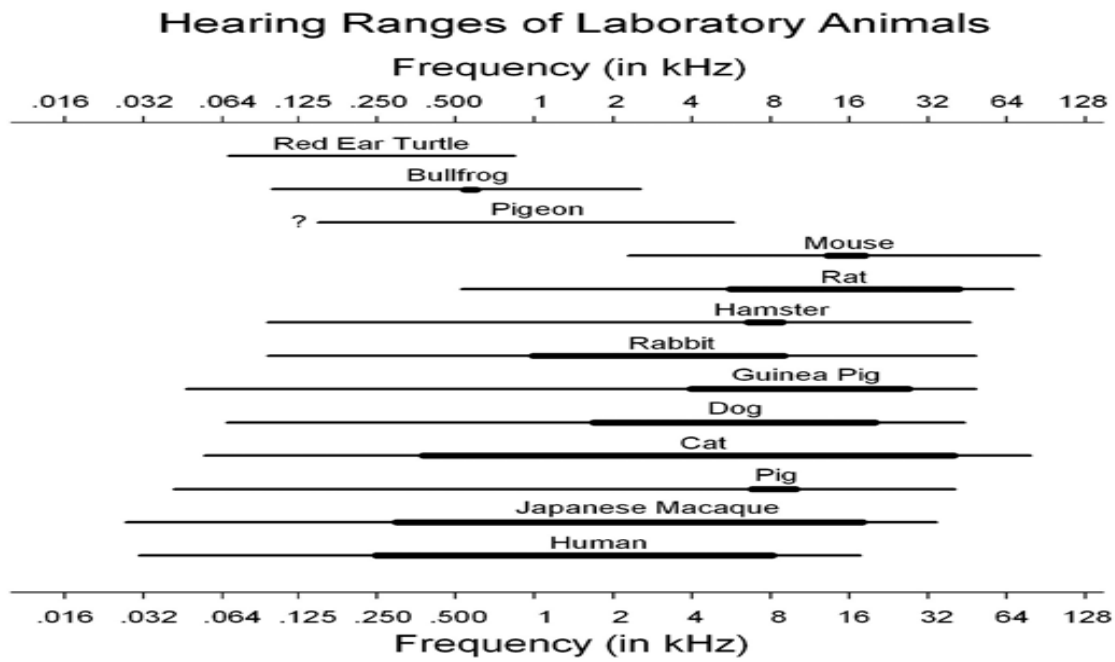
2.2. Ratlarda işitme

Ratlarla insanların temel olarak işitme sistemleri oldukça benzemesi nedeniyle rat çalışmaları insan çalışmaları için ilk basamak olarak sıklıkla kullanılmaktadır (2). Deney hayvanları arasında ise ratların maliyetlerinin az oluşu, orta kulak enfeksiyonlarına dirençli oluşu, uzun ömürlü oluşu, anestezi ajanlara hassasiyetlerinin guinea piglerden daha az oluşu ve yaşam koşullarına kolay adaptasyon yetenekleri nedeniyle işitme ile ilgili çalışmalarda sıkça tercih edilmektedirler (3).

Ratlarda da insanlardaki gibi koklea 2,5- 2,25 tur dönüş yapar (2). Timpanik membranlarının boyutu 11 mm² olup tüm dış kulak yolunu doldurmaz (4). Ratların timpanik membranında orta kulağa girişi sağlayan incus ve malleus arasında bir açıklık vardır. Bu açıklık bu hayvanlardaki otitis media sebebi olabilir. Albuquerque ve ark. yaptığı bir çalışmada Guinea pig ve ratları mukayese edildiğinde, ratların orta kulak anatomik yapıları insanlara daha çok

benzer olduğunu göstermiş olup özellikle koklea dönüş sayısı açısından Guinea piglere insanlara benzerlik konusunda üstünlük sağlayabildiklerini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada ratlarda karotis arterin koklea tabanı ve stapes cruraları boyunca ilerleyebildiği gösterilmesi nedeniyle stapes cerrahisi ve orta kulak müdahaleleri için uygun modeller olmayabilecekleri belirtilmiştir (5). Ratlarda insanlardan farklı olarak stapes anterior, posterior krus ve footplate arasında aşağı inen stapedia arter mevcuttur (2). Ratların iç kulak yapıları da insana çok benzer olmakla birlikte Hensen hücreleri yoktur (5).

Ratların işitme duyuları iyi gelişmekle beraber işitme aralığı 60 dB’de 500- 60.000 Hz aralığında değişmektedir. Ancak en duyarlı aralık 6.000- 50.000 Hz’dir (6) (Şekil 2.1.). Yüksek frekansta iyi işitmeleri baş ve pinna uzunlukları, bunların birbirlerine göre uzaysal konumları, kafalarının şekli (sferik oluşu) ve pinna hareketliliğinin mevcudiyeti ile açıklanmaktadır.



Şekil 2.1. İnsanlar ile laboratuvar hayvanlarının işitme aralıklarının karşılaştırılması (İnce çizgiler 60 dB SPL’de duyulabilen frekans aralığını, kalın çizgiler ise 10 dB SPL’de duyulabilen frekans aralığını göstermektedir.) (6)

2.3. İşitme değerlendirilmesi

İşitme değerlendirilmesinde objektif (ABR, OAE vb) ve sübjektif (saf ses odyometrisi vb) olarak kabaca iki grupta sınıflandırılabilir testler uygulanarak işitme kaybının derecesi

ve etkilediği frekanslar belirlenebilir. Bu bölümde çalışmamızda kullanılan elektrofizyolojik ölçüm metotlarından olan ABR testinden bahsedilecektir.

2.3.1 İşitsel beyin sapı odyometresi (Auditory Brainstem Response Audiometry - ABR) ve ratlarda ABR ölçümü

ABR, verilen akustik uyarılar sonucu işitsel sistemin distal yolaklarından elde edilen elektrofizyolojik kayıtlardır. Günümüzde işitsel sistemin objektif olarak değerlendirilmesinde, retrokoklear yolaklar üzerindeki nöropatolojik bozuklukların tespitinde ve intraoperatif işitsel monitorizasyonda, işitmenin değerlendirilemediği zor olgularda (yenidoğan, mental retardasyon, vb) işitmenin tespitinde kullanılmaktadır (7). Kolay uygulanabilir non invaziv bir yöntem olması nedeniyle klinik ve deneysel çalışmalarda da sıklıkla tercih edilmektedir (8).

ABR 1970 yıllarında başlayan ve günümüze devam eden çalışmalarda uyarılar sonucu kaydedilen dalgalar Romen rakamları ile adlandırılmıştır. Vestibülokoklear sinirden beyin sapına uzanan yolakların farklı bölgelerinden kaynaklanan 7 dalgadan oluşmaktadır. Her bir dalğanın kaynaklandığı yer kesin olarak kanıtlanamamakla birlikte yapılan çalışmalarda dalgalar ve olası anatomik lokalizasyonlar eşleştirilmiştir. Dalgalar olası anatomik lokalizasyonları ve 90 dB klik uyaranda elde edilen dalga normal dalga latansları aşağıda belirtilmiştir.

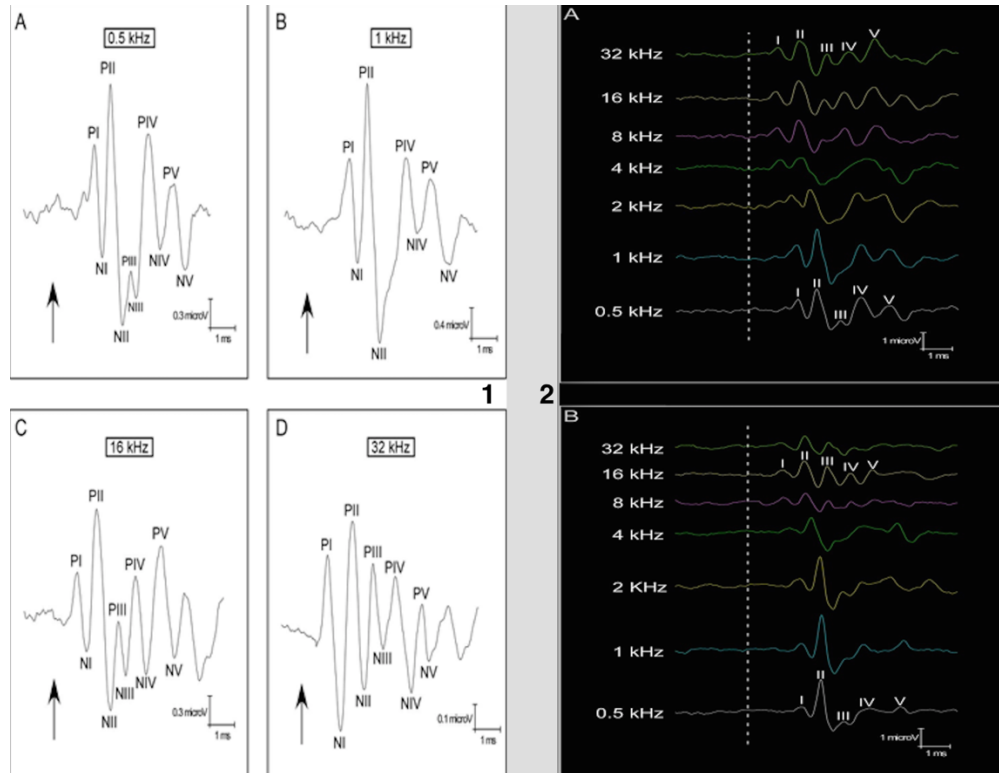
- I. dalga: vestibulokoklear sinirin distal kısmına, 1.6 ± 0.3 msn
- II. dalga: vestibulokoklear sinirin proksimal kısmına, 2.8 ± 0.3 msn
- III. dalga: ponsta yer alan koklear nukleus ve trapezoid cisime, 3.8 ± 0.3 msn
- IV. dalga: süperior olivary komplekse,
- V. dalga: dalğanın tepe kısmının beyin sapında yerleşimli lateral lemniskus ve inen kısmının inferior kollikulus 5.6 ± 0.4 msn (8, 9).

Bu dalgalara ait morfolojiler (piklerin varlığı yada yokluğu), piklerin amplitüdüleri, latansları ve eşikleri değerlendirilerek retrokoklear yolakların durumları hakkında bilgi edinilmektedir.

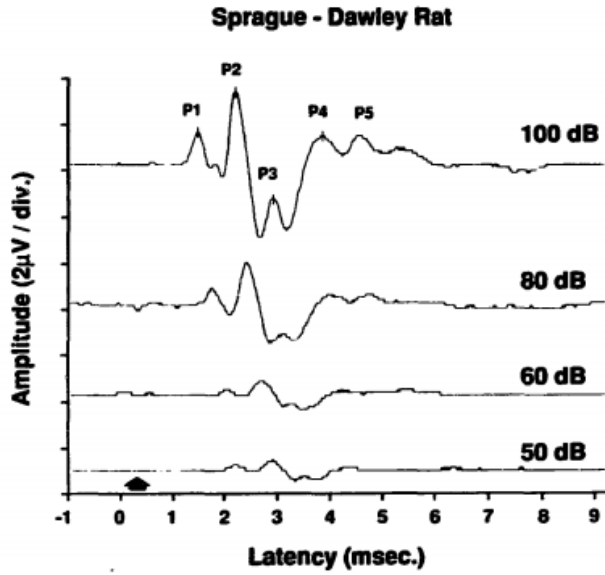
Yapılan çalışmalarda kemirgenler ve insanlar arasında ABR de önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Dalgaların kaynaklandığı anatomik bölgeler (Tablo 2.1.), dalga morfolojisi, eşik değerlendirmede kullanılan dalga çeşidi olarak sayılabilir (Şekil 2.2.-2.3.). İnsanlarda III. ve V. ABR dalgalar en yüksek amplitüdü gösterirken ratlarda, II. dalga en yüksek amplitüdü göstermektedir ve referans dalga olarak kullanılmaktadır (10). İnsanlarda V. dalga diyagnostik olarak oldukça önemli iken ratlarda V. dalganın eşik değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır (8, 11).

