





Üzüm Çekirdeği Yağı ve Deksametazonun Akustik Travma Uygulanan Ratların Kokleası Üzerine Etkisi

Effect of Grape Seed Oil and Dexamethasone on Acoustic Trauma in Rats

 Evrim GÖRÜŞ^a,
 Selim S. ERBEK^a,
 Belde ÇULHAOĞLU^a,
 Seyra ERBEK^a

^aKulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

Received: 27.09.2018
 Received in revised form: 02.11.2018
 Accepted: 16.11.2018
 Available online: 28.12.2018

Correspondence:
 Belde ÇULHAOĞLU
 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 culhaoglubelde@gmail.com

Bu çalışma, 38. Türk Ulusal KBB BBC Kongresi
 (26-30 Ekim 2016 Antalya)'nde
 sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Akustik travma sonrası oral üzüm çekirdeği yağı kullanımının, intraperitoneal deksametazon kullanımına karşı bir üstünlüğünün olup olmadığını distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) test yöntemi ile araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya yaş ortalaması 12 ay ve ortalama ağırlıkları 250 g olan Sprague Downey cinsi 24 dişi rat dâhil edilmiştir. Ratların genel anestezi altında otoskopik muayenelerini takiben, DPOAE testleri yapılmıştır. Daha sonra 103 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü serbest alanda 12 saat boyunca uygulanarak, akustik travma oluşturulmuştur. Akustik travma sonrası 24 rat, her grupta sekiz rat olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki ratlara travma sonrası ikinci saatte ve takiben 21 gün boyunca gavaj yolu ile günde bir kez 150 mg/kg/gün üzüm çekirdeği yağı verilmiştir. İkinci gruptaki ratlara intraperitoneal yolla 125 µg/kg/gün deksametazon 14 gün boyunca uygulanmıştır. Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlenmiş, herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır. Akustik travma öncesi ve travma sonrası bir, yedi ve 21. günler olmak üzere toplam dört kez DPOAE ölçümleri tekrarlanmıştır. **Bulgular:** Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında akustik travma öncesi ve birinci günde DPOAE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yedinci ve 21. gün yapılan ölçümlerde üzüm çekirdeği uygulanan grup ve kontrol grubunun değerleri birinci gün yapılan ölçümlere göre anlamlı derecede düşük belirlendi ($p<0,05$). Deksametazon uygulanan grupta ise akustik travma sonrası yapılan ölçümlerde anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Deksametazon uygulanan grupta DPOAE değerleri, yedi ve 21. gün ölçümlerinde üzüm çekirdeği yağı verilen ratlar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). **Sonuç:** Çalışmamızda elde edilen bulgular, üzüm çekirdeği yağının en azından verilen dozda ve sürede, akustik travma sonrası koklear hasar üzerine koruyucu etkisi olmadığını göstermektedir. Deksametazon ise uygulanan bu akustik travma modelinde koruyucu etki göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Akustik travma; üzüm çekirdeği yağı; deksametazon

ABSTRACT Objective: To search whether using grape seed oil orally is more effective than intraperitoneal dexamethasone application after acoustic trauma, by distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) test was aimed. **Material and Methods:** Twenty-four female Sprague-Dawley rats (mean age: 12 months, mean weight: 250 g) were included in this study. Following the otoscopic examinations under the general anesthesia, DPOAE testing of rats was conducted. Then acoustic trauma was created by exposing to the white noise in free field for 12 hours. After acoustic trauma rats were divided to three groups. The first group was given 150 µg/kg grape seed oil by gavage two hours after the trauma, and for following 21 days. The second group was applied 125 µg/kg dexamethasone intraperitoneally for 14 days. The third group was given no medication. The measurements of DPOAEs were performed before acoustic trauma and at the 1st, 7th and 21st days after the trauma. **Results:** No significantly difference among the DPOAE values measured before acoustic trauma and at 1st day was detected among the groups ($p>0.05$). The values of the first and control groups on 7th and 21st days were significantly lower than the values of 1st day ($p<0.05$). No significant change was observed in the dexamethasone group after acoustic trauma ($p>0.05$). DPOAE values of the dexamethasone group measured on 7th and 21st days were found significantly higher than those of the first and control groups ($p<0.05$). **Conclusion:** There was no protective effect of grape seed oil on cochlear damage after acoustic trauma, at least for given doses and duration. On the other hand, we found that dexamethasone has protective effect on acoustic trauma.