Tablo 2.1. İnsanlar ve ratlardaki ABR dalgalarının anatomik lokalizasyonların karşılaştırılması (12)

İnsanlarda	Ratlarda	
I. Dalga	VIII. sinirin distali	VIII. sinir
II. Dalga	VIII. sinirin proksimalı	Post. ventral koklear nukleus
III. Dalga	Koklear nucleus	Ant. ventral koklear nukleus ve trapezoid cisim
IV. Dalga	Superior Olivary kompleks	Superior Olivary kompleks
V. Dalga	Lat. Lemniskus ve Inf. Kollikulus	Lat. Lemniskus ve Inf. Kollikulus



Şekil 2.2. 1. Ratlarda ABR eşik değerlendirmesinde kullanılan dalga örnekleri (A: 0,5 kHz Tone- burst uyaranda, B: 1kHz Tone- burst uyaranda, C: 16 kHz Tone- burst uyaranda, D: 32 kHz Tone- burst uyaranda 2. 7 farklı test frekansında 80 dB SPL de normal Wistar ratlardan kaydedilen 2 farklı ABR örneği (8).



Şekil 2.3. Sprague-Dawley ABR dalga örneği (11).

2.4. Gürültüye bağlı işitme kaybı ve Akustik Travma

Gürültü, yüksek şiddette kısa veya uzun süreli ve kulakta geçici/kalıcı hasara yol açabilen ses veya seslerdir. Tüm işitme kayıplarının gürültüye bağlı işitme kayıpları (GBİK) önemli bir yere sahiptir (13). İşitmeye zarar veren gürültü düzeyinin 100-10.000 mHz (Megahertz) ve 85 dB olarak bildirilmiştir (14).

GBİK'ları 3 alt başlıkta incelenebilir:

- 1) Geçici eşik değişikliği (GED): Gürültü sonrası oluşan işitme kaybının zamanla normale dönmesidir. Düzelmeye maruz kalınan gürültünün süre ve şiddetine bağlıdır.
- 2) Kalıcı eşik değişikliği (KED): Gürültü sonrası oluşan işitme kaybının önceki seviyeye dönmemesidir.
- 3) Akustik travma (AT): Ani ve yüksek şiddetteki gürültüye maruziyet sonucu oluşur. Geçici veya kalıcı işitme kaybı yapabilir. Tüm koklea etkilenebilir fakat en çok korti organı hasar

görür. Timpanik membranda perforasyon, oval veya yuvarlak pencere fistülleri, kemikçiklerde kopmalar görülebilir.

Gürültü koklear yapılarda mekanik hasar ve metabolik değişiklikler oluşturmaktadır. Doğrudan mekanik hasar öncelikle kokleadaki korti organında tüylü hücrelerin stereosilyalarının kaybolmasıyla başlar ve tüylü hücrelerde dejenerasyon başlar.

Metabolik değişiklikler ise hücrede oluşur ve bunların bazıları önlenebilir niteliktedir. Glutamat salınımının bozulması, nitrik oksit (NO) salınımının artması (Korti organındaki hücrelerde hasar ve sayıca azalmaya yol açar), serbest oksijen radikalleri (SOR) ve hidroksil radikallerinin artması (lipid peroksidasyonunu artırır, iyon dengesi bozulur ve plazma membranları yıkılır), magnezyumun azalması (Gürültü özellikle Mg^{+} ve Ca^{+} 'a bağımlı enerji tüketimini artırır. Ekstrasellüler Mg^{+} azalması tüylü hücrelerdeki intrasellüler Ca^{+} u da etkiler), intrasellüler Ca^{+} artışı (Oksidatif strese neden olur), sodyum-potasyum dengesinin bozulması (endolenf- perilenf arası geçirgenliği artırır) tespit edilen metabolik ve biyokimyasal değişikliklerdir (15-18). Bu oksidatif stress ile TNF-alfa, IL-6, IL-1b sentezi artar ve apoptozis yolları aktive olur (19). Zamanla iletim azalarak sinir liflerinde dejenerasyonlar gelişir.

Bu patolojik süreçler ışığında GBİK, genellikle sensörinöral tip işitme kaybı ile seyretmekte olup, iç kulaktaki tüylü hücreler etkilenmiştir. Dış tüylü hücrelerde hasar ve kayıp iç tüylü hücrelere göre daha fazladır (20). Odyometrik incelemelerde her iki kulakta da 3000, 4000 ve 6000 Hz de 'V' şeklinde çentik görülürken erken dönemde konuşma frekansları genellikle etkilenmemiştir (21). Daha ileri olgularda ise kalıcı dejenerasyonlara bağlı olarak ileri SNIK izlenebilmektedir.

Günümüzde GBİK'nın temelinde yer alan kokleadaki mekanik ve metabolik hasarın rolünün anlaşılması ile birlikte koruyucu ve terapötik tedavi seçenekleri ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. SOR'un aşırı birikimi ve eşlik eden kokleadaki inflamasyon SNIK için sorumlu tutulmaktadır. Böylece SOR supresörleri, antioksidanlar ve antiinflamatuvar ilaçlar GBİK'nda profeksi ve kurtarma tedavisi için tedavi planında önem kazanmıştır. Burada amaç lipid peroksidasyonunu azaltmak, yeterli koklear kan akımını sağlamak ve tüylü hücrelerin apoptotik ölümlerini inhibe etmektir (22).

Günümüzde GBİK tedavisinde aşağıda belirtilen modaliteler uygulanabilmektedir (22).

- a) Antioksidanlar (Ebselen, N-asetilsistein, ringer laktat, ginkgo biloba, vitaminler ve mineraller- A,C,E vitaminleri, enzimler, selenyum ve magnezyum, alfa lipoikasit)
- b) Antiinflamatuvarlar (Kortikosteroidler)
- c) Biyolojik ajanlar (Gevokizumab, anakinra, etanercept, RNA kısa inhibitörü, CMV aşısı, vb)
- d) Transport inhibitörleri
- e) Proton pompa inhibitörleri
- f) Antiepileptik (Zonisamide)
- g) Hiperbarik oksijen tedavisi

2.5. Kortikosteroidler

Glukokortikoidler adrenal korteksteki sitokrom p450 enzimleri tarafından sentezlenen lipofilik moleküllerdir. Glukokortikoidler organ gelişimin, doku gelişimini, yara iyileşmesini etkilerler ve inflamatuvar, immun cevabın modülasyonunda önemli rol oynar.

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç farklı steroid hormon sentez edilir. Bunlardan biri glukokortikoid olan kortizoldür ve yaşamsal öneme sahiptir. İkincisi, mineralokortikoid hormon olan aldosterondur. Gerek kortizol ve gerekse aldosteron 21 karbonlu steroidlerdir. Üçüncü adrenal korteks hormon ise 19 karbonlu steroidler olan androjenlerdir (23).

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşarak sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine ait reseptör proteini ile birleşirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı mineralokortikoid reseptörü ve glukokortikoid reseptörü (GR) vardır (23). Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğinde kromatin ile birleşir ve kendi ile ilişkili genleri etkileyerek özel mRNA türlerinin yapımını artırır. Sonuçta hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin sentezi hızlandırılır. Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir (24, 25).

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut ve özellikle kronik iltihap olaylarını inhibe ederler ve bu steroidlerin antiinflamatuvar etkisidir (23). Enflamasyonun erken fizyolojik belirteçleri olan (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, lokal ödem,

lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme) inhibe ederler.

Glukokortikoidler suprafizyolojik dozlarda, immün sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıda sitokinler tarafından sağlanan iletişimi; otokrin, parakrin ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren bu faktörlerin üretimini ve/veya onların etkilerini inhibe etmek suretiyle bozarak immusupressif etki sergiler (23).

Günümüzde kullanılan glukokortikoid türleri aşağıda belirtilmiştir.

Doğal Glukokortikoidler: Hidrokortizon (Kortizol): İnsanda doğal glukokortikoidlerin en önemlisidir. Diğer doğal glukokortikoidler ise hidrokortizon asetat, hidrokortizon hidrojen süksinat, kortizon asetat'tır (23).

Sentetik Glukokortikoidler: Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler, glukokortikoid (antiinflamatuvar) etkileri yanında belirgin mineralokortikoid (su ve sodyum tutucu) etki gösterirler. Replasman tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu son özellik önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hiç olmayan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir.

Prednizon: Karaciğerde prednizolona dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Lokal uygulandığında etkisi yoktur.

Prednizolon: Prednizonun aktif metabolitidir ve ilaç olarak da kullanılır. Glukokortikoid etkinliği belirgin ve mineralokortikoid etkinliği zayıftır.

Metilprednizolon: Prednizolonun B halkasının 6. karbonunun metillenmesi ile oluşur. Tablet, intramuskuler ve intravenöz formları mevcuttur.

Diğer sentetik glukokortikoidler ise: deksametazon, deksametazon sodyum fosfat, prednizolon, prednizolon asetat, prednizolon butilasetat ve prednizolon pivalat, prednizolon sodyum fosfat, prednizolon hemisüksinat, metilprednizolon asetat, triamsinolon, triamsinolon asetonid, triamsinolon diasetat, betametazon, betametazon asetat, betametazon sodyum fosfat, betametazon valerat, mometazon furoat, fludrokortizon asetat, beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat, flunisolid, klobetazon butirat ve klobetazol propionat'tır (23).

2.6. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) ve Sentetik Analogu

Adrenokortikotropik hormon (ACTH, kortikotropin) hipofiz glandın ön lobunda yer alan bazofilik hücreler tarafından proopiomelanokortin (POMC) molekülünden üretilen 39 amino asitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. Görevi, adrenal korteksi uyararak kortikosteroid hormonların (glukokortikoid-kortizon ve mineralokortikoid-aldosteron) salgılanmasını uyarmaktır. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın önemli bir parçası olan bu hormon hipotalamustan salgılanan kortikotropin releasing hormon (CRH) tarafından direk stimüle edilebilir. Ayrıca akut biyolojik stress durumu (insülinin sebep olduğu hipoglisemi, akut fiziksel stress, egzersiz, enfeksiyon vb) diğer stimulan faktördür. Stress durumları haricinde biyolojik sirkadyen ritimde salgılanması saatlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda sabah uyanma önceki saatler endojen ACTH salınımının en yüksek olduğu saatler olarak belirlenmiştir (26).

ACTH'nın biyolojik yarı ömrü dolaşımında yaklaşık 10 dakikadır. ACTH salınımı sonrası hücrelerdeki melanokortin reseptörlerine bağlanabilir. MC₂ reseptörleri adrenal kortekste yerleşmiş olup steroid biyosentezi ve salınımıyla ilgilidir. MC₃ reseptörleri is beyin ve immun hücrelerinde bulunmakta olup inflamatuvar yanıtları denetlemektedir (27). Bu reseptörlerin uyarımı sonrasında G coupled protein reseptörleri aktive olur ve onlarda adenil siklaz aktivitesi (cyclic AMP) uyararak hücreyi uyarır. Bu süreçte steroidojenik akut regulatuar (StAR) proteinleri ile mitokondriye kolesterol taşınmasını gerçekleştirir. Adenil siklazın stimule ettiği protein kinazlar protein fosforilasyonu ve steroid biyosentezi ile süreci tamamlar (26).

Tetracosactide (Synacthen®) bir sentetik ACTH analogu olup endojen kortikosteroid salınımını stimüle etmektedir. Günümüzde onaylanan kullanım alanları;

- 1- Adrenal korteks faaliyetinin belirlenmesi için ACTH stimülasyon testi için (28)
- 2- Multipl sklerozun akut alevlenmesi (29)
- 3- Çocuklarda görülen West sendromu (infantil spazm) ait epilepsi tedavisinde (30)
- 4- Romatoid artrit gibi romatizmal hastalıkların akut alevlenmelerinde (31)
- 5- Kortikosteroidlere yanıt veren dermatolojik hastalıklar için (29)
- 6- Ulseratif kolit ve bölgesel enterit için (29)
- 7- Kanser hastalarında kemoterapiye olan dayanıklılığı arttırmak için destek tedavisidir.