Keywords: Acoustic trauma; grape seed oil; dexamethasone

Akustik travma; kısa süreli yüksek şiddette sese maruz kalma sonucu ortaya çıkan geçici veya kalıcı işitme kaybı ile sonuçlanabilen bir durum olup, gelişmiş ülkelerde işitme kayıplarının ana nedenleri arasında yer almaktadır.¹

Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK)nda anatomik hasarın başlıca yeri, korti organının iç ve dış tüylü hücreleri ve nöral sinapslardır. Erken evrelerde en fazla dış tüylü hücreler etkilenmektedir.²⁻⁴ Otoakustik emisyon (OAE), dış tüylü hücrelerin titreşimi sonucunda oluşan uyarıların dış kulak kanalından ölçülmesi prensibine dayalı bir testtir. OAE testi, koklear fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.⁵

Akustik travma veya GBİK tedavisinde amaç, kokleada bozulan mikrodolaşımın ve doku oksijenasyonunun ve buna bağlı gelişen serbest radikal hasarının düzeltilmesine yönelik olmalıdır. Hipoksinin ortadan kaldırılması, ortaya çıkan metabolitlerin uzaklaştırılması ve zarar gören hücrelerin onarımı için gerekli desteğin oluşturulması amaçlanmaktadır.⁶⁻¹⁰ Literatürde, akustik travma tedavisinde kullanılan ajanlara yönelik farklı çalışmalar bulunmaktadır. Glukokortikoidler [prednizon, deksametazon “dexamethasone (DXM)”, metilprednizolon] geleneksel olarak birçok işitme kayıplarının tedavisinde kullanılmaktadır.¹¹ DXM sentetik bir glukokortikoid reseptör agonisti olup, tümör nekrozis faktör alfanın indüklediği apoptozisi inhibe etmektedir. DXM'nin işitme kayıplarında koruyucu ve tedavi edici etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{12,13} Bunun yanı sıra farklı maddelerin; N-asetilsistein, koenzim Q, E vitamini, C vitamini, A vitamini, magnezyum, idebenon, çörek otu yağı gibi antioksidanların akustik travma üzerine etkileri ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur.¹⁴⁻¹⁷

Üzümün (*Vitis vinifera*) tıbbi ve besinsel değeri binlerce yıldır bilinmektedir. Mısırlılar bu meyveyi yaklaşık 6.000 yıldır tüketmektedir ve birçok antik Yunan filozofu üzümün iyileştirici etkisinden bahsetmiştir. Üzüm çekirdeği yağı (ÜÇY), oligomerik proantosiyanidin içeren biyolojik aktif polifenolik flavonoid kombinasyonudur. Güçlü bir antioksidan

olan proantosiyanidinler, doğada yaygın olarak birçok sebze ve meyvede bulunan polifenolik içeriktir. Antioksidan özelliklerinin tedavi edici etkisinin incelendiği çalışmada, ÜÇY içeriği olan resveratrolün, kan-beyin bariyerini geçen bir madde olduğundan, akut ve kronik nörodejeneratif hastalıklardan korumada etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁸

Bugüne kadar yapılan in vivo çalışmalarda ÜÇY'nin herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir.¹⁹

Hayvanlarda akustik travma modelleri üzerinde uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır. Ancak, ÜÇY ile yapılan çalışmalara rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, oral ÜÇY kullanımının koklear tüylü hücrelere olan etkilerinin, intraperitoneal DXM kullanımına karşı bir üstünlüğünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Hayvan Deneyle Yerel Etik Kurul onayı (DA15/44) alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyulmuştur.

DENEY HAYVANLARI

Çalışmamıza; 12 aylık, ortalama 250 g ağırlığında, sağlıklı Spraquey Downey dişi 24 rat dâhil edilmiştir. Ratlar; aynı oda ve eşit koşullarda 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta 20-22°C sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri, arka plan gürültü seviyesinin 50 dB SPL'nin altında olduğu kafeslerin içerisinde barındırılmıştır. Genel anestezi altında tüm ratların otoskopik muayeneleri yapıp, dış kulak yolundaki debris ve buşonlar temizlendikten sonra deneysel işlemler uygulanmıştır. Genel anestezi, ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60 mg/kg intraperitoneal (İP) ve ksilazin HCL (Rompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6 mg/kg İP verilerek sağlanmıştır. Birkaç uygulama hariç genel olarak idame anesteziye ihtiyaç duyulmamıştır.

Akustik travma öncesi tüm ratların distorsiyon ürünü otoakustik emisyon [distortion product otoacoustic emissions (DPOAE)] ölçümleri yapılmıştır. Emisyon sonuçları aynı deneğin her iki kulağında

birbirinden bağımsız olduğundan, tüm deneklerin her iki kulağına birden otoakustik emisyon testi uygulanmıştır. DPOAE ölçümleri sonucu, sinyal gürültü oranı [signal-to-noise ratio (SNR)] 3 dB SPL'nin üzerinde olan 24 rat çalışmaya dâhil edilmiştir. Deneklere sekizerli gruplar hâlinde 60 dB SPL gürültü izolasyonu sağlanan kabinde, 103 dB SPL şiddetinde beyaz gürültü (white noise) serbest alanda 12 saat boyunca uygulanarak, akustik travma oluşturulmuştur. Gürültü Interacoustics AC 40 model odyometre cihazından Interacoustics AP 70 model yükselticiye, oradan da iki adet hoparlöre aktarılmıştır.

Çalışma sırasında, DXM uygulanan ratlardan biri ve kontrol grubundan bir rat ex olmuştur. Çalışma sonrası tüm ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edilmiştir.

1. Grup (Üzüm Çekirdeği Yağı Grubu): Sekiz deney hayvanının her birine gürültü maruziyeti sonrası ikinci saatte ve takiben 21 gün boyunca gavaj yolu ile günde bir kez 150 mg/kg/gün ÜÇY verilmiştir. Akustik travma öncesi ve sonrası bir, yedi ve 21. günler olmak üzere toplam dört kez DPOAE ölçümleri tekrarlanmıştır.

2. Grup (Deksametazon Grubu): Yedi deney hayvanının her birine akustik travma sonrası ikinci saatte ve takiben 14 gün boyunca 125 µg/kg/gün dozda İP yolla günde bir kez DXM uygulanmıştır. Akustik travma öncesi ve sonrası bir, yedi ve 21. günler olmak üzere toplam dört kez DPOAE ölçümleri tekrarlanmıştır.

3. Grup (Kontrol Grubu): Yedi deney hayvanının hiçbirine herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır. Doğal yolla beslenmeleri sağlanmıştır.

DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYON TESTİ

Anestezi verildikten sonra, vücut sıcaklıklarının korunması için ratlar test bekleme süresince ısıtıcı altında korunmuşlardır. Akustik travma öncesi ve travma sonrası bir, yedi ve 21. günler olmak üzere toplam dört kez DPOAE ölçümleri tekrarlanmıştır. Testler Madsen Capella 2 (GN Otometrics, Danimarka) OAE ölçüm cihazı kullanılarak yapılmıştır. Prob olarak yenidoğan probu kullanılmıştır. Tüm grupların DPOAE ölçümleri eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir. Ratın kafası yere yatay pozisyona

getirildikten sonra, ölçüm yapılacak kulağın dış kulak kanalına prob iyice yerleştirilmiştir. Cihazdaki prob göstergesi ve uyaran dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlanmıştır. Ölçüm parametreleri f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1,22 olacak şekilde tutuldu. L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1=65 dB SPL, L2=55 dB SPL) düzeyinde tutulmuştur. DPOAE'ler 2f1-f2 frekansında ölçülmüştür. DPOAE ölçümleri sonucu, 2.002, 4.004, 6.064, 7.998 ve 9.854 Hz frekanslarında oluşan SNR kaydedilmiştir. Elde edilen SNR'lerden her bir rat için iki kulaktaki toplam 10 değer ortalama alınarak bir değer saptanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