Yapılan çalışmalarda sistemik ve intratimpanik uygulanan steroidlerin gürültüye bağlı gelişen işitme kayıplarında koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etki sistemik verilen steroidlerin stria vaskularis üzerinden scala mediaya geçtiği ve antiinflamatuvar süreci azaltarak DTH koruduğu gösterilmiştir (19). Intratimpanik verilen deksametazonun DTH üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı ve OAE’larda bozulmaya sebep olmadığı bildirilmiştir (32). Intratimpanik uygulamalar ile de öncelikle skala timpaniye geçtiği ve skala mediaya daha geç ve düşük konsantrasyonla ulaştığı, buna bağlı olarak da sistemik uygulamalara göre daha sınırlı bir etkisi olabileceği tartışılmıştır (19).

Bu bilgiler ışığında sistemik steroid salınımını arttıran sentetik ACTH analogları endojen steroid salınımını arttırarak akustik travma sonucu gelişen işitme kayıplarında steroid benzeri koruyucu etki oluşturabileceği ve sentetik steroidlere alternatif olabileceği hipotezi kurulmuştur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Programı bitirme tezi olarak planlanmıştır. Etik kurul onayı alınarak projeye başlanmıştır (DA 16/47 proje nolu, 12/12/2016 tarih ve 16/49 sayılı karar ile). Bu çalışma, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallar gözetilerek Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışma öncesinde uygun literatürler değerlendirilerek yapılan power analizi sonrası çalışma grubu sayısı 24 adet olarak belirlenmiştir. Bu çalışma power analiz sayıları temel alınarak sağlıklı, 4 aylık ve ortalama 280-320 gr erkek Sprague Dawley cinsi rat üzerinde yapılmıştır.

Ratlar; 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta, 25 °C sıcaklıkta serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırılmıştır.

Deneyde yer alacak tüm ratlara genel anestezi altında otomikroskopik muayene altında dış kulak yolundaki buşonlar temizlenmiş ve normal timpanik membran görüntüsü sağlanmıştır. Dış veya orta kulak patolojisi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 24 adet rat, altılı gruplara rastgele ayrılmıştır (Tablo 3.1.).

Gruplar	Uygulanan işlem			Rat sayısı (n)
		Akustik Travma	İlaç uygulaması	
1. grup	Kontrol	-	-	6
2. grup	Müdahale Grubu	+	+ (serum fizyolojik)	6
3. grup	Müdahale Grubu	+	+ (deksametazon)	6
4. grup	Müdahale Grubu	+	+ (tetracosactide)	6

Tablo 3.1. Deney grupları ve yapılan uygulamalar

3.2. Çalışma Protokolü

Genel anestezi altında öncelikle bütün ratlara ABR (Auditory Brainstem Response) testi uygulanarak bütün ratların işitsel eşik değerleri elde edilmiştir. Elektrofizyolojik testlerde kullanılacak genel anestezi, ketamin HCl (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal ve xylazin HCl (Rhompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal verilerek sağlanmıştır.

2, 3, 4 numaralı grupta yer alan ratlar 12 saat süreyle 105 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü (80 Hz-20000 Hz) serbest alan hoparlör mesafesi her 3 grupta bulunan hayvanlara eşit mesafede olacak şekilde serbest alan odyometri kabini (AC 40, Interacoustic, Danimarka) verilmiştir.

Akustik travma sonrası 2. , 3. , 4. grupların ölçümleri tekrarlanarak akustik travmanın gerçekleştiği kontrol edildi. 7 gün süreyle 2. gruba intramuskuler serum fizyolojik, 3. gruba intramuskuler olarak deksametazon (Onadron 8mg/2ml ampul, İ. E. Ulagay, İstanbul) (2 mg/kg/gün), 4. gruba intramuskuler adrenokortikotropik hormon- tetrakosaktid (Synacthen Depot 1mg/1ml Ampul, LVD İlaç Danışmanlık, İstanbul) (0,3-0,4 mg/kg/gün) dozunda uygulanmıştır.

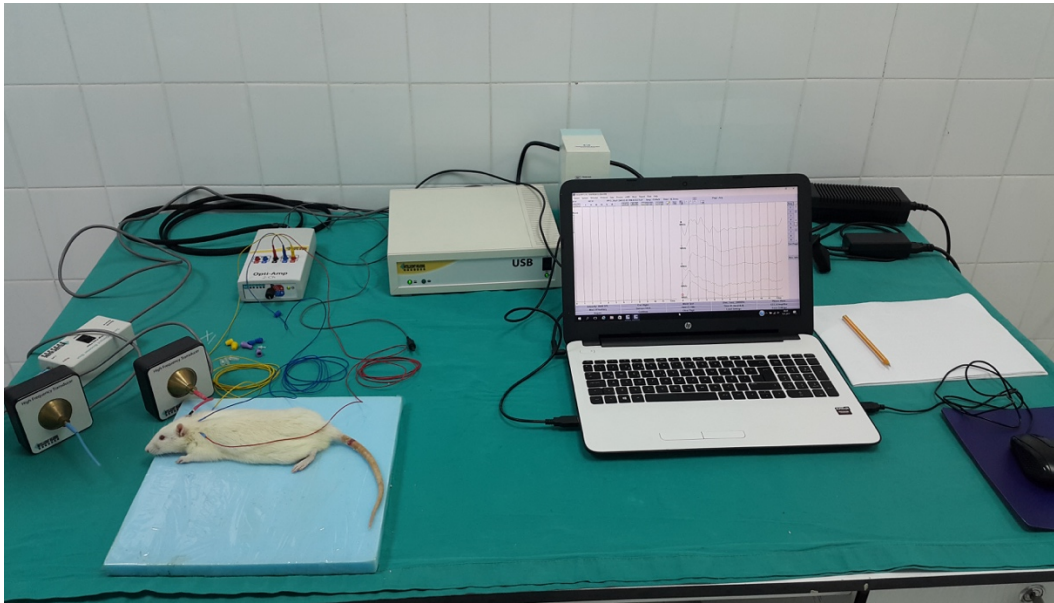
Akustik travma sonrası 1., 7. ve 21. gün tüm gruplardaki ratların ABR ölçümleri tekrarlandı (Tablo 3.2.). Günlük tartımı yapılan hayvanların kilo kaybı olmamıştır. Uygulanan ilaç tedavileri hayvanlar tarafından iyi tolere edilmiştir.

Grup Numarası	0. gün	AT 1. gün	7. gün	21. gün
1	+	+	+	+
2	+	+	+	+
3	+	+	+	+
4	+	+	+	+

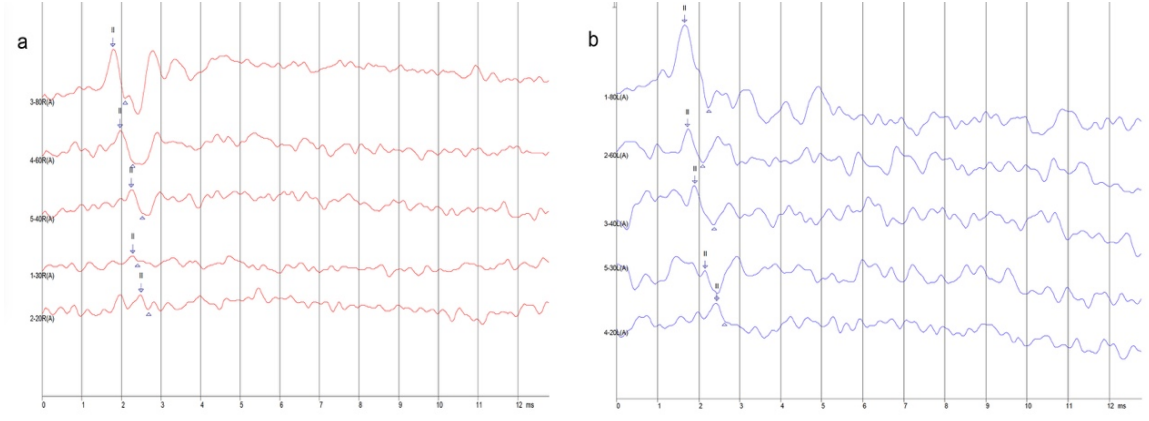
Tablo 3.2. Araştırma protokolü takip şeması. AT: Akustik travma (12 saat 105 dB akustik travma uygulanmıştır), +: işitme ölçümleri yapılacak, -: işitme ölçümleri yapılmayacaktır.

3.3. İşitme Değerlendirilmesi

Elektrofizyolojik ABR ölçümleri IHS Smart EP High Frequency (USA) cihazı ile subdermal iğne elektrodları (Techno Med, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapılmıştır. Elektrot yerleşimi, aktif elektrot (+) vertex'te, referans elektrotlar (-) mastoid üzerinde ve nötr elektrod karşı taraf mastoid bölgede olacak şekilde yerleştirilmiş (Şekil 3.1.) ve ölçüm yapılmadan önce impedans bakılıp, 0 ile 3 kOhm arasında olması sağlanmıştır. Uyarılar "insert" kulaklıklar vasıtasıyla yüksek frekans uyararı kullanılarak verildi. Uyarıcı frekansları 10-20-32 kHz olarak belirlenmiştir (33). Uyarıcılar rarefaction polaritede sunulmuştur. Filtre 100-3000 Hz; tekrar oranı 21,1/sn; zaman penceresi 15 msn olarak ayarlanmış sinyal averajlama için 2000 örnek alınmıştır. Eşik düzeyi, gözle saptanabilen, tekrarlanabilirliği olan en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlanmıştır. Uyarıcı, 80 dB SPL düzeyinde verilmeye başlanarak, şiddet düzeyi eşiğe ulaşana kadar 20 dB'lik adımlarla azaltılmıştır. Eşiğe yaklaşınca 10 dB'lik şiddet artışları tercih edilerek, kesin eşikler saptanmıştır. Dalga'nın güvenilirliği açısından her ölçüm için en az iki trase oluşturulmuştur. 80 dB nHL düzeyinde davranım elde edilmediği durumlarda 90 dB SPL uyarıcı seviyesi kullanılmıştır. ABR eşiği, ABR'nin II. dalgasının gözlenebildiği en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlanmıştır. ABR latansı ise 80 dB HL seviyesinde II. dalga latans süresi olarak belirlenmiştir (Şekil 3.2.).