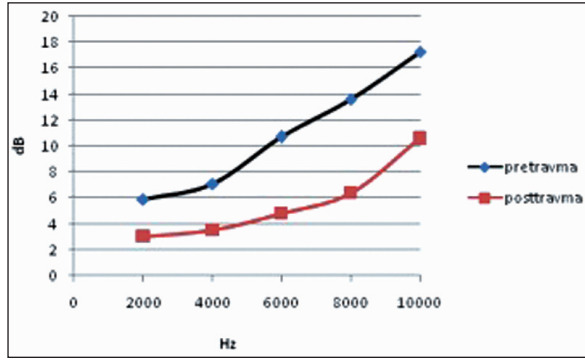
İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 20.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişken sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Sayısal verilerin ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması "Student t-testi" ile grupların kendi içinde karşılaştırılması "Paired t-test" ile yapıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

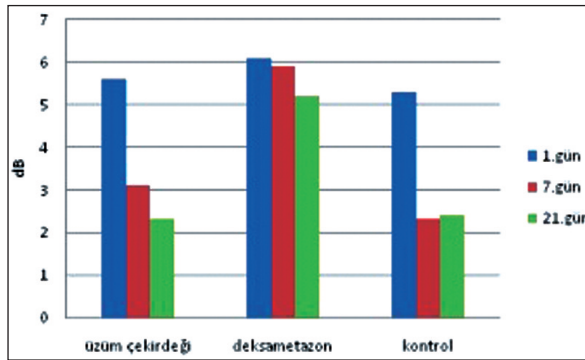
DXM uygulanan grupta ve kontrol grubunda birer rat çalışma sırasında ex oldu. Bu nedenle üzüm çekirdeği uygulanan grupta 8 (16 kulak), DXM uygulananlarda 7 (14 kulak) ve kontrol grubunda 7 (14 kulak) ratın ölçümleri değerlendirmeye alındı.

Ratlarda akustik travma öncesi ve sonrası DPOAE eşikleri (dB) Şekil 1'de görülmektedir. Akustik travma sonrası bütün frekanslarda DPOAE eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlandı (p<0,05). Grupların akustik travması sonrası bir, yedi ve 21. günde ölçülen DPOAE değerleri Şekil 2'de görülmektedir.

Üzüm çekirdeği uygulanan grup kendi içinde değerlendirildiğinde, akustik travma sonrası yedi ve 21. günlerde yapılan ölçümlerde birinci güne göre DPOAE değerlerinde anlamlı düşüş izlendi (p<0,05).



ŞEKİL 1: Ratların akustik travma öncesi ve sonrası distorsiyon ürünü otoakustik emisyon değerleri.



ŞEKİL 2: Ratların gruplara göre travma sonrası distorsiyon ürünü otoakustik emisyon değerleri.

DXM uygulanan ratlarda, akustik travma sonrası yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$).

Kontrol grubunda, akustik travma sonrası yapılan ölçümlerde üzüm çekirdeğine benzer şekilde birinci güne göre yedinci ve 21. günlerde DPOAE değerlerinde anlamlı düşüş saptandı.

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise birinci günde DPOAE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken ($p>0,05$), yedi ve 21. gün yapılan ölçümlerde üzüm çekirdeği uygulanan grup ve kontrol grubunun değerleri DXM uygulanan gruba göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$). Ancak, üzüm çekirdeği uygulanan ratlar ve kontrol grubu arasında yedi ve 21. günlerde yapılan ölçümler arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

GBİK, yaygın olduğu kadar profilaksi ve tedavisi zor bir sağlık sorunudur. Bu nedenle çalışmamızda,

akustik travma modelinde ÜÇY'nin etkisi DXM ile karşılaştırılmıştır. ÜÇY uygulanan grupta koklear hasar üzerine iyileştirici ve hasarı sınırlayıcı bir etki sağlanamaz iken, DXM'nin koklear hasarı sınırlayıcı bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

GBİK, birçok moleküler yolak apoptotik hücre ölümüne sebep olmaktadır. GBİK, aminoglikozid antibiyotikler, kemoteropötikler, diğer çevresel faktörler ve yaşlanmada izlenen benzer moleküler yollara dair kanıtlar artmaktadır. Bu faktörlerin hepsi de serbest radikaller ile ilişkili bulunmuştur. Alternatif tedavi yaklaşımları ve stratejileri akustik travma tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi yöntemindeki amaç, işitme kaybının ve tüylü hücrelerin ölümünün engellenmesidir. Hücre ölümü sürecinde mücadele edilebilecek yolların çeşitliliği göz önüne alındığında çok fazla tedavi hedefi olduğu açıktır. Klinik açıdan bakıldığında en etkili strateji olarak moleküler süreci başlatan olaylar hedeflenebilmektedir. Böylece hücrenin normal fizyolojik durumu nispeten korunmuş olmaktadır.²⁰⁻²³

Bagchi ve ark., in vivo koşullarda ÜÇY, C vitamini ve E vitamininin serbest oksijen radikallerine karşı süpürücü etkisini araştırdıkları çalışmada; ÜÇY'nin C vitamini ve E vitaminine göre çok daha güçlü serbest oksijen radikali süpürücü özelliğe sahip olduğunu göstermişlerdir.²⁴ ÜÇY; insan göğüs, akciğer ve mide adenokarsinoma hücreleri üzerinde anlamlı sitotoksik etki gösterirken, normal mide mukoza hücreleri ve makrofaj J774A.1 hücrelerinin üremesi ve canlılıklarını sürdürmelerini artırdığı gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, ÜÇY'nin ilaç ve kimyasal kaynaklı toksisiteye karşı multiorgan koruma sağlayabileceği bildirilmiştir.²⁵ Devi ve ark., ratlarda ÜÇY'nin serbest radikallere bağlı beyin hasarını azaltma ve yavaşlatmada, beyinle ilgili hastalıkları minimize etmede önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.²⁶ Saada ve ark., ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, ÜÇY'nin ışınlama ile uyarılmış oksidatif hasar ve metabolik bozukluklara karşı koruyucu etkisinin olduğunu savunmuşlardır.²⁷ ÜÇY'nin yüksek biyoyararlanımı olduğu, birden fazla hedef organın ilaç, kimyasal kaynaklı toksisiteden korumak için potansiyel terapötik bir araç olabileceği bildirilmiştir.²⁸ Yukarıdaki çalışma-

larda güçlü antioksidan etkisi olan ÜÇY'nin farklı hastalıklarda olumlu sonuçları gösterilmiştir. GBİK antioksidan kullanımı ve çalışmamızda ÜÇY'nin akustik travma sonucu iç kulakta meydana gelen oksidatif hasara karşı olumlu sonuçlar verebileceğini düşündürmüştür. Ancak, çalışmamızda, ÜÇY'nin akustik travma sonrası koklear hasar üzerine koruyucu etkisi gösterilememiştir. Koklear hasar veya iç kulak hastalıkları üzerine ÜÇY kullanımına ilişkin bir çalışmaya rastlanmadığından, doz ayarlaması yapılırken farklı hastalıklarda kullanılmış ÜÇY dozları değerlendirilerek, 150 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Ancak, ilaçların farklı hastalıklarda farklı dozlarda etkili olabileceği göz önüne alındığında, uyguladığımız ÜÇY dozu eksik veya fazla gelmiş olabilmektedir. Daha yüksek dozda uygulanacak ÜÇY ile koklear hasar üzerine koruyucu etki artırılabilir gibi, Erdem ve ark. çalışmalarında belirttikleri gibi yüksek doz antioksidanın ters etki ile ototoksisiteyi artırıcı etki de gösterebilmektedir. Bu etkinin doza bağımlı olarak değişiklik gösterip göstermeyeceği ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Glukokortikoidler geleneksel olarak birçok işitme hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Glukokortikoidlerin etkinliğinin yanında, ciddi yan etkileri iç kulak disfonksiyonlarında uzun süreli kullanıma engel olmaktadır.¹¹ Ayrıca, sistemik steroid uygulamalarında mide mukoza hasarı, kan şekeri yükselmesi ve enfeksiyon riskini içeren yan etkiler oluşabilmektedir.²⁹