Şekil 3.1. ABR ölçümü esnasında probaların ve elektrodların görünümü



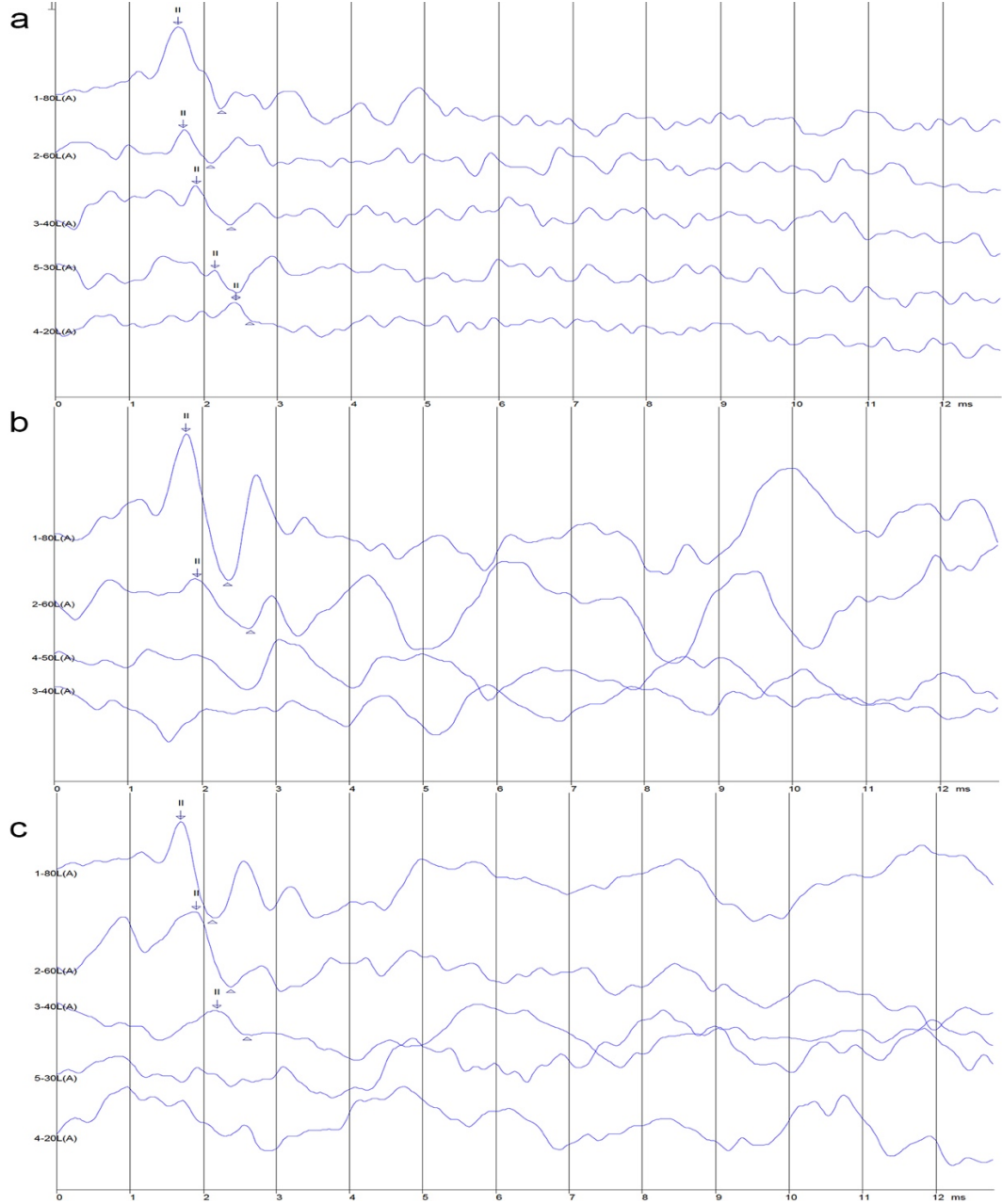
Şekil 3.2. ACTH grubundan bir rata ait 10 kHz frekansında ölçülmüş sağ (20 dB) ve sol (20 dB) ABR dalga örnekleri

3.4. İstatiksel yöntem

Veriler SPSS versiyon 20 paket programı (Statistical Package for Social Sciences v.16, IBM, Chicago, IL, USA) ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. ABR eşik değerlerinin analizinde ise nonparametrik testlerden gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası farklılık bulunan parametrelerde gruplar arası ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanıldı. p değeri Bonferroni düzeltmesi yapılarak 0,0083 olarak hesaplanmıştır. Grup içi ölçümlerin ikili karşılaştırılmalarında ise Wilcoxon testi kullanılarak p değeri Bonferroni düzeltmesine uygun olarak 0,0083 olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için parametrik testlerde mean, standart deviasyon (Std Dev), medyan, minimum-maksimum ve 25. ve 75. percentil değerleri verilmiştir. ABR latanslarının her bir grup içindeki dört ölçüm arasında (bazal, post travma 1, 7., 21. gün) fark olup olmadığının analizi için parametrik testlerden (tekrarlayan ölçümler analizi) yararlanılmıştır. Grup içi ve gruplar arası analiz için çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Her bir grup için her gruptaki 6 ratın her iki kulağı olmak üzere toplam 12 kulak değerlendirildi. 12 kulakta her frekans için (10, 20, 32 kHz) ABR eşik değerleri ve 80 dB SPL de II. dalga latans değerleri hesaplandı. Akustik travma uygulama öncesi (bazal ölçümler) ile travma sonrası 1.,7. ve 21. gün ABR eşik değerleri ve II. Dalga latans süreleri ölçümlerinin sonuçları karşılaştırıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. ACTH grubunda bulunan bir rata ait sol kulaktan 10 kHz de yapılan ABR dalga örnekleri a. Bazal ölçüm 20 dB b. Akustik Travma sonrası ölçüm 60 dB c. Akustik travma sonrası 21. gün 40 dB

4.1. 10 kHz ABR eşik ölçüm değerleri (Tablo 4.1.)

**Tüm gruplar arasında bazal ölçümlerde ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmezken akustik travma (AT), post7 ve post21 eşiklerinde anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

**AT sonrasında ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Post7 ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3 ve grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Post21 ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3 ve grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Grup 1'de (kontrol) bazal ölçümlerde, AT ve post7. ve post21. ölçümlerde ABR eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

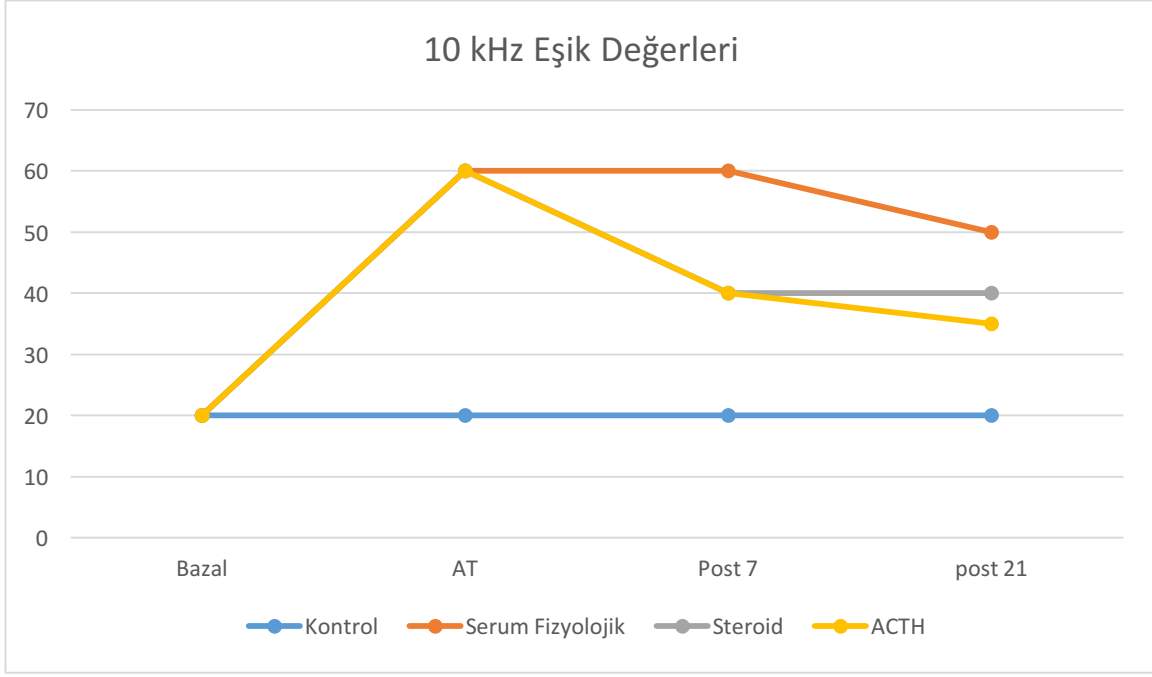
**Grup 2'de (Akustik Travma+ serum fizyolojik) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise Baz-AT, Baz-Post7, Baz-post21, AT-post21 arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

**Grup 3'de (Akustik Travma+ Dekametazon) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise Baz-AT, Baz-post7, Baz-post21, AT-post7, AT-post21 arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

** Grup 4'de (Akustik Travma+ ACTH) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise bütün karşılaştırmalarda anlamlı farklılık izlenmiştir.

Tablo 4.1.		Bazal	AT	Post7	Post21	p***	p****
1.Grup Kontrol n:12	Ort±Std Dev	17,5±4,52	20±4,26	19,16±5,14	18,33±3,89	0,112	
	Medyan	20	20	20	20		
	25-75 per	12,5-20	20-20	20-20	20-20		
	min-max	10-20	10-30	10-30	10-20		
2. Grup SF n:12	Ort±Std Dev	17,5±4,52	61,66±5,77	55±6,7	50±6,03	<0,001	Baz-AT 0,002
	Medyan	20	60	60	50		Baz-Post7 0,002
	25-75 per	12,5-20	60-67,5	50-60	50-50		Baz-Post21 0,002
	min-max	10-20	50-70	40-60	40-60		AT-Post7 0,039
							AT-Post21 0,004
							Post7-Post21 0,014
3.Grup Dex n:12	Ort±Std Dev	18,33±3,89	62,5±8,66	44,16±7,92	38,33±5,77	<0,001	Baz-AT 0,002
	Medyan	20	60	40	40		Baz-Post7 0,002
	25-75 per	20-20	60-70	40-50	32,5-40		Baz-Post21 0,002
	min-max	10-20	50-80	30-60	30-50		AT-Post7 0,003
							AT-Post21 0,002
							Post7-Post21 0,035
4. Grup ACTH n:12	Ort±Std Dev	18,33±3,89	59,16±9,0	43,33±7,8	34,16±6,68	<0,001	Baz-AT 0,002
	Medyan	20	60	40	35		Baz-Post7 0,002
	25-75 per	20-20	50-60	40-50	30-40		Baz-Post21 0,003
	min-max	10-20	50-80	30-60	20-40		AT-Post7 0,004
							AT-Post21 0,002
							Post7-Post21 0,009
p*		0,92	<0,001	<0,001	<0,001		
p**			Grup 1-2 0,000	Grup 1-2 0,000	Grup 1-2 0,000		
			Grup 1-3 0,000	Grup 1-3 0,000	Grup 1-3 0,000		
			Grup 1-4 0,001	Grup 1-4 0,000	Grup 1-4 0,000		
			Grup 2-3 0,871	Grup 2-3 0,003	Grup 2-3 0,000		
			Grup 2-4 0,255	Grup 2-4 0,002	Grup 2-4 0,000		
			Grup 3-4 0,289	Grup 3-4 0,749	Grup 3-4 0,138		

Tablo 4.1. 10 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin ölçüm sonuçları. AT: Akustik Travma, Baz: Bazal, Post7: akustik travma sonrası 7. gün, Post21: akustik travma sonrası 21. gün. SF: Serum Fizyolojik Grubu, Dex: Dekametazon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon p* Gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır (p<0,05). p** Gruplar arası ikili karşılaştırma Mann Whitney U testi ile yapılmıştır, anlamlılık düzeltilmesi için Bonferonni düzeltilmesi uygulanmıştır (p<0,0083). p*** Grup içi karşılaştırma Friedmann testi ile yapılmıştır (p<0,05). p**** Gruplar arası ikili karşılaştırma Wilcoxon testi ile yapılmıştır, anlamlılık düzeltilmesi için Bonferonni düzeltilmesi uygulanmıştır (p<0,0083).



Şekil 4.2. 10 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

4.2. 10 kHz ABR latans ölçüm değerleri (Tablo 4.2.)

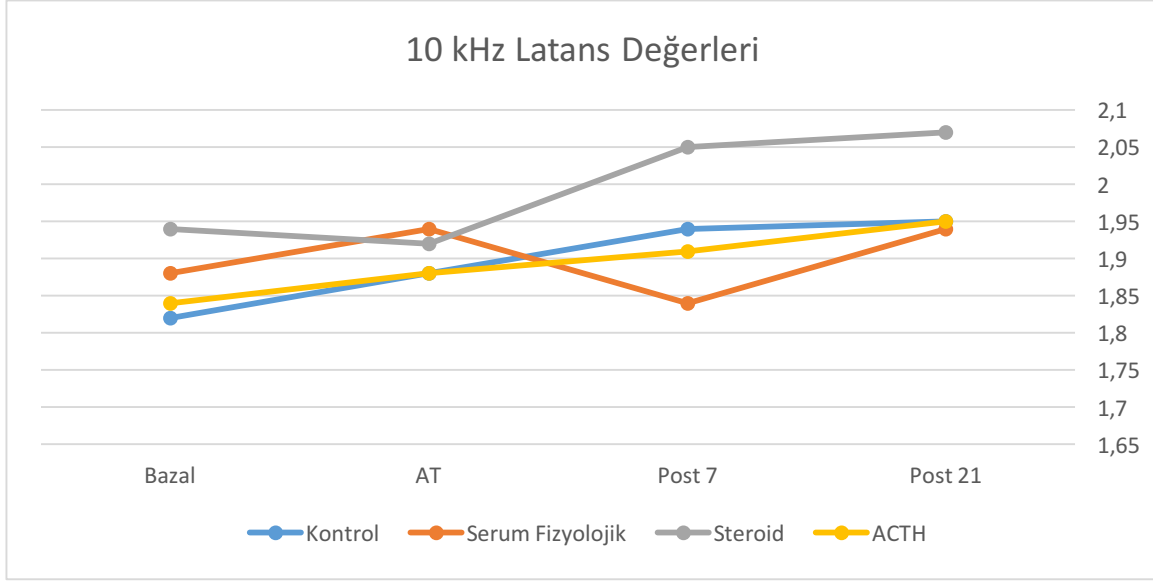
**Tüm gruplar arasında ölçümlerde ABR latans süreleri bakımından istatistiksel fark izlenmemiştir.