Bas ve ark., akustik travma sonrası DXM, antioksidan özelliği olan melatonin ve immünoşüpresan takrolimusun işitme üzerine etkilerini DPOAE ve ABR ile karşılaştırdıkları çalışmada, melatonin ve takrolimusun GBİK'de koruyucu özelliklere sahip olduğunu, ancak DXM'nin böyle bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.³⁰

Klinikte koklear hasar üzerine en çok tercih edilen ve olumlu etkileri bilinen ilaç DXM olduğundan, karşılaştırmalı çalışmamızda, ÜÇY'nin etkisini değerlendirmek üzere DXM tercih edilmiştir. DXM uygulanan grupta, akustik travma sonrası öl-

çümlerde iyileşme olmamıştır, ancak SNR değerleri ÜÇY uygulanan gruba göre daha iyi saptanmıştır. Buna göre, oluşturduğumuz akustik travma modelinde DXM'nin koklear dış tüy hücrelerinde oluşan hasarı kısmen azaltıcı etkisi olduğu söylenebilmektedir. DXM ile yapılan araştırmalarda, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan daha olumlu sonuçlar alındığı görülmektedir. Bu da bize, uyguladığımız akustik travma modelinde sürenin çok daha uzun tutulması sonucu, geri dönüşümsüz bir koklear hasar oluşturduğumuzu düşündürmektedir.