** Grup içi yapılan karşılaştırmada ise 1., 3., 4. grupta farklılık izlenmezken, 2. Grupta grup içinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmiştir.

** Grup 2’de yapılan karşılaştırmada AT-Post7 arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir.

Tablo 4.2.		Bazal	AT	Post7	Post21	p**	p***
1. Grup Kontrol n:12	Ort±Std Dev	1,89±0,3	2,04±0,31	2,06±0,32	2,07±0,27	0,190	
	Medyan	1,82	1,88	1,94	1,95		
	25-75 per	1,75-1,96	1,84-2,34	1,81-2,42	1,86-2,38		
	min-max	1,56-2,78	1,74-2,72	1,81-2,66	1,78-2,54		
2. Grup SF n:12	Ort±Std Dev	1,93±0,22	2,06±0,32	1,99±0,31	2,09±0,37	0,017	Baz-AT 0,289 Baz-Post7 1 Baz-Post21 1 AT-Post7 0,027 AT-Post21 1 Post7-Post21 0,289
	Medyan	1,88	1,94	1,84	1,94		
	25-75 per	1,78-1,99	1,81-2,32	1,78-2,28	1,8-2,44		
	min-max	1,72-2,56	1,78-2,76	1,7-2,66	1,7-2,76		
3. Grup Dex n:12	Ort±Std Dev	2,01±0,24	2,04±0,30	2,2±0,29	2,17±0,26	0,060	
	Medyan	1,94	1,92	2,05	2,07		
	25-75 per	1,85-2,04	1,84-2,28	1,96-2,45	1,96-2,4		
	min-max	1,8-2,56	1,74-2,72	1,92-2,68	1,96-2,76		
4. Grup ACTH n:12	Ort±Std Dev	1,93±0,23	1,94±0,21	2,01±0,23	2,06±0,25	0,084	
	Medyan	51,84	1,88	1,91	1,95		
	25-75 per	1,78-2,02	1,76-2,08	1,88-1,97	1,88-2,16		
	min-max	1,7-2,42	1,74-2,4	1,86-2,56	1,84-2,66		
p*		0,35	0,733	0,53	0,372		

Tablo 4.2. 10 kHz frekansında ABR latans değerlerinin ölçüm sonuçları. AT: Akustik Travma, Baz: Bazal, Post7: akustik travma sonrası 7. gün, Post21: akustik travma sonrası 21. gün. SF: Serum Fizyolojik Grubu, Dex: Dekametazon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon p* tekrarlayan ölçüm analizi kullanıldı p<0,05.



Şekil 4.3. 10 kHz frekansında ABR latans değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

4.3. 20 kHz ABR eşik ölçüm değerleri (Tablo 4.3.)

**Tüm gruplar arasında bazal ölçümlerde ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmezken akustik travma (AT), post7 ve post21 eşiklerinde anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

**AT sonrasında ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Post7 ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3 ve grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Post21 ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3 ve grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Grup 1'de (kontrol) bazal ölçümlerde, AT ve post7. ve post21. ölçümlerde ABR eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

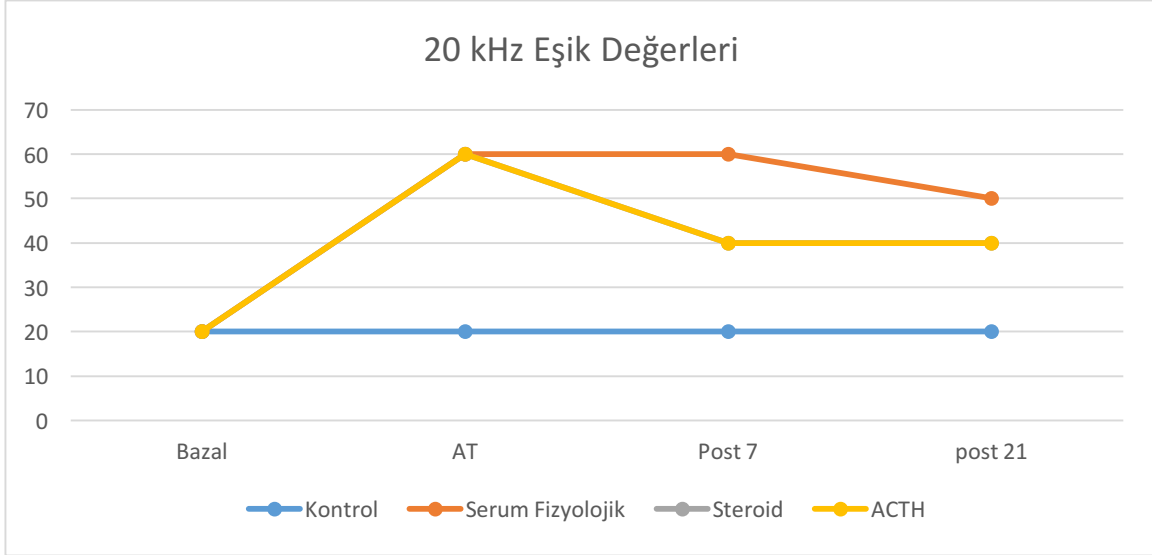
**Grup 2'de (Akustik Travma+ serum fizyolojik) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise Baz-AT, Baz-Post7, Baz-post21, AT-post21, post7-post21 arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

**Grup 3'de (Akustik Travma+ Dekametazon) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise Baz-AT, Baz-post7, Baz-post21, AT-post7, AT-post21 arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

** Grup 4'de (Akustik Travma+ ACTH) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise Baz-AT, Baz-post7, Baz-post21, AT-post7, AT-post21 karşılaştırmalarında anlamlı farklılık izlenmiştir.

Tablo 4.3.		Bazal	AT	Post7	Post21	p***	p****
1. Grup Kontrol n:12	Ort±Std Dev	17,5±4,52	20,83±5,14	20±6,03	19,16±5,14	0,05	
	Medyan	20	20	20	20		
	25-75 per	12,5-20	20-20	20-20	20-20		
	min-max	10-20	10-30	10-30	10-30		
2. Grup SF n:12	Ort±Std Dev	17,5±4,52	63,33±7,78	60±8,52	50,83±11,64	<0,001	Baz-AT 0,002 Baz-Post7 0,002 Baz-Post21 0,002 AT-Post7 0,046 AT-Post21 0,004 Post7-Post21 0,005
	Medyan	20	60	60	50		
	25-75 per	12,5-20	60-70	52,5-60	40-57,5		
	min-max	10-20	50-80	50-80	40-80		
3. Grup Dex n:12	Ort±Std Dev	18,33±3,89	59,16±9,96	39,16±9	34,16±9,96	<0,001	Baz-AT 0,002 Baz-Post7 0,003 Baz-Post21 0,006 AT-Post7 0,002 AT-Post21 0,002 Post7-Post21 0,109
	Medyan	20	60	40	40		
	25-75 per	20-20	50-70	32,5-47,5	22,5-40		
	min-max	10-20	40-70	20-50	20-50		
4. Grup ACTH n:12	Ort±Std Dev	18,33±3,89	63,33±10,73	40,83±7,92	35,83±7,92	<0,001	Baz -AT 0,002 Baz-Post7 0,002 Baz-Post21 0,002 AT-Post7 0,002 AT-Post21 0,002 Post7-Post21 0,034
	Medyan	20	60	40	40		
	25-75 per	20-20	52,5-70	40-40	30-40		
	min-max	10-20	50-80	30-60	20-50		
p*		0,92	<0,001	<0,001	<0,001		
p**			Grup 1-2 0,000 Grup 1-3 0,001 Grup 1-4 0,000 Grup 2-3 0,371 Grup 2-4 0,951 Grup 3-4 0,417	Grup 1-2 0,000 Grup 1-3 0,000 Grup 1-4 0,000 Grup 2-3 0,000 Grup 2-4 0,000 Grup 3-4 0,871	Grup 1-2 0,000 Grup 1-3 0,001 Grup 1-4 0,000 Grup 2-3 0,001 Grup 2-4 0,001 Grup 3-4 0,755		

Tablo 4.3. 20 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin ölçüm sonuçları. AT: Akustik Travma, Baz: Bazal, Post7: akustik travma sonrası 7. gün, Post21: akustik travma sonrası 21. gün. SF: Serum Fizyolojik Grubu, Dex: Deksametazon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon p* Gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır (p<0,05). p** Gruplar arası ikili karşılaştırma Mann Whitney U testi ile yapılmıştır, anlamlılık düzeltilmesi için Bonferonni düzeltilmesi uygulanmıştır (p<0,0083). p*** Grup içi karşılaştırma Friedmann testi ile yapılmıştır (p<0,05). p**** Gruplar arası ikili karşılaştırma Wilcoxon testi ile yapılmıştır, anlamlılık düzeltilmesi için Bonferonni düzeltilmesi uygulanmıştır (p<0,0083)



Şekil 4.4. 20 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

4.4. 20 kHz ABR latans ölçüm değerleri (Tablo 4.4.)

**Bütün gruplar arasında yapılan bazal ve AT ölçümlerinde ABR latans süreleri bakımından istatistiksel fark izlenmezken, post7 ve post21. gün yapılan ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir.

**Post7 ölçümlerinde grup 1-3, grup 2-3 arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

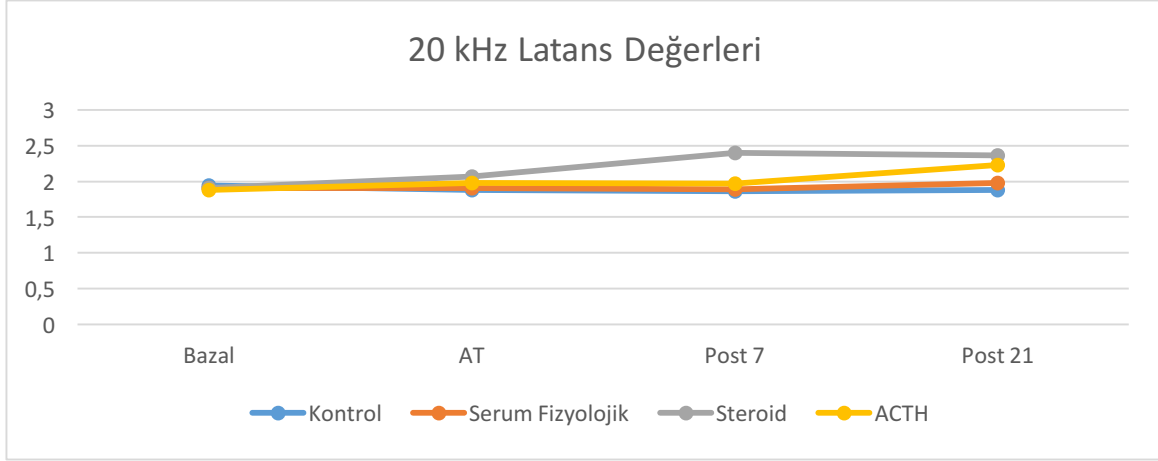
**Post21 ölçümlerinde grup 1-3, grup 1-4 arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

** Grup içi yapılan karşılaştırmada ise 1., 2., 4. grupta farklılık izlenmezken, 3. Grupta grup içinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmiştir.

** Grup 3' de yapılan karşılaştırmada Baz-Post7 arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir.

Tablo 4.4.		Bazal	AT	Post7	Post21	p	
1.Grup Kontrol n:12	Ort±Std Dev	1,96±0,27	2,14±0,31	1,91±0,13	1,94±0,13	0,165	
	Medyan	1,94	1,88	1,86	1,88		
	25-75 per	1,72-2,04	1,85-2,42	1,8-2,04	1,86-2,06		
	min-max	1,66-2,64	1,76-2,68	1,75-2,12	1,74-2,22		
2. Grup SF n:12	Ort±Std Dev	1,94±0,15	2,03±0,29	1,95±0,19	1,97±0,16	0,658	
	Medyan	1,91	1,91	1,89	1,98		
	25-75 per	1,8-2,09	1,84-2,18	1,8-2,13	1,85-2,05		
	min-max	1,75-2,24	1,8-2,68	1,75-2,3	1,7-2,28		
3.Grup Dex n:12	Ort±Std Dev	1,96±0,18	2,11±0,31	2,3±0,3	2,3±0,31	0,013	Baz-AT 0,414
	Medyan	1,91	2,07	2,4	2,36		Baz-Post7 0,016
	25-75 per	1,84-1,99	1,85-2,3	2-2,5	1,99-2,55		Baz-Post21 0,086
	min-max	1,78-2,44	1,76-2,78	1,81-2,78	1,84-2,72		AT-Post7 1
							AT-Post21 1
							Post7-Post21 1
4. Grup ACTH n:12	Ort±Std Dev	1,99±0,28	1,98±0,22	2,03±0,21	2,23±0,23	0,110	
	Medyan	1,88	1,98	1,97	2,23		
	25-75 per	1,81-2,19	1,83-2,1	1,86-2,22	2,02-2,44		
	min-max	1,76-2,68	1,64-2,42	1,78-2,44	1,78-2,54		
p		0,251	0,696	0,004	0,002		
				Grup 1-2 1	Grup 1-2 1		
				Grup 1-3 0,006	Grup 1-3 0,014		
				Grup 1-4 1	Grup 1-4 0,028		
				Grup 2-3 0,017	Grup 2-3 0,065		
				Grup 2-4 1	Grup 2-4 0,119		
				Grup 3-4 0,303	Grup 3-4 1		

Tablo 4.4. 20 kHz frekansında ABR latans değerlerinin ölçüm sonuçları. AT: Akustik Travma, Baz: Bazal, Post7: akustik travma sonrası 7. gün, Post21: akustik travma sonrası 21. gün. SF: Serum Fizyolojik Grubu, Dex: Deksametazon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon p* tekrarlayan ölçüm analizi kullanıldı gruplar arası farklılık çoklu karşılaştırma testi ile yapıldı p<0,05.



Şekil 4.5. 20 kHz frekansında ABR latans değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

4.5. 32 kHz ABR eşik ölçüm değerleri (Tablo 4.5.)

**Tüm gruplar arasında bazal ölçümlerde ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmezken akustik travma (AT), post7 ve post21 eşiklerinde anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

**AT sonrasında ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Post7 ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Post21 ABR eşiklerinde grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3 ve grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

**Grup 1'de (kontrol) bazal ölçümlerde, AT ve post7. ve post21. ölçümlerde ABR eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

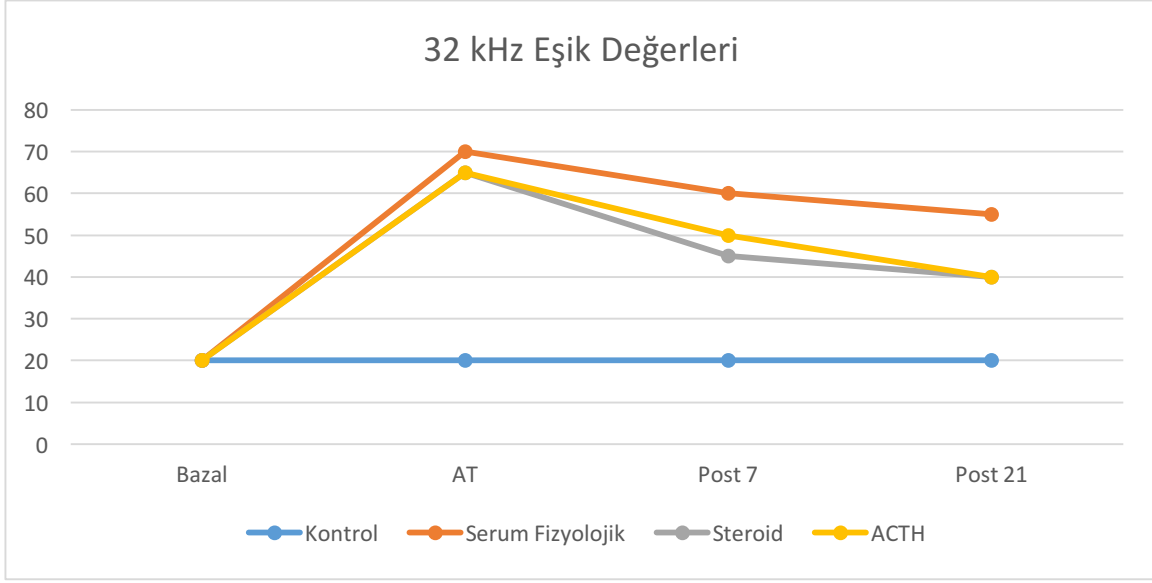
**Grup 2'de (Akustik Travma+ serum fizyolojik) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise Baz-AT, Baz-Post7, Baz-post21, AT-post21 arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

**Grup 3'de (Akustik Travma+ Dekametazon) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise bütün gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

** Grup 4'de (Akustik Travma+ ACTH) yapılan ölçümler arasında ABR eşikleri bakımından istatistiksel fark izlenmiştir. Grup içi yapılan karşılaştırmada ise Baz-AT, Baz-post7, Baz-post21, AT-post7, AT-post21 karşılaştırmalarında anlamlı farklılık izlenmiştir.

Tablo 4.5.		Bazal	AT	Post7	Post21	p***	p****
1. Grup Kontrol n:12	Ort±Std Dev	21,66±5,77	20,83±5,14	20,83±5,14	20±4,26	0,261	
	Medyan	20	20	20	20		
	25-75 per	20-27,5	20-20	20-20	20-20		
	min-max	10-30	10-30	10-30	10-30		
2. Grup SF n:12	Ort±Std Dev	20,83±5,14	9,16±9,96	62,5±12,15	55±7,97	<0,001	Baz-AT 0,002 Baz-Post7 0,002 Baz-Post21 0,002 AT-Post7 0,011 AT-Post21 0,004 Post7-Post21 0,014
	Medyan	20	70	60	55		
	25-75 per	20-20	60-77,5	52,5-70	50-60		
	min-max	10-30	60-90	40-80	40-70		
3. Grup Dex n:12	Ort±Std Dev	21,66±3,89	67,5±9,65	46,66±7,78	39,16±6,68	<0,001	Baz-AT 0,002 Baz-Post7 0,002 Baz-Post21 0,004 AT-Post7 0,002 AT-Post21 0,002 Post7-Post21 0,007
	Medyan	20	65	45	40		
	25-75 per	20-20	60-70	40-50	32,5-40		
	min-max	20-30	60-90	40-60	30-50		
4. Grup ACTH n:12	Ort±Std Dev	21,66±3,89	68,33±11,14	46,16±12,40	41,66±9,37	<0,001	Baz-AT 0,002 Baz-Post7 0,002 Baz-Post21 0,002 AT-Post7 0,003 AT-Post21 0,003 Post7-Post21 0,084
	Medyan	20	65	50	40		
	25-75 per	20-20	60-80	40-57,5	32,5-50		
	min-max	20-30	50-80	30-70	30-60		
p*		0,967	<0,001	<0,001	<0,001		
p**			Grup 1-2 0,000 Grup 1-3 0,000 Grup 1-4 0,000 Grup 2-3 0,683 Grup 2-4 0,683 Grup 3-4 1	Grup 1-2 0,000 Grup 1-3 0,000 Grup 1-4 0,000 Grup 2-3 0,002 Grup 2-4 0,018 Grup 3-4 0,668	Grup 1-2 0,000 Grup 1-3 0,000 Grup 1-4 0,000 Grup 2-3 0,000 Grup 2-4 0,003 Grup 3-4 0,532		

Tablo 4.5. 32 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin ölçüm sonuçları. AT: Akustik Travma, Baz: Bazal, Post7: akustik travma sonrası 7. gün, Post21: akustik travma sonrası 21. gün. SF: Serum Fizyolojik Grubu, Dex: Dekametazon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon p* Gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır (p<,05). p** Gruplar arası ikili karşılaştırma Mann Whitney U testi ile yapılmıştır, anlamlılık düzeltmesi için Bonferonni düzeltmesi uygulanmıştır (p<0,0083). p*** Grup içi karşılaştırma Friedmann testi ile yapılmıştır (p<0,05). p**** Gruplar arası ikili karşılaştırma Wilcoxon testi ile yapılmıştır, anlamlılık düzeltmesi için Bonferonni düzeltmesi uygulanmıştır (p<0,0083).



Şekil 4.6. 32 kHz frekansında ABR eşik değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

4.6. 32 kHz ABR latans ölçüm değerleri (Tablo 4.6)

**Bütün gruplar arasında yapılan bazal, AT, post7 ölçümlerinde ABR latans süreleri bakımından istatistiksel fark izlenmezken, post21. gün yapılan ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir.

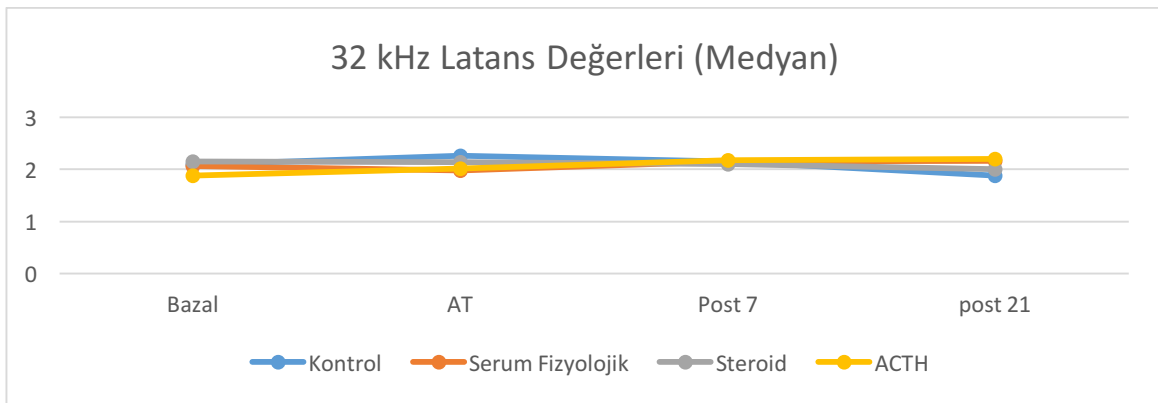
**Post21 ölçümlerinde grup 2-3 de anlamlı fark tespit edilmiştir.

** Grup içi yapılan karşılaştırmada ise 1., 2., 4. grupta farklılık izlenmezken, 3. Grupta grup içinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmiştir.