Bu çalışma kısıtlılıkları ve üstünlükleri açısından değerlendirildiğinde, çalışmanın ÜÇY'nin akustik travma etkisi üzerine yapılan ilk araştırma olması nedeni ile anlamlıdır, ancak beklenenin aksine ÜÇY'nin ratlarda oluşturulan akustik travmada tedavi edici etkisi gösterilememiştir. Bulgularımız çalışmanın kısıtlılıkları ile ilişkili olabilmektedir, en önemli kısıtlılık akustik travma süresinin kokleada kalıcı hasar oluşturmuş olabileceğidir. Bir diğer kısıtlılık; her ne kadar literatürde daha önce yapılan çalışmalar göz önüne alınarak belirlense de DXM ve ÜÇY dozlarının, tedavi edici etkiye ulaşacak düzeyde olmayabileceğidir. Son olarak, ratların sayısal azlığı istatistiksel değerlendirmeleri etkilemiş olabilmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada, gürültü maruziyeti sonrası DXM uygulamasının, koklear hasarın ilerlemesini en azından sınırlandırdığı gösterilmiştir. Diğer taraftan, beklenenin aksine, ÜÇY uygulanan ratlarda SNR değerlerindeki akustik travma sonrası bozulma izlenmiştir. Literatür incelendiğinde, ÜÇY pek çok çalışmada güçlü serbest radikal süpürücü etkisi kanıtlanmış bir antioksidan ajandır. Çalışmamızda bu etkinliğin saptanmaması çalışma koşulları ve yöntemi ile ilişkili olabilmektedir. ÜÇY'nin koruyucu etkisinin ortaya konabilmesi için, doz ve süre ayarlaması ile ilgili detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ahn JH, Kang HH, Kim YJ, Chung JW. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;335(2):485-90.
2. Brenda LLM, Glen KM. Noise-induced hearing loss. In: Cummings CW, ed. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p.2906-25.
3. Daniel E. Noise and hearing loss: a review. *J Sch Health* 2007;77(5):225-31.
4. Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW. Mechanisms of hair cell death and protection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(6):343-8.
5. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990;11(2):82-92.
6. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med* 2007;42(9):1454-63.
7. Fetoni AR, Ferraresi A, Greca CL, Rizzo D, Sergi B, Tringali G, et al. Antioxidant protection against acoustic trauma by coadministration of idebenone and vitamin E. *Neuroreport* 2008;19(3):277-81.
8. Choi CH, Chen K, Vasquez-Weldon A, Jackson RL, Floyd RA, Kopke RD. Effectiveness of 4-hydroxy phenyl N-tert-butyl nitron (4-OHPBN) alone and in combination with other antioxidant drugs in the treatment of acute acoustic trauma in chinchilla. *Free Radic Biol Med* 2008;44(9):1772-84.
9. Coleman JK, Quirk WS, Dengerink HA, Wright JW. Pentoxifylline increases cochlear blood flow while decreasing blood pressure in guinea pigs. *Hear Res* 1990;47(1-2):169-74.
10. Cakir BO, Ercan I, Civelek S, Körpınar S, Toklu AS, Gedik O, et al. Negative effect of immediate hyperbaric oxygen therapy in acute acoustic trauma. *Otol Neurotol* 2006;27(4):478-83.
11. Nadel DM. The use of systemic steroids in otolaryngology. *Ear Nose Throat J* 1996;75(8):502-5.
12. 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. *Otol Neurotol* 2015;36(5):755-62.
13. Chen L, Dean C, Gandolfi M, Nahm E, Mattiace L, Kim AH. Dexamethasone's effect in the retrocochlear auditory centers of a noise-induced hearing loss mouse model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151(4):667-74.
14. 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.
15. 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.
16. Hirose Y, Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H. Effect of water-soluble coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2008;128(10):1071-6.
17. Culhaoglu B, Erbek SS, Erbek S, Hizal E. Protective effect of Nigella Sativa oil on acoustic trauma induced hearing loss in rats. *Audiol Res* 2017;7(2):181.
18. Brown L, Kroon PA, Das DK, Das S, Tosaki A, Chan V, et al. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(9):1513-23.
19. Özkan G, Ulusoy Ş, Örem A. [The effect of grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) on urinary sodium excretion]. *J Clin Anal Med* 2014;6:469-71.
20. Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. The role of acidic fibroblast growth factor in recovery of acoustic trauma. *Neuroreport* 2001;12(15):3299-302.
21. Shoji F, Miller AL, Mitchell A, Yamasoba T, Altschuler RA, Miller JM. Differential protective effects of neurotrophins in the attenuation of noise-induced hair cell loss. *Hear Res* 2000;146(1-2):134-42.
22. Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T, et al. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res* 2004;196(1-2):58-68.
23. Corbacella E, Lanzoni I, Ding D, Previati M, Salvi R. Minocycline attenuates gentamicin induced hair cell loss in neonatal cochlear cultures. *Hear Res* 2004;197(1-2):11-8.
24. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Tran MX, Stohs SJ. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;95(2):179-89.
25. Bagchi D, Ray SD, Patel D, Bagchi M. Protection against drug- and chemical-induced multiorgan toxicity by a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27(1):3-15.
26. Devi A, Jolitha AB, Ishii N. Grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) and antioxidant defense in the brain of adult rats. *Med Sci Monit* 2006;12(4):BR124-9.
27. Saada HN, Said UZ, Meki NH, Abd El Azime AS. Grape seed extract vitis vinifera protects against radiation-induced oxidative damage and metabolic disorders in rats. *Phytother Res* 2009;23(3):434-8.
28. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Ray SD, Sen CK, Preuss HG. Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds. *Ann N Y Acad Sci* 2002;957:260-70.
29. Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T, et al. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res* 2004;196(1-2):58-68.
30. Bas E, Martinez-Soriano F, Láinez JM, Marco J. An experimental comparative study of dexamethasone, melatonin and tacrolimus in noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2009;129(4):385-9.