** Grup 3'de yapılan karşılaştırmada Baz-post7, Baz-post21 arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir.

Tablo 4.6.		Bazal	AT	Post7	Post21	p	
1. Grup Kontrol n:12	Ort±Std Dev	2,11±0,36	2,2±0,23	2,14±0,25	2,18±0,23	0,574	
	Medyan	2,009	2,26	2,15	2,17		
	25-75 per	1,78-2,49	1,98-2,4	1,98-2,34	2,01-2,41		
	min-max	1,59-2,66	1,81-2,54	1,75-2,63	1,72-2,46		
2. Grup SF n:12	Ort±Std Dev	2,13±0,25	2,09±0,38	2,1±0,3	2,07±0,032	0,586	
	Medyan	2,07	1,98	2,1	2,01		
	25-75 per	1,94-2,3	1,78-2,41	1,8-2,36	1,79-2,38		
	min-max	1,78-2,63	1,56-2,84	1,78-2,64	1,68-2,68		
3. Grup Dex n:12	Ort±Std Dev	2,13±0,25	2,19±0,26	2,38±0,23	2,4±0,19	0,001	Baz-AT 1
	Medyan	2,15	2,14	2,35	2,37		Baz-Post7 0,007
	25-75 per	1,87-2,3	1,96-2,49	2,18-2,61	2,25-2,51		Baz-Post21 0,016
	min-max	1,75-2,5	1,81-2,54	2,05-2,78	2,16-2,78		AT-Post7 0,161
							AT-Post21 0,289
							Post7-Post21 1
4. Grup ACTH n:12	Ort±Std Dev	1,98±0,23	2,02±0,21	2,17±0,26	2,2±0,29	0,066	
	Medyan	1,88	2,02	2,18	2,2		
	25-75 per	1,8-2,21	1,81-2,21	1,89-2,42	1,95-2,39		
	min-max	1,78-2,4	1,78-2,38	1,75-2,54	1,75-2,78		
P		0,553	0,246	0,108	0,046		
					Grup 1-2 1		
					Grup 1-3 0,330		
					Grup 1-4 1		
					Grup 2-3 0,037		
					Grup 2-4 1		
					Grup 3-4 0,444		

Tablo 4.6. 32 kHz frekansında ABR latans değerlerinin ölçüm sonuçları. AT: Akustik Travma, Baz: Bazal, Post7: akustik travma sonrası 7. gün, Post21: akustik travma sonrası 21. gün. SF: Serum Fizyolojik Grubu, Dex: Deksametazon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon p* tekrarlayan ölçüm analizi kullanıldı gruplar arası farklılık çoklu karşılaştırma testi ile yapıldı p<0,05.



Şekil 4.7. 32 kHz frekansında ABR latans değerlerinin grafikte gösterilmesi (medyan değerleri)

5. TARTIŞMA

Gürültü sanayileşen toplumun ve birlikte yaşamının getirdiği problemlerinden biri olmakla birlikte WHO tarafından insan sağlığını kötü etkileyen bir faktör olarak tanımlanmıştır (34). İşitme sisteminin etkilenmesinden öte kardiyovasküler hastalıkları, uyku bozukluklarını, psikolojik sorunları tetiklediği kabul edilmektedir. Avrupa Birliği verilerine göre gün içinde nüfusun %60'ı 55 dB'lik bir trafik gürültüsü içinde bulunduğunu, aynı verilerde nüfusun % 20 inin 65 dB ve üzerindeki gürültüyle karşılaştığı bildirilmiştir (34). Gürültünün etkilediği popülasyonun genişliği ve zararları düşünülünce araştırmacılar tarafından sıkça çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Gürültüye maruz kalma kısa süreli ve yüksek ses seviyesinde olduğunda akustik travma olarak adlandırılır. Belirli bir sürenin üzerindeki gürültüye sürekli maruz kalma ise gürültüye bağlı işitme kaybı olarak tanımlanır. Yapılan araştırmalarla gürültüye bağlı işitme kaybından korti organındaki dış tüylü hücre hasarı sorumlu olduğu gösterilirken yüksek sesin kokleada ne gibi moleküler değişiklikler yaparak bu hasara sebep olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Koklear hücrelerde hasar verecek mekanik etkinin metabolik bozukluklara sebep olduğu gösterilmiştir. Bu mekanik kuvvetin sebep olduğu baziller membrandaki fazla hareket tektorial membranlarda kopmalara, intersilyer bağlantılarda ayrılmaya ve son olarak baziler membranlarda dağılma ile sebep olabilmektedir (35,36). Hücreler arası bağlantılarda kopukluklar ve fibrosit kayıpları hücreler arası iyonik dengenin (Na^+ , Ca^+ , K^+ ve Cl^- dengesi) bozulmasına neden olur. Bu durum hücrelerde glutamat ve nitrik oksit salınımının artmasına ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına sebep olur. Bu oksidatif stress ise iç kulak hücrelerinde TNF-alfa, IL-6, IL-1b sentezini artırır ve apoptozis yolları aktive olur (19). Bu sitokinlerin üretiminin yanında kan kökenli proinflamatuvar hücre (makrofaj vb) göçü de gerçekleşebilmektedir (37).

Kuvvetli ve önlenemez mekanik değişikliklerin aksine bazı metabolik değişiklikler önlenebilir niteliktedir. Gürültüye bağlı işitme kaybının tedavisinde etkili olabilecek ve olası patofizyolojik mekanizmaları engelleyebilecek pek çok ilaç üzerinde çalışılmaktadır. Bunlara örnek olarak Lorito ve ark. N-asetil sistein üzerinde araştırma yapmışlardır ve etkin olduğunu göstermişlerdir (38). Aksoy ve ark. ratlarda akustik travma modelinde timokinon (39), Fetoni ve ark. ko-enzim Q10 (33), Jahani ve ark. atorvastatin (40), Fetoni ve ark. rozmarinik asit (41),

Uysal ve ark. retinoik asit (42), insülin like growth faktör-1 Iwai ve ark. tarafından (43), Bao ve ark. antiepileptiklerin (44), Arslan ve ark. hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğini (45) araştırmışlardır. Yapılan pek çok çalışma ve tedavi modalitesi denense de günümüzde kullanılan ve en çok kabul gören ilaçlardan biri steroidlerdir (45, 46). Steroidler hücre membranında yerleşimli glukokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanarak doğrudan hücre içine alınır ve dimerizasyon işlemleri sonrası çekirdekten yeni mRNA sentezini uyarır (47). Bu uyarım hücresel iyileşmeyi harekete geçirebileceği düşünülmektedir (48). Han ve ark. steroidlerin etkinliğini ve uygulama yöntemine göre fark olup olmadığını karşılaştırmıştır. Aynı çalışmada sistemik uygulanan steroidlerin stria vaskularis üzerinden skala mediaya kan yoluyla daha yüksek konsantrasyonla ulaştığını gösterirken intratimpanik uygulanan steroidlerin skala timpaniye etki ettiği ve o şekilde etkin olabileceğini bildirmişlerdir (19). Bu veriler ışığında sentetik steroidler ile steroid salınımını stimüle eden başka bir ajan olan ACTH analogunun etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla 24 adet rat çalışmaya dahil edilmiştir ve bu ratların 10-20-32 kHz ölçümleri yapılmıştır. Frekanslar seçilirken Fetoni ve ark. yaptığı çalışma örnek alınmıştır (33). Çalışmamızda yapılan 10-20-32 kHz ABR eşik ölçümlerinin bazal değerlendirilmesinden gruplar arasında istatistiksel bir farklılık izlenmemiştir. Bu da bize grupların homojen dağıldığını göstermektedir.

Akustik travma ve uygulama yöntemleri yapılan klinik araştırmalarda farklılık göstermektedir. Beyaz gürültü, dar band gürültü, saf ses, oktav band gürültü, band pass gürültü literatürde bulunan değişik akustik travma modelleridir (49-52). Uygulama direkt kulak kanalına veya serbest alanda uygulanabilir. Kulak kanalı içine direk yerleştirilen insert kulaklık yardımıyla verilen gürültü daha kısa sürede travma oluşturmakla beraber travma süresinde uygulanan anestezinin komplikasyonları en önemli sorundur. Bunun yanında diğer kulak etkilenmeyeceği için aynı hayvanın kontrol grubu olarak kullanılmasını sağlayabilir. Serbest alanda uygulanan gürültü akustik travma oluşturabilse de; travma oluşturmak için gerekli zamanın uzunluğu ve hayvanlarda oluşturduğu ek stres, kulaklar arasında fark olabilmesi, denek hayvanlarının kontrolsüz gürültüye maruz kalması ve her iki kulağa birden gürültü verilmesi gibi dezavantajları vardır. Bütün gruplarda akustik travma sonrası yapılan ölçümlerde AT alan gruplar (serum fizyolojik, steroid, ACTH) ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ve yöntemde tariflenen akustik travmanın etkin olduğunu göstermektedir. Aynı ölçümlerde gruplar arasında herhangi bir anlamlılık söz konusu değildir.

Bu sonuçlar ile yöntemde belirtilen akustik travma modelinin etkin olduğunu ve bütün hayvanların benzer olarak etkilendiklerini göstermektedir.

Akustik travma uygulanmış ve serum fizyolojik verilmiş grupta akustik travma sonrası ilk 7 günde ABR eşiklerinde kısmi bir düzelme izlenmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sistemik steroidlerin akustik travmaya göre koruyucu olduğu bizim yaptığımız çalışmada da sınanmıştır. Serum fizyolojiğe göre bütün frekans gruplarında akustik travma sonrası belirgin bir iyileşme sağlanmış olup bazal ölçümler seviyesine gerileme sağlanamamıştır. Bu bulgu mevcut literatür ile uyumluluk göstermektedir. Bununla benzer sonuçlar ACTH içinde geçerli olarak bulunmuştur. Bütün frekans gruplarında akustik travma sonrası belirgin bir iyileşme sağlanmış olup bazal ölçümler seviyesine gerileme sağlanamamıştır. Steroidle yapılan karşılaştırmalarda ACTH grubunun eşiklerinde biraz daha fazla düzelme olduğu izlenirken herhangi bir frekansta istatistiksel anlamlılık fark izlenmemiştir.

ACTH analogları glukokortikoid salınımının yanında aldosteron salınımını da uyarmaktadır. Bu etki güncel literatür verileri ışığında anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Song ve ark. yaptıkları bir hayvan deneyinde akustik travma sonrası sıçanlarda serum aldosteron seviyesinde belirgin düşüş izlenmiştir (53). Presbiakuzisi olan hastalarda Tadros ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada serum aldosteron seviyesinin düşük olduğu gösterilmiş ve aldosteronun presbiakuziye karşı koruyucu etkisinin olabileceği önerilmiştir (54). Halonen ve ark. uzun süreli aldosteron tedavisi presbiakuziye karşı koruyucu etkisi olduğunu bildirmiştir (55). Bizim çalışmamızda ACTH verilen gruptaki sonuçların steroid verilen gruba kıyasla benzer ve daha kısmen daha iyi olması bu literatür ile de ilişkilendirilebilir.

ACTH'nin antiinflamatuvar etkinliği güncel literatürde sadece steroid salınımını arttırmasına bağlanmamaktadır. ACTH'nin bir proopiomelanokortin hormon olması nedeniyle melanocortin reseptörlerini uyararak (MC₃) inflamatuvar hücrelerdeki yanıtı düzenlemekte olduğu bildirilmiştir (29). Bu özellik steroidlerin etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar sürecin düzenlenmesinde katkıda bulunmaktadır. Bizim deneyimizde mevcut literatür ile uyumlu olarak ACTH uygulanan grupta ilaç aktivitesinin daha iyi olduğu belirlenmiştir.

20 ve 32 kHz de latans değerleri karşılaştırıldığında 7. gün ve 21 gün ölçümlerinde

gruplar arasında farklılık izlenmiştir. 7. gün steroid grubuna ait ölçümlerde latans süresi uzamış olup diğer gruplarda grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel farklılık izlenmemiştir. Steroidin, latans değerleri üzerinde koruyucu etkisi olmayabileceği tarafımızca yorumlanmıştır.

Bir hastalık hakkında birden fazla tedavi seçeneği bulunabilir. Klinisyenler tarafından hastanın ve hastalığın durumu, ortam koşulları, ilaçların yan etkileri ve maliyetleri göz önüne alınarak tedavi süreci planlanmaktadır. Akustik travmada bizim tedavi seçeneği olarak uyguladığımız ilaçlar olan, steroid ve ACTH analogu da benzer yan etki profili göstermektedir. Bu yan etkiler steroideojenik yan etkiler olup; gastrointestinal intolerans (ishal, kusma, mide ağrısı, vb), yüksek tansiyon, cushingoid yüz görünümü, osteoporoz, santral sinir sisteminde değişiklik (ruh hali değişiklikleri, uykusuzluk, vb) olarak özetlenebilir. Ayrıca steroidlerin kullanımı preparatlara göre değişiklik gösterse de oral, intramuskuler, intravenöz olarak değişiklik gösterebilmektedir. Sentetik ACTH preparatları ülkemizde onaylı olarak sadece intramuskuler uygulanan çeşidi bulunmakta olup yurtdışında intravenöz uygulanan formu da ticari onaylı olarak satışa sunulmuştur. Tedavi belirlenmesinde bir diğer önemli faktör ise tedavi maliyetidir. Steroidler günümüzde oldukça ucuz ve kolay ulaşılabilir ilaçlar, saklanması ve taşınması için ek önlemlere gerek duyulmaz. Sentetik ACTH tedavisi steroidlere göre daha yüksek maliyetlidir. Ayrıca sentetik ACTH analogları 2-8 °C arasında saklanmalı ve soğuk zincir şartlarında taşınmalıdır. Bu nedenle tedavi planlanırken diğer faktörlerde göz önünde bulundurulduğu zaman akustik travmada steroid tedavisinin daha avantajlı olabileceği düşüncesi öne çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda sentetik ACTH analoglarının en az steroidler kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu konu hakkında daha büyük sayılarda yapılacak kontrollü deneyler ile daha doğru hipotezler öne sürülebilecek ve ACTH etkinliği daha net ortaya konulabilecektir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Çalışmamızda uyguladığımız akustik travmanın, hayvanlar üzerinde işitme kaybı yaptığı belirlenmiş olup, bu etki bütün gruptaki hayvanlarda homojen olarak bulunmuştur.

2- Çalışmamızda uygulanan tedavi metotlarından olan steroid (deksametazon) ve sentetik ACTH analogu (tetrakosaktid) akustik travma sonrası ABR eşiklerinde serum fizyolojiğe göre belirgin düzelme sağlamış olup, yapılan istatistiksel değerlendirmeler ile de anlamlı farklılık bulunmuştur.

3- Bu sonuçlar, ACTH analogunun ve steroid tedavisinin gürültüye bağlı işitme kayıplarında ratlarda tedavi edici etkisinin olabileceğini göstermektedir.

4- ACTH analogu; potansiyel yan etkileri ve tedavi maliyetinin yüksek olması göz önünde bulundurularak gürültüye bağlı işitme kaybında steroide alternatif bir ilaç olarak kullanılabilir.

5- ACTH analoglarının insanlarda gürültüye bağlı ortaya çıkan işitme kayıplarında etkilerinin belirlenmesi ve tedavi alternatifi olarak kullanıma girebilmesi için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Belgin E. İşitme Sisteminde Akustik Prensipler. Temel Odyoloji (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitabevi.19-25,2015.
2. Li P, Gao K, Ding D, Salvi R. Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. *Journal of Otology* 2015:118-124.
3. Martini A, Hatzopoulos S, Rubini R, Di Stefano M, Albertin A, Govoni E. An animal model based on the Sprague Dawley rat for the evaluation of ototoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;884:85-98.
4. Dirckx JJ, Daemers K, Somers T, Offeciers FE, Govaerts PJ. Numerical assessment of TOAE screening results: currently used criteria and their effect on TOAE prevalence figures. *Acta Otolaryngol* 1996;116: 672 – 79.
5. Albuquerque AA, Rossato M, Oliveira JA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:43-9.
6. Heffner HE. and Heffner RS. Hearing ranges of laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007;1: 20-2.
7. Kileny PR, Zwolan TA *Diagnostic Audiology* Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance in ed Cummings *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 6th Ed. Philadelphia Elsevier 2015 p:2051-83
8. Alvarado JC, Fuentes-Santamaría V, Jareño-Flores T, Blanco JL, Juiz JM. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in Wistar rats. *Neurosci Res* 2012;73:302-11.
9. Erbek S İşitsel uyarılmış potansiyellere giriş Temel Odyoloji (Belgin E, ed). Ankara, Güneş Kitabevi.123-134, 2015.
10. Chen TJ. and Chen SS. Generator study of brainstem auditory evoked potentials by a radiofrequency lesion method in rats. *Exp Brain Res* 1991(3): 537- 42
11. Overbeck GW, Church MW. Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hear Res* 1992;59:129-37.
12. Parham K, Sun XM, Kim D. Noninvasive assessment of auditory function in mice: auditory brainstem response and distortion product otoacoustic emissions. *Handbook of Mouse Auditory Research: From Behavior to Molecular Biology* (Willott JP, ed). New York, CRC Press. 37-58,2001.

13. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, et al., The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med* 2005;6: 446-58.
14. Kenar F, Ayçiçek A, Endüstriyel Odyoloji ve Gürültüye bağlı işitme kayıpları. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2015;8:132-36.
15. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Lear PM, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. *J. Assoc. Res. Otolaryngol* 2000;1:243-254.
16. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Flood DG, Reaume AG, Hoffman EK, Scott RW, Wright JS, Putcha GV, Salvi RJ. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Audiol. Neurootol* 1999;4:237-246
17. Le Prell CG, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hear Res* 2007;226:22-43.
18. Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res* 2000;878:163-73.
19. Han MA, Back SA, Kim HL, Park SY, Yeo SW, Park SN Therapeutic Effect of Dexamethasone for Noise-induced Hearing Loss: Systemic Versus Intratympanic Injection in Mice. *Otology Neurotology* 2015;36:755-762.
20. Sataloff RT, Sataloff J. Occupational hearing loss. 3rd ed. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor and Francis 2006.
21. Kemaloğlu Y, Tutar H, Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları ve Akustik Travma. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2013;6:44-54.
22. Mukherjea D, Ghosh S, Bhatta P, Steth S, Tupal S, Borse V, Brozoski T, Sheehan KE, Rybak LP, Ramkumar V. Early investigational drugs for hearing loss. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2015;24:201-17.
23. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji* 11. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş yayınevi, 2005:1079-107
24. Schimer BP, Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (Eds). *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill companies; 1996:1459-85.
25. Chrousos GP, Margioris AN. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists. In: Katzung BG (Ed). *Basics and Clinical Pharmacology*. 8th ed. San Francisco: MacGraw Hill companies; 2001:660-78.
26. Williams GH, Dluhy RG *Disorders of the Adrenal Cortex*. Kasper DL, Jameson JL,

- Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL in ed. Harrison's Principles of Internal Medicine: 16th Edition McGraw-Hill Medical Publishing 2004 p:2127-2147
27. Xing Y, Parker CR, Edwards M, Rainey WE. ACTH is a potent regulator of gene expression in human adrenal cells. *J Mol Endocrinol.* 2010;45(1):59-68.
 28. Cho HY, Kim JH, Kim SW, Shin CS, Park KS, Kim SW, Jang HC, Kim SY Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high-dose short Synacthen test (250 µg) and the low-dose short Synacthen test (1 µg) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2014;81(1):77-84.
 29. Melendez TM ACTH: The forgotten therapy. *Semin Immunol.* 2015;27(3):216-26.
 30. Iyer A, Appleton R. Improving Outcomes in Infantile Spasms: Role of Pharmacotherapy. *Paediatr Drugs.* 2016;18(5):357-66.
 31. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis* 1949;8(2):97-104
 32. Yilmaz I, Yilmazer C, Erkan AN, Aslan SG, Ozluoglu LN. Intratympanic dexamethasone injection effects on transient-evoked otoacoustic emission. *Am J Otolaryngol.* 2005;26(2):113-7
 33. Fetoni AR, Troiani D, Eramo SL, Rolesi R, Paludetti Troiani G. Efficacy of different routes of administration for Coenzyme Q10 formulation in noise-induced hearing loss: systemic versus transtympanic modality. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(4):391-9.
 34. Burden of disease from environmental noise. Quantification of healthy life years lost in Europe World Health Organisation (WHO) 2011, Denmark.
 35. Spöndlin H. Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation. *Acta Otolaryngol.* 1971;71(2):166-76.
 36. Hamernik RP, Turrentine G, Roberto M, Salvi R, Henderson D. Anatomical correlates of impulse noise-induced mechanical damage in the cochlea. *Hear Res.* 1984;13(3):229-47.
 37. Fredelius L, Rask-Andersen H, The role of macrophages in the disposal of degeneration products within the organ of Corti after acoustic overstimulation. *Acta Otolaryngol.* 1990;109:76-82.
 38. Lorito G, Giordano P, Prosser S, Martini A, Hatzopoulos S. Noise-induced hearing loss: a study on the pharmacological protection in the Sprague Dawley rat with N-acetyl-cysteine. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26 :133- 9.
 39. Aksoy F, Dogan R, Yenigun A, Veyseller B, Ozturan O, Ozturk B. Thymoquinone treatment for inner-ear acoustic trauma in rats. *J Laryngol Otol.* 2015;129:38-45

40. Jahani L, Mehrparvar AH, Esmailidehaj M, Rezvani ME, Moghbelolhossein B, Razmjooei Z. The Effect of Atorvastatin on Preventing Noise-Induced Hearing Loss: An Experimental Study. *Int J Occup Environ Med.* 2016;7:15- 21
41. Fetoni AR, Paciello F, Rolesi R, Eramo SL, Mancuso C, Troiani D, et al. Rosmarinic acid up-regulates the noise-activated Nrf2/HO-1 pathway and protects against noise-induced injury in rat cochlea. *Free Radic Biol Med.* 85:269-81, 2015.
42. Uysal SG. Ratlarda akustik travma sonrası intratimpanik retinoik asit uygulamasının elektrofizyolojik etkilerinin araştırılması (Deneysel çalışma). Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları Yüksek Lisans Programı, Ankara,2015.
43. Iwai K, Nakagawa T, Endo T, Matsuoka Y, Kita T, Kim TS, et al. Cochlear protection by local insulin-like growth factor-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope.* 2006;116:529-33.
44. Bao J, Hungerford M, Luxmore R, Ding D, Qiu Z, Lei D, et al. Prophylactic and therapeutic functions of drug combinations against noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2013;304:33-40.
45. Arslan HH, Satar B, Serdar MA, Ozler M, Yilmaz E. Effects of hyperbaric oxygen and dexamethasone on proinflammatory cytokines of rat cochlea in noise-induced hearing loss. *Otol Neurotol.* 2012;33(9):1672-8.
46. Meltser I, Canlon B. Protecting the auditory system with glucocorticoids. *Hear Res.* 2011;281(1-2):47-55.
47. Kalinec F, Webster P, Maricle A, Guerrero D, Chakravarti D.N, Chakravarti B, et al. Glucocorticoid-stimulated transcription independent release of annexin A1 by cochlear Hensen cells. *Br. J. Pharmacol.* 2009;158:1820-1834.
48. Tahera Y, Meltser I, Johansson P, Canlon B, Restraint stress modulates glucocorticoid receptors and nuclear factor kappa B in the cochlea. *Neuroreport* 2006;17:879-882.
49. Cascella V, Giordano P, Hatzopoulos S, et al, A new oral otoprotective agent. Part 1: Electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. *Med Sci Monit* 2012;1:1-8.
50. Kurioka T, Matsunobu T, Niwa K, et al. Activated protein C rescues the cochlea from noise-induced hearing loss. *Brain Res* 2014;583 201-10.
51. Zheng Y, McPherson K, Reid P, et al, The anti-inflammatory selective melanocortin receptor subtype 4 agonist, RO27-3225, fails to prevent acoustic trauma-induced tinnitus in rats. *Eur J Pharmacol* 2015;761: 206-10.
52. Vlajkovic SM, Lin SC, Wong AC, et al, Noise-induced changes in expression levels of

NADPH oxidases in the cochlea. *Hear Res* 2013;304:145-52.

53. Song HM, Lim GC, Lim HW, Kim MJ, Choi SH, Chung JW Changes of Serum Aldosterone Concentration after Noise Exposure in Mice *Korean J Audiol* 2011;15:137-140

54. Tadros SF, Frisina ST, Mapes F, Frisina DR, Frisina RD. Higher serum aldosterone correlates with lower hearing thresholds: a possible protective hormone against presbycusis. *Hear Res.* 2005;209(1-2):10-8.

55. Halonen J, Hinton AS, Frisina RD, Ding B, Zhu X, Walton JP Long-term treatment with aldosterone slows the progression of age-related hearing loss. *Hear Res.* 2016;336:63-71